

Aktuelle Kardiologie

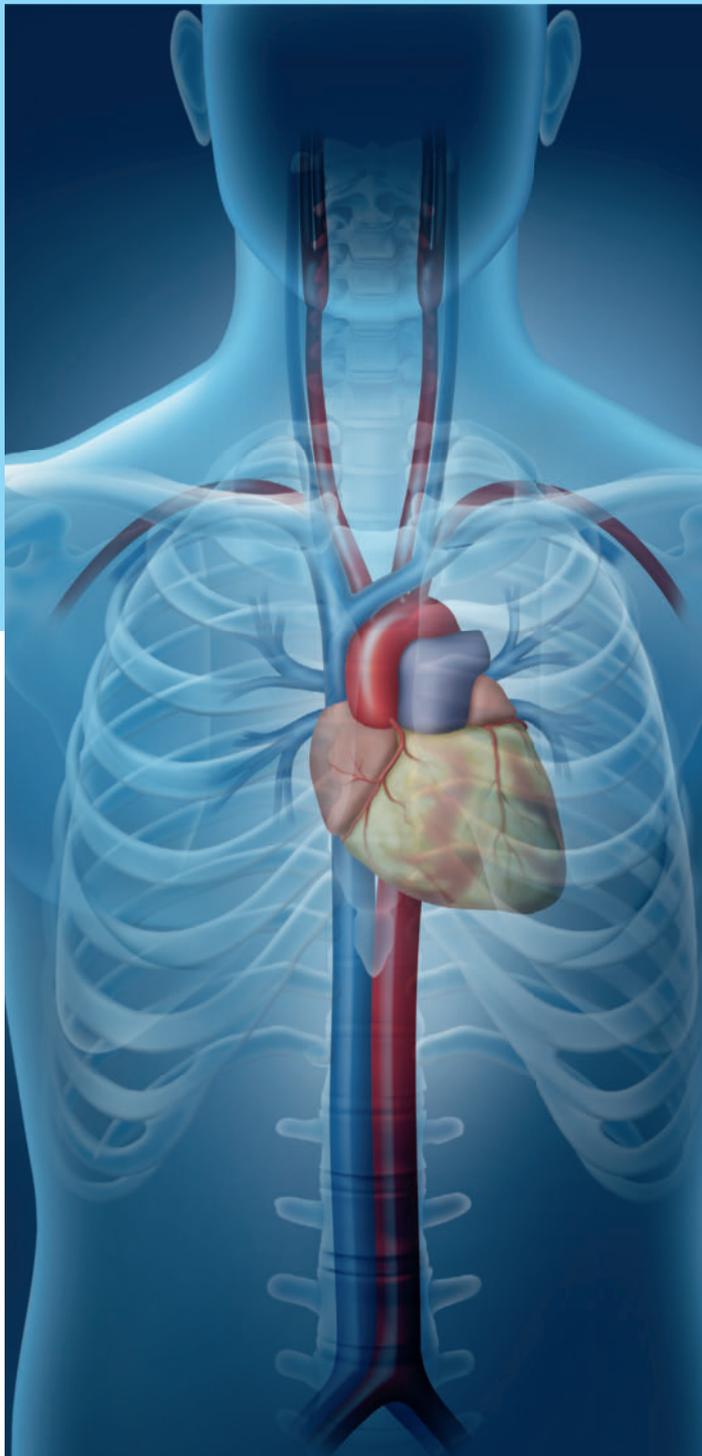
6

Dezember 2023
Seite 411–498
12. Jahrgang

Offizielles Organ des
Bundesverbandes
Niedergelassener
Kardiologen e. V. (BNK)
und der
Arbeitsgemeinschaft
Leitende Kardiologische
Krankenhausärzte e. V.
(ALKK)



In Kooperation mit der
Deutschen Gesellschaft
für Kardiologie – Herz-
und Kreislaufforschung
e. V. (DGK)



Schwerpunkt

AI in der Kardiologie

*Schwerpunktherausgeber:
Prof. Benjamin Meder
Prof. Thomas Klingenhöben*

- AI als Partner von Arzt und Patient
- ChatGPT in der Medizin
- AI-unterstützte Diagnosefindung und Risikoprädiktion
- AI in der Medikamentenentwicklung
- AI und kardiale Bildgebung
- Telemedizin
- Rhythmusdiagnostik mittels Wearables
- Ausbildungskonzepte im Feld Digitalisierung und AI in der Kardiologie

Aktuelle Kardiologie

Herausgeber

Malte Kelm, Düsseldorf
Stefan Perings, Düsseldorf

Mitherausgeber

Johannes Dahm, Göttingen
Thomas Klingenheben, Bonn
Matthias Pauschinger, Nürnberg
Christian Perings, Lünen

BNK Mitteilungen

Heribert Brück, Erkelenz
Thorsten Ebermann, München
Norbert Smetak, Kirchheim

ALKK Mitteilungen

Bernd-Dieter Gonska, Karlsruhe

Wissenschaftlicher Beirat

Felix Berger, Berlin
Lutz Büllsfeld, Bonn
Nico Dragano, Düsseldorf
Lars Eckardt, Münster
Norbert Frey, Heidelberg
Meinrad Paul Gawaz, Tübingen
Markus Haass, Mannheim
Martin Halle, München
Karl Graf La Rosée, Bonn
Artur Lichtenberg, Düsseldorf
Martin Middeke, München
Tienush Rassaf, Essen
Volker Schächinger, Fulda
Christoph Stellbrink, Bielefeld
Wolfgang von Scheidt, Augsburg

Organschaften



BNK
Bundesverband
Niedergelassener Kardiologen e. V.
www.bnk.de



ALKK
Arbeitsgemeinschaft Leitende
Kardiologische Krankenhausärzte e. V.
www.alkk.de

In Kooperation mit



DGK
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)
www.dgk.org

Anschrift der Herausgeber

Prof. Dr. Malte Kelm
Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Kardiologie, Pneumologie
und Angiologie
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

PD Dr. Stefan Perings
MVZ Cardio Centrum Düsseldorf GmbH
Königsallee 61
40215 Düsseldorf

Verlag

Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20
70451 Stuttgart

www.thieme-connect.de/products
www.thieme.de/fz/aktkardio
E-Mail: Aktuelle.Kardiologie@thieme.de



Thomas
Klingenheben



Benjamin Meder

Liebe Leserinnen und Leser,

mit der vorliegenden Schwerpunktausgabe halten Sie ein Themenheft in Händen, welches mit der Anwendung von Künstlicher Intelligenz (KI) in der kardiovaskulären Medizin ein „hot topic“ bearbeitet. Die KI kann inzwischen auf der Basis riesiger Datenmengen Computer so „trainieren“, dass diese in der Lage sind, Vorhersagen zu treffen oder Entscheidungen zu fällen. Im gleichen Maße, wie aktuell diese Entwicklung voranschreitet, stellen Datensicherheit und Prävention von Missbrauch noch zu lösende Voraussetzungen dar.

Im vorliegenden Heft werden aktuelle Anwendungsmöglichkeiten sowie Perspektiven von KI in der Kardiologie kritisch beleuchtet. Die bisher bereits existierenden bzw. in Entwicklung befindlichen KI-Anwendungen in der Kardiologie werden schön in der Übersicht von Radke et al. zusammengefasst (S. 433). Insbesondere im Bereich der Bildgebung sind gut etablierte Algorithmen in der klinischen Routine in Gebrauch.

Am Beispiel der Herzinsuffizienz legen Steiner et al. (S. 439) das Potenzial von KI dar, einerseits die Effizienz und Produktivität ärztlichen Handelns zu steigern und andererseits Patienten im Umgang mit ihrer Erkrankung zuverlässig zu unterstützen.

Die beim hochaktuellen Thema Automatisierte Texterstellung mittels Chat GPT allgemein in der Gesellschaft geführte Diskussion um Nutzen und Risiken von KI machen auch vor deren Anwendung im Gesundheitswesen nicht Halt. Die generative KI hat das Ziel, die Patienten-Arzt-Kommunikation direkt zu optimieren, wie Amr et al. (S. 444) schreiben. So können Vorbehandlungs-Konsultationen wie auch Aufklärungsgespräche optimiert werden. Dennoch können Informationsquellen und damit die Generierung von Antworten fehlerbehaftet sein, sodass hier noch Verbesserungsbedarf besteht. Dennoch ist absehbar, dass generative KI in Zukunft medizinische Konsultationen ergänzen wird.

In der translationalen Forschung von der Molekularbiologie bis hin zur konkreten Entwicklung neuer Pharmaka hält die KI ebenfalls Einzug. In ihrem spannenden Beitrag skizzieren Glaser und Co-Autoren exemplarisch den Einsatz von KI für die Entwicklung niedermolekularer Medikamente und Biologika sowie bei der Risikostratifikation beispielsweise hinsichtlich der Kardiotoxizität neuer Medikamente (S. 450).

Zweifellos stellt die kardiale Bildgebung ein Paradebeispiel für die Anwendung von KI dar, denn automatisierte Algorithmen haben längst Eingang in Echokardiografie, MRT, und CT gehalten, wie die Autorengruppe um S. Engelhardt und E. Nagel aus Heidelberg und Frankfurt am Main darlegen (S. 459). Als Beispiele seien hier nur Volumenanalyse oder Speckle Tracking in der Echokardiografie sowie automatisierte Bestimmung der koronaren Kalklast und Risikostratifizierung oder die CT-FFR zur hämodynamischen Beurteilung von Koronarläsionen bei der kardialen CT genannt.

Eine ebenfalls bereits etablierte Anwendung von KI stellt zudem die automatisierte EKG-Diagnostik durch sogenannte „Wearables“ – tragbare Devices zur Herzrhythmus-Diagnostik – dar. Frau Kollegin H. Hillmann und Co-Autoren beschreiben den aktuellen Stand der Anwendung von Wearables, welche gerade in den letzten wenigen Jahren durch deutliche Qualitätsverbesserung von mit Smartwatches aufgezeichneten EKGs eine weite Verbreitung erfahren hat. Dabei wird betont, dass bei jeglicher automatisierter EKG-Diagnostik die endgültige Klassifizierung durch ärztliche Vidierung erfolgen muss (S. 467).

Es ist mehr als naheliegend, dass KI in telemedizinische Anwendungen einhergehen und diese verbessern wird. C. Römmelt und die Arbeitsgruppe von F. Köhler betonen, dass die politisch geforderte flächendeckende Anwendung von Telemedizin beispielsweise in der Herzinsuffizienz eine so große Menge an Daten generiert, dass diese ohne KI gar nicht vernünftig gemanagt werden können. Als hochinteressanter neuer Risikomarker wird in diesem Kontext

die automatisierte Stimmanalyse hinsichtlich der Erkennung einer drohenden kardialen Dekompensation vorgestellt (S. 475).

Für die Young Cardiologists in der DGK benennen V. Johnson und P. Breitbart den aktuellen Mangel an Lehr- und Fortbildungskonzepten zur Anwendung von KI in der klinischen Medizin (S. 482). Eine strukturierte Aus- und Weiterbildung in diesem sich rasant entwickelnden Feld und die Vermittlung digitaler Kompetenzen als ein „Tool“ ärztlichen Handelns stehen erst an ihren Anfängen und müssen dringend flächendeckend etabliert werden, beginnend mit dem Studium.

Zusammenfassend ist das vorliegende Themenheft ein hochaktuelles Nachschlagewerk zum aktuellen Stand der KI in Medizin und Kardiologie.

Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre.

Prof. Benjamin Meder, Heidelberg

Prof. Thomas Klingenhöfen, Bonn

Aktuelle Kardiologie

Dezember 2023 · 12. Jahrgang: Seite 411 – 498

- 413 **Editorial** | Thomas Klingenheben, Benjamin Meder
- 420 **Aktuelles aus der klinischen Forschung** | Hypertrophe Kardiomyopathie: höheres Risiko bei Diagnosestellung im Kindesalter Johannes B. Dahm
- 420 **Aktuelles aus der klinischen Forschung** | Erhöhtes CRP unabhängiger Risikofaktor für Herzinsuffizienz Johannes B. Dahm
- 422 **Aktuelles aus der klinischen Forschung** | Mitralinsuffizienz und TAVI: häufig funktionell bedingt und reversibel? Johannes B. Dahm
- 424 **Aktuelles aus der klinischen Forschung** | Erhöhtes (genetisches) Aortendissektionsrisiko bei bikuspider Aortenklappe? Johannes B. Dahm
- 424 **Aktuelles aus der klinischen Forschung** | FDA-Studie: subkutaner ICD auch im Langzeitverlauf die bessere Alternative? Johannes B. Dahm
- 426 **Aktuelles aus der klinischen Forschung** | HFpEF: prognostische Bedeutung von RV-Umbau und -Funktion Johannes B. Dahm
- 426 **Aktuelles aus der klinischen Forschung** | Späte PVI (> 12 Monate) genauso effektiv wie frühe VHF-Ablationsstrategie Johannes B. Dahm
- 428 **Aktuelles aus der klinischen Forschung** | Herzinsuffizienz und LVEF: Wendepunkt (klinisch) bei LVEF 40–50 %? Johannes B. Dahm
- 428 **Aktuelles aus der klinischen Forschung** | VHF: ...auch autoimmun getriggert? Johannes B. Dahm
- 430 **Aktuelles aus der klinischen Forschung** | Statintoleranz: Primärprävention mit Bempedoinsäure? Johannes B. Dahm
- 430 **Aktuelles aus der klinischen Forschung** | Hauptstammstenose in SWEDEHEART (n = 11 137): CABG nicht nur bei Diabetes besser? Johannes B. Dahm
- 431 **Aktuelles aus der klinischen Forschung** | Vasovagale Synkope: verkürzter Kipptisch (mit/ohne Nitro-Gabe) genauso aussagekräftig Johannes B. Dahm

Schwerpunkt: AI in der Kardiologie

- 433 **Kurzübersicht** | Künstliche Intelligenz in der kardiovaskulären Medizin – Status und Perspektiven Peter Radke
- 439 **Kurzübersicht** | KI als Partner von Arzt und Patient in der Herzinsuffizienzversorgung Bianca Steiner, Bettina Zippel-Schultz, Thomas Maria Helms
- 444 **Kurzübersicht** | Der Aufbruch generativer KI in der Medizin: Empathie durch Emulation Ali Amr, Benjamin Meder
- 450 **Kurzübersicht** | Wird KI neue Medikamente gegen Herzkrankheiten hervorbringen? Manuel Glaser, Julia Ritterhof, Patrick Most, Rebecca C. Wade
- 459 **Kurzübersicht** | Künstliche Intelligenz in der kardialen Bildgebung Sandy Engelhardt, Simon Martin, Carlos Rodrigo Rodríguez Bolanos, Laura Pappas, Sven Koehler, Eike Nagel
- 467 **Kurzübersicht** | Rhythmusdiagnostik mittels Wearables – Einsatz und Nutzen im klinischen Alltag Henrike A. K. Hillmann, Christian Veltmann, David Duncker
- 475 **Kurzübersicht** | Verfahren der künstlichen Intelligenz – eine Perspektive für die kardiovaskuläre Telemedizin? Constantin Römmelt, Meike Hiddemann, Kerstin Köhler, Friedrich Köhler
- 482 **Kurzübersicht** | Ausbildungskonzepte im Feld Digitalisierung und künstlicher Intelligenz in der Kardiologie Victoria Johnson, Philipp Breitbart

Mitteilungen des BNK

487 **Verbandsmitteilungen** | Ein Erfolg! Norbert Smetak

Mitteilungen der ALKK

488 **Verbandsmitteilungen** | Meine sehr geehrten Damen und Herren, liebe Kolleginnen und Kollegen
Christian Perings, Bernd-Dieter Gonska

491 **Industrieinformationen**

496 **Impressum**

Vorschau auf Heft 1/2024

Covergestaltung: © Thieme

Bildnachweis Cover: © Thieme/Martin Hoffmann, Neu-Ulm

Hypertrophe Kardiomyopathie: höheres Risiko bei Diagnosestellung im Kindesalter

Alaiwi SA et al. Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients Diagnosed With Hypertrophic Cardiomyopathy During Childhood: Insights From the SHaRe Registry. *Circulation* 2023; 148: 394–404. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062517

Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM), die bereits im Kindesalter diagnostiziert wurde, haben im Laufe ihres Lebens ein höheres Risiko, eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion (LVSD) einschl. LVSD-Komplikationen zu entwickeln, als Patienten, bei denen die HCM erst im Erwachsenenalter diagnostiziert wird. Neben jüngerem Alter bei Diagnosestellung gehören für die Entwicklung einer LVSD bisher das männliche Geschlecht, eine anfänglich niedrige normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion und das Tragen pathogener Genvarianten von Sarkomerproteinen zu den Risikofaktoren. In der vorliegenden Analyse der SHaRe-Daten wurden das Risiko und die Prognose einer linksventrikulären Dysfunktion in Abhängigkeit vom Diagnosezeitpunkt und phänotypischen Parametern untersucht.

Daten von Patienten der internationalen multizentrischen SHaRe (Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry) wurden in die Analyse eingeschlossen. Eine linksventrikuläre Dysfunktion (LVSD) wurde als linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 50% (Echo) definiert. Die Prognose wurde anhand einer Kombination aus Tod, Herztransplantation und Implantation eines linksventrikulären Unterstützungsgeräts beurteilt. Prädiktoren für die Entwicklung eines LVSD-Vorfalles und die anschließende Prognose mit LVSD wurden mithilfe von Cox-Proportional-Hazards-Modellen bewertet.

Ergebnisse

1010 Patienten mit Diagnose HCM im Kindesalter (< 18 Jahre) wurden mit 6741 Patienten mit Diagnosestellung HCM im Erwachsenenalter verglichen. In der pädiatrischen HCM-Kohorte betrug das Durch-

schnittsalter bei Diagnosestellung 12,7 Jahre (Interquartilbereich 8,0–15,3), 393 (36%) Patienten waren weiblich. 56 (5,5%) Patienten mit im Kindesalter diagnostizierter HCM hatten eine prävalente LVSD, und 92 (9,1%) entwickelten während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,5 Jahren eine LVSD. Die Gesamtprävalenz von LVSD betrug 14,7%, verglichen mit 8,7% bei Patienten mit bei Erwachsenen diagnostizierter HCM. Das mittlere Alter bei LVSD-Inzidenz betrug 32,6 Jahre (Interquartilbereich 21,3–41,6) für die pädiatrische Kohorte und 57,2 Jahre (Interquartilbereich 47,3–66,5) für die Erwachsenenkohorte. Zu den Prädiktoren für die Entwicklung eines LVSD-Ereignisses bei HCM im Kindesalter gehörten ein junges Alter (< 12 Jahre) bei HCM-Diagnosestellung (Hazard Ratio [HR] 1,72 [KI 1,13–2,62]), männliches Geschlecht (HR 3,1 [KI 1,88–5,2]) und das Vorhandensein einer pathogenen Sarkomervariante (HR 2,19 [KI 1,08–4,4]), vorangegangene Septumreduktionstherapie (HR 2,34 [KI 1,42–3,9]) und niedrigere anfängliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion (HR 1,53 [KI 1,38–1,69]). Vierzig Prozent der Patienten mit LVSD und HCM, die im Kindesalter diagnostiziert wurden, erreichten den kombinierten Endpunkt, mit höheren Raten bei weiblichen Teilnehmern (HR, 2,60 [KI, 1,41–4,78]) und Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion < 35% (HR, 3,76 [2,16–6,52]).

FAZIT

Patienten mit im Kindesalter diagnostizierter HCM haben ein deutlich höheres lebenslanges Risiko, an einer linksventrikulären Dysfunktion und deren Folgen zu erkranken. Die LVSD tritt bei im Kindesalter diagnostizierter HCM früher auf als bei im Erwachsenenalter diagnostizierter HCM. Unabhängig vom Alter bei Diagnosestellung von HCM bzw. LVSD ist die Prognose bei LVSD schlecht und erfordert wegen der schwerwiegenden Komplikationen eine sorgfältige Überwachung der HCM-Patienten auf LVSD, insbesondere wenn Kinder mit HCM in die Betreuung von Erwachsenen übergehen.

Prof. Dr. med. Johannes B. Dahm, Göttingen

Erhöhtes CRP unabhängiger Risikofaktor für Herzinsuffizienz

Burger PM et al. C-Reactive Protein and Risk of Incident Heart Failure in Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82: 414–426. doi:10.1016/j.jacc.2023.05.035

Entzündungsmarker, einschließlich Interleukin (IL)-6, Tumornekrosefaktor (TNF)- α und C-reaktives Protein (CRP), sind bei Patienten mit Herzinsuffizienz (HF) erhöht und sind unabhängig von der Ätiologie mit Folgeereignissen verbunden. Entzündungsmarker sind aber auch bei Personen mit asymptomatischer linksventrikulärer systolischer und diastolischer Dysfunktion erhöht, und experimentelle Studien deuten darauf hin, dass IL-6 und TNF- α mit linksventrikulärem Umbau, fetaler Genexpression, Myozytenhypertrophie, und Myozytenapoptose assoziiert sind. Diese Beobachtungen legen die Möglichkeit nahe, dass Entzündungen mit einem erhöhten Risiko für das Entstehen einer Herzinsuffizienz zusammenhängen. In der vorliegenden Studie wurde der Zusammenhang zwischen C-reaktivem Protein (CRP) und Herzinsuffizienz bei Patienten mit bestehender Herz-Kreislauf-Erkrankung untersucht.

Patienten aus der prospektiven UCC-SMART-Kohorte (Utrecht Cardiocular Cohort-Second Manifestations of ARterial Disease) mit nachgewiesener Herz-Kreislauf-Erkrankung, aber ohne vorherrschende Herzinsuffizienz wurden eingeschlossen (n = 8089). Das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz wurde als erster Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz definiert. Der Zusammenhang zwischen dem CRP-Ausgangswert und dem Auftreten einer Herzinsuffizienz in Abhängigkeit der typischen kardiovaskulären Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Myokardinfarkt, Rauchen, Diabetes mellitus, Body-Mass-Index, Blutdruck, Cholesterin und Nierenfunktion wurde mithilfe von Cox-Proportional-Hazards-Modellen analysiert.

Ergebnisse

Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 9,7 Jahren (5,4–14,1 Jahre) wurden 810 Fälle von Herzinsuffizienz beobachtet (Inzidenzrate 1,01/100 Personen-jahre). Ein höherer CRP war unabhängig mit einem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz verbunden: HR pro 1 mg/l: 1,10 (95%-KI: 1,07–1,13) und für das letzte vs. erste CRP-Quartil: 2,22 (95%-KI: 1,76–2,79). Der Zusammenhang war sowohl für Herzinsuffizienz mit reduzierter (HR: 1,09; 95%-KI: 1,04–1,14) als auch erhaltener Ejektionsfraktion (HR: 1,12; 95%-KI: 1,07–1,18) signifikant (p für Differenz = 0,137). Eine Anpassung der Medikamenteneinnahme und zwischenzeitlich erlittenem Myokardinfarkt schwächte den Zusammenhang nicht ab und der Zusammenhang blieb über 15 Jahre nach der CRP-Messung konstant.

FAZIT

Bei Patienten mit nachgewiesener Herz-Kreislauf-Erkrankung ist CRP ein unabhängiger Risikomarker für das Auftreten von Herzinsuffizienz. Diese Daten unterstützen laufende Studienbemühungen, um zu beurteilen, ob entzündungshemmende Wirkstoffe die Folgen der Herzinsuffizienz verringern können denn eine Entzündung kann auf verschiedene Weise zur HF-Entwicklung beitragen. Ein verstärkter Entzündungszustand kann ein Milieu schaffen, das das Risiko einer Herzinsuffizienz erhöht, da viele Herzinsuffizienz-Risikofaktoren mit einer Entzündung verbunden sind.

Prof. Dr. med. Johannes B. Dahm,
Göttingen

Mitralinsuffizienz und TAVI: häufig funktionell bedingt und reversibel?

Doldi PM et al. Impact of mitral regurgitation aetiology on the outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2023; 19: 526–536. doi:10.4244/EIJ-D-22-01062

Eine signifikante Mitralinsuffizienz (MR) wird bei etwa 20% der Patienten mit schwerer Aortenstenose (AS) beobachtet, die sich einem Aortenklappenersatz (AVR) oder einem Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVR) unterziehen. Das Vorhandensein einer MR ist bei TAVR-Patienten mit schlimmeren Symptomen, höherem Lungenarterien- und höherer Kurzzeitmortalität verbunden. Eine gleichzeitige mittelschwere/schwere Mitralinsuffizienz (MR) wird bei 17–35% der Patienten beobachtet, die sich einer Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) unterziehen, und trägt zu einer schlechteren Prognose bei. Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) ist eine wirksame alternative Therapie bei ausgewählten Patienten mit schwerer Aortenstenose. Die Rolle und Auswirkungen einer gleichzeitig bestehenden mittelschweren bis schweren Mitralinsuffizienz (msMR) bei Patienten, die sich einer TAVI unterziehen, bleiben unklar. Ziel der vorliegenden Studie war es, Ergebnisse und Veränderungen im MR-Schweregrad bei Patienten mit aFMR, ventrikulärer funktioneller (vFMR) und primärer Mitralinsuffizienz (PMR) nach TAVI zu analysieren.

Alle konsekutiven Patienten, die zwischen Januar 2013 und Dezember 2020 mit einer TAVI-Prozedur am Uniklinikum München mit mindestens mittelschwerer MI behandelt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen und analysiert. Die Charakterisierung der MR-Ätiologie (atrial-funktionelle MR [aFMR], ventrikulär-funktionelle MR [vFMR], primäre MR [PMR]) erfolgte echokardiografisch. Studienendpunkte waren Beurteilung der 3-Jahres-Mortalität sowie Veränderungen des MR-Schweregrads und der New York Heart Association-(NYHA-)Funktionsklasse im Follow-up-Zeitraum.

Ergebnisse

Von 3474 Patienten, die sich einer TAVI unterzogen, zeigten 631 Patienten eine MR $\geq 2+$ (172 mit aFMR, 296 mit vFMR, 163 mit PMR). Verfahrensmerkmale und Endpunkte waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Die Rate der MR-Verbesserung betrug 80,2% bei aFMR-Patienten und war damit im Vergleich zu beiden anderen Gruppen deutlich höher (vFMR: 69,4%; $p = 0,03$; PMR: 40,8%; $p < 0,001$). Die geschätzten 3-Jahres-Überlebensraten unterschieden sich nicht zwischen den MR-Ätiologien ($p = 0,57$). Allerdings war die MR-Persistenz bei der Nachuntersuchung mit einer erhöhten Mortalität verbunden (Hazard Ratio 1,49, 95%-Konfidenzintervall: 1,04–2,11; $p = 0,027$), was hauptsächlich auf die PMR-Untergruppe der Patienten zurückzuführen war. Die NYHA-Klasse verbesserte sich in allen Gruppen deutlich. Bei Patienten mit einem Ausgangs-MR $\geq 3+$ war die PMR-Ätiologie mit der geringsten MR-Verbesserung, den niedrigsten Überlebensraten und der geringsten symptomatischen Verbesserung verbunden.

FAZIT

TAVI reduziert den Schweregrad und die Symptome der Mitralinsuffizienz (MR) bei Patienten mit atrial-funktionell- bzw. ventrikulär-funktioneller Mitralinsuffizienz (MR) und weniger ausgeprägt bei primärer Mitralinsuffizienz (PMR). Bei atrial-funktionell bedingter MR zeigten sich die größten Verbesserungen des Schweregrads der MR.

Die Ursache der bei Aortenstenosen vorliegenden Mitralinsuffizienzen scheint größtenteils funktionell bedingt zu sein. Mögliche Mechanismen könnten ein Vorhofremodelling bei linksventrikulärer Dysfunktion und/oder Vorhofflimmern und sekundäre Mitralklappenringdilatation bei Zunahme der LV-Größe sein.

Prof. Dr. med. Johannes B. Dahm,
Göttingen

Erhöhtes (genetisches) Aortendissektionsrisiko bei bikuspider Aortenklappe?

Glotzbach JP et al. Familial Associations of Prevalence and Cause-Specific Mortality for Thoracic Aortic Disease and Bicuspid Aortic Valve in a Large-Population Database. *Circulation* 2023; 148: 637–647. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060439

Das Risiko akuter Aortenereignisse bei Patienten mit bikuspider Aortenklappenerkrankung (BAV) wird in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert. Das tatsächliche Risiko einer Aortendissektion bei Patienten mit BAV-Erkrankung ist jedoch unbekannt. Da eine Aortendissektion ein seltenes Ereignis ist, müsste für eine genaue Bestimmung des Risikos bei BAV-Patienten eine sehr große Patientenkohorte über einen längeren Zeitraum beobachtet werden. Um eine Risikoeinschätzung dieser sehr seltenen Komplikation vornehmen zu können, bedarf es einer Neubewertung der genetischen und hämodynamischen Hypothese der BAV-Aortopathie, die in der vorliegenden Studie mittels Fall-Kontroll-Studie in der Utah Population Database erfolgte.

In der Utah Population Database wurden alle Probanden mit der Diagnose BAV, thorakales Aortenaneurysma oder thorakale Aortendissektion identifiziert. Für jeden Probanden wurden alters- und geschlechtsangepasste Kontrollpersonen (Verhältnis 10:1) definiert und eingeschlossen. Verwandte ersten Grades, Verwandte zweiten Grades und Cousins ersten Grades von Probanden und Kontrollpersonen wurden durch verknüpfte genealogische Informationen identifiziert. Cox-Proportional-Hazard-Modelle wurden verwendet, um die familiären Zusammenhänge für jede Diagnose zu quantifizieren. Es wurde ein konkurrierendes Risikomodell zur Risikoabschätzung der kardiovaskulären und aortenspezifischen Mortalität für Angehörige von Probanden verwendet.

Ergebnisse

Die Studienpopulation umfasste 3812588 einzelne Personen. Das familiäre Risiko einer übereinstimmenden Diagnose war in den folgenden Populationen im Vergleich zu den Kontrollpersonen erhöht: Verwandte ersten Grades von Patienten mit BAV (Hazard Ratio [HR]: 6,88 [95%-KI: 5,62–8,43]); Verwandte ersten Grades von Patienten mit thorakalem Aortenaneurysma (HR 5,09 [95%-KI 3,80–6,82]); und Verwandte ersten Grades von Patienten mit thorakaler Aortendissektion (HR 4,15 [95%-KI 3,25–5,31]). Darüber hinaus war das Risiko einer Aortendissektion bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit BAV (HR 3,63 [95%-KI 2,68–4,91]) und bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit thorakalem Aneurysma (HR 3,89 [95% höherer KI, 2,93–5,18]) im Vergleich zu Kontrollen. Das Dissektionsrisiko war bei Verwandten ersten Grades von Patienten am höchsten, bei denen sowohl BAV als auch Aneurysma diagnostiziert wurden (HR 6,13 [95%-KI 2,82–13,33]). Verwandte ersten Grades von Patienten mit BAV, thorakalem Aneurysma oder Aortendissektion hatten im Vergleich zu Kontrollpersonen ein höheres Risiko für aortenspezifische Mortalität (HR: 2,83 [95%-KI: 2,44–3,29]).

FAZIT

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine bikuspidale Aortenklappe (BAV) und Erkrankungen der Brust-aorta einen signifikanten familiären Zusammenhang aufweisen. Das Familiaritätsmuster lässt eine genetische Krankheitsursache vermuten. Darüber hinaus wurde bei Verwandten von Personen mit diesen Diagnosen ein höheres Risiko für eine aortenspezifische Mortalität beobachtet und somit klinische Hinweise für ein Screening bei Angehörigen von Patienten mit BAV, thorakalem Aneurysma oder Dissektion festgestellt.

Prof. Dr. med. Johannes B. Dahm, Göttingen

FDA-Studie: subkutaner ICD auch im Langzeitverlauf die bessere Alternative?

Gold MR et al. Postapproval Study of a Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator System. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82: 383–397. doi:10.1016/j.jacc.2023.05.034

Der subkutan implantierbare Kardioverter-Defibrillator (S-ICD) ist zur Vorbeugung von plötzlichem Herztod bzw. Behandlung ventrikulärer Tachyarrhythmien inzwischen etabliert und kann unter Verzicht auf seine nicht vorhandene antitachykarde Funktion in >85% der Fälle erfolgreich implantiert werden. Wesentliches Resultat der 3 großen prospektiven Vergleichsstudien (u.a. PRAETORIAN, UNTOUCHED) waren die vergleichbar guten Ergebnisse im Vergleich zu transvenös implantierbaren Defibrillatoren, die in den Studien eine nicht unerhebliche Inzidenz an Sondenkomplikationen (u.a. Sondenversagen, thrombotische Venenverschlüsse) aufzuweisen hatten. In der von der US-amerikanischen Food and Drug Administration in einer Vielzahl unterschiedlicher Implantationszentren initiierten S-ICD PAS-Registerstudie sollte die Effizienz des S-ICD über einen längeren Zeitraum als in den o.g. randomisierten Vergleichsstudien analysiert werden.

Patienten, bei denen ein S-ICD in einem der teilnehmenden 86 US-amerikanischen Implantationszentren nach erfolgreichem S-ICD-Screening (1643 von 1917; 85,8%) implantiert wurde, wurden bis zu 5 Jahre lang auf den primären Studienendpunkt (Wirksamkeit des ersten und letzten Schocks) sowie die Sicherheitsendpunkte in direktem Zusammenhang mit dem S-ICD-System oder dem Implantationsverfahren nachbeobachtet.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 1643 Patienten prospektiv in die Studie aufgenommen, mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,2 Jahren. Alle vorab festgelegten Sicherheits- und Wirksamkeitseindpunkte wurden erreicht. Die Schockwirksamkeitsraten

für einzelne Episoden ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern lagen bei 98,4% und unterschieden sich in den Nachbeobachtungsjahren nicht signifikant ($p = 0,68$). Die S-ICD-bedingten und elektrodenbedingten komplikationsfreien Raten betragen 93,4% bzw. 99,3%. Lediglich 1,6% der Patienten ließen ihre Geräte aufgrund einer Stimulationsbedürftigkeit durch einen TV-ICD ersetzen. Die kumulative Gesamtmortalität betrug 21,7%.

FAZIT

In der bisher größten prospektiven Studie zum S-ICD wurden alle Studienendpunkte erreicht, obwohl die Studienkohorte mehr Komorbiditäten aufwies als in den meisten früheren Studien. Die Komplikationsraten waren niedrig und die Schockwirksamkeit hoch. Diese Ergebnisse belegen die 5-Jahres-Sicherheit und Wirksamkeit des S-ICD für eine umfangreiche und unterschiedliche Kohorte von S-ICD-Empfängern (ohne Indikation für antitachykarde Behandlungsindikation). Die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit des S-ICD wurde in dieser großen prospektiven Studie an einer Patientenkohorte mit mehr Komorbiditäten sowie Geschlechter- und ethnischer Vielfalt als in früheren Studien nachgewiesen. Trotz vieler weniger erfahrener Implantationszentren waren die Komplikationsraten niedrig und die Schockwirksamkeit während der gesamten 5-Jahres-Nachbeobachtung hoch und konstant, sowohl bei diskreten Episoden als auch bei Sturmpisoden sowie bei MVT und PVT/VF.

Prof. Dr. med. Johannes B. Dahm,
Göttingen

HFpEF: prognostische Bedeutung von RV-Umbau und -Funktion

Inciardi RM et al. Right Ventricular Function and Pulmonary Coupling in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82: 489–499. doi:10.1016/j.jacc.2023.05.010

Die Funktion des rechten Ventrikels (RV) und ihre Anpassung an eine erhöhte Nachlast (RV-pulmonalarterielle [PA]-Kopplung) sind bei verschiedenen Arten von pulmonaler Hypertonie von entscheidender Bedeutung und bestimmen die Symptomatik und das Ergebnis. Im Verlauf der Krankheitsprogression und zunehmender Nachlast erfährt der rechte Ventrikel einen adaptiven Umbau, um durch Erhöhung der Kontraktilität das rechtsseitige Herzzeitvolumen aufrechtzuerhalten. Die Erschöpfung des kompensatorischen RV-Umbaus (RV-PA-Entkopplung) führt schließlich zu einer Fehlanpassung und einem Anstieg des Herzvolumens, was in einer Herzinsuffizienz mündet. Ziel dieser Studie war es, die klinischen Auswirkungen der RV-Funktion, den Zusammenhang mit dem N-terminalen natriuretischen Pro-B-Typ-Peptid und das Risiko unerwünschter Ereignisse bei Patienten mit HFpEF zu bewerten.

Ziel der vorliegenden Studie war die Analyse eines Zusammenhangs der RV-Funktion (Längsausdehnung der freien RV-Wand [RVFWLS] im Verhältnis zum pulmonalarteriellen systolischen Druck [RVFWLS/PAPS] zum natriuretischen N-terminalen Pro-B-Typ-Peptid, Hospitalisierungsinzidenz und kardiovaskulären Todesfällen bei 528 Patienten (Durchschnittsalter 74 ± 8 Jahre, 56% weiblich) der PARAGON-HF-Studie (Sacubitril/Valsartan bei HFpEF) zu untersuchen. **Bitte Satz prüfen; so verständlich? es fehlt eine schließende Klammer.**

Ergebnisse

Insgesamt wiesen 311 Patienten (58%) Anzeichen einer RV-Dysfunktion auf, definiert als absolutes RVFWLS $< 20\%$, bzw. bei mehr als der Hälfte der 388 Patienten (73%) mit normaler ringförmiger planarer systolischer Trikuspidalexkursion und frak-

tionierter RV-Flächenveränderung. Niedrigere Werte der RVFWLS- und RVFWLS/PASP-Verhältnisse waren signifikant mit einem höheren zirkulierenden N-terminalen natriuretischen Pro-B-Typ-Peptid verbunden. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2,8 Jahren kam es zu insgesamt 277 Herzinsuffizienz-Krankenhauseinweisungen und kardiovaskulären Todesfällen. Sowohl das absolute RVFWLS (HR: 1,39; 95%-KI: 1,05–1,83; $p = 0,018$) als auch das RVFWLS/PASP-Verhältnis (HR: 1,43; 95%-KI: 1,13–1,80; $p = 0,002$) waren signifikant mit dem zusammengesetzten Ergebnis assoziiert. Der Behandlungseffekt von Sacubitril/Valsartan wurde durch Messungen der RV-Funktion nicht verändert.

FAZIT

Eine Verschlechterung der RV-Funktion und ihres Verhältnisses zum Lungendruck kommt häufig vor und ist bei Patienten mit HFpEF signifikant mit einem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz-Krankenhausaufenthalte und kardiovaskulären Tod verbunden. Patienten mit HFpEF sollten regelmäßig auf die Entstehung einer rechtsventrikulären Dysfunktion untersucht werden.

Prof. Dr. med. Johannes B. Dahm,
Göttingen

Späte PVI (> 12 Monate) genauso effektiv wie frühe VHF-Ablationsstrategie

Kalman JM et al. Impact of early vs. delayed atrial fibrillation catheter ablation on atrial arrhythmia recurrences. *Eur Heart J* 2023; 44: 2447–2454. doi:10.1093/eurheartj/ehad247

Die Katheterablation ist eine hochwirksame Strategie zur Therapie von Vorhofflimmern (AF). In den letzten Jahren mehren sich Hinweise, dass mit der Katheterablation eine dauerhaftere Heilung möglich ist, insbesondere wenn sie vor der irreversiblen Vorhofumgestaltung (Remodelling) durchgeführt wurde. In der vorliegenden Studie sollte geklärt werden, ob eine frühe gegenüber verzögerte AF-Ablationsstrategie mit Unterschieden in den Ar-

rhythmie-Ergebnissen während einer 12-monatigen Nachbeobachtungszeit einhergeht.

100 Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern (VHF) wurden im Verhältnis 1:1 entweder einer frühen Ablationsstrategie (innerhalb eines Monats nach Rekrutierung) oder einer verzögerten Ablationsstrategie (optimierte medizinische Therapie gefolgt von einer Katheterablation nach 12 Monaten) randomisiert. Der primäre Endpunkt war das Überleben ohne Vorhoffarrhythmie im Follow-up-Zeitraum (12 Monate). Zu den sekundären Endpunkten gehörten: (1) Vorhofflimmernbelastung, (1) Vorhofflimmernbelastung durch Vorhofflimmern-Phänotyp und (3) Verwendung von Antiarrhythmika (AAD) im Follow-up-Zeitraum.

Ergebnisse

Insgesamt schlossen 89 Patienten (48 frühe vs. 41 verzögerte Ablation) das Studienprotokoll ab. Das Durchschnittsalter betrug $59 \pm 12,9$ Jahre (29% Frauen). Bei 100% der Patienten konnte eine Pulmonalvenenisolierung erfolgreich durchgeführt werden. Nach 12 Monaten waren 56,3% der Patienten in der Gruppe mit früherer Ablation frei von wiederkehrenden Arrhythmien, verglichen mit 58,6% in der Gruppe mit verzögerter Ablation (HR 1,12, 95%-KI 0,59–2,13, $p=0,7$). Alle sekundären Endpunkte zeigten keinen signifikanten Unterschied, einschließlich der mittleren Vorhofflimmerlast (früh vs. verzögert: 0% [IQR 3,2] gegenüber 0% [5], $p=0,66$), der mittleren Vorhofflimmerlast bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (0% [IQR 1,1] vs. 0% [4,5], $p=0,78$), Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern (0% [IQR 22,8] vs. 0% [5,6], $p=0,45$) bzw. Patienten mit Notwendigkeit des Einsatzes von Antiarrhythmika (33% vs. 37%, $p=0,8$).

FAZIT

Im Vergleich zu einer frühen Ablationsstrategie führte eine verzögerte Vorhofflimmerablation nach 12 Monaten nicht zu einer verringerten Wirksamkeit der Ablation.

Prof. Dr. med. Johannes B. Dahm, Göttingen

Herzinsuffizienz und LVEF: Wendepunkt (klinisch) bei LVEF 40–50%?

Kondo T et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Heart Failure: Are There Thresholds and Inflection Points in Left Ventricular Ejection Fraction and Thresholds Justifying a Clinical Classification? *Circulation* 2023; 148: 732–749. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063642

In jüngsten Leitlinien wurde eine Klassifizierung der Herzinsuffizienz (HF) auf der Grundlage der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) vorgeschlagen, obwohl unklar bleibt, ob die gewählte Unterteilung pathophysiologisch sinnvoll ist. Anhand von Patientendaten aus 6 randomisierten HF-Studien wurde untersucht, ob es Hinweise auf LVEF-Schwellenwerte in den Patientenmerkmalen oder Wendepunkte in den klinischen Ergebnissen gibt.

Unter Verwendung von Patientendaten aus 6 randomisierten HF-Studien wurde ein Datensatz von 33 699 Patienten mit reduzierter und erhaltener Ejektionsfraktion erstellt. Der Zusammenhang zwischen der Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (und spezifischen Todesursachen), Auftreten von Herzinsuffizienz-Krankenhausaufenthalten sowie der LVEF wurde mithilfe von Poisson-Regressionsmodellen analysiert.

Ergebnisse

Mit zunehmender LVEF nahmen das Alter, der Anteil der Frauen, der Body-Mass-Index, der systolische Blutdruck und die Prävalenz von Vorhofflimmern und Diabetes zu, während die ischämische Pathogenese, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate und NT-proBNP (N-terminaler Pro-B-Typ) zunahmen. Bei Anstieg der LVEF $>50\%$ nahmen das Alter und der Anteil der Frauen invers zu, und die ischämische Pathogenese und NT-proBNP nahmen signifikant ab, ohne dass andere Merkmale sich wesentlich änderten. Die Inzidenz der meisten klinischen Ergebnisse (außer nicht kardiovaskulärem Tod) nahm mit steigender LVEF ab, mit einem LVEF-Wendepunkt bei etwa 50% für Gesamt- und kardiovaskulären Tod, bzw. etwa 40% für Tod durch Pumpenversagen und ca. 35% für Herzinsuffizienz-Krankenhausaufenthalt. Ober-

halb dieser Schwellenwerte kam es kaum zu einem weiteren Rückgang der Inzidenzrate. Es gab keine Hinweise auf einen J-förmigen Zusammenhang zwischen LVEF und Tod bzw. keine Hinweise auf schlechtere Ergebnisse bei Patienten mit hochnormaler („supranormaler“) LVEF.

FAZIT

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz gab es einen LVEF-Schwellenwert von etwa 40% bis 50%, bei dem sich das Muster der Patientenmerkmale änderte und die Ereignisraten im Vergleich zu höheren LVEF-Werten zu steigen begannen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstreichen die derzeit gültige klinische Einschätzung zur Herzinsuffizienz, welche die Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter Ejektionsfraktion auf der Grundlage der Prognose definiert.

Prof. Dr. med. Johannes B. Dahm, Göttingen

VHF: ... auch autoimmun getriggert?

Maguy A et al. Autoimmune Atrial Fibrillation. *Circulation* 2023; 148: 487–498. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062776

Vorhofflimmern (AF) ist die mit Abstand häufigste Herzrhythmusstörung. Kardiovaskuläre Risikofaktoren (u.a. Fettleibigkeit, arterielle Hypertonie, Diabetes) tragen neben strukturelle Herz- und Herzklappenerkrankungen zur Entwicklung von Vorhofflimmern bei. Dennoch wird geschätzt, dass bei mindestens 3% der Patienten keine zugrunde liegende Pathogenese vorliegt (idiopathisches oder historisch als „lone-atrial fibrillation“ klassifiziert). In Analogie zu den inzwischen auch belegten Herzrhythmusstörungen durch Autoantikörper war das Ziel der vorliegenden Studie zu untersuchen, ob Autoantikörper auf kardiale Ionenkanäle diesem „unerklärlichen“ idiopathischen Vorhofflimmern zugrunde liegen könnten.

37 Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern wurden mittels Peptid-Microarray auf Autoantikörper untersucht und mit Kontrollpersonen gleichen Alters und Geschlechts (n = 37) verglichen. Die elektro-physiologischen Eigenschaften des identifizierten Autoantikörpers wurden dann in vitro mit der Patch-Clamp-Technik und in vivo mit einem experimentellen Maus-immunisierungsmo- dell getestet.

Ergebnisse

Es wurde eine häufige Autoantikörperreaktion gegen das Kir3.4-Protein, welches ein Heterotetramer bildet für den nach intrazellulär gerichtetem K⁺-Strom, bei Patienten mit Vorhofflimmern und bereits vor der Entwicklung eines klinisch erkennbaren Vorhofflimmerns festgestellt. Da funktionelle Studien an vom Menschen induzierten pluripotenten Vorhof-Kardiomyozyten aus Stammzellen zeigten, dass aus Patienten mit Vorhofflimmern gereinigtes Anti-Kir3.4-IgG die Aktionspotenziale verkürzte und die konstitutive Form von IKACH verstärkte (beides wichtige Mediatoren von Vorhofflimmern), wurde zum Nachweis eines möglichen Kausalzusammenhangs ein Mausmodell der Kir3.4-Autoimmunität angewendet. Die mit Kir3.4-immunisierten Mäusen zeigten, dass Kir3.4-Autoantikörper die effektive Refraktärzeit im Vorhof signifikant verkürzten und die Tiere zu einer 2,8-fach erhöhten Anfälligkeit für Vorhofflimmern prädisponierten.

FAZIT

Die vorliegende Arbeit weist erstmals eine autoimmun-Pathogenese von Vorhofflimmern mit direktem Nachweis eines Kir3.4-Autoantikörper-vermittelten Vorhofflimmerns nach. Die Ergebnisse sind insbesondere im Hinblick auf die Möglichkeit eines kausalen Therapieansatzes, beispielsweise durch Entfernung arrhythmogener Kir3.4-Autoantikörper aus dem Blutkreislauf oder der Neutralisierung von Antigenbindungsstellen des Antikörpers, interessant.

Prof. Dr. med. Johannes B. Dahm,
Göttingen

Statinintoleranz: Primärprävention mit Bempedoinsäure?

Nissen SE et al. Bempedoic Acid for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Statin-Intolerant Patients. JAMA 2023; 330: 131–140. doi:10.1001/jama.2023.9696

Auch wenn Bempedoinsäure bereits breite Anwendung in der Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse bei Statinintoleranz Anwendung findet, liegen bisher keine Daten zur Effizienz von Bempedoinsäure auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Statinintoleranz ohne vorheriges kardiovaskuläres Ereignis (Primärprävention) vor.

In einer randomisierten klinischen Studie an 13970 Patienten mit Statinintoleranz (12/2016 bis 8/2019, 1250 Zentren, 32 Länder), wurden 4206 Patienten zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse zu einer oralen Behandlung mit 180 mg Bempedoinsäure täglich (n = 2100) oder einem entsprechenden Placebo (n = 2106) randomisiert. Der primäre kombinierte Endpunkt war das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt bzw. Schlaganfall oder koronare Myokardrevaskularisation) im Nachbeobachtungszeitraum.

Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug 68 Jahre, 59% waren weiblich und 66% hatten Diabetes. Ausgehend von einem mittleren Ausgangswert von 142,2 mg/dl senkte Bempedoinsäure im Vergleich zu Placebo den Cholesterinspiegel von Low-Density-Lipoprotein (LDL) um 30,2 mg/dl (21,3%) und den Spiegel von hochempfindlichem C-reaktivem Protein (CRP) um 0,56 mg/l (21,5%), ausgehend von einem mittleren Ausgangswert von 2,4 mg/l. Die Nachbeobachtungszeit über einen Median von 39,9 Monaten war mit einer signifikanten Risikoreduktion für den primären Endpunkt verbunden (111 Ereignisse [5,3%] vs. 161 Ereignisse [7,6%]; angepasste Hazard Ratio [HR] 0,70 [95%-KI 0,55) – 0,89]; p = 0,002) und bezüglich der sekundären Endpunkte aus der Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder

Schlaganfall (jeweils Bempedoinsäure vs. Placebo: 83 Ereignisse [4,0%] vs. 134 Ereignisse [6,4%]; HR: 0,64 [95%-KI: 0,48 – 0,84]; p < 0,001); MI (29 Ereignisse [1,4%] vs. 47 Ereignisse [2,2%]; HR: 0,61 [95%-KI: 0,39–0,98]); Herz-Kreislauf-Tod (37 Ereignisse [1,8%] vs. 65 Ereignisse [3,1%]; HR: 0,61 [95%-KI: 0,41–0,92]); und Gesamtmortalität (75 Ereignisse [3,6%] vs. 109 Ereignisse [5,2%]; HR 0,73 [95%-KI 0,54–0,98]). Eine signifikante Reduktion von Schlaganfällen oder Koronarrevaskularisation konnte nicht nachgewiesen werden. Zu den Nebenwirkungen von Bempedoinsäure gehörten eine höhere Inzidenz von Gicht (2,6% vs. 2,0%), Cholelithiasis (2,5% vs. 1,1%) und ein Anstieg der Serumkreatinin-, Harnsäure- und Leberenzymwerte.

FAZIT

Bempedoinsäure ist effektiv in der Primärprävention schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Hochrisikopatienten mit Statinintoleranz.

Prof. Dr. med. Johannes B. Dahm,
Göttingen

Hauptstammstenose in SWEDEHEART (n = 11 137): CABG nicht nur bei Diabetes besser?

Persson J et al. PCI or CABG for left main coronary artery disease: the SWEDEHEART registry. Eur Heart J 2023; 44: 2833–2842. doi:10.1093/eurheartj/ehad369

Die Empfehlungen für die Wahl des Revaskularisierungsverfahrens bei ungeschützter LMCA-Erkrankung basieren auf der koronaren anatomischen Komplexität (SYNTAX-Scores), individuellen kardialen und extrakardialen Merkmalen und der Patientenpräferenz. Die ESC/EACTS-Leitlinien zur Myokardrevaskularisation aus dem Jahr 2018, die sich auf Erkenntnisse aus randomisierten klinischen Studien (RCTs) und Metaanalysen stützen, schlagen gleichwertige Ergebnisse für die Kombination aus Tod, Myokardinfarkt (MI) und Schlag-

anfall in einem Zeitraum von bis zu 5 Jahren vor. Da die Empfehlungen zu einem großen Teil auf RCTs aus hochselektierten Kohorten basieren, spiegeln sie nicht vollständig die Vielfalt von Patienten und Umstände der realen Welt wider, weshalb in der vorliegenden Studie die Daten aller Patienten mit LMCA-Erkrankung, die sich zwischen dem 1. Januar 2005 und dem 31. Dezember 2015 in Schweden einer Revaskularisierung mit PCI oder CABG unterzogen, analysiert wurden.

In der SWEDEHEART-Studie werden alle Patienten, die in Schweden eine Koronarangiografie erhalten, in dem schwedischen Websystem zur Verbesserung und Entwicklung einer evidenzbasierten Versorgung bei Herzerkrankungen, erfasst und analysiert. Zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2015 wurden 11137 Patienten mit LMCA-Erkrankung einer CABG (n = 9364) oder PCI (n = 1773) behandelt. Patienten mit früherem CABG, ST-Hebungs-Myokardinfarkt (MI) oder Herzschock wurden ausgeschlossen. Mittels Cox-Regression mit inverser Wahrscheinlichkeitsgewichtung (IPW) wurden die Studienendpunkte Tod, Myokardinfarkte, Schlaganfälle und erneute Revaskularisationen während des Nachbeobachtungszeitraum bis zum 31.12.2015 analysiert.

Ergebnisse

Patienten, die sich einer PCI unterzogen, waren älter, hatten eine höhere Prävalenz von Komorbidität und wiesen weniger häufig eine Dreifäßerkrankung auf. PCI-Patienten hatten eine höhere Mortalität als CABG-Patienten auch nach Anpassungen für bekannte Confounder (Hazard Ratio [HR] 2,0 [95% Konfidenzintervall {KI} 1,5–2,7]) unabhängig von der Region/dem Krankenhaus, wo die Revaskularisation stattfand (HR 1,5 [95%-KI 1,1–2,0]). PCI war mit einer höheren Inzidenz schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse (MACCE; Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder neue Revaskularisation) verbunden als CABG (HR 2,8 [95%-KI 1,8–4,5]). Es gab eine quantitative Wechselwirkung zwischen dem Diabetesstatus und der Mortalität

($p = 0,014$), die sich in einer um 3,6 Jahre (95%-KI 3,3–4,0) längeren mittleren Überlebenszeit zugunsten von CABG bei Patienten mit Diabetes niederschlug.

FAZIT

Das Hauptergebnis dieser nicht randomisierten Beobachtungsstudie bei neu diagnostizierter LMCA-Erkrankung war, dass CABG im Vergleich zu PCI vor und nach multivariabler Anpassung für bekannte und unbekannte Störfaktoren mit einer geringeren Mortalität und weniger kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen verbunden war. In dieser nicht randomisierten Studie war CABG bei Patienten mit LMCA-Erkrankung nach multivariabler Anpassung für bekannte und unbekannte Störfaktoren im Vergleich zu PCI mit einer geringeren Mortalität und weniger MACCE verbunden.

Prof. Dr. med. Johannes B. Dahm,
Göttingen

Vasovagale Synkope: verkürzter Kipptisch (mit/ohne Nitro-Gabe) genauso aussagekräftig

Russo V et al. Short-duration head-up tilt test potentiated with sublingual nitroglycerin in suspected vasovagal syncope: the fast Italian protocol. Eur Heart J 2023; 44: 2473–2479. doi:10.1093/eurheartj/ehad322

Nachdem in den 1990er-Jahren Kipptischuntersuchungen (USA) bzw. sublinguales Nitroglycerin (EU) zugunsten dem „italienischem Protokoll“ mit einer moderaten 20-minütigen passiven Neigungsperiode, gefolgt von einer 15-minütigen medikamentösen Interventionsperiode mit sublingualem Nitroglycerin zur Diagnostik vasovagaler Synkopen zum Einsatz kommen, stellt sich heute die Frage, ob der verkürzte Head-up-Tilt Test hinsichtlich der Posi-

tivitätsrate dem herkömmlichen HUTT nicht unterlegen ist.

Insgesamt 554 konsekutive Patienten (Durchschnittsalter $46,6 \pm 19,3$ Jahre, 47,6% Männer), bei denen wegen des Verdachts auf vasovagale Synkope die Indikation zum HUTT gestellt wurde, wurden 1:1 zum verkürzten HUTT (10 Minuten Passivphase plus 10 Minuten nach 0,3 mg NTG, wenn die Passivphase negativ war) vs. traditioneller HUTT (20 Minuten Passivphase plus 15 Minuten nach 0,3 mg NTG, wenn die Passivphase negativ war), randomisiert. Eine Stichprobengröße von 277 Patienten für jede Gruppe erreichte mit einem einseitigen t-Test und der Annahme eines signifikanten Alpha-Werts von 0,025 eine Aussagekraft von 80% zum Erkennen eines erwarteten Unterschieds von 0% mit einer Nichtunterlegenheitsmarge von -10% . Eine positive Reaktion wurde als Auslösung einer Synkope bei gleichzeitiger Hypotonie/Bradykardie definiert.

Ergebnisse

Eine positive Reaktion wurde bei 167 (60,3%) Patienten mit dem Fast-Protokoll und bei 162 (58,5%) Patienten mit dem traditionellen Protokoll beobachtet. Es gab einen Trend zu einer geringeren vasodepressiven Reaktion (14,8% schnell vs. 20,6% traditionell), was während der passiven Phase signifikant war ($p = 0,01$).

FAZIT

Der diagnostische Wert des verkürzten HUTT-Protokolls ähnelt dem des traditionellen Protokolls und kann anstelle des traditionellen Protokolls verwendet werden. Das verkürzte Protokoll ist so einfach, sicher, nicht invasiv, kostengünstig und gut verträglich, dass es in den meisten Kliniken implementiert werden kann und weniger Infrastruktur erfordert. Der frühzeitige Einsatz dieses Protokolls könnte den Bedarf an teuren implantierbaren Loop-Rekordern verringern.

Prof. Dr. med. Johannes B. Dahm,
Göttingen

Künstliche Intelligenz in der kardiovaskulären Medizin – Status und Perspektiven

Artificial Intelligence in Cardiovascular Medicine – Status and Perspectives

Autorinnen/Autoren

Peter Radke

Institute

Klinik für Innere Medizin, Kardiologie mit Elektrophysiologie, Gastroenterologie, Pneumologie, Schön Klinik Neustadt, Neustadt in Holstein, Deutschland

Schlüsselwörter

Kardiologie, künstliche Intelligenz, maschinelles Lernen

Key words

artificial intelligence, machine learning, cardiology

Bibliografie

Aktuel Kardiol 2023; 12: 433–438

DOI 10.1055/a-2146-0667

ISSN 2193-5203

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Peter Radke

Klinik für Innere Medizin, Kardiologie mit Elektrophysiologie, Gastroenterologie, Pneumologie
Schön Klinik Neustadt
Am Kiebitzberg 10
23730 Neustadt in Holstein, Deutschland
PRadke@schoen-klinik.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Menge medizinischen Wissens nimmt stetig zu. In noch größerem Ausmaß steigen jedoch Verfügbarkeit und Komplexität von Gesundheitsdaten aus elektronischen Patientenakten, Bildgebungsdaten oder genetischen Profilen bis hin zu Sensorikdaten einer Smartwatch. Eine Kernaufgabe ärztlichen Handelns besteht in der Synthese und Analyse aller verfügbaren Patientendaten. Diese übersteigen mittlerweile jedoch die Leistungsfähigkeit des menschlichen Gehirns und erfor-

dern daher innovative Ansätze in den Bereichen der Informatik und Computerwissenschaften.

„Künstliche Intelligenz“ (KI) kann über eine Kombination von Algorithmen, Daten und Rechenleistung menschenähnliche kognitive Prozesse simulieren. Vor allem maschinelles Lernen (ML) hat erhebliches Potenzial in der kardiovaskulären Medizin. Die Befundinterpretation von EKG oder die Diagnose von Vorhofflimmern durch Smartwatches basieren beispielsweise auf dem Einsatz von ML.

Die weitere Entwicklung von künstlicher Intelligenz in der Medizin wird jedoch auch von neuen ethischen, datenschutzrechtlichen oder regulatorischen Herausforderungen begleitet. Ein transformativer Nutzen der künstlichen Intelligenz für die kardiovaskuläre Medizin wird jedoch erst durch das Überwinden der Herausforderungen sein volles Potenzial entfalten können.

ABSTRACT

The amount of medical knowledge is constantly increasing. However, to an even greater extent, the availability and complexity of health data from electronic medical records, imaging data, genetic profiles or data from smartwatch sensors is increasing. A core task of the physician is to synthesize and analyze all available patient data. However, the available data exceeds the capacity of the human brain and, therefore, requires innovative approaches in the fields of informatics and computer science.

“Artificial intelligence” (AI) can simulate human-like cognitive processes via a combination of algorithms, data, and computing power. Machine learning (ML) in particular has significant impact in the field of cardiovascular medicine. For example, interpretation of ECG findings or diagnosis of atrial fibrillation by smartwatches is already based on ML techniques.

The further development of artificial intelligence in medicine, however, is also accompanied by new ethical, data protection or regulatory challenges. A transformative value of artificial intelligence for cardiovascular medicine will only be able to unfold its full potential by overcoming these challenges.

WAS IST WICHTIG?

Maschinelles Lernen (ML), ein Teilbereich der künstlichen Intelligenz (KI), kann durch Analyse großer Gesundheitsdatensätze Muster erkennen, die Entscheidungsunterstützung in der Risikoprädiktion, Diagnostik und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen bieten.

Die rasante Entwicklung von KI-Anwendungen wird von technischen, ethischen und regulatorischen Herausforderungen begleitet werden, welche überwunden werden müssen, um die Gesundheitsversorgung besser, effizienter und zugänglicher zu gestalten.

Glossar

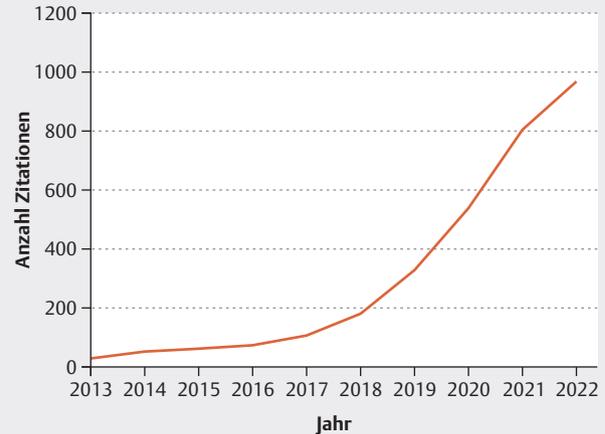
AI	Artificial Intelligence
AMI	akuter Myokardinfarkt
CAC	Kalzifizierung der Koronararterien
CMR	kardiale Magnetresonanztomografie
CVD	Herz-Kreislauf-Erkrankung
CT	Computertomografie
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	Food and Drug Administration
KI	künstliche Intelligenz
ML	maschinelles Lernen
TTS	Tako-Tsubo

Prinzipien künstlicher Intelligenz und maschinellen Lernens

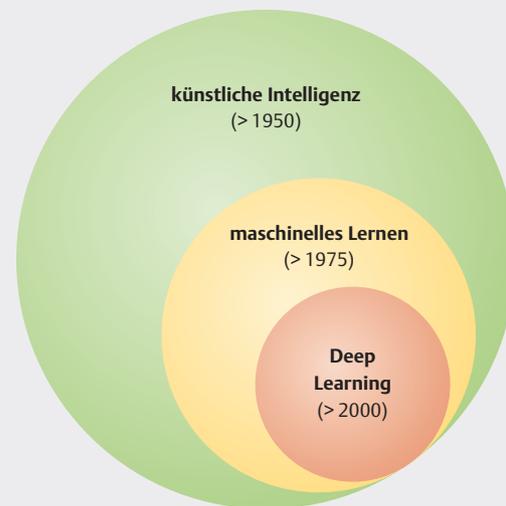
Aufgrund der rasanten Entwicklung künstlicher Intelligenz (KI), auch im Kontext der Kardiologie (► **Abb. 1**), ist ein besseres methodisches Verständnis von KI für Ärztinnen und Ärzte notwendig. Der Begriff der künstlichen Intelligenz (engl. Artificial Intelligence, AI) wurde erstmals auf der Dartmouth Conference im Jahr 1956 von John McCarthy, einem US-amerikanischen Informatiker, verwendet. Eine einheitliche Definition künstlicher Intelligenz besteht aufgrund der dynamischen Entwicklung von KI-Teilgebieten sowie dem jeweiligen Kontext (Wissenschaft und Forschung, Politik) nicht. Gerade im Bereich des maschinellen Lernens (ML) sind in den letzten Jahren elementare Erfolge erzielt worden, die auch schon Einzug in den klinischen Alltag gehalten haben.

ML ist ein Teilbereich der KI (► **Abb. 2**). Durch die Analyse großer klinischer Datensätze können Muster erkannt und – auf Grundlage der erlernten Muster – wiederum eine Unterstützung in der Risikoprädiktion von Patienten oder von klinischen Entscheidungen ermöglicht werden. Für den klinischen Kontext ist dies von großer Bedeutung, da die Anzahl verfügbarer klinischer Daten zur Entscheidungsfindung mittlerweile die Leistungsfähigkeit des menschlichen Gehirns übersteigt (► **Abb. 3**).

Formen des ML sind einerseits das überwachte Lernen („Supervised Learning“), welches auf der Analyse von zuvor von Menschen gekennzeichneten Datensätzen basiert, um Modelle für die Vorhersage zukünftiger Ereignisse zu entwickeln, oder das unüberwachte Lernen („Unsupervised Learning“), bei dem der Trainingsdatensatz zuvor nicht kategorisiert wurde und die Modelle versuchen, unbe-

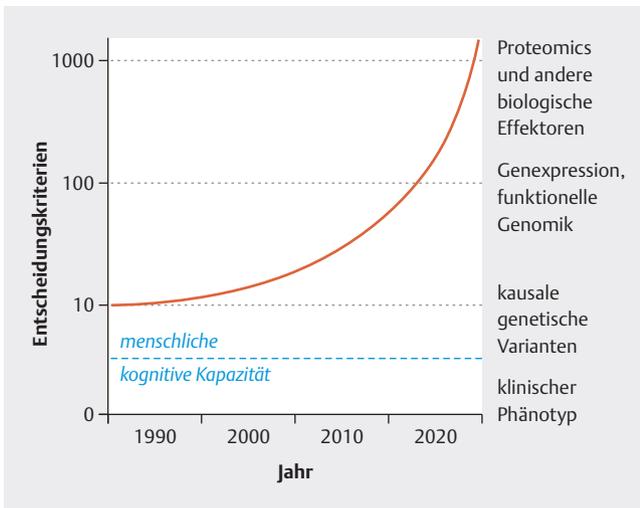


► **Abb. 1** Anstieg der Anzahl von PubMed-Zitationen mit dem Suchbegriff „Artificial Intelligence Cardiology“ (2013–2022). Abfrage 18.07.2023.



► **Abb. 2** Entwicklung der künstlichen Intelligenz, des maschinellen Lernens und „Deep Learning“, beginnend in den 1950er-Jahren.

kannte Beziehungen im Datensatz zu ermitteln. Neuronale Netze ahmen die Struktur des menschlichen Gehirns nach und bestehen aus miteinander verbundenen Knoten, die in Schichten als künstliche „Neuronen“ bezeichnet werden. „Deep Learning“ ist ein weiterer Teilbereich von ML, der tiefe neuronale Netze mit mehreren Schichten verwendet. Diese Netze können automatisch hierarchische Darstellungen von Daten erlernen, wobei auf jeder Schicht immer komplexere Merkmale extrahiert werden.



► **Abb. 3** Anstieg verfügbarer Daten zur Entscheidungsfindung in der Medizin (adaptiert von Meder B, Duncker D, Helms TM et al. eCardiology: ein strukturierter Ansatz zur Förderung der digitalen Transformation in der Kardiologie. Kardiologie 2023; 17: 12–26).

KURZGEFASST

Maschinelles Lernen hat das Potenzial, verschiedene Bereiche der Medizin, darunter auch die Kardiologie, zu transformieren. In der Kardiologie kann KI einen erheblichen Nutzen bringen, indem sie beispielsweise die Diagnosefindung, Risikostratifizierung, Behandlungsplanung und die Patientenüberwachung unterstützt.

Künstliche Intelligenz in der Diagnostik: Elektrokardiografie und Bildgebung

Das Elektrokardiogramm (EKG) ist das am häufigsten verwendete, nicht invasive diagnostische Verfahren im klinischen Alltag. Die Unterstützung der EKG-Analyse stellt zudem eine der ersten Anwendungen von KI dar. Studien konnten zeigen, dass ML-Modelle bei der Erkennung pathologischer Befunde wie vor allem dem Vorhofflimmern oder auch dem „Long-QT“-Syndrom besser abschneiden als die Bewertung durch Ärzte [1]. Automatisierte EKG-Analysen auf der Grundlage von ML-Algorithmen können Hausärzten wie auch Nichtkardiologen zukünftig eine sichere und rasche Entscheidung in Bezug auf die Notwendigkeit einer spezialisierten kardiologischen Versorgung ermöglichen. Hierbei kann ML-basierte EKG-Diagnostik nicht nur zwischen einem normalen und einem pathologischen EKG unterscheiden, sondern auch Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardien und einen Myokardinfarkt diagnostizieren. Studien, in denen KI zur EKG-basierten Erkennung von Vorhofflimmern eingesetzt wurden, erreichen eine gute Sensitivität und Spezifität. Dies gilt sogar für die Prädiktion von Vorhofflimmern unter Verwendung eines 1-Kanal-EKGs bei Patienten, die sich aktu-

ell im Sinusrhythmus befinden [2]. Die weitergehende Miniaturisierung von 1-Kanal-EKGs in intelligenten tragbaren Geräten wie den Smartwatches wird durch die Zuhilfenahme von KI in breiten Bevölkerungs- und Patientengruppen evaluiert und zukünftig eine routinemäßige EKG-Überwachung und vor allem Arrhythmieerkennung ermöglichen.

Künstliche Intelligenz wird zudem schon seit Jahren in nahezu jeder Modalität der kardiovaskulären Bildgebung – vor allem der Echokardiografie und bei Schnittbildgebungsverfahren – erprobt, evaluiert und eingesetzt. Typische Anwendungen sind vor allem die Bilderfassung und -rekonstruktion, Datennachbearbeitung, Analyse, Quantifizierung, die patientenspezifische Risikoprädiktion oder auch Verbesserungen des Workflows. Aktuell befinden sich schon sehr viele Anwendungen im klinischen Einsatz, andere werden ihren Weg von der Forschung in die klinische Praxis finden. Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat seit 1995 mehr als 500 KI-fähige Medizinprodukte zugelassen. Über 85 % der Zulassungen kommen aus den Bereichen der Radiologie und der kardiovaskulären Medizin. Sogenannte KI-„Dashboards“ können beispielsweise vollautomatisch EKGs und Bild-daten kategorisieren und so durch Integration in IT-Systeme auch in der Breite eine hohe Diagnosequalität bieten. Die Vorteile von KI im klinischen Alltag bestehen vor allem in der Reduktion von menschlichen Fehlern und der Befundungsvariabilität sowie aber auch in einer Steigerung der Befundungseffizienz.

Die Echokardiografie eignet sich gut für den Einsatz von künstlicher Intelligenz. Im Vordergrund stehen die Möglichkeiten einer besseren Standardisierung von Bilderfassung und -interpretation sowie die Erhöhung der Befundgenauigkeit. Verbessert werden können so auch die Intra- und Interobserver-Variabilität. Wie auch in anderen Einsatzfeldern der KI können potenziell die Arbeitsabläufe in der Echokardiografie verbessert werden. Ein aktuelles Beispiel zeigt die Möglichkeiten künstlicher Intelligenz zur Erhöhung der Untersuchungseffizienz von Echokardiografien: In einer Kohortenstudie wurde ein Echtzeitsystem zur vollautomatischen Interpretation von Echokardiografie-Videos entwickelt und trainiert, um eine Unterscheidung von „Tako-Tsubo“-Patienten (TTS-Patienten) und Patienten mit akutem Myokardinfarkt (AMI) zu ermöglichen [3]. Konkret wurde ein auf „Deep Learning“ basierender Algorithmus zur automatischen Klassifizierung von TTS und AMI auf der Grundlage von Ultraschall-Rohdaten des Herzens verwendet. Im Ergebnis zeigte sich eine bessere echokardiografiebasierte Klassifizierung beider Erkrankungsbilder durch ML als durch qualifizierte Kardiologen.

Im Bereich der Bildakquisition und -rekonstruktion von Computertomografie-Datensätzen kann künstliche Intelligenz zu einer Verbesserung der Bildbewertung, der Arbeitsabläufe sowie der Risikostratifizierung beitragen. Beispielhaft kann die Bewertung einer Kalzifizierung der Koronararterien (CAC) valide automatisiert werden. Diese Form der Analyse wird schon länger im klinischen Alltag verwendet. Die KI-basierte CAC-Bewertung weist in einem Bruchteil der Zeit eine hervorragende Übereinstimmung mit menschlichen Lesern auf. KI-gestützte Software kann zudem zur besseren Interpretation von Stenosen und Plaques sowie auch zu einer Risikoabschätzung beitragen [4].

Aktuelle Entwicklungen von KI-gestützten Analysen von Koronarstenosen ermöglichen eine schnelle und genaue Identifizierung sowie den Ausschluss hochgradiger Stenosen im Abgleich einer verblindeten, quantitativen Koronarangiografie [5].

Die Nutzung künstlicher Intelligenz in der kardialen Magnetresonanztomografie (CMR) kann ebenso eine Beschleunigung der Bildaufnahme, -analyse und dem Reporting ermöglichen. Gleichzeitig werden neue diagnostische und prognostische Biomarker entwickelt und zukünftig Anwendung finden [6]. Derzeit erfordert die CMR eine manuelle Segmentierung von Cine-Bildern für die genaue Bewertung des Volumens und der Funktion des linken und rechten Ventrikels. Dieser Prozess ist aufwendig und potenziell anfällig für eine höhere Inter-/Intra-Observer-Variabilität. Der Einsatz von KI für die Segmentierung kann die Effizienz des Arbeitsablaufs erhöhen, die Variabilität der Messwerte verringern und die Quantifizierung der LV-Funktion automatisieren.

Die nächsten Schritte in der KI-gestützten Rekonstruktion von CT-/MRT-Bilddaten (CT: Computertomografie, MRT: Magnetresonanztomografie) werden wahrscheinlich nicht mehr regelbasiert in Bilder umgesetzt, sondern durch „Deep-Learning-Networks“ transformiert werden.

KURZGEFASST

Automatische EKG-Analysen von 12-Kanal-EKGs, Langzeit-EKGs und auch Smartwatches können mithilfe von KI schon jetzt Rhythmusstörungen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit korrekt befunden.

In der kardialen Bildgebung wie der Echokardiografie, der kardialen CT oder MRT kann KI vor allem eine Beschleunigung und Verbesserung von Bildaufnahme, -analyse, -reporting, -variabilität sowie der Befundungsprozesse ermöglichen.

Risikobewertung und Entscheidungshilfen

AI-Algorithmen können unterschiedliche Patientendaten, einschließlich medizinischer Aufzeichnungen, genetischer Informationen oder Lebensstilfaktoren/-umgebungen, analysieren, um das Risiko einer Person für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen wie der Herzinsuffizienz [7] oder auch die Prognose bei einer diagnostizierten Herzinsuffizienz besser vorherzusagen [8]. Durch die Integration großer Datensätze und die Berücksichtigung mehrerer Variablen kann KI personalisierte Risikobewertungen erstellen und „Frühwarnungen“ für kardiale Ereignisse geben. Dies ermöglicht Ärzten, Präventivmaßnahmen zu ergreifen und Behandlungspläne entsprechend anzupassen.

Bisherige Algorithmen zur Vorhersage von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD) wurden anhand von Risikofaktoren erstellt, die weitgehend auf empirischem klinischem Wissen beruhen. In einer aktuellen Studie mit über 473 000 Teilnehmern wurde versucht, Prädiktoren über Algorithmen des maschinellen Lernens (ML) einzusetzen, um neuartige Modelle zur Vorhersage des kardiovaskulären Risikos zu entwickeln [9]. Auf der Basis von 645 klinischen Variablen wurden über Algorithmen des maschinellen Lernens Prä-

diktoren identifiziert, die eine valide Risikovorhersage für das 10-Jahres-Ereignis einer CVD modellieren können.

Künstliche Intelligenz ist ebenfalls geeignet, patientenspezifische Informationen und evidenzbasiertes Wissen zu verarbeiten, um Kliniker in der Entscheidungsfindung zu unterstützen. Diese Systeme können beispielsweise Warnmeldungen zu potenziellen Wechselwirkungen zwischen Medikamenten ausgeben, geeignete diagnostische Tests auf der Grundlage von Patientensymptomen vorschlagen oder Behandlungsalgorithmen für bestimmte Herzkrankungen empfehlen.

Ein aktuelles Beispiel zur Verbesserung der Patientensicherheit und der klinischen Ergebnisse zeigt, dass ein klinisches Entscheidungshilfesystem das Risiko von Verschreibungsfehlern relevant reduzieren kann [10]. Hierzu wurden klinische Daten aus elektronischen Krankenakten über einen Zeitraum von 18 Monaten gesammelt. Mithilfe eines hybriden Ansatzes (maschinelles Lernen und ein regelbasiertes Expertensystem) wurden daraus Scores auf Patientenebene abgeleitet (Wahrscheinlichkeit, dass die aktiven Verordnungen eines Patienten von einem Apotheker überprüft werden müssen). Ein klinischer Pharmazeut analysierte zur Bestätigung der Ergebnisse zufällig ausgewählte Verordnungen über einen Zeitraum von 2 Wochen. Im Ergebnis zeigte sich das digitale Instrument deutlich genauer als die vorhandenen Techniken (CDS-System und multikriterielle Abfrage), um potenzielle Verschreibungsfehler zu erkennen.

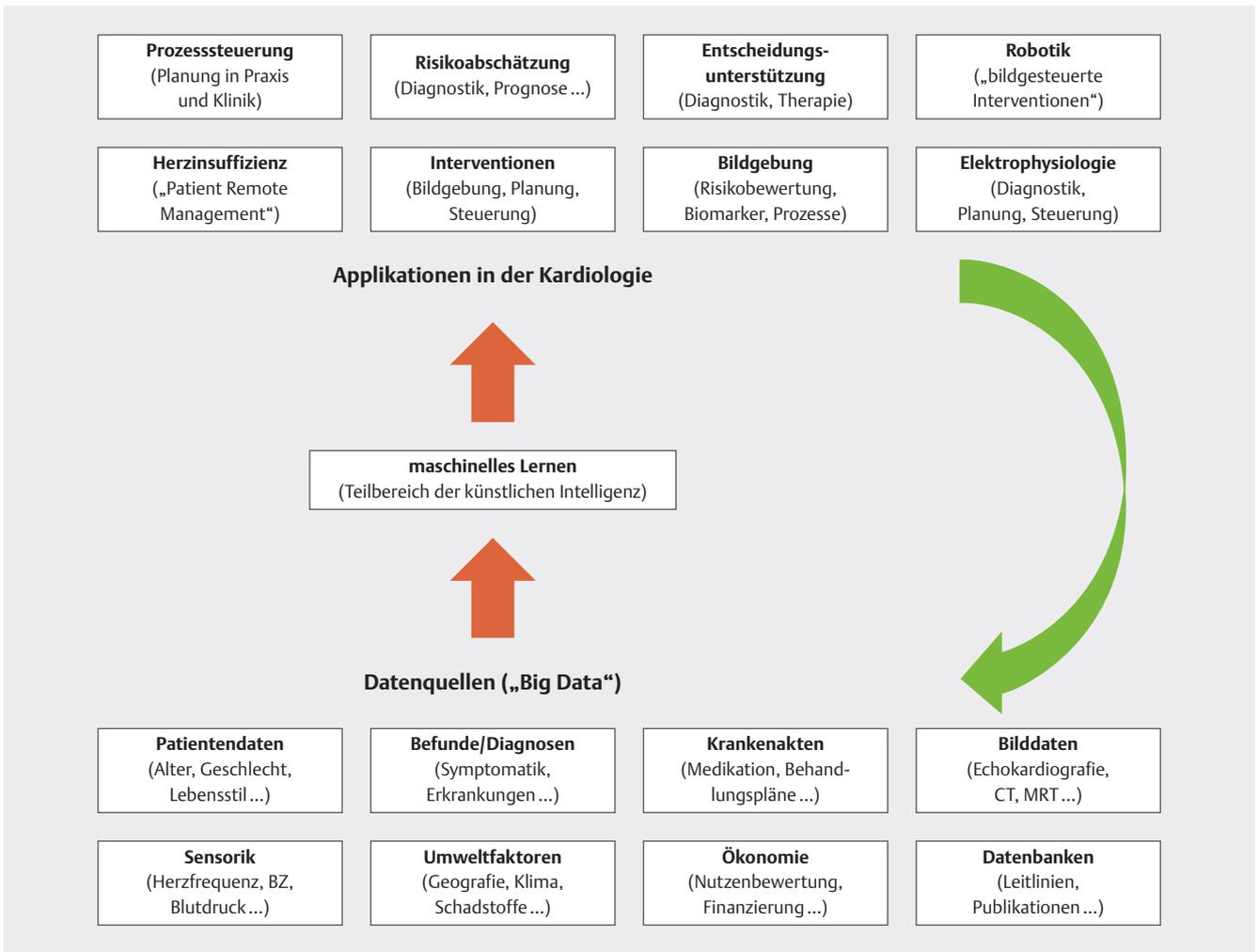
Aktuelle Entwicklungen unter Verwendung von ChatGPT als KI-gestütztes Entscheidungshilfe-Tool in der Medizin eröffnet Perspektiven [11], aktuell vor allem noch bei wenig komplexen medizinischen Fragen. Es sind jedoch weitere wissenschaftliche Untersuchungen erforderlich, um das Potenzial vollständig zu bewerten.

KURZGEFASST

AI-Algorithmen sind in der Lage, auf der Basis unterschiedlicher Gesundheitsdaten das Risiko einer Person für die Entwicklung von Erkrankungen oder auch die Prognose einer diagnostizierten Erkrankung vorherzusagen. Auf Basis der Risikoabschätzung können KI-Empfehlungen weiterhin diagnostische, präventive und therapeutische Maßnahmen vorschlagen.

Wearable Devices und Telemedizin

Die Überwachung von Gesundheitsdaten von Risikopatienten oder auch chronisch Kranken kann über eine Verbindung mit den schon etablierten Techniken der Telekonsultation erfolgen. Viele Gesundheitsdaten können durch miniaturisierte, tragbare Geräte/Sensoren („Telemonitoring“) erfasst werden. Typische Gesundheitsdaten sind Herzfrequenz, Blutdruck, Körpergewicht, Körpertemperatur und Blutzuckerspiegel. Ein bekanntes Beispiel ist die Vorhofflimmerdetektion und Diagnostik mithilfe eines 1-Kanal-EKGs einer Smartwatch. Die Gesundheitsdaten werden dann über Bluetooth oder Wireless LAN und das Internet an ein telemedizinisches Zentrum übertragen und können darüber hinaus dann in elektronische Patientenakten importiert werden. Besonders Patienten mit chronischen Erkrankungen können vom Telemonitoring profitie-



► **Abb. 4** Darstellung potenzieller Datenquellen für maschinelles Lernen und klinische Applikationen in der Kardiologie.

ren. So kann beispielsweise bei einem Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine sich anbahnende kardiale Dekompensation durch Veränderungen von Vitalparametern wie der Herzfrequenz, des Blutdrucks oder einer Gewichtszunahme erkannt werden. Auf Basis dieser Datenanalyse und Rückmeldung an den Patienten können Behandler beispielsweise eine Anpassung der Medikation durchführen (z.B. Erhöhung der antihypertensiven Medikation oder Dosiserhöhung des Diuretikums). Die Wahrscheinlichkeit einer Rehospitalisierung kann somit verringert werden [12].

Die Integration von KI und Datenanalyse in diesem Prozess wird die Analyse von telemedizinischen Daten deutlich verbessern können. KI-Algorithmen werden große Datenmengen von tragbaren Geräten verarbeiten, Muster erkennen und verwertbare Erkenntnisse gewinnen. So kann die KI beispielsweise Abweichungen von normalen Herzfrequenzmustern erkennen oder Trends identifizieren, die mit einem erhöhten Risiko für eine kardiale Dekompensation einhergehen [13], und so proaktive Maßnahmen ermöglichen.

KURZGEFASST

Die zunehmende Anzahl chronisch kranker Menschen bei gleichzeitig abnehmender Ärztedichte vor allem in ländlichen Regionen erfordert perspektiv neue, skalierbare Versorgungskonzepte. Telemonitoring wird über miniaturisierte, tragbare Sensorik die Überwachung von prognostisch relevanten Gesundheitsdaten ermöglichen. Diese Daten werden über AI-Algorithmen Abschätzungen zum kurzfristigen Verlauf der Erkrankung liefern und zudem auch mögliche Behandlungsoptionen empfehlen.

Perspektiven: Chancen und Herausforderungen

Die rasante Entwicklung künstlicher Intelligenz hat vor dem Hintergrund abnehmender personeller Ressourcen und knapper Finanzen das Potenzial, vor allem für Patienten und Gesundheitsdienstleister einen relevanten Mehrwert zu generieren. Dieser kann in

der besseren Risikoabschätzung von Patienten, der Unterstützung bei medizinischen Entscheidungen oder auch überhaupt dem Zugang zu medizinischen Leistungen liegen (► **Abb. 4**). Diese Entwicklung stellt die Gesellschaften jedoch gleichzeitig vor sehr große Herausforderungen.

Gleichermaßen wird eine sichere Umsetzung von KI-Forschungsergebnissen in den klinischen Alltag mit sehr gut validierten und regulierten Systemen eine große Herausforderung darstellen. Gesundheitsdienstleister sollten sich mit den Prinzipien künstlicher Intelligenz vertraut machen. Letztendlich werden weiterhin ärztliche Kolleginnen und Kollegen klinische Entscheidungen für die Patienten treffen müssen. Diese werden dann jedoch auf einer qualifizierten Entscheidungsbasis erfolgen können.

Weitere Herausforderungen betreffen die ethischen und datenschutzrechtlichen Aspekte, die Frage nach intellektuellem Eigentum künstlicher Intelligenz, die Steuerung („Governance“) der Weiterentwicklung von KI, rechtliche Rahmenbedingungen und auch die Verbesserung digitaler Kompetenz von Ärzten und Patienten.

KURZGEFASST

Die Entwicklung künstlicher Intelligenz wird nahezu sämtliche Lebensbereiche beeinflussen und damit auch die Medizin. Die potenziellen Entwicklungsmöglichkeiten erscheinen nahezu grenzenlos. Parallel zu dieser Entwicklung müssen jedoch auch die möglichen Risiken in gleichem Maße beachtet und reduziert werden.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Hannun AY, Rajpurkar P, Haghpanahi M et al. Cardiologist-level arrhythmia detection and classification in ambulatory electrocardiograms using a deep neural network. *Nat Med* 2019; 25: 65–66. doi:10.1038/s41591-018-0268-3
- [2] Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet* 2019; 394: 861–867. doi:10.1016/S0140-6736(19)31721-0
- [3] Laumer F, Di Vece D, Cammann VL et al. Assessment of Artificial Intelligence in Echocardiography Diagnostics in Differentiating Takotsubo Syndrome From Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol* 2022; 7: 494–503. doi:10.1001/jamacardio.2022.0183
- [4] Lin A, Kolossváry M, Motwani M et al. Artificial Intelligence in Cardiovascular Imaging for Risk Stratification in Coronary Artery Disease. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2021; 3: e200512. doi:10.1148/ryct.2021200512
- [5] Griffin WF, Choi AD, Riess JS et al. Evaluation of stenosis on coronary CT angiography, comparison with quantitative coronary angiography and fractional flow reserve: a CREDENCE trial substudy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023; 16: 193–205. doi:10.1016/j.jcmg.2021.10.020
- [6] Bhuvana AN, Bai W, Lau C et al. A multicenter, scan-rescan, human and machine learning CMR study to test generalizability and precision in imaging bio-marker analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019; 12: e009214. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009214
- [7] Miyashita Y, Hitsumoto T, Fukuda H et al. Predicting heart failure onset in the general population using a novel data-mining artificial intelligence method. *Sci Rep* 2023; 13: 4352. doi:10.1038/s41598-023-31600-0
- [8] Kwon JM, Kim KH, Jeon H et al. Artificial intelligence algorithm for predicting mortality of patients with acute heart failure. *PLoS One* 2019; 14: e0219302. doi:10.1371/journal.pone.0219302
- [9] You J, Guo Y, Kang J et al. Development of machine learning-based models to predict 10-year risk of cardiovascular disease: a prospective cohort study. *Stroke Vasc Neurol* 2023. doi:10.1136/svn-2023-002332
- [10] Corny J, Rajkumar A, Martin O et al. A machine learning-based clinical decision support system to identify prescriptions with a high risk of medication error. *J Am Med Inform Assoc* 2020; 27: 1688–1694. doi:10.1093/jamia/ocaa154
- [11] Harskamp RE, De Clercq L. Performance of ChatGPT as an AI-assisted decision support tool in medicine: a proof-of-concept study for interpreting symptoms and management of common cardiac conditions (AMSTEL-HEART-2). *medRxiv preprint* 2023. doi:10.1101/2023.03.25.23285475
- [12] Koehler F, Koehler K, Deckwart O et al. Telemedical Interventional Management in Heart Failure II (TIM-HF 2), a randomised, controlled Trial investigating the impact of telemedicine on unplanned cardiovascular hospitalisations and mortality in heart failure patients: study design and description of the intervention. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1485–1493. doi:10.1002/ejhf.1300
- [13] Stehlik J, Schmalfuss C, Bozkurt B et al. Continuous Wearable Monitoring Analytics Predict Heart Failure Hospitalization. The LINK-HF Multicenter Study. *Circ Heart Fail* 2020; 13: e006513. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006513
- [14] Maddox TM, Rumsfeld JS, Payne PRO. Questions for Artificial Intelligence in Health Care. *JAMA* 2019; 321: 31–32. doi:10.1001/jama.2018.18932

KI als Partner von Arzt und Patient in der Herzinsuffizienzversorgung

AI as a Companion of Physicians and Patients in Heart Failure Care

Autorinnen/Autoren

Bianca Steiner¹, Bettina Zippel-Schultz¹, Thomas Maria Helms^{1,2}

Institute

- 1 Deutsche Stiftung für chronisch Kranke, Berlin/Fürth, Deutschland
- 2 Peri Cor Arbeitsgruppe Kardiologie, Hamburg, Deutschland

Schlüsselwörter

Herzinsuffizienz, Disease Management, Arzt-Patienten-Beziehung, Akzeptanz, künstliche Intelligenz

Key words

artificial intelligence, heart failure, disease management, physician patient relationship, acceptance

Bibliografie

Aktuel Kardiol 2023; 12: 439–443

DOI 10.1055/a-2162-4525

ISSN 2193-5203

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Thomas Maria Helms
Peri Cor Arbeitsgruppe Kardiologie
Scharpenbargshöhe 10d
21149 Hamburg, Deutschland
thomas_helms@t-online.de

ZUSAMMENFASSUNG

Herzinsuffizienz (HI) zählt zu den häufigsten chronischen Erkrankungen in Deutschland und geht mit erheblichen gesellschaftlichen und finanziellen Belastungen einher. Die steigende Anzahl an HI-Patienten mündet in einem Ungleichgewicht zwischen Bedarf an und zur Verfügung stehenden Ressourcen. KI hat das Potenzial, sowohl Ärzte in ihrem medizinischen Handeln als auch Patienten im Umgang mit ihrer Erkrankung zu unterstützen. Sie kann als Partner für Ärzte und Patienten fungieren, indem sie bei der Entscheidungsfindung unterstützt sowie die Effizienz und Produktivität der Ärzte steigert. Gleichzeitig erweitert sie das Wissen der Patienten, stärkt den eigenverantwortlichen Umgang mit der HI und unterstützt Verhaltensanpassungen. Weiterhin kann der überlegte Einsatz von KI die Arzt-Patienten-Beziehung stärken. Allerdings zeigt sich auch weiterer Forschungsbedarf, um Lösungen weiterzuentwickeln, Effektivität und Nutzen in der Gesundheitsversorgung aufzuzeigen und Akzeptanz zu schaffen.

ABSTRACT

Heart failure (HF) has become one of the most common chronic diseases in Germany with major social and financial burdens. Due to the increasing number of HF patients, there is an imbalance between the needs and the available resources. AI has the potential to support both physicians in their daily care and patients in dealing with their disease thus allowing for a more efficient use of resources. AI can act as a valuable partner for physicians and patients by assisting in decision-making and increasing physician efficiency and productivity. At the same time, it enhances patient knowledge, reinforces patient empowerment, and supports behavioral adaptations. Furthermore, the considered use of AI can strengthen the physician-patient relationship. However, there is also a need for further research to develop solutions, demonstrate their effectiveness and benefits in healthcare, and ensure acceptance.

WAS IST WICHTIG?

- Herzinsuffizienz: Eine Herzinsuffizienz stellt nicht nur für die Betroffenen und deren Angehörige eine erhebliche Belastung dar, sondern auch für das deutsche Gesundheitssystem. Dieses steht vor der Herausforderung eines Ungleichgewichts zwischen einer steigenden Anzahl von HI-Patienten und einer begrenzten Zahl verfügbarer Ressourcen.
- KI-Anwendungsgebiete: KI-Algorithmen ermöglichen die Analyse und Verarbeitung großer Mengen an Patientendaten, um z. B. Muster zu erkennen und Vorhersagen zu treffen. Die potenziellen Einsatzgebiete in der HI-Versorgung reichen vom Risiko-Assessment über die Behandlungsplanung, Früherkennung und Therapieunterstützung bis hin zum Remote Monitoring, Patienten-Empowerment und Selbstmanagement der Patienten.
- KI für Ärzte und Patienten: KI-Anwendungen haben ein hohes Potenzial, ein zuverlässiger und jederzeit verfügbarer Partner für Ärzte und Patienten zu sein, indem sie bei der Entscheidungsfindung unterstützen sowie die Effizienz und Produktivität der Ärzte steigern. Gleichzeitig erweitern sie das Wissen der Patienten, stärken den eigenverantwortlichen Umgang mit der Erkrankung und unterstützen Verhaltensanpassungen.
- Arzt-Patienten-Beziehung: Mithilfe von KI-Anwendungen kann die Arzt-Patienten-Beziehung gestärkt werden, da u. a. für Therapieentscheidungen notwendige Informationen vorliegen und nicht erst gesucht werden müssen – es bleibt Zeit für individuelle Kommunikation.

Glossar

HI	Herzinsuffizienz
KI	künstliche Intelligenz
ML	Machine Learning

Herausforderungen der Herzinsuffizienzversorgung

Kardiovaskuläre Erkrankungen zählen nicht nur zu den häufigsten Erkrankungen in Deutschland, sondern führen mit 340 619 Todesfällen pro Jahr (Stand 2021) auch die Todesursachenstatistik an [1]. Nach der chronisch ischämischen Herzkrankheit und dem akuten Myokardinfarkt nimmt die Herzinsuffizienz (HI) mit einem Anteil von 10,3% Platz 3 der Sterbefälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen ein [2]. Obgleich aktuelle Studien zeigen, dass die HI-Letalität in den kommenden Jahren aufgrund verbesserter Behandlungsmöglichkeiten zurückgehen wird, steigt gleichzeitig die Zahl der Betroffenen aufgrund demografischer Entwicklungen, steigender Überlebensraten akuter Herzerkrankungen und Fortschritten in der Diagnostik weiter an [3].

Eine HI stellt nicht nur die Betroffenen und deren Angehörige vor erhebliche Herausforderungen, sondern auch das deutsche Gesundheitssystem, da die Behandlung nicht nur komplex und zeitaufwendig, sondern auch teuer ist [4, 5]. Neben den finanziel-

len Herausforderungen muss sich das deutsche Gesundheitssystem auch einem Ungleichgewicht zwischen einer wachsenden Anzahl an HI-Patienten und einer begrenzten Anzahl an Fachkräften, sowohl Kardiologen als auch speziell geschulten Pflegekräften, den sogenannten HF-Nurses, stellen [6]. Besonders herausfordernd ist dabei die HI-Versorgung in ländlichen Regionen, wo es weniger niedergelassene Kardiologen als in städtischen Regionen gibt und auch der Zugang zu spezialisierten Behandlungen begrenzt ist [6]. Die Komplexität der Therapie erhöht sich durch Komorbiditäten, wie Diabetes mellitus und Hypertonie, die häufig mit einer HI einhergehen [7]. Diese zählen neben gesundheitsbeeinträchtigenden Verhaltensweisen, wie bspw. Rauchen oder Inaktivität, zu den Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen [8]. Die Prävention nimmt daher einen besonderen Stellenwert ein, da einige dieser Risikofaktoren durch medikamentöse Therapien oder gesundheitsbewusstes Verhalten beeinflussbar sind. Voraussetzung hierfür ist u. a. eine angemessene Einbindung der Patienten in ihren Behandlungsprozess sowie die Förderung der Selbstmanagementfähigkeiten, auch um die Therapieadhärenz zu steigern.

Um diese Herausforderungen zu bewältigen, sind Maßnahmen erforderlich, die sowohl die Prävention als auch die Behandlung von HI verbessern. Dabei sind die individuellen Bedürfnisse der Patienten zu beachten und etablierte „One-fits-All“-Ansätze zu überwinden. Gleichzeitig müssen die Ressourcen des Gesundheitssystems effizienter genutzt werden.

KURZGEFASST

Die HI zählt zu den häufigsten chronischen Erkrankungen in Deutschland und geht mit erheblichen gesellschaftlichen und finanziellen Belastungen einher. Das deutsche Gesundheitssystem wird vor die Herausforderung eines Ungleichgewichts zwischen einer steigenden Anzahl von HI-Patienten und begrenzter Ressourcen gestellt.

Bedeutung von künstlicher Intelligenz in der Herzinsuffizienzversorgung

Mit zunehmender Digitalisierung des deutschen Gesundheitswesens steigt auch die Bedeutung von Big Data und künstlicher Intelligenz (KI) in der Gesundheitsversorgung [9]. KI-Algorithmen ermöglichen die Analyse und Verarbeitung großer Mengen an Patientendaten, um z. B. Muster in diesen zu erkennen oder Vorhersagen zu treffen. Der Einsatz von KI-Anwendungen hat dabei das Potenzial, unnötige Untersuchungen sowie Diagnose- und Therapiefehler zu vermeiden und eine verbesserte, frühzeitige und beschleunigte Entscheidungsfindung sowie personalisierte Behandlungsplanung zu ermöglichen. Darüber hinaus kann KI dazu beitragen, Versorgungslücken in ländlichen Gebieten zu schließen und Sektorengrenzen abzubauen [9].

KI-Anwendungen finden sich in verschiedenen Bereichen der Patientenbehandlung wieder – nicht nur im klinischen Umfeld zur Unterstützung von medizinischem Personal, sondern auch vermehrt im persönlichen Umfeld der Patienten, z. B. in der Analyse von Wearable-Daten und der Integration in mobile Apps und Webanwendungen. Auch in der HI-Versorgung hat sich KI als vielver-

sprechende Technologie herausgestellt, um die Prävention, Diagnostik, Behandlung, Prognose und das Management der HI zu verbessern. Die potenziellen Einsatzgebiete von KI sind dabei vielfältig und reichen vom Risiko-Assessment über die Behandlungsplanung, Früherkennung und Therapieunterstützung bis hin zum Remote Monitoring, Patienten-Empowerment und Selbstmanagement der Patienten.

KURZGEFASST

Heutzutage ist KI in aller Munde und gewinnt auch in der HI-Versorgung an Bedeutung. KI bietet das Potenzial, sowohl Ärzte in ihrem medizinischen Handeln als auch Patienten im Umgang mit ihrer Erkrankung zu unterstützen und somit Ressourcen effizienter einzusetzen.

Künstliche Intelligenz als Partner für Ärzte

Insgesamt haben KI-Anwendungen ein hohes Potenzial, ein zuverlässiger und jederzeit verfügbarer Partner für Kardiologen und Hausärzte in den verschiedenen Phasen des HI-Versorgungsprozesses zu sein. KI-Anwendungen zur Unterstützung des ärztlichen Handelns sind als klinische Entscheidungsunterstützungssysteme zur Medikamentenverordnung, Bildverarbeitung oder Generierung von Alarmen auf Intensivstationen Bestandteile des klinischen Alltags innovativer Gesundheitseinrichtungen. Auch im ambulanten Sektor sowie dem Remote Monitoring und der telemedizinischen Betreuung steigt ihre Bedeutung. So existieren bereits heute KI-Anwendungen, die eine schnelle und präzise Diagnosestellung vor allem im hausärztlichen Bereich oder sogar im Rahmen des Remote Monitorings via Wearables unterstützen [10]. Mithilfe maschinellen Lernens (ML) können bspw. EKG-Daten automatisch analysiert und Muster, die auf eine HI hinweisen, erkannt werden [11]. Im Rahmen des Remote Monitorings können KI-Anwendungen Ärzten dabei helfen, den Gesundheitszustand ihrer Patienten auch aus der Ferne zu überwachen und damit Ressourcen einzusparen [12]. Durch eine kontinuierliche Analyse von Vitalparametern, die durch Wearables oder andere Sensorsysteme erfasst werden, wie Herzfrequenz, Blutdruck oder Sauerstoffsättigung, können mithilfe einer KI-Anwendung Muster erkannt und Warnmeldungen bei Identifikation von Verschlechterungen oder Anzeichen von Komplikationen generiert und direkt an den behandelnden Arzt weitergeleitet werden [13]. Auf diese Weise ist es Ärzten möglich, schnell zu reagieren und die Therapie anzupassen. Somit können wiederum Krankenhausaufenthalte verringert oder Notfälle vermieden werden.

Trotz großer Fortschritte bei der Entwicklung von KI-Anwendungen ist das Potenzial dieser noch lange nicht ausgeschöpft. Während KI-Anwendungen, wie zuvor beschrieben, in einigen Bereichen bereits eingesetzt werden, zeigt sich in anderen Bereichen, wie etwa der Risikobewertung, noch deutlicher Forschungsbedarf [9]. Einerseits besteht der dringende Bedarf, deren Nutzen und Sicherheit in klinischen Studien zu zeigen. Andererseits müssen KI-Anwendungen im Sinne der Patienten und Ärzte weiterentwickelt und in bestehende HI-Versorgungsprozesse integriert werden. Wesentliche Voraussetzung einer nachhaltigen Einführung

und Nutzung von KI-Anwendungen ist, neben der Evidenz sowie der Einhaltung rechtlicher und ethischer Anforderungen an die KI, wie sie bspw. im europäischen Artificial Intelligence Act geregelt werden sollen, auch die Akzeptanz der Ärzte. Bedenken in Bezug auf die Zuverlässigkeit und Genauigkeit von KI-Anwendungen (Evidenz), die Sicherheit und den Schutz von Patientendaten sowie die Angst, durch Technik ersetzt zu werden, können sich dabei negativ auf die Akzeptanz auswirken. Dementsprechend sind nicht nur die in einer KI-Anwendung genutzten Algorithmen zu validieren, sondern auch die Wirksamkeit der neu geschaffenen, digital gestützten Versorgungsprozesse nachzuweisen. Weiterhin müssen KI-Anwendungen einfach in die bestehende Infrastruktur integrierbar sein. Grundsätzlich ist bei jeder KI-Anwendung darauf zu achten, diese nicht als Ersatz für das ärztliche Handeln oder sogar den Arzt selbst anzusehen, sondern als wertvolle Unterstützung.

KURZGEFASST

KI-Anwendungen können Kardiologen und Hausärzte bei der Entscheidungsfindung unterstützen, indem sie umfangreiche Daten analysieren und weiterführende Informationen bereitstellen. Sie können dazu beitragen, die Effizienz und Produktivität zu steigern, indem sie Routineaufgaben automatisieren und Zeit sparen. Eine wesentliche Voraussetzung für den erfolgreichen Einsatz ist die Akzeptanz bei den Ärzten.

Künstliche Intelligenz als Partner für Patienten

Ebenso wie für Ärzte können KI-Anwendungen auch ein wertvoller Partner für HI-Patienten sein. Insbesondere im häuslichen Umfeld, sowohl im Rahmen der Prävention als auch des Selbstmanagements, haben KI-Anwendungen großes Potenzial, Patienten im Umgang mit ihrer HI zu unterstützen und ihnen und ihren Angehörigen mehr Sicherheit im Alltag zu geben. Im Rahmen des Home Monitorings können vom Patienten selbst angegebene Gesundheitsinformationen, z. B. zu Schwäche, Kurzatmigkeit oder Aktivität, mit den Daten unterschiedlicher Sensorsysteme, wie Blutdruck, Gewicht oder Herzfrequenz, kombiniert und durch ML-Algorithmen analysiert werden. Bei Anzeichen für ein erhöhtes Risiko akuter Herzerkrankungen, Verschlechterungen des Gesundheitszustands oder einer Exazerbation kann die KI-Anwendung einen entsprechenden Hinweis oder sogar eine individuelle Empfehlung ausgeben, bspw. zur Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Arzt [12]. KI-gestützte mobile Gesundheitsapps oder Webanwendungen können neben den zuvor genannten gesundheitsrelevanten Parametern auch die Präferenzen der Patienten erfassen und somit individuelle Empfehlungen für ein gesundheitsförderliches Verhalten zur Reduzierung von Risikofaktoren geben. Dazu gehören bspw. Empfehlungen zur Ernährung, körperlichen Aktivität und zum Stressmanagement oder sogar personalisierte Trainingspläne. Damit werden die Patienten nicht nur im Umgang mit ihrer HI unterstützt, sondern ihnen wird zeitgleich auch mehr Verantwortung an ihrer Behandlung übertragen. Verknüpft mit gesundheitsrelevanten Informationen, die den Patienten zur Verfügung gestellt werden, können derartige KI-Anwendungen folg-

lich auch das Patienten-Empowerment stärken, indem sie die Patienten dazu befähigen, ihre Erkrankung besser zu verstehen und selbst aktiv zu werden.

Eine wesentliche Voraussetzung für den Einsatz von KI-Anwendung als Partner von HI-Patienten ist auch hier die Akzeptanz. Sind Patienten davon überzeugt, dass eine KI-Anwendung einen positiven Einfluss auf ihren Gesundheitszustand, ihr Wohlbefinden und den täglichen Umgang mit ihrer HI nimmt, wird diese eher akzeptiert. Dabei kommt es nicht nur auf Nachweise der Wirksamkeit durch klinische Studien an, sondern auch auf den von den Patienten wahrgenommenen Nutzen sowie weitere Faktoren, wie die Meinung ihres behandelnden Kardiologen oder Hausarztes. Wichtig ist zudem, dass die betroffenen Patienten den Empfehlungen einer KI-Anwendung vertrauen [14]. Grundsätzliche Vorbehalte gegenüber Technologien (geringe Technologieakzeptanz) als Ergänzung zum menschlichen Handeln kann sich dabei negativ auf die Akzeptanz auswirken. Dabei spielt auch das Bedürfnis nach zwischenmenschlicher Interaktion und Kommunikation mit dem behandelnden Arzt sowie dem Vertrauen in dessen Therapieentscheidungen eine wesentliche Rolle. Fehlende Transparenz, mangelndes Verständnis von der Funktionsweise KI-gestützter Anwendungen sowie ethische und datenschutzrechtliche Bedenken können zu einer grundsätzlichen Skepsis oder Ablehnung von KI-Anwendungen führen. Insbesondere bei der HI, deren Inzidenz und Prävalenz mit Anstieg des Lebensalters zunimmt, kommen Aspekte der Benutzerfreundlichkeit und des Technologieverständnisses hinzu [15]. Geht die Nutzung einer KI-Anwendung mit technischen Hürden einher, kann dies das Nutzungsverhalten und damit die Akzeptanz negativ beeinflussen. Ist eine KI-Anwendung hingegen einfach und intuitiv zu bedienen und gut in den Alltag der Patienten integrierbar, steigt auch die Akzeptanz.

KURZGEFASST

KI-Anwendungen ermöglichen es HI-Patienten, eine aktive Rolle im Versorgungsprozess einzunehmen, indem sie personalisierte Informationen, Handlungsempfehlungen und ein kontinuierliches Monitoring ermöglichen. Hierdurch werden sowohl das Patienten-Empowerment als auch die Selbstmanagementfähigkeiten der Patienten gestärkt.

Einfluss von künstlicher Intelligenz auf die Arzt-Patienten-Beziehung

Eine vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung stellt einen zentralen Baustein für eine effektive HI-Behandlung dar. Sie wirkt sich sowohl auf die Akzeptanz der Behandlung und die Therapieadhärenz aus als auch auf die Kommunikation zwischen Arzt und Patient und nimmt damit direkten Einfluss auf die Behandlungsqualität und den Therapieerfolg. KI kann einen erheblichen Einfluss auf diese Beziehung nehmen, da sie die Interaktion zwischen Arzt und Patient im Versorgungsprozess verändert. So können durch KI-Anwendungen bspw. Komplikationen, Risiken und Verschlechterungen einer HI früher erkannt werden, wodurch Patienten früher behandelt werden. Dies führt im besten Falle zu weniger Arztbesuchen und damit nicht nur zur Entlastung der Ärzte und Einsparung

von Ressourcen, sondern auch insgesamt zu einer effizienteren Ressourcennutzung. Die dadurch frei werdenden Ressourcen können wiederum dazu beitragen, die Qualität der Kommunikation zwischen Arzt und Patient zu verbessern [13]. So müssen Ärzte während des Patientengesprächs in der Regel gleichzeitig Daten analysieren, interpretieren und identifizieren, welche Informationen noch fehlen. Dies kann dazu führen, dass die Aufmerksamkeit des Arztes vom Patienten abgelenkt wird. Wenn relevante Informationen durch den Einsatz von KI-Anwendungen hingegen bereits adäquat aufbereitet sind, kann ein Arzt besser auf die individuellen Bedürfnisse und Präferenzen eines Patienten eingehen und sich insgesamt intensiver auf diesen konzentrieren. Durch die Entlastung des Arztes von administrativen oder Routineaufgaben kann die Kommunikation zwischen Arzt und Patient intensiviert werden. Aber auch das Gegenteil ist möglich. So können weniger Arztbesuche dazu führen, dass Ärzte weniger Zeit mit ihren Patienten verbringen und sich die Arzt-Patienten-Beziehung durch mangelnden Kontakt verschlechtert. Gleichermaßen verhält es sich beim Einsatz von KI-Anwendungen im Rahmen der Telemedizin und des Remote Monitorings. Insbesondere in ländlichen Regionen kann so einerseits die Behandlungsqualität der HI aufgrund des Monitorings verbessert werden. Darüber hinaus besteht auch die Möglichkeit, dass Patienten Informationen zu ihrem Gesundheitszustand (Symptome, Vitaldaten, PROM) aus der Ferne mit ihrem Arzt teilen. Dies trägt nicht nur zu einem kontinuierlichen Monitoring bei, sondern auch zu einer KI-gestützten, individuellen Behandlungsplanung, an der beide Partner – Arzt und Patient – gemeinsam arbeiten. Andererseits kann das Remote Monitoring jedoch auch zu einer Verringerung der persönlichen Interaktion zwischen Arzt und Patient führen.

Die möglichen Auswirkungen einer KI-Anwendung und entsprechende Gegenmaßnahmen, falls erforderlich, sollten daher bereits bei deren Entwicklung mit bedacht werden. Weiterhin liegt es in der Verantwortung der Ärzte und Patienten, darauf zu achten, dass durch den Einsatz von KI-Anwendungen nicht die persönliche Interaktion zwischen ihnen beeinträchtigt wird.

KURZGEFASST

KI-Anwendungen verändern die Kommunikationen zwischen Arzt und Patient und können je nach Umsetzung und konkreter Nutzung sowohl einen positiven als auch negativen Einfluss auf die Arzt-Patienten-Beziehung nehmen. Es liegt u. a. in der Verantwortung der Ärzte und Patienten, darauf zu achten, dass die persönliche Interaktion zwischen ihnen nicht beeinträchtigt wird.

Fazit

KI ebnet den Weg zu einer prädiktiven, präventiven und personalisierten HI-Versorgung. KI-Anwendungen unterstützen sowohl Ärzte in ihrem medizinischen Handeln als auch Patienten im Umgang mit ihrer Erkrankung und tragen dazu bei, Ressourcen effizienter zu nutzen. Es bedarf allerdings weiterer Forschung, um Lösungen im Sinne der Patienten und Ärzte weiterzuentwickeln, Effektivität

und Nutzen in der Gesundheitsversorgung aufzuzeigen und die Integration in Versorgungsprozesse sicherzustellen.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Statistisches Bundesamt (Destatis). Todesursachen in Deutschland. 2023. Zugriff am 19. September 2023 unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html
- [2] Statistisches Bundesamt (Destatis). Die 10 häufigsten Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen. 2022. Zugriff am 19. September 2023 unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-insgesamt.html>
- [3] Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA et al. Incidence and mortality of heart failure: a community-based study. *Int J Cardiol* 2011; 151: 40–45. doi:10.1016/j.ijcard.2010.04.055
- [4] Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004–2016. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18: 17. doi:10.1186/s12872-018-0815-3
- [5] Lonn E, McKelvie R. Drug treatment in heart failure. *BMJ* 2000; 320: 1188–1192. doi:10.1136/bmj.320.7243.1188
- [6] Etgeton S. Ärztedichte – Neue Bedarfsplanung geht am Bedarf vorbei. Bertelsmann Stiftung, Hrsg. Gütersloh: Bertelsmann Stiftung; 2015. Zugriff am 19. September 2023 unter: https://rsm-bst-update.bertelsmann-stiftung.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/GrauePublikationen/Spotlight_Gesundheit_Thema_Aerztedichte_03–2015.pdf
- [7] van der Wal HH, van Deursen VM, van der Meer P et al. Comorbidities in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 243: 35–66. doi:10.1007/164_2017_27
- [8] Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ et al. Risk factors for heart failure: a population-based case-control study. *Am J Med* 2009; 122: 1023–1028. doi:10.1016/j.amjmed.2009.04.022
- [9] Helms TM, Köpnick A, Leber A et al. Herzinsuffizienzversorgung in einer digitalisierten Zukunft. *Internist* 2021; 62: 1180–1190
- [10] Goesch A. Kardiologe über KI: Diese Technik erkennt Herzschwäche früher. 2023. Zugriff am 19. September 2023 unter: https://www.t-online.de/gesundheit/krankheiten-symptome/herzgesundheit/id_100172112/kardiologe-kuenstliche-intelligenz-erkennt-herzrisiken-frueher-.html
- [11] Fiorina L, Carbonati T, Narayanan K et al. Near-Term Prediction of Life-Threatening Ventricular Arrhythmias using Artificial Intelligence-Enabled Single Lead Ambulatory ECG. *Heart Rhythm* 2023; 20: 1084
- [12] Barrett M, Boyne J, Brandts J et al. Artificial intelligence supported patient self-care in chronic heart failure: a paradigm shift from reactive to predictive, preventive and personalised care. *EPMA Journal* 2019; 10: 445–464. doi:10.1007/s13167-019-00188-9
- [13] Dickson B. Biofourmis Care: First of its kind technology-enabled care delivery solution. 2019. Zugriff am 19. September 2023 unter: <https://bdtechtalks.com/2019/08/27/deep-medicine-ai-doctor-patient-relationship/>
- [14] Zippel-Schultz B, Palant A, Eurlings C et al. Determinants of acceptance of patients with heart failure and their informal caregivers regarding an interactive decision-making system: a qualitative study. *BMJ Open* 2021; 11: e046160. doi:10.1136/bmjopen-2020-046160
- [15] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Chronische Herzinsuffizienz (Langfassung). 2019. Zugriff am 19. September 2023 unter: <https://www.kbv.de/media/sp/nvl-herzinsuffizienz-lang.pdf>

Der Aufbruch generativer KI in der Medizin: Empathie durch Emulation

The Dawn of Generative AI in Medicine: Empathy Through Emulation

Autorinnen/Autoren

Ali Amr¹, Benjamin Meder²

Institute

- 1 Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland
- 2 Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Institut für Cardiomyopathien Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland

Schlüsselwörter

ChatGPT, Arzt-Patienten-Interaktion, künstliche Intelligenz

Key words

artificial intelligence, ChatGPT, doctor-patient interaction

Bibliografie

Aktuel Kardiol 2023; 12: 444–449

DOI 10.1055/a-2182-9643

ISSN 2193-5203

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Benjamin Meder
Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie,
Institut für Cardiomyopathien Heidelberg
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg, Deutschland
Benjamin.Meder@med.uni-heidelberg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Rasche Fortschritte in der künstlichen Intelligenz (KI) haben erhebliche Auswirkungen auf mehrere Sektoren unserer Gesellschaft, einschließlich des Gesundheitswesens. Während die konventionelle KI hauptsächlich bei der Lösung von Aufgaben im Bereich der Bilderkennung erfolgreich war und somit in gut

definierten Situationen wie der Unterstützung von diagnostischer Bildgebung eine Rolle spielt, wirkt sich das Aufkommen von generativer KI auf eine der Hauptkompetenzen im professionellen Bereich aus: die Arzt-Patienten-Interaktion.

Eine Konvergenz von Natural Language Processing (NLP) und generativer KI zeigt sich in intelligenten Chatbots wie ChatGPT. Eine erste Studie, welche die Empathie und die Qualität der Antworten zwischen ChatGPT und menschlichen Ärzten im Gesundheitswesen verglichen hat, konnte zeigen, dass ChatGPT menschliche Ärzte sowohl in der Qualität als auch in der Empathie der Antworten auf medizinische Fragen übertreffen kann. Die Ergebnisse legen nahe, dass generative KI-Modelle wie ChatGPT wertvolle Ergänzungen für die medizinische Beratung sein können und somit die Patientenbindung möglicherweise verbessern und die Arbeitsbelastung von Ärztinnen und Ärzten reduzieren könnten.

ABSTRACT

Rapid advancements in Artificial Intelligence (AI) have significantly impacted multiple sectors of our society, including healthcare. While conventional AI has been instrumental in solving mainly image recognition tasks and thereby adding in well-defined situations such as supporting diagnostic imaging, the emergence of generative AI is impacting on one of the main professional competences: doctor-patient interaction.

A convergence of natural language processing (NLP) and generative AI is exemplified by intelligent chatbots like ChatGPT. A first study that has compared the empathy and quality of responses between ChatGPT and human physicians in a health-care setting has shown that ChatGPT can outperform human physicians in both quality and empathy of answers to medical questions. The results suggest that generative AI models like ChatGPT could serve as valuable adjuncts in medical consultations, potentially improving patient engagement and reducing clinician workload.

WAS IST WICHTIG?

Im vergangenen Jahrzehnt hat die künstliche Intelligenz (KI) enorme Fortschritte gemacht. Maschinelles Lernen und KI-Systeme, die auf tiefen neuronalen Netzwerken basieren, haben sich durchgehend als fähig erwiesen, selbst komplexe Probleme zu lösen [1, 2]. Dies ist insbesondere im Bereich der Medizin offensichtlich, wo diagnostische Algorithmen und Werkzeuge zur Bilderkennung ihr Potenzial gezeigt haben, die Erkennung und das Management von Krankheiten über menschliche Fähigkeiten hinaus voranzubringen [3]. Das Aufkommen von generativer KI, einem Bereich des maschinellen Lernens mit der einzigartigen Fähigkeit, neuen Inhalt durch das Lernen aus großen Mengen aktuellen Wissens zu generieren, signalisiert eine tiefgreifende Verschiebung im Potenzial der KI, insbesondere im Bereich der Mensch-Maschine-Interaktion und des Gesundheitswesens.

Glossar

BERT	Bidirectional Encoder Representations from Transformers
ChatGPT	Chat Generative Pretrained Transformer
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
GAN	Generative Adversarial Networks
KI	künstliche Intelligenz
NLP	Natural Language Processing

Die generative KI unterscheidet sich von konventioneller KI durch die Nutzung von probabilistischen Methoden und komplexen Architekturen wie Generative Adversarial Networks (GAN) und Transformer-Modellen [4]. Sie besitzt die bemerkenswerte Fähigkeit, Daten autonom zu generieren und potenzielle Ergebnisse zu extrapolieren, wodurch sie ein mächtiges Werkzeug für die Wissensgenerierung und die Nachahmung menschenähnlicher Kreativität ist [5].

Natural Language Processing und generative künstliche Intelligenz

Eine Teildisziplin der KI, Natural Language Processing (NLP), war entscheidend für die erfolgreiche Anwendung von generativer KI. NLP ist ein Feld, das KI und Linguistik verbindet, und sein Hauptziel ist es, Maschinen in die Lage zu versetzen, menschliche Sprache in geschriebener oder gesprochener Form zu verstehen und darauf zu reagieren [6, 7]. Durch eine Reihe von Techniken kann NLP Daten aus normalem Text extrahieren und sie in strukturierte, wissenschaftlich nutzbare Informationen verwandeln [8]. Diese Fähigkeit, Sprache auf eine nuancierte und kontextsensitive Weise zu verarbeiten und zu interpretieren, ermöglicht die Extraktion kritischer Informationen, die Vorhersage von Antworten basierend auf früheren Eingaben und sogar die Erkennung von Stimmungen [9, 10].

Die transformative Rolle von NLP ist besonders im Gesundheitswesen gefragt, wo eine Fülle von semi- und unstrukturierten Daten in Form von Anamnese, Arztberichten, medizinischen Unterla-

gen und diagnostischen Berichten existiert. NLP kann diese, wenn auch unstrukturierten, Daten in strukturierte Datenpunkte umwandeln, die dann analysiert werden können, um handlungsrelevante Erkenntnisse zu gewinnen, die letztlich die Qualität und Effizienz der Patientenversorgung verbessern [10, 11].

Vor dem Erscheinen hochkomplexer Sprachmodelle wie ChatGPT diente der Bidirectional Encoder Representations from Transformers (BERT) als signifikante Weiterentwicklung im Bereich des NLP. In einer 2018 von Devlin u. Mitarb. veröffentlichten Arbeit eingeführt, unterschied sich BERT von früheren Modellen, die Text auf unidirektionale Weise verarbeiteten; entweder von links nach rechts oder von rechts nach links. BERT betrat Neuland, indem es einen bidirektionalen Ansatz implementierte und somit Kontext aus beiden Richtungen von Sätzen erfassen konnte, was ein nuancierteres Verständnis der Sprachsemantik ermöglichte [12]. Das Aufkommen von BERT markierte einen entscheidenden Moment in der NLP-Forschung und setzte neue Leistungsstandards in mehreren Aufgabenbereichen [13].

Während NLP fortschrittliche Analysen von Textdokumenten ermöglicht hat, konnte es bisher noch nicht in die medizinische Routine integriert werden. Dies hat sich sicherlich mit dem Aufkommen von generativer KI geändert, welche die Methoden von NLP durch Grundmodelle, die Milliarden von Textschnipseln und Dokumenten sowie generative KI-Modelle nutzen, verstärkt, um menschenähnliche Antworten im Grunde zu jedem Thema zu generieren.

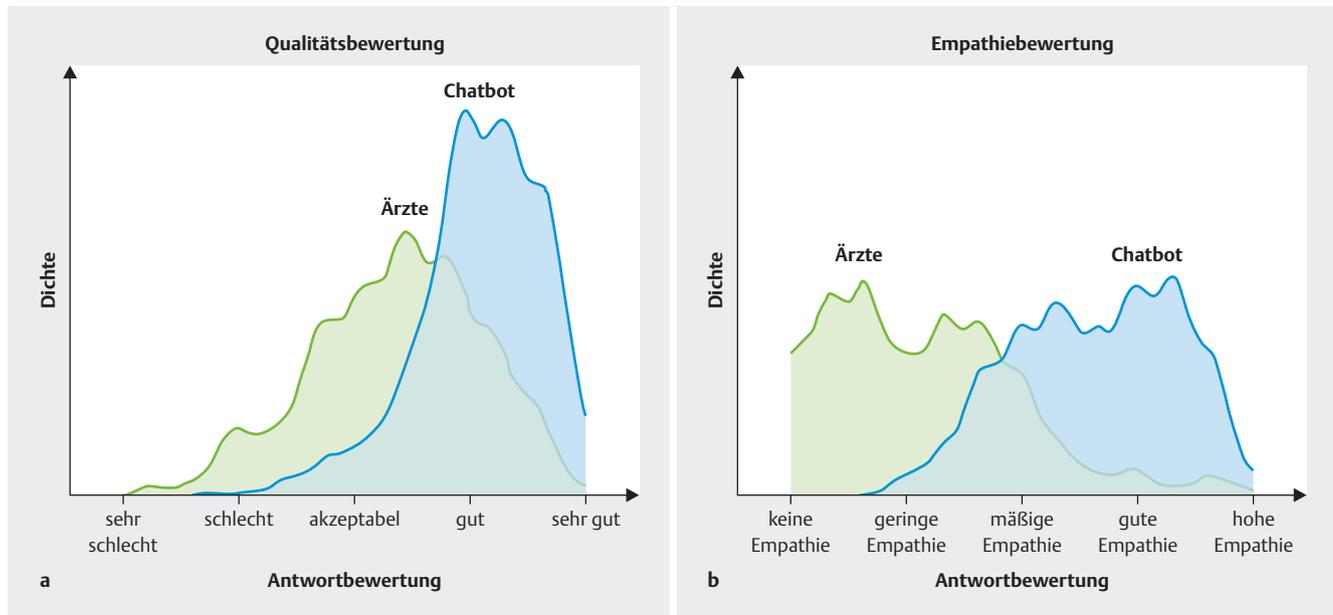
Der Aufstieg von ChatGPT

Die Konvergenz von NLP und generativer KI hat den Weg für die Entwicklung intelligenter Chatbots wie ChatGPT geebnet, die komplexe, menschenähnliche Interaktionen emulieren können [14]. Durch großangelegtes, unüberwachtes Lernen aus riesigen Mengen an Internettexten können diese Chatbots kontextuell genaue und sogar kreativ neuartige Antworten geben, wodurch bisher ungekannte Möglichkeiten für flexible Maschine-Patient-Interaktionen eröffnet werden [14, 15, 16].

Nach dem Vorbild des GPT-3-Modells haben weitere Iterationen wie GPT-4 fortgeschrittene Trainingsmethoden integriert, was zu einem robusteren Modell führte, das zu einer nuancierten Interpretation und Generierung von Text fähig ist, die über einfache Mustererkennung hinausgeht [8, 17].

KURZGEFASST

ChatGPT (Chat Generative Pretrained Transformer), eine Iteration der auf Transformern basierenden Sprachmodelle von OpenAI, ist ein prominentes Beispiel für einen fortschrittlichen Chatbot. Angetrieben von Generative-pretrained-Transformer-Modellen wurde ChatGPT auf diversen Textbibliotheken, Zeitungsartikeln und Internetdokumenten trainiert, mit der Fähigkeit, kohärente und kontextuell angemessene Antworten zu generieren.



► **Abb. 2** Verteilung der durchschnittlichen Qualitäts- und Empathiebewertungen für Chatbot- und Arztantworten auf Patientenfragen. Kernel-Dichtediagramme werden für den Durchschnitt über 3 unabhängige, lizenzierte Gesundheitsfachkräfte dargestellt, welche die Prinzipien der Crowd-Evaluation anwenden. **a** Die Gesamtqualitätsmetrik wird angezeigt. **b** Die Gesamtempathiemetrik wird angezeigt (modifiziert nach Ayers JW et al. Comparing Physician and Artificial Intelligence Chatbot Responses to Patient Questions Posted to a Public Social Media Forum. JAMA Intern Med 2023; 183: 589–596).

Empathie durch Design?

Einer der faszinierendsten Aspekte von ChatGPT ist seine nahtlose Fähigkeit, menschenähnliche Antworten und sogar wahrgenommene Empathie in seinen Gesprächen zu imitieren. Das Modell nimmt jegliche Benutzeranfrage als Eingabe und erstellt einen Gesprächsfluss, der dem Duktus und dem Inhalt der Anfragen des Benutzers sowie seinen eigenen Antworten folgt. Auf diese Weise wird eine kontextuell sinnvolle Interaktion erzeugt, und das immense „kristalline“ Wissen des Grundmodells von ChatGPT wird auf sehr natürliche Weise transportiert und nicht einfach durch das Vorlegen von Links wie in einer klassischen Suchmaschine [10, 18].

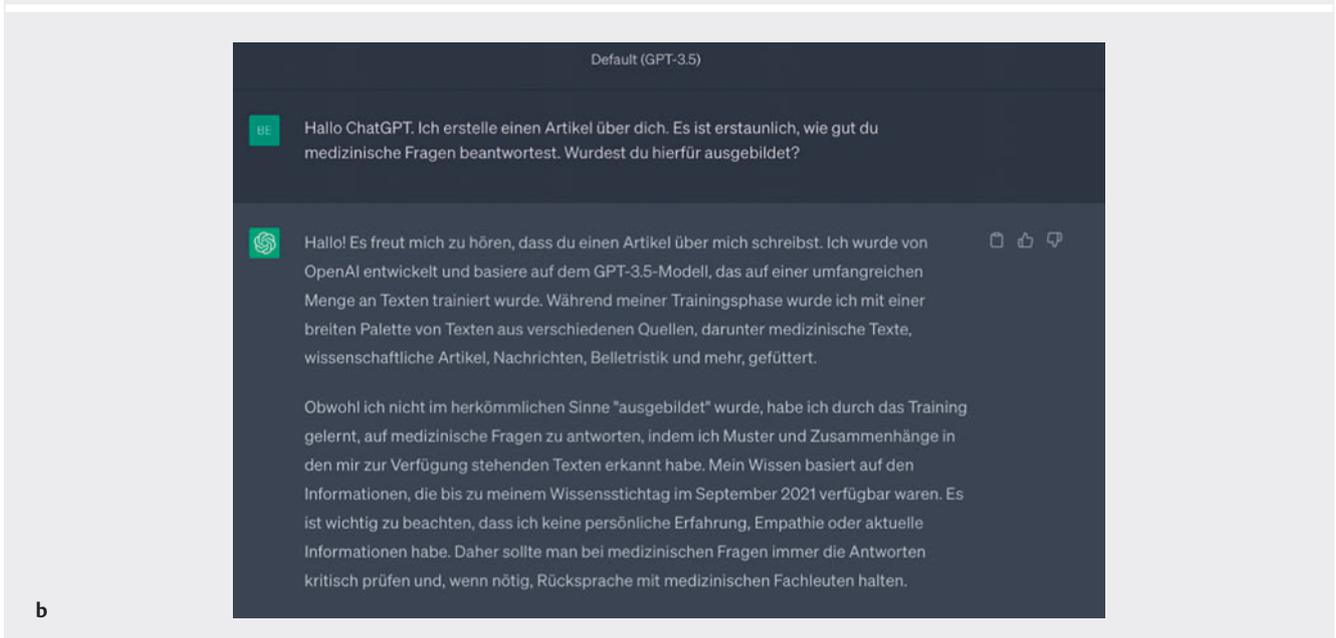
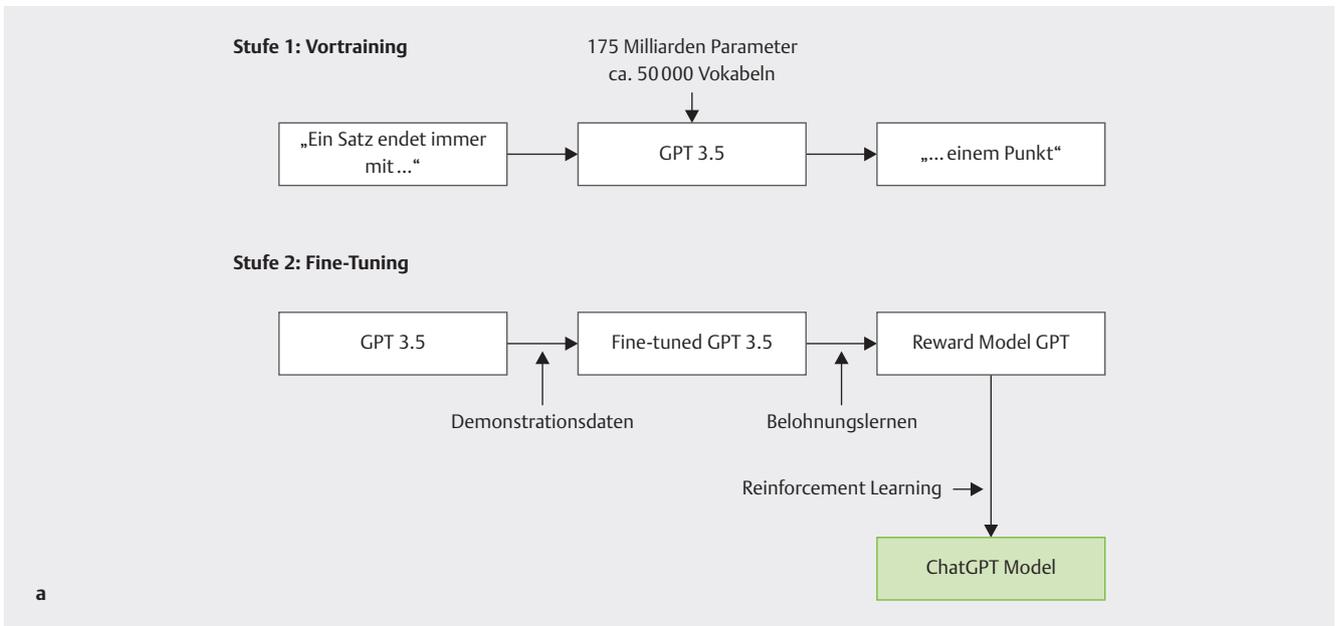
Das Design von ChatGPT

Das Design von ChatGPT ist nicht vollständig veröffentlicht, aber nach vorhandenem Wissen wird eine zweistufige Architektur vorgeschlagen (► **Abb. 1 a**):

1. Basierend auf großen Bibliotheken verfügbarer Internettextdokumente wird ein Decoder-only-Transformer-Modell erstellt, das die wahrscheinlichsten Wörter nach einem unvollständigen Satz vorhersagt. Auf diesem Grundmodell basierend, beinhaltet das Feintuning Reward Learning und Reinforcement Learning, um mehrere mögliche Satzvervollständigungen und die Fähigkeit zur Beantwortung von Fragen zu bieten.
2. In der 2. Stufe überprüft eine Content-Moderation-KI die Eingabe, um Sicherheitsrichtlinien zu befolgen. Auch potenzielle Antworten werden durch diverse Sicherheitsregeln geprüft, um rassistische, peinliche oder anderweitig schädliche Textgenerierungen zu vermeiden. Durch das Feintuning des Sprach-

modells hat OpenAI es ermöglicht, dass ChatGPT eine Kommunikationsebene anzeigt, die in einigen Fällen wie menschliche Empathie wirkt (► **Abb. 1 b**).

Eine wegweisende Querschnittstudie liefert erste Beweise für den potenziellen Nutzen von ChatGPT im Gesundheitswesen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Vorbehandlungskonsultationen und aufgeklärte Zustimmungsgespräche. Ein Forschungsprojekt [19] verglich die Qualität und die Empathiewirkung von Antworten auf medizinische Fragen, welche von zertifizierten Gesundheitsfachkräften gegeben wurden, mit denen, die ChatGPT generiert hatte. Die Analyse von 195 Fragen entsprechenden Antworten, durchgeführt im öffentlichen Forum Reddit's r/AskDocs, zeigte, dass die Auswerter signifikant häufiger (78,6%) die Antworten des Chatbots gegenüber den Antworten der menschlichen Ärzte bevorzugten. Die Antworten des Chatbots waren nicht nur umfangreicher, sondern erhielten auch höhere Bewertungen sowohl für die Qualität der Antwort als auch für das Maß der Empathie (► **Abb. 2**). Auch die Prävalenz von als gut oder sehr gut bewerteten Antworten war 3,6-mal höher für Antworten, die von ChatGPT generiert wurden. Ebenso lag die Rate an empathischen oder sehr empathischen Antworten zugunsten der KI 9,8-mal höher. In anderen, ähnlichen Studien aus den Bereichen Dermatologie oder Urologie [20, 21] wurde der Nutzen von KI-generierten Antworten jedoch kritischer betrachtet, da die Ergebnisse der Studien darauf hindeuten, dass, obwohl viele Antworten höhere Qualitätsbewertungen erzielen, Informationsquellen und die damit verbundene Antwortgenerierung fehlerbehaftet sein können, was medizinisches Fehlverhalten oder eine falsche Behandlung verursachen könnte.



► **Abb. 1** **a** Architektur von ChatGPT, soweit öffentlich bekannt. **b** Beispiel für einen Chat mit der KI. Antworten in verschiedenen Domänen führen zu vorgefertigten Template-Stil-Antworten, die jedoch recht natürlich erscheinen.

KURZGEFASST

Erste Ergebnisse unterstreichen das Potenzial von ChatGPT, als wertvolle Ergänzung in medizinischen Konsultationen zu dienen. Wir müssen aber auch betonen, dass mehrere Iterationen und zusätzliche architektonische Änderungen integriert werden müssen, um die Qualität eines validen medizinischen Produkts zu erreichen.

Integrieren Sie ChatGPT in Ihren klinischen Arbeitsablauf

ChatGPT hat viele Kliniker motiviert, um damit zu experimentieren und die Benutzerfreundlichkeit für ihren gewünschten Anwendungsfall zu bewerten. ChatGPT ist ein kommerzielles Produkt und erfordert eine Lizenzierung für die routinemäßige Nutzung. Es verfügt über fortgeschrittene API, um es sogar in komplexen, problemorientierten Arbeitsabläufen zu integrieren, z. B. um strukturierte Informationen aus großen Textkörpern zu extrahieren oder Unterstützung für Mitarbeiter oder Patienten bei ihren Fragen

zum klinischen Inhalt zu bieten. Der Benutzer muss sich jedoch bewusst sein, dass ChatGPT kein Medizinprodukt ist und dass Datenschutzbedenken bestehen, insbesondere in der Art und Weise, wie eigene Chats im Lernprozess von ChatGPT integriert werden. Wie oben angegeben, ist Halluzination immer noch ein großes Problem generativer Sprachmodelle, das klare Falschinformationen in gut formulierten Antworten auf Benutzeranfragen liefert. Auch korrektes Zitieren und Informationsaktualität sind Probleme, die gelöst werden müssen, um wissenschaftliche Standards zu erfüllen. Für die eigene Arbeit des Lesers kann man nur strukturierte Schulungen zu ChatGPT und ähnlichen Produkten empfehlen sowie eine vorsichtige Nutzung unter Berücksichtigung der schwerwiegenden, oft verborgenen Einschränkungen dieser leistungsstarken KI nahelegen. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) hat Leitlinien für den Umgang mit generativen KI-Modellen in der Wissenschaft veröffentlicht. Sie betont die Notwendigkeit von Transparenz und wissenschaftlicher Integrität beim Einsatz dieser Modelle. Konkrete Anforderungen beinhalten die Offenlegung des Einsatzes generativer Modelle in Forschungsergebnissen und die Einhaltung der Grundprinzipien wissenschaftlicher Integrität (s. Box Zusatzinfo) [22].

ZUSATZINFO

Kernbotschaften der neuen DFG-Position zum Umgang mit generativen KI-Modellen in der Wissenschaft [22]

- Transparenz und Nachvollziehbarkeit sind Kernprinzipien wissenschaftlicher Integrität.
- Wissenschaftler sind selbst für die Einhaltung von Integritätsprinzipien verantwortlich, auch beim Einsatz generativer Modelle.
- Offenlegung des Einsatzes generativer Modelle ist essenziell für die Veröffentlichung wissenschaftlicher Ergebnisse.
- Nur reale Personen können als Autoren gelten und müssen Integrität bei Nutzung generativer Modelle sicherstellen.
- Generative Modelle werden bei DFG-Antragsbewertungen nicht per se positiv oder negativ bewertet.
- Einsatz von generativen Modellen ist bei Erstellung von Gutachten aufgrund von Vertraulichkeitsgründen unzulässig.

KURZGEFASST

Es ist absehbar, dass generative Sprachmodelle die Medizin und alle anderen Berufe weitgehend durchdringen werden und das Potenzial haben, die Art und Weise zu verändern, wie wir mit Wissen, Kollegen und unseren Patienten interagieren.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Haug CJ, Drazen JM. Artificial Intelligence and Machine Learning in Clinical Medicine, 2023. *N Engl J Med* 2023; 388: 1201–1208. doi:10.1056/NEJMra2302038
- [2] Kulkarni S, Seneviratne N, Baig MS et al. Artificial Intelligence in Medicine: Where Are We Now? *Acad Radiol* 2020; 27: 62–70. doi:10.1016/j.acra.2019.10.001
- [3] Busnatu S, Niculescu AG, Bolocan A et al. Clinical Applications of Artificial Intelligence-An Updated Overview. *J Clin Med* 2022; 11: 2265. doi:10.3390/jcm11082265
- [4] Nune A, Iyengar KP, Manzo C et al. Chat generative pre-trained transformer (ChatGPT): potential implications for rheumatology practice. *Rheumatol Int* 2023; 43: 1379–1380. doi:10.1007/s00296-023-05340-3
- [5] Mesko B, Topol EJ. The imperative for regulatory oversight of large language models (or generative AI) in healthcare. *NPJ Digit Med* 2023; 6: 120. doi:10.1038/s41746-023-00873-0
- [6] Lv Z. Generative artificial intelligence in the metaverse era. *Cognitive Robotics* 2023; 3: 208–217. doi:10.1016/j.cogr.2023.06.001
- [7] Mondal S, Das S, Vrana VG. How to Bell the Cat? A Theoretical Review of Generative Artificial Intelligence towards Digital Disruption in All Walks of Life. *Technologies* 2023; 11: 44
- [8] OpenAI. GPT-4 Technical Report. 2023. Zugriff am 17. Oktober 2023 unter: <https://cdn.openai.com/papers/gpt-4.pdf>
- [9] Richter-Pechanski P, Geis NA, Kiriakou C et al. Automatic extraction of 12 cardiovascular concepts from German discharge letters using pre-trained language models. *Digit Health* 2021; 7: 20552076211057662
- [10] Saito Y, Takamichi S, Iimori E et al. ChatGPT-EDSS: Empathetic Dialogue Speech Synthesis Trained from ChatGPT-derived Context Word Embeddings. *arXiv* 2023. doi:10.48550/arXiv.2305.13724
- [11] Lentzen M, Madan S, Lage-Rupprecht V et al. Critical assessment of transformer-based AI models for German clinical notes. *JAMIA Open* 2022; 5: ooac087. doi:10.1093/jamiaopen/ooac087
- [12] Devlin J, Chang MW, Lee K et al. BERT: Pre-training of Deep Bidirectional Transformers for Language Understanding. Proceedings of the 2019 Conference of the North American Chapter of the Association for Computational Linguistics: Human Language Technologies, Volume 1 (Long and Short Papers). Minneapolis, Minnesota: Association for Computational Linguistics; 2019: 4171–4186
- [13] Zhu R, Tu X, Huang JX. Utilizing BERT for biomedical and clinical Text Mining. Lee KC, Roy SS, Samui P, Kumar V (eds.). *Data Analytics in biomedical Engineering and Healthcare*. Cambridge: Academic Press; 2021: 73–103
- [14] Radford A, Narasimhan K, Salimans T, Sutskever I. Improving language understanding by generative pre-training. 2018. Zugriff am 17. Oktober 2023 unter: https://s3-us-west-2.amazonaws.com/openai-assets/research-covers/language-unsupervised/language_understanding_paper.pdf
- [15] Brown T, Mann B, Ryder N et al. Language models are few-shot learners. Larochelle H, Ranzato M, Hadsell R, Balcan MF, Lin H (eds.). *NIPS'20: Proceedings of the 34th International Conference on Neural Information Processing Systems*. December 2020. Red Hook, NY, United States: Curran Associates Inc.; 2020: 1877–1901
- [16] Tamkin A, Brundage M, Clark J et al. Understanding the capabilities, limitations, and societal impact of large language models. *arXiv* 2021. doi:10.48550/arXiv.2102.02503
- [17] Eloundou T, Manning S, Mishkin P et al. GPTs are GPTs: An early look at the labor market impact potential of large language models. *arXiv* 2303. doi:10.48550/arXiv.2303.10130
- [18] Sorin V, Brin D, Barash Y et al. Large Language Models (LLMs) and Empathy – A Systematic Review. *medRxiv* 2023. doi:10.1101/2023.08.07.23293769

- [19] Ayers JW, Poliak A, Dredze M et al. Comparing Physician and Artificial Intelligence Chatbot Responses to Patient Questions Posted to a Public Social Media Forum. *JAMA Intern Med* 2023; 183: 589–596. doi:10.1001/jamainternmed.2023.1838
- [20] Ayub I, Hamann D, Hamann CR et al. Exploring the Potential and Limitations of Chat Generative Pre-trained Transformer (ChatGPT) in Generating Board-Style Dermatology Questions: A Qualitative Analysis. *Cureus* 2023; 15: e43717. doi:10.7759/cureus.43717
- [21] Szczesniewski JJ, Tellez Fouz C, Ramos Alba A et al. ChatGPT and most frequent urological diseases: analysing the quality of information and potential risks for patients. *World J Urol* 2023. doi:10.1007/s00345-023-04563-0
- [22] Deutsche Forschungsgemeinschaft. KI, ChatGPT und die Wissenschaften – DFG formuliert Leitlinien für Umgang mit generativen Modellen zur Text- und Bilderstellung. Zugriff am 17. Oktober 2023 unter: https://www.dfg.de/service/presse/pressemitteilungen/2023/pressemitteilung_nr_39/index.html

Wird KI neue Medikamente gegen Herzkrankheiten hervorbringen?

Will AI Bring New Medicines Against Heart Disease?

Autorinnen/Autoren

Manuel Glaser¹, Julia Ritterhof^{2,3} , Patrick Most^{2,3,4}, Rebecca C. Wade^{1,5,6} 

Institute

- 1 Molecular and Cellular Modeling Group, Heidelberg Institute for Theoretical Studies (HITS), Heidelberg, Deutschland
- 2 Molecular and Translational Cardiology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Deutschland
- 3 Department of Cardiology, Angiology and Pneumology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Deutschland
- 4 Center for Translational Medicine, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, United States
- 5 Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH), DKFZ-ZMBH Alliance, Heidelberg University, Heidelberg, Deutschland
- 6 Interdisciplinary Center for Scientific Computing (IWR), Heidelberg University, Heidelberg, Deutschland

Schlüsselwörter

maschinelles Lernen, molekulare Simulation, Wirkstoffdesign, Arzneimittelentdeckung, Arzneimittelentwicklung, künstliche Intelligenz (KI)

Key words

machine learning, molecular simulation, drug design, drug discovery, drug development, artificial intelligence (AI)

Bibliografie

Aktuel Kardiol 2023; 12: 450–458

DOI 10.1055/a-2131-2843

ISSN 2193-5203

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Rebecca Wade
Molecular and Cellular Modeling Group
Heidelberg Institute for Theoretical Studies (HITS)
Schloss-Wolfsbrunnenweg 35
69118 Heidelberg, Deutschland
rebecca.wade@h-its.org

ZUSAMMENFASSUNG

Angesichts der umwälzenden Auswirkungen, die künstliche Intelligenz (KI) auf Wissenschaft, Medizin und darüber hinaus hat, betrachten wir hier das Potenzial von KI für die Entdeckung neuer Medikamente gegen Herzkrankheiten. Wir definieren KI im weitesten Sinne als den Einsatz von maschinellem Lernen, einschließlich Statistik und Deep Learning, um Muster in Datensätzen zu erkennen, die für Vorhersagen genutzt werden können. Jüngste Durchbrüche in der Fähigkeit, sehr große Datenmengen zu berücksichtigen, haben einen Boom in der KI-gestützten Arzneimittelentdeckung sowohl in der Wissenschaft als auch in der Industrie ausgelöst. Viele neue Unternehmen verfügen bereits über Arzneimittel-Pipelines, die bis in die klinische Erprobung reichen, aber noch keine Medikamente gegen Herzkrankheiten enthalten. Wir beschreiben hier den Einsatz von KI für die Entdeckung von niedermolekularen Medikamenten und Biologika, einschließlich therapeutischer Peptide, sowie für die Vorhersage von Wirkungen wie Kardiotoxizität. Der konzertierte Einsatz von KI zusammen mit physikbasierten Simulationen und experimentellen Rückkopplungsschleifen wird notwendig sein, um das Potenzial der KI für die Arzneimittelentdeckung und die Entwicklung von Präzisionsarzneimitteln für Herzkrankheiten voll auszuschöpfen.

ABSTRACT

Given the transformational impact that artificial intelligence (AI) is having on science, medicine and beyond, we here consider the potential of AI for the discovery of new medicines against heart disease. We define AI broadly as the use of machine learning, including statistics and deep learning, to identify patterns in datasets that can be used to make predictions. Recent breakthroughs in the ability to consider very large amounts of data have spurred a boom in AI-driven drug discovery in both academia and industry. Many new companies already have drug pipelines extending into clinical trials, but these do not yet include drugs against heart disease. We here describe the use of AI for the discovery of low-molecular weight drugs and biologics, including therapeutic peptides, as well as for predicting effects such as cardiotoxicity. The concerted use of AI together with physics-based simulations and experimental feedback loops will be necessary to fully realize the potential of AI for drug discovery and the development of precision medicines for cardiac conditions.

WAS IST WICHTIG?

- Künstliche Intelligenz (KI) bietet das Potenzial, viele Designparameter in der Medikamentenentwicklung von Anfang an integriert zu betrachten, und damit die Möglichkeit, den traditionellen Prozess, der häufig noch dazu führt, dass viele Medikamentenkandidaten in klinischen Studien scheitern, zu optimieren.
- KI kommt schon auf vielfältige Weise zur Entwicklung von niedermolekularen Wirkstoffkandidaten zum Einsatz, z. B. zur Identifizierung von neuen Zielstrukturen oder zur Generierung von Wirkstoffvorschlägen unter Berücksichtigung definierter Eigenschaften; mithilfe von KI generierte Wirkstoffkandidaten sind auch schon in klinischen Studien.
- Verfahren des strukturbasierten Wirkstoffdesigns können durch ihren physikalisch-kausalen Ansatz dabei helfen, molekulare Hypothesen über Wirkmechanismen zu formulieren und können somit rein KI-basierte Vorhersagen komplementieren, wobei KI selbst wiederum strukturbasierte Ansätze auf vielfältige Art und Weise unterstützen und beschleunigen kann.
- KI-Methoden, die auf Sequenzdaten arbeiten, werden schon eingesetzt, um protein- oder peptidbasierte Biologie effizient zu optimieren oder zu identifizieren, was vielversprechende Ansatzmöglichkeiten für personalisierte Therapien eröffnen könnte.
- Im Rahmen der kardiologischen Medikamentenforschung kommt KI im Moment hauptsächlich zum Einsatz, um die Kardiotoxizität von potenziellen Medikamentenkandidaten vorherzusagen.

Glossar

ADME	Absorption, Distribution, Metabolismus und Elimination
DL	Deep Learning
hERG	Human Ether-a-go-go-related Gene
HTS	Hochdurchsatz-Screening
KI	künstliche Intelligenz
SERCA2a	Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase 2a
SGLT2	Sodium Glucose Co-Transporter Type 2
TdP	Torsades de Pointes
VS	Virtual Screening

Potenzial für neue Medikamente gegen Herzkrankheiten

Kardiovaskuläre Erkrankungen zählen zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Aktuelle Therapiemöglichkeiten beschränken sich auf eine reine symptomatische Behandlung, und es gibt keine kausale Therapie, die eine ultimative Heilung zur Folge hätte [1]. Sogar die Entdeckung der relativ neuen SGLT2-Inhibitoren (SGLT2: Sodium Glucose Co-Transporter Type 2) für die Therapie der Herzinsuffizienz war eher zufällig und ihr genauer Wirkmechanismus ist noch unklar [2]. Einige Herausforderungen für die Entwicklung von Medikamenten für kardiovaskuläre Erkrankungen sind die He-

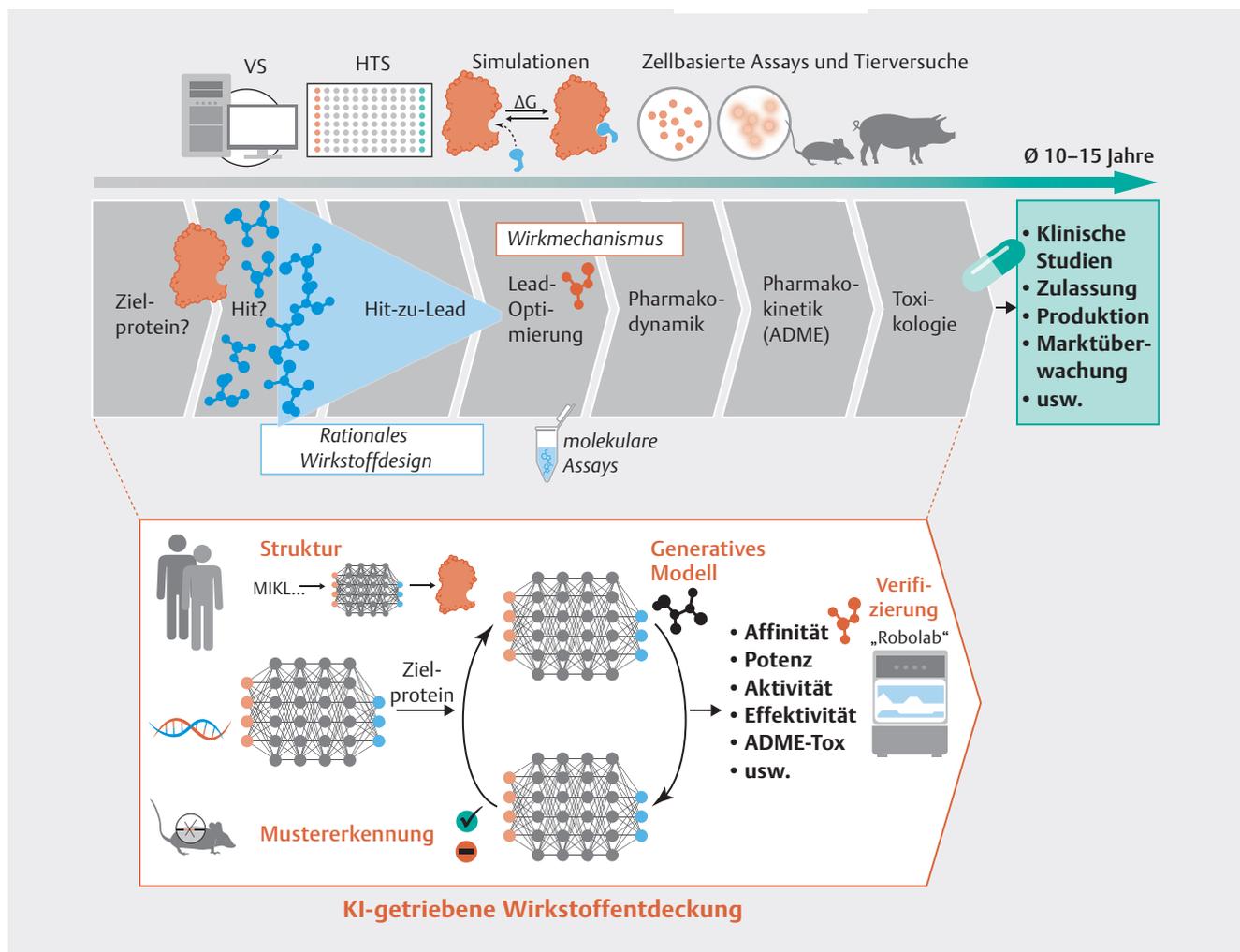
terogenität des Patientenkollektivs und der Fakt, dass kardiovaskuläre Erkrankungen oft multifaktoriell sind und nicht immer auf eine genetische Ursache zurückzuführen sind. In diesem Bereich hat die Grundlagenforschung in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte gemacht, und mehr und mehr pathogene Mechanismen und krankheitserzeugende Faktoren konnten aufgedeckt werden. Daher besteht die Hoffnung, dass dieses bessere Verständnis zu einer zielgerichteteren und personalisierten Medikamentenentwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen beitragen wird, unter anderem auch durch die Nutzung von KI. In diesem Artikel wollen wir die Möglichkeiten, aber auch die Limitationen von KI in der Medikamentenentwicklung allgemein, aber auch speziell für kardiovaskuläre Erkrankungen, aufzeigen.

Evolution von KI-basierten Methoden für Medikamentenentwicklung

Der traditionelle Ablauf der Medikamentenentwicklung von der Zielstrukturidentifizierung zur Marktzulassung dauert im Schnitt 10–15 Jahre und ist mit enormen Kosten von durchschnittlich 1–2 Milliarden \$ verbunden (► **Abb. 1**). Etwa die Hälfte der Zeit wird hierbei von klinischen Studien beansprucht, bei welchen immer noch ~90% Medikamentenkandidaten scheitern [3, 4]. Besonders problematisch ist dies bei Medikamenten gegen Herzkrankheiten, da die klinischen Prüfungen für Medikamente zur Behandlung von Herzerkrankungen sehr komplex sind. Allerdings besteht die Hoffnung, dass KI den Wirkstoffentdeckungsprozess beschleunigen kann und letztendlich auch zu einem höheren Prozentsatz an Medikamentenzulassungen für ein breiteres Spektrum von Krankheiten führt. Neben der immer größer werdenden Anzahl und Vielfalt an verwertbaren biologischen Daten wird diese Hoffnung auch durch die Tatsache genährt, dass die Medikamentenentwicklung generell ein Optimierungsproblem ist, für das viele Parameter berücksichtigt werden müssen, z. B.:

- Welcher biologische Angriffspunkt soll zur Medikation genutzt werden und über welchen Mechanismus?
- Wie sieht ein aussichtsreicher Arzneimittelkandidat aus?
- Wie muss er dann gezielt abgeändert werden, um gleichzeitig potenter zu werden, ein pharmakokinetisch vorteilhaftes Profil zu besitzen und auch toxikologisch unbedenklich zu sein?

Viele dieser Fragestellungen werden heute noch entlang der traditionellen Arzneimittel-Pipeline erst einmal getrennt voneinander betrachtet und nacheinander in einem in sich konsistenten Prozess optimiert. Dies führt leider noch zu häufig dazu, dass die überwiegende Mehrheit von vielversprechenden Wirkstoffkandidaten spät im Entwicklungsprozess scheitert und nie die Patienten erreicht. KI hat das Potenzial, diesen historisch gewachsenen Prozess aufzubrechen und zu revolutionieren, indem es viele relevante Kenngrößen für den Erfolg eines potenziellen Arzneistoffs von Anfang an integriert betrachtet. KI-basierte „generative Modelle“ können schon heute in einem bestimmten Rahmen neue Molekülvorschläge unter Vorgabe gewisser Eigenschaften erzeugen. Somit ist ein „Design-first“-Ansatz in der Arzneimittelentwicklung möglich, der unter direkter Berücksichtigung gewünschter Zielvorgaben abläuft. Aber KI kann auch dabei helfen, viele Einzelschritte der be-



► **Abb. 1** Wie KI die klassische Wirkstoffentdeckung und -entwicklung beschleunigen kann. Ausgangspunkt für die Wirkstoffentdeckung ist die Identifizierung eines geeigneten Zielproteins, das für die Pathogenese relevant ist (z. B. über epidemiologische Studien, Krankheitsmodellensysteme, Systembiologie, Omik-Methoden, phänotypische Wirkstoff-Screenings). Unter Einsatz verschiedener Methoden des rationalen Wirkstoffdesigns (z. B. medizinische Chemie zusammen mit Komplexstrukturaufklärung, quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehungen, ligand- oder strukturbasiertes Virtual Screening [VS], physikbasierte Simulationen) in Kombination mit experimentellem Hochdurchsatz-Screening (HTS) können dann Hits gegen ein Zielprotein (d. h. potenziell aktive Moleküle, welche die biologische Funktion beeinflussen können) in Datenbanken identifiziert werden, zu einer sogenannten Lead-Struktur weiterentwickelt und danach sukzessive verbessert werden. Anschließend wird die Pharmakodynamik, Pharmakokinetik (ADME: Absorption, Distribution, Metabolismus und Elimination) und Toxikologie der optimierten Lead-Strukturen geprüft (z. B. über zelluläre/organoide Analysen und Klein- und Großtierstudien), ehe die resultierenden Medikamentenkandidaten dann in klinischen Studien am Menschen evaluiert werden können. KI hat das Potenzial, den kompletten Prozess zu beschleunigen (z. B. über effiziente Mustererkennung zur Identifizierung von Zielproteinen in großen Datenmengen samt automatisierter Strukturvorhersage, den Einsatz von generativen chemischen Modellen zur Erzeugung von Wirkstoffvorschlägen mit gewünschten Eigenschaften und effiziente Überprüfung von Wirkstoffen in voll automatisierten Laboren).

stehenden Arzneimittel-Pipeline zu verbessern, z. B. zur erleichterten Mustererkennung in großen Omik-Datensätzen beitragen, was bei der Identifikation von besser geeigneten Angriffspunkten zur Behandlung einer Krankheit von großem Nutzen sein kann. KI könnte vermehrt auch das groß angelegte experimentelle Screenen von bestimmten Moleküleigenschaften im „Trial-and-Error“-Format durch datengetriebene Vorhersagen effizienter gestalten. Auch wenn nicht Fokus dieses Artikels, sollte nicht unerwähnt bleiben, dass KI natürlich auch eingesetzt wird, um den potenziellen Ausgang von klinischen Studien vorherzusagen. Hierbei werden z. B. die entsprechende Krankheit sowie verschiedene Aspekte des Studienprotokolls als Datengrundlage für die Vorhersagemodelle

verwendet, allerdings können zusätzlich auch wirkstoff- und zielstrukturspezifische Faktoren einbezogen werden oder Faktoren wie Studienorte.

KURZGEFASST

Der traditionelle Ablauf der Wirkstoffentdeckung ist durch seinen sequenziellen Aufbau ineffizient und führt oft nicht zu einer zielgerichteten Zulassung eines Medikamentenkandidaten. KI besitzt das Potenzial, diesen Prozess zu verbessern.

► **Tab. 1** Glossar einiger wichtiger Begriffe.

Begriff	Erläuterung
aktives Lernen	Hierfür kann einem auf einem kleinen, initialen Datensatz trainierten Modell (z. B. zur Vorhersage von Bindeaffinitäten) Zugang zu einem „Lehrer“ (z. B. einer Methode zur simulationsbasierten Vorhersage von Bindeaffinitäten) gewährt werden. Über mehrere Runden kann der „Lehrer“ immer wieder herangezogen werden, um die Zielwerte für einen bestimmten Teil der Vorhersagen zu ermitteln, um diese dann für eine weitere Trainingsrunde des Modells in den Trainingsdatensatz mit aufzunehmen. Somit kann das Modell sukzessive verbessert werden.
bestärkendes Lernen	Hierbei spielt z. B. ein generatives chemisches Modell die Rolle eines sogenannten Agenten, welcher Handlungen (z. B. Erzeugen von chemischen Verbindungen) in einer bestimmten Umgebung durchführt (was zu Beobachtungen des Agenten führt, z. B. über die abgeschätzten Eigenschaften der vorgeschlagenen Verbindungen). Um zu beurteilen, ob die Handlungen in der speziellen Umgebung erwünscht sind, wird eine Belohnungsfunktion aus (z. B. über QSPR oder mithilfe anderer Methoden) vorhergesagten Eigenschaften der generierten Moleküle errechnet, welche maximiert werden muss (diese könnte z. B. deren Tauglichkeit zum Medikament in einem bestimmten Kontext bewerten). Die Belohnungsfunktion wird dann wiederum verwendet, um die Parameter des generativen Modells weiter zu optimieren, sodass es neue chemische Verbindungen, die besser im Einklang mit der vorgegebenen Belohnungsfunktion sind, erzeugen kann. Das heißt, der Agent erlernt beim bestärkenden Lernen langsam eine Strategie, wie er sich in der Umgebung verhalten muss, um seine potenzielle Belohnung zu erhöhen. Somit kann z. B. eine KI trainiert werden, welche neue chemische Verbindungen vorschlägt, die bestimmte Bedingungen erfüllen.
Deep Learning [6]	mehrschichtige künstliche neuronale Netze mit meist komplexen Architekturen und Millionen bis Milliarden zu optimierenden Parametern
künstliches neuronales Netz	maschineller Lernalgorithmus, der durch Neuronen im Gehirn inspiriert wurde und aus in Schichten angeordneten und gekoppelten Knoten besteht
ligandbasiertes Wirkstoffdesign	Potenzielle niedermolekulare Wirkstoffe werden anhand ihrer Ähnlichkeit zu anderen Molekülen mit chemoinformatischen Methoden identifiziert.
maschinelles Lernen [7]	Beim (überwachten) maschinellen Lernen werden unterschiedliche Merkmale von Datenpunkten aus einem Beispieldatensatz genutzt, um damit in Verbindung mit einer entsprechenden Verlustfunktion ein mathematisches Modell zu trainieren, welches anschließend Vorhersagen (Regression/Klassifizierung) für neue Datenpunkte durchführen kann; somit „lernt“ der entsprechende Algorithmus (z. B. Support Vector Machines, Random Forest, Naive Bayes) mit zunehmender Anzahl an mit Zielwerten und -kategorien gekennzeichneten Beispieldaten „dazu“.
molekulares Docking	Vorhersage der Orientierung eines Liganden in Bindetaschen eines Zielproteins sowie deren entsprechender Bindungskonformation
Moleküldynamiksimulation	Simulationsverfahren, bei welchem die Bewegung eines molekularen Systems basierend auf seinen atomistischen Wechselwirkungen durch das numerische Lösen der entsprechenden Newton'schen Bewegungsgleichungen beschrieben werden kann und dessen Simulationsergebnisse (i) Hypothesen zu Mechanismen auf atomistischer Ebene sowie (ii) in Kombination mit Prinzipien der statistischen Physik Abschätzungen für thermodynamische und kinetische Größen liefern können
quantitative Struktur-Wirkungs-/Eigenschaftsbeziehungen (QSAR – Quantitative Structure-Activity Relationship, QSPR – Quantitative Structure-Property Relationship) [8]	Chemoinformatisches Vorgehen (mit Wurzeln bis in die 1960er-Jahre), bei dem unterschiedliche Molekülmerkmale genutzt werden, um z. B. über Regressionsanalyse Modelle zu fitten, welche die Wirkung oder die Eigenschaften von Molekülen ausgehend von deren entsprechenden Merkmalen vorhersagen können (und somit eine quantitative Beziehung zwischen der chemischen Struktur eines Medikaments und seiner Wirkung oder seinen Eigenschaften herstellen); QSAR kann hierbei Informationen über strukturelle Wechselwirkungen zwischen Ligand und Zielprotein als Merkmale mit einbeziehen.
strukturbasiertes Wirkstoffdesign	Entwurf von Arzneimittelmolekülen auf der Grundlage ihrer komplementären Wechselwirkungen mit der 3-D-Struktur des Zielproteins
Virtual Screening	Einsatz von computergestützten Wirkstoffdesign-Verfahren zur Identifizierung von Hits – Molekülen, die potenziell die biologische Funktion eines Zielproteins beeinflussen können – in Ligand-Datenbanken, um diese anschließend, z. B. mit experimentellen Methoden, zu validieren und mit genaueren computergestützten Methoden zu einer sogenannten Lead-Struktur weiterzuentwickeln

Was ist künstliche Intelligenz?

John McCarthy, einer der frühen Pioniere im Bereich der KI-Forschung und Preisträger des Turing Awards, definierte KI vereinfacht als „The Science and Engineering of Making intelligent Machines, especially intelligent Computer Programs“, wobei er Intelli-

genz abgrenzte als der rechnerische Teil der Fähigkeit, Ziele in der Welt zu erreichen [5]. In den Prozess der Medikamentenentwicklung werden insbesondere Algorithmen, die erfahrungsbasiert dazulernen können (sogenanntes maschinelles Lernen), vermehrt integriert (wichtige Begriffe werden in ► **Tab. 1** kurz erläutert).

KURZGEFASST

Bei der Implementierung von Methoden des maschinellen Lernens sind generell die Datenaufbereitung, die Definition der Modellarchitektur, der Ablauf des Modelloptimierungsprozesses sowie das Testen der Modelle auf unabhängigen Datensätzen notwendig.

Das klassische überwachte maschinelle Lernen, wo gegen mit Zielwerten und -kategorien ausgezeichnete Beispieldaten trainiert wird, kommt in der Medikamentenentwicklung teilweise schon seit Jahrzehnten zum Einsatz (siehe z. B. quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehungen in ► **Tab. 1**). Die traditionell verwendeten Lernalgorithmen können schon mit einer verhältnismäßig kleinen Menge an Trainingsdaten brauchbare Ergebnisse liefern, die Identifikation von geeigneten Merkmalen zum Trainieren ist meist aber ein relativ aufwendiger Prozess.

KI kann prinzipiell aber auch mit nicht gekennzeichneten Daten lernen, wenn z. B. in großen Sprachmodellen Kontextinformation innerhalb der grundlegenden Struktur der Daten im Lernprozess genutzt werden kann. Sogenannte Clustering-Methoden kommen sogar komplett ohne das Trainieren aus, indem sie Information über die Ähnlichkeit der Eingabedaten zueinander nutzen, um zugrunde liegende Muster eines Datensatzes zu erkennen. Solche Vorgehensweisen können unter anderem genutzt werden, um Moleküle in Datenbanken auf Basis bestimmter chemischer Eigenschaften zu gruppieren.

In den letzten Jahren haben immer öfter mehrschichtige neuronale Netze (sogenanntes „Deep Learning“, DL) in der Medikamentenentwicklung Anwendung gefunden. Im Vergleich zu traditionell verwendeten Formen des maschinellen Lernens benötigen solche „tiefen“ neuronalen Netze in der Regel deutlich größere Datenmengen und viel mehr Rechenkapazität zum Trainieren. Sie sind aber besser dazu geeignet, relevante Merkmale eines Datensatzes „eigenständig“ zu extrahieren und durch ihre Eigenschaften als universelle Funktionsapproximatoren komplexe nicht lineare Zusammenhänge zu erfassen.

KURZGEFASST

Formen des maschinellen Lernens kommen schon seit Langem in der Medikamentenentwicklung zum Einsatz, um z. B. Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu lernen. Allerdings haben unterschiedliche Formen des DL, durch ihre flexiblen Architekturen mit vielen zu optimierenden Parametern und ihre Eigenschaft, auch aus großen, nicht annotierten Datenmengen zu lernen, KI in der Medikamentenentdeckung zum Durchbruch verholfen.

In den nächsten Abschnitten zeigen wir, wie verschiedene KI-Ansätze den Prozess der Arzneimittelentdeckung unterstützen können.

Künstliche Intelligenz kann niedermolekulare Wirkstoffe mit bestimmten Eigenschaften vorschlagen

Ein Einsatzfeld von DL-Methoden liegt darin, den unvorstellbar großen Raum von potenziell biologisch aktiven niedermolekularen Verbindungen ($\sim 10^{60}$) besser zugänglich zu machen und gezielter zu durchsuchen, um Wirkstoffe mit definierten pharmakologischen und physikochemischen Eigenschaften zu entdecken. Eine vielversprechende Vorgehensweise hierfür liegt in der Kombination von generativen neuronalen Netzen mit Formen des bestärkenden Lernens [9]. Generative Modelle werden mithilfe von bestehenden Moleküldatenbanken darauf trainiert, reale chemische Verbindungen vorzuschlagen. Generative Modelle können mit anderen computergestützten Methoden kombiniert werden, um bestimmte Eigenschaften für die generierten Moleküle vorherzusagen (z. B. Wirkstoffartigkeit, Synthetisierbarkeit, Löslichkeit, Bindungsaffinität zu einer Zielstruktur, strukturelle Vielfalt). Dann, in einer Rückkopplungsschleife, schlägt das generative Modell neue chemische Verbindungen vor, die bestimmte Bedingungen erfüllen.

Wenn nur ein kleiner Satz relevanter Informationen zum Trainieren eines Vorhersagemodells zur Verfügung steht, kann aktives Lernen eingesetzt werden, um zielgerichtet eine wesentlich größere, noch nicht gekennzeichnete Datenbasis zu durchsuchen (z. B. zur Identifizierung von Bindern des entsprechenden Zielproteins in einer Datenbank von niedermolekularen Verbindungen) [10].

KURZGEFASST

Generative KI kann neuartige chemische Verbindungen vorschlagen, die auf bestimmte Eigenschaften hin optimiert werden können. Aktiv lernende Formen von KI können Moleküldatensätze effizient nach gewünschten molekularen Eigenschaften durchsuchen, indem sie sukzessiv besser werden.

Künstliche Intelligenz kann das klassische strukturbasierte Wirkstoffdesign unterstützen

Strukturbasiertes Wirkstoffdesign ist schon seit den 1980er-Jahren Bestandteil von niedermolekularen Wirkstoffdeckungs-Pipelines. Aber KI-basierte Elemente können viele Bereiche davon weiter optimieren. Einer der ersten Schritte ist normalerweise die Identifizierung eines geeigneten Zielproteins, dessen biologische Funktion durch ein Medikament zu beeinflussen ist (► **Abb. 1**). KI kann helfen, Zusammenhänge zwischen Zielstrukturen und pathogenen Zuständen herzustellen [11]. Dabei kann KI auch weitere Faktoren in die Beurteilung einer Zielstruktur integrieren, wie z. B. deren Arzneitauglichkeit, Entwicklungs- und Gewebespezifität einer Zielstruktur. Dies könnte zur Identifizierung einer größeren Anzahl von potenziellen Zielproteinen beitragen. Solche Formen der Mustererkennung können auch dabei helfen, neue Anwendungen für bereits zugelassene Medikamente zu identifizieren [12].

Ist ein Zielprotein gefunden, wird als nächstes nach potenziell aktiven Molekülen gesucht. Hierfür muss in der Regel eine mole-

kulare Wechselwirkung zwischen Zielprotein und dem potenziell aktiven Molekül vorliegen. Solche Wechselwirkungen können über molekulares Docking *in silico* in einem Virtual Screening vorhergesagt werden. Dieser Vorgang kann auch mithilfe von KI beschleunigt werden [13]. Weiter können DL-Anwendungen wie AlphaFold2 und verwandte Ansätze, die auf öffentlichen Strukturdatenbanken wie der Protein Data Bank trainiert wurden, für eine beliebige Proteinsequenz die entsprechende Proteinstruktur in vielen Fällen mit beeindruckender Genauigkeit vorhersagen. Auch wenn die Vorhersage der Proteinstruktur durch experimentelle Methoden immer noch den Goldstandard darstellt, besonders wenn eine sehr hohe Genauigkeit benötigt wird, können solche DL-Anwendungen für die frühe Phase der Medikamentenentwicklungen hilfreich sein und diese beschleunigen [14].

KURZGEFASST

KI kann sowohl neue Zielproteine identifizieren als auch deren Struktur vorhersagen.

KI kann auch physikalische Simulationen von Zielproteinen oder deren Komplexen mit potenziellen Wirkstoffen unterstützen. Prinzipiell können solche Simulationen dabei helfen, ein besseres Verständnis für das dynamische Verhalten eines molekularen Systems auf atomistischer Ebene zu erhalten. Dies kann z. B. dazu dienen, flexible Bereiche eines Zielproteins zu identifizieren. Solche Bereiche von Zielproteinen können unter Umständen Interaktionsstellen für niedermolekulare Wirkstoffe beherbergen, die in experimentellen Strukturen in einer geschlossenen Konformation vorliegen können und somit nicht ohne Weiteres ersichtlich sind [15]. KI kann dabei bei der Auswertung der hochdimensionalen Simulationsdaten helfen, indem vereinfachte Repräsentationen des komplexen strukturellen Verhaltens des simulierten Systems gelernt werden [16], die Arzneitauglichkeit von potenziellen Bindungsstellen charakterisiert wird [15] oder entsprechende Simulationen effizienter gestaltet werden [17]. Auch potenzielle Interaktionsmechanismen von aktiven Molekülen oder entsprechende thermodynamische und kinetische Größen, wie z. B. die Bindeaffinität oder Verweildauer von Liganden an Bindestellen, können über Simulationen ermittelt werden [18]. KI kann auch hierbei zu effizienteren Simulationsverfahren beitragen und besitzt das Potenzial, die Genauigkeit der Simulationsergebnisse noch weiter zu verbessern [19].

KURZGEFASST

Computergestützte Simulationsmethoden kommen schon seit Jahrzehnten in der Wirkstoffentdeckung zum Einsatz. Ihr Vorteil gegenüber reinen KI-Anwendungen liegt darin, dass sie genutzt werden können, um neue Hypothesen basierend auf physikalischen Prinzipien zu erzeugen. Allerdings können sie durch KI auf vielfältige Art und Weise unterstützt werden.

Wirkstoffe, bei deren Erforschung künstliche Intelligenz zum Einsatz kam, sind bereits in klinischen Studien

Eine Untersuchung der Boston Consulting Group aus dem Jahr 2022 ergab, dass eine Gruppe von 20 noch relativ jungen, vorwiegend digital (d. h. mit Fokus auf KI, auch in Kombination mit traditionellen Formen der Chemoinformatik, molekularen Modellierung und Simulation, oder Bioinformatik) aufgestellten Unternehmen zur Entdeckung von niedermolekularen Wirkstoffen schon ungefähr halb so viele vorklinische Forschungsprogramme wie die 20 größten (basierend auf den Erlösen aus dem Jahr 2020) Pharmaunternehmen ins Leben gerufen haben [20]. Selbst wenn man allgemeine Trends zu den Verlagerungen der frühen Forschungsphase zu Auftragsforschungsinstituten mit in Betracht zieht, ist dies eine beachtliche Entwicklung. Auch wenn die Autoren betonen, dass es schwierig ist, den zeitlichen Ablauf von Wirkstoffentdeckungsprogrammen über öffentlich zugängliche Daten zu rekonstruieren, fanden sie Hinweise dafür, dass die KI-unterstützten Forschungsprogramme nur bis zu 4 Jahre dauerten, anstatt wie sonst üblich 5–6 Jahre. Einer der ersten Medikamentenkandidaten in klinischen Phase-I-Studien, bei dessen Entwicklung KI eine Rolle gespielt hat, entstammt einer Kollaboration zwischen dem Pharmaunternehmen Sumitomo Dainippon Pharma und dem Wirkstoffentdeckungsunternehmen Exscientia und ist gegen Zwangserkrankungen gerichtet. Die Entdeckung des entsprechenden Agonisten gegen den bereits bekannten Serotonin-5-HT_{1A}-Rezeptor hat laut Aussage von Exscientia nicht einmal 12 Monate gedauert (<https://www.exscientia.ai/dsp-1181>). Seitdem sind weitere Medikamentenkandidaten, bei deren Entdeckung KI in irgendeiner Form eine Rolle gespielt hat, in klinische Studien gekommen oder befinden sich in der Entdeckungs-/präklinischen Phase [20]. Dabei kann der Einsatz von KI und weiteren computergestützten Methoden während der Entdeckungsphase einen unterschiedlichen Fokus haben – von der Zielstrukturidentifizierung bis hin zum Einsatz von physikbasierten Methoden.

KURZGEFASST

Medikamentenkandidaten, bei deren Entdeckung KI eine Rolle gespielt hat, sind schon heute in klinischen Studien vertreten und damit keine reine Zukunftsmusik mehr.

Sprachmodelle für Proteine helfen, Biologika zu optimieren

DL-basierte Sprachmodelle (Large Language Models) für Proteine können für die Entwicklung von Biologika eingesetzt werden, um neue Proteinsequenzen unter Vorgabe bestimmter Bedingungen zu erzeugen [21]. Da die Aminosäuresequenz die Proteineigenschaften festlegt und somit die Abfolge von Aminosäuren in Proteinen bestimmten Wahrscheinlichkeiten folgt, können diese Zusammenhänge von einem DL-basierten Sprachmodell allein auf Basis der Eingabedaten und entsprechenden algorithmischen Vorgaben gelernt werden. Dies verhält sich sehr ähnlich wie mit Wör-

tern in Sprachtexten, wo der Kontext die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Wortes vorgeben kann. Zum Trainieren der Proteinsprachmodelle kann auf eine umfassende Sammlung an Sequenzdaten zurückgegriffen werden, die durch groß angelegte Genomsequenzierungen wie das Human Genome Project gewonnen wurden.

Forscher der Universität Stanford konnten z.B., unter Verwendung von allgemeinen Sprachmodellen für Proteine, die Affinität von 2 Antikörpern gegen das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein (S309, einem Vorläufer von Sotrovimab und REGN10987, auch bekannt unter Imdevimab) verbessern [22]. Zu diesem Zweck ermittelten sie für die jeweiligen Antikörper evolutionär wahrscheinliche Mutationen über verschiedene generelle Proteinsprachmodelle und evaluierten dann die vielversprechendsten Varianten im Labor. Die Vorhersagen von geeigneten Mutationen erfolgten somit ohne direkte Berücksichtigung des Antigens, d. h. rein unter in den Proteinsprachmodellen kodierten, allgemeinen evolutions-technischen Gesichtspunkten [23]. In einer zweiten Designrunde kombinierten sie dann erfolgversprechende Mutationen und testeten diese Varianten dann erneut experimentell. Da Antikörpersequenzen in großen Mengen zugänglich sind, gibt es auch antikörperspezifische Sprachmodelle, was solche Designprozesse noch effizienter gestalten könnte [24].

KURZGEFASST

DL-basierte große Sprachmodelle für Proteine können im Design und in der Optimierung von Biologika eingesetzt werden.

Maßgeschneiderte Immuntherapien dank künstlicher Intelligenz

Ein Beispiel der Anwendung von KI ist für das Design von peptidbasierten Impfstoffen gegen Krebs (z. B. EVX-01 ist in klinischen Studien und wird in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren verabreicht) [25]. Dabei ist das Ziel, eine Immunantwort gegen die Krebszellen hervorzurufen, indem bestimmte Tumorantigene, Proteine mit tumorspezifischen Mutationen, genutzt werden. Diese Mutationen sind meist patientenspezifisch. KI kann hierbei eingesetzt werden, um potenzielle T-Zell-Rezeptor-Epitope in den Tumorantigenen aufzuspüren. Peptidvarianten, welche die vorhergesagten Epitope enthalten, stellen dann potenzielle Impfstoffkandidaten dar.

KURZGEFASST

Maßgeschneiderte Peptidvakzine gegen Tumorerkrankungen geben schon heute eine Vorstellung davon, was durch KI-unterstützte personalisierte Medizin in der Biologika-Entwicklung bald möglich sein könnte.

Entwicklung von Peptidtherapeutika gegen kardiovaskuläre Erkrankungen

Computergestützte Wirkstoffdesignmethoden können auch dabei helfen, Peptide gegen akutes Herzversagen zu charakterisieren und optimieren. S100A1ct repräsentiert die C-terminale Helix des kalziumbindenden Proteins S100A1, welches hauptsächlich im Herzen exprimiert wird und die kardiale Leistungsfähigkeit verbessern kann. Es konnte gezeigt werden, dass S100A1ct ähnliche positive inotrope Eigenschaften hat, indem es unter anderem die Aktivität der Kalziumpumpe SERCA2a (Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase 2a) steigert, welche dazu beiträgt, die Kalziumhomöostase zu regeln, und damit die Kontraktilität von Kardiomyozyten verbessern kann. Wir haben unter anderem molekulare Strukturvorhersage-, Simulations- und Dockingmethoden genutzt, um ein besseres Verständnis für den potenziellen Wirkmechanismus von S100A1ct zu erhalten und dadurch die Entwicklung von Peptidmutanten zu steuern [26, 27].

KURZGEFASST

Peptide und Peptidmimetika stellen eine vielversprechende potenzielle Therapieform gegen Herzerkrankungen dar, und computergestützte Wirkstoffdesignmethoden können bei deren Entwicklung behilflich sein.

KI-getriebene Vorhersage der Toxizität von Wirkstoffkandidaten

Medikamenteninduzierte Herzrhythmusstörungen, insbesondere sog. Torsades de Pointes (TdP), stellen eine potenziell lebensbedrohliche unerwünschte Wirkung in der Entwicklung kardialer sowie nicht kardialer Pharmazeutika dar. Eine molekulare Grundlage hierfür bildet eine Reduktion der Leitfähigkeit des spannungsaktivierbaren, auswärts gleichrichtenden Kaliumkanals in Herzmuskelzellen, des sog. hERG-Kanals (hERG: Human Ether-a-go-go-Related Gene). Mehr als jede andere unerwünschte Medikamentenwirkung führt eine Beeinflussung der hERG-Aktivität zu einem vorzeitigen Abbruch sowohl in präklinischen als auch in klinischen Entwicklungsphasen von Medikamenten. Da die Sensitivität und Spezifität experimenteller Assays jedoch keine verlässliche Vorhersage des Auftretens von schweren unerwünschten Wirkungen am Patienten erlaubt, sind KI-basierte Methoden zur Vorhersage der Beeinflussung der hERG-Aktivität durch einen neuen Medikamentenkandidaten von besonderem Interesse.

Es gibt eine Reihe von Methoden, bei denen verschiedene molekulare Merkmale genutzt werden, um mithilfe von traditionellen maschinellen Lernverfahren die hERG-Toxizität von niedermolekularen Molekülen vorherzusagen, wie z. B. der cardioToxCsM-Webserver, welcher neben hERG-Toxizität noch 5 weitere Formen an Kardiotoxizität vorhersagen kann [28]. Auch Dockingstrukturen von hERG und möglichen Inhibitoren können bei solchen Vorhersagen als Merkmale miteinbezogen werden [29]. Weiter sind auch DL-basierte Vorhersagemethoden für hERG-Toxizität wie z. B. deepHERG entwickelt worden [30]. Die Entwickler dieser DL-basierten Methoden konnten prinzipiell zeigen, dass DL-Architektu-

ren ihre Modelle leicht verbessern. Allerdings ist zu bedenken, dass im Moment, unabhängig davon, ob traditionelle Formen des maschinellen Lernens oder DL verwendet werden, die Modelle normalerweise gegen Daten von experimentellen Aktivitätstests trainiert werden, welche, wie oben schon erwähnt, keine sehr verlässliche Quelle für das potenzielle Auftreten von schweren Symptomen am Patienten sind, und somit hier sehr wahrscheinlich an der Datenlage gearbeitet werden muss, um die Methoden weiter zu verbessern.

KURZGEFASST

Die Vorhersage der hERG-basierten Kardiotoxizität von niedermolekularen Verbindungen über maschinelle Lernverfahren, die Molekülmerkmale nutzen, um diese in Bezug zu hERG-Inhibition zu setzen, ist eine gängige Anwendung von KI.

Fazit

KI findet immer größere Verbreitung in der Medikamentenentwicklung und bietet die Chance, das traditionelle Vorgehen komplett neu zu denken und zu beschleunigen. Ob sich die Hoffnung, die aktuell hohe Rate an Fehlschlägen von Kandidaten in klinischen Studien zu reduzieren, erfüllt, muss sich noch zeigen. Außerdem sollte der Einsatz von KI so gestaltet werden, dass er dazu beiträgt, strukturell-molekulare Ursachen für die Wirkung von Medikamenten noch besser auszuleuchten. Dieser Aspekt dürfte für die Entwicklung von Präzisionsarzneimitteln gegen Herzkrankheiten von besonderer Bedeutung sein.

Fördermittel

Informatics For Life (Teilprojekt 2) | Klaus Tschira Stiftung | <http://dx.doi.org/10.13039/501100007316>

Interessenkonflikt

PM ist Gründer, Gesellschafter, CEO und Geschäftsführer von AvaiGen GmbH. PM ist Inhaber von Schutzrechten für die therapeutische Nutzung von S100A1ct-Peptiden. Die Autoren erklären, dass keine anderen Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

- [1] Savarese G, Becher PM, Lund LH et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* 2023; 118: 3272–3287. doi:10.1093/cvr/cvac013
- [2] Braunwald E. SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century. *Eur Heart J* 2022; 43: 1029–1030. doi:10.1093/eurheartj/ehab765
- [3] Sun D, Gao W, Hu H et al. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharm Sin B* 2022; 12: 3049–3062. doi:10.1016/j.apsb.2022.02.002
- [4] Dowden H, Munro J. Trends in clinical success rates and therapeutic focus. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 495–496. doi:10.1038/d41573-019-00074-z
- [5] McCarthy J. What is artificial intelligence? 12.11.2007 Zugriff am 13. Oktober 2023 unter: <https://www-formal.stanford.edu/jmc/whatisai.pdf>
- [6] LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature* 2015; 521: 436–444. doi:10.1038/nature14539
- [7] Lo YC, Rensi SE, Tornig W et al. Machine learning in chemoinformatics and drug discovery. *Drug Discov Today* 2018; 23: 1538–1546. doi:10.1016/j.drudis.2018.05.010
- [8] Muratov EN, Bajorath J, Sheridan RP et al. QSAR without borders. *Chem Soc Rev* 2020; 49: 3525–3564. doi:10.1039/D0CS00098A
- [9] Vanhaelen Q, Lin YC, Zhavoronkov A. The Advent of Generative Chemistry. *ACS Med Chem Lett* 2020; 11: 1496–1505. doi:10.1021/acsmmedchemlett.0c00088
- [10] Khalak Y, Tresadern G, Hahn DF et al. Chemical Space Exploration with Active Learning and Alchemical Free Energies. *J Chem Theory Comput* 2022; 18: 6259–6270. doi:10.1021/acs.jctc.2c00752
- [11] Pun FW, Liu BHM, Long X et al. Identification of Therapeutic Targets for Amyotrophic Lateral Sclerosis Using PandaOmics – An AI-Enabled Biological Target Discovery Platform. *Front Aging Neurosci* 2022; 14: 914017. doi:10.3389/fnagi.2022.914017
- [12] Prasad K, Kumar V. Artificial intelligence-driven drug repurposing and structural biology for SARS-CoV-2. *Curr Res Pharmacol Drug Discov* 2021; 2: 100042. doi:10.1016/j.crphar.2021.100042
- [13] Yang Y, Yao K, Repasky MP et al. Efficient Exploration of Chemical Space with Docking and Deep Learning. *J Chem Theory Comput* 2021; 17: 7106–7119. doi:10.1021/acs.jctc.1c00810
- [14] Beuming T, Martin H, Diaz-Rovira AM et al. Are Deep Learning Structural Models Sufficiently Accurate for Free-Energy Calculations? Application of FEP+ to AlphaFold2-Predicted Structures. *J Chem Inf Model* 2022; 62: 4351–4360. doi:10.1021/acs.jcim.2c00796
- [15] Yuan JH, Han SB, Richter S et al. Druggability Assessment in TRAPP Using Machine Learning Approaches. *J Chem Inf Model* 2020; 60: 1685–1699. doi:10.1021/acs.jcim.9b01185
- [16] Lemke T, Peter C. EncoderMap: Dimensionality Reduction and Generation of Molecule Conformations. *J Chem Theory Comput* 2019; 15: 1209–1215. doi:10.1021/acs.jctc.8b00975
- [17] Bernetti M, Bertazzo M, Masetti M. Data-Driven Molecular Dynamics: A Multifaceted Challenge. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020; 13: 253. doi:10.3390/ph13090253
- [18] Kokh DB, Amaral M, Bomke J et al. Estimation of Drug-Target Residence Times by tau-Random Acceleration Molecular Dynamics Simulations. *J Chem Theory Comput* 2018; 14: 3859–3869. doi:10.1021/acs.jctc.8b00230
- [19] Noe F, Tkatchenko A, Muller KR et al. Machine Learning for Molecular Simulation. *Annu Rev Phys Chem* 2020; 71: 361–390. doi:10.1146/annurev-physchem-042018-052331
- [20] Jayatunga MKP, Xie W, Ruder L et al. AI in small-molecule drug discovery: a coming wave? *Nat Rev Drug Discov* 2022; 21: 175–176. doi:10.1038/d41573-022-00025-1
- [21] Madani A, Krause B, Greene ER et al. Large language models generate functional protein sequences across diverse families. *Nat Biotechnol* 2023; 41: 1099–1106. doi:10.1038/s41587-022-01618-2
- [22] Hie BL, Shanker VR, Xu D et al. Efficient evolution of human antibodies from general protein language models. *Nat Biotechnol* 2023. doi:10.1038/s41587-023-01763-2
- [23] Hie BL, Yang KK, Kim PS. Evolutionary velocity with protein language models predicts evolutionary dynamics of diverse proteins. *Cell Syst* 2022; 13: 274–285.e6. doi:10.1016/j.cels.2022.01.003

- [24] Olsen TH, Moal IH, Deane CM. AbLang: an antibody language model for completing antibody sequences. *Bioinform Adv* 2022; 2: vbac046. doi:10.1093/bioadv/vbac046
- [25] Mork SK, Kadivar M, Bol KF et al. Personalized therapy with peptide-based neoantigen vaccine (EVX-01) including a novel adjuvant, CAF(R) 09b, in patients with metastatic melanoma. *Oncoimmunology* 2022; 11: 2023255. doi:10.1080/2162402X.2021.2023255
- [26] Glaser M, Bruce NJ, Han SB et al. Simulation of the Positive Inotropic Peptide S100A1ct in Aqueous Environment by Gaussian Accelerated Molecular Dynamics. *J Phys Chem B* 2021; 125: 4654–4666. doi:10.1021/acs.jpcc.1c00902
- [27] Kehr D, Ritterhoff J, Glaser M et al. S100A1ct: a synthetic peptide derived from human S100A1 protein improves cardiac contractile performance and survival in pre-clinical heart failure models. *bioRxiv* 2023. doi:10.1101/2023.03.04.531024
- [28] Iftkhar S, de Sa AGC, Velloso JPL et al. cardioToxCsM: A Web Server for Predicting Cardiotoxicity of Small Molecules. *J Chem Inf Model* 2022; 62: 4827–4836. doi:10.1021/acs.jcim.2c00822
- [29] Creanza TM, Delre P, Ancona N et al. Structure-Based Prediction of hERG-Related Cardiotoxicity: A Benchmark Study. *J Chem Inf Model* 2021; 61: 4758–4770. doi:10.1021/acs.jcim.1c00744
- [30] Cai C, Guo P, Zhou Y et al. Deep Learning-Based Prediction of Drug-Induced Cardiotoxicity. *J Chem Inf Model* 2019; 59: 1073–1084. doi:10.1021/acs.jcim.8b00769

Künstliche Intelligenz in der kardialen Bildgebung

Artificial Intelligence for Cardiac Imaging

Autorinnen/Autoren

Sandy Engelhardt^{1,2} , Simon Martin^{3,4}, Carlos Rodrigo Rodríguez Bolanos^{4,5}, Laura Pappas^{4,5}, Sven Koehler^{1,2}, Eike Nagel^{4,5}

Institute

- 1 Abteilung für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland
- 2 DZHK, Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e. V., Standort Heidelberg-Mannheim, Heidelberg, Deutschland
- 3 Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland
- 4 DZHK, Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e. V., Standort Rhein-Main, Frankfurt am Main, Deutschland
- 5 Institut für Experimentelle und Translationale Kardiovaskuläre Bildgebung, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

Schlüsselwörter

künstliche Intelligenz, kardiologische Bildgebung, föderiertes Lernen

Key words

artificial intelligence, cardiac imaging, federated learning

Bibliografie

Aktuel Kardiol 2023; 12: 459–466

DOI 10.1055/a-2139-2455

ISSN 2193-5203

© 2023, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Sandy Engelhardt
Abteilung für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg, Deutschland
Sandy.Engelhardt@med.uni-heidelberg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Verfahren der künstlichen Intelligenz (KI) haben in der kardialen Bildgebung große Relevanz erlangt. In dieser Kurzübersicht werden die Anwendungsbereiche von KI in der Echokardiografie, Magnetresonanztomografie (MRT) und Computertomografie (CT) beleuchtet. Die Analyse des ventrikulären Volumens und dessen Funktion werden durch KI in der Echokardiografie und in der MRT erweitert und verbessert. In der CT ermöglicht die KI die automatische Quantifizierung der koronaren Kalklast, Risikoklassifizierung und Prognose des Behandlungserfolgs. KI verringert die Kluft zwischen Experten und Anfängern, da sie zuverlässige und reproduzierbare Analysen durchführt bei gesteigerter Effizienz. Neue Konzepte wie das föderierte Lernen, das multizentrisches verteiltes Trainieren ermöglicht, sowie die multimodale KI, die automatisiert Text- und Bildeingaben miteinander verknüpft, werden voraussichtlich die nächsten größeren Meilensteine darstellen.

ABSTRACT

Artificial intelligence (AI) methods have gained great relevance in cardiac imaging. This brief overview highlights the application areas of AI in echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging (MRI) and cardiac computed tomography (CT). The analysis of the ventricular volume and its function will be expanded and improved by AI in echocardiography and MRI. In the CT, the AI enables the automatic quantification of the coronary calcification, risk classification and prognosis of the treatment success. AI narrows the gap between experts and novices by performing reliable and reproducible analysis with increased efficiency. New concepts such as federated learning, which enables multi-centric distributed training, and multi-modal AI, which automatically links text and image inputs, will probably represent the next major milestones in the field.

WAS IST WICHTIG?

Verfahren der künstlichen Intelligenz (KI) haben in der medizinischen Bildanalyse große Fortschritte ermöglicht und sind bereits in den medizinischen Alltag integriert. Die KI unterstützt bei der Bildrekonstruktion, der Artefaktreduzierung sowie bei manuellen, zeitaufwendigen Tätigkeiten wie der Segmentierung. Darüber hinaus werden Verfahren zur Prädiktion des Behandlungserfolgs und zur Therapieunterstützung immer denkbarer.

Glossar

2Ch	Zweikammerblick
3Ch	Dreikammerblick
4Ch	Vierkammerblick
CNN	Convolutional Neural Networks
CT	Computertomografie
CT-FFR	CT-basierte Auswertung der fraktionellen Flussreserve
FAC	Fractional Area Change
FDA	Food and Drug Administration
GLS	globaler longitudinaler Strain
KI	künstliche Intelligenz
LGE	Late Gadolinium Enhancement
MRT	Magnetresonanztomografie
RV	rechter Ventrikel
SAX	Kurzachse
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

Verfahren der Künstliche Intelligenz (KI) haben in der kardialen Bildgebung in verschiedenen Aufgabengebieten eine große Relevanz erlangt und erstrecken sich unter anderem über den Anwendungsbereich der Echokardiografie, der Magnetresonanztomografie (MRT) und der Computertomografie (CT) [1]. Im Folgenden werden aktuelle Entwicklungen in diesen Anwendungsbereichen genauer beleuchtet. Da eine umfassende und faire Darstellung einzelner Hersteller nicht möglich ist, verweisen wir für durch die Food and Drug Administration (FDA) zugelassene Verfahren auf die Liste der US-amerikanischen FDA über zugelassene KI-Produkte (<https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-aiml-enabled-medical-devices>).

Künstliche Intelligenz im Bereich der Echokardiografie

Die Echokardiografie ist eine der am häufigsten verwendeten Diagnosemethoden in der Kardiologie, und hat zahlreiche Vorteile wie niedrige Kosten, keine ionisierende Strahlung, hohe zeitliche Auflösung und zunehmend bessere räumliche Auflösung. Sie benötigt jedoch einen beträchtlichen Zeitaufwand von 20–40 Minuten pro Untersuchung, um alle Bilder zu erfassen, erfordert ein erhebliches Maß an Erfahrung (in der Regel eine 2-jährige Ausbildung), unterliegt einer beträchtlichen Variabilität zwischen und innerhalb verschiedener Untersucher und ist häufig durch ein unzureichendes Schallfenster begrenzt [2].

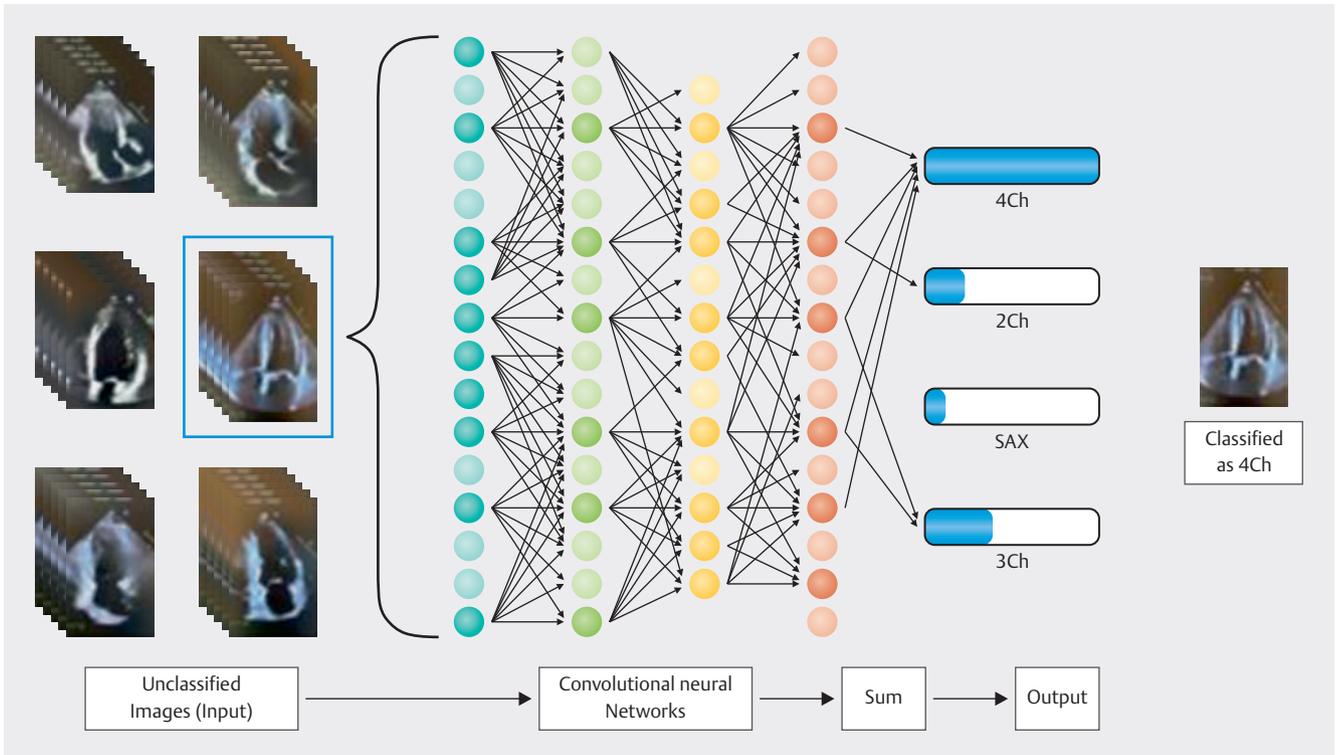
Dank der Entwicklung der KI konnten viele der vorgenannten Herausforderungen erfolgreich bewältigt werden. Die Technologie hat die Erfassungszeiten erheblich verkürzt und den Prozess der Erfassung von Messungen, die früher langwierig waren, rationalisiert. In der Vergangenheit musste der Untersucher beispielsweise zeitaufwendig die Bilder manuell auswählen und sie den gewünschten Ansichten zuordnen, um anschließend die Messungen durchzuführen. Dank Deep Learning mit Convolutional Neural Networks (CNN) können verschiedene Softwareprogramme nun zwischen verschiedenen Bildern unterscheiden und sie automatisch den jeweiligen Ansichten zuordnen, z. B. Kurzachse (SAX), Zweikammerblick (2 Ch), Dreikammerblick (3 Ch) oder Vierkammerblick (4 Ch), wie beispielhaft in ► **Abb. 1** gezeigt. Dies beschleunigt die Abläufe erheblich und macht eine manuelle Angabe überflüssig [3].

2020 wurde die erste KI-basierte Echokardiografie-Software von der FDA zugelassen (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-first-cardiac-ultrasound-software-uses-artificial-intelligence-guide-user>). Seither gibt es viele neue Anbieter, aber auch Lösungen der traditionellen Hersteller, wie Siemens (Acuson Origin), Philips (5500 CV Ultrasound Compact System) oder GE, die kürzlich Caption Health übernommen haben.

Die KI hat einen wesentlichen Beitrag zur Analyse des ventrikulären Volumens und der systolischen Funktion geleistet. Adaptive Analysealgorithmen ermöglichen eine automatische Quantifizierung von 2-D- und 3-D-Volumina des linken Ventrikels, die hervorragend mit der traditionellen manuellen Analyse mittels Simpson-Biplane und MRT korrelieren. In einem alternativen Ansatz wurde die Software mit Bildern von Hunderttausenden von Patienten mit bekannten Ejektionsfraktionen trainiert, diese qualitativ, aber mit hoher Präzision zu erkennen und zu schätzen, ähnlich dem „Augenmaß“ eines erfahrenen Kardiologen [4].

Darüber hinaus wird durch maschinelles Lernen die korrekte Verfolgung der endokardialen Konturen erheblich erleichtert und ermöglicht eine schnelle Nachbearbeitung der globalen Längsverkürzung (GLS) durch Speckle-Tracking, was früher ein mühsamer Prozess war, da die Verfolgung der endokardialen Ränder manuell erfolgen musste und es notwendig war, die Schließ- und Öffnungszeiten der Klappen anzugeben, um die Daten mit dem Herzzyklus zu synchronisieren. Heutzutage kann KI-basiertes vollautomatisches Speckle-Tracking die apikalen Ansichten identifizieren, den Herzzyklus auswählen, die endokardialen Ränder verfolgen und GLS-Messungen ohne Nutzereingabe und mit geringem Bias im Vergleich zur halbautomatischen Referenzmethode durchführen (► **Abb. 2**). Dies führt zur häufigeren – leitliniengerechten – Anwendung bei gleichzeitiger Verbesserung der Ergebnisse mit einem zeitlichen Aufwand von ca. 15 Sekunden [5].

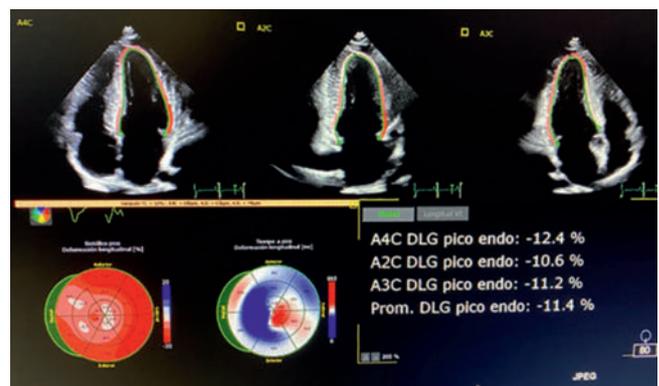
Der rechte Ventrikel (RV) wurde aufgrund seiner komplexen Form traditionell weniger untersucht, lässt sich aber in der Kombination von 3-D-Ultraschall mit automatischer Segmentierung schnell und gut quantitativ analysieren. Darüber hinaus ermöglichen einige Softwareanwendungen die automatische Quantifizierung der Bewegung der anterioren Trikuspidalklappenannulus (TAPSE), Fractional Area Change (FAC), RV-Ejektionsfraktion, RV Speckle-Tracking der freien Wand usw. [6].



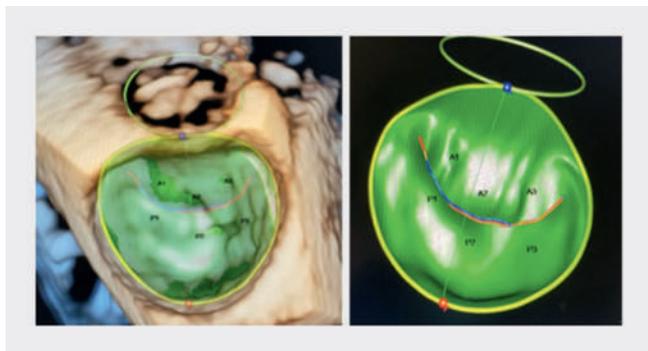
► **Abb. 1** Beispiel für die Erkennung der echokardiografischen Ansicht mit Deep Neural Networks. Ein Bild wird aus einem Pool erfasster Bilder ausgewählt und durch die Schichten geleitet. Diese führen im Falle eines Convolutional Neural Networks automatisch wiederholte Bildfilterungen und Bildverkleinerungen durch, sodass zahlreiche niedrigdimensionale Versionen der Eingabe entstehen und gleichzeitig mit jedem Schritt die Semantik, also das Bildverständnis, angereichert wird; in der letzten Schicht erfolgt als Konsequenz eine Klassifikation der richtigen Ansicht. 2 Ch = Zweikammerblick; 3 Ch = Dreikammerblick; 4 Ch = Vierkammerblick; SAX = Kurzachse

Die automatische Segmentierung der Vorhöfe ermöglicht deren volumetrische Analyse und eine einfache Schätzung des Vorhof-Strains, ein Bereich, der vielversprechend für die sensitive Erfassung von diastolischen Funktionsstörungen und dem Auftreten von Arrhythmien wie Vorhofflimmern ist. Darüber hinaus haben einige Hersteller eine automatische Verfolgung von Doppler-Strömen entwickelt, welche die Berechnung des Schweregrads von Klappenstenose und Regurgitation beschleunigt. In diesem Bereich wurde auch eine halbautomatische Segmentierung der Mitralklappen mithilfe von transösophagealen 3-D-Echobildern entwickelt, die unter anderem Informationen über Flächen, Ringdurchmesser und die Länge der Herzklappensegel liefern, welche wiederum zur Erkennung von Krankheiten wie Mitralklappenprolaps, zur automatischen Quantifizierung des Schweregrads der Insuffizienz und zum Erhalt präziser Messungen für die Planung chirurgischer oder perkutaner Eingriffe verwendet werden [7], wie in ► **Abb. 3** angedeutet.

Im Bereich der Myokardischämie hat die KI die Erstellung von Stressechokardiogrammprotokollen erleichtert, deren Durchführung früher mühsam war. Heute genügt es, eine kontinuierliche Aufzeichnung der apikalen und parasternalen Ansichten während der Belastung und des Trainings zu erhalten. Die Software klassifiziert sie automatisch in 3 Ch-, 2 Ch-, 4 Ch und SAX-Aufnahmen unter Belastung und in Ruhe, was den Arbeitsablauf erheblich erleichtert. In naher Zukunft wird die KI in der Lage sein, regionale Wand-



► **Abb. 2** Automatische Quantifizierung der Herzbewegung. Automatische Bildselektion und Erkennung der Zeitschritte, Segmentierung und Tracking des Myokards und Berechnung des regionalen und globalen longitudinalen Strains (GLS) mit „aCMQ“ (Philips, Eindhoven, NI). Diese Anwendung beschleunigt das Post-Processing und reduziert die Inter- und Intraobserver-Variabilität.



► **Abb. 3** Semiautomatische Analyse der Mitralklappe von 3-D transösophagealen Aufnahmen mit TomTec-Software (TomTec Imaging Systems, München, Deutschland). Die Software ist in der Lage, eine vollständige Analyse des Anulus, der Klappensegel mit Länge und Flächen und weiterer präoperativer Messungen durchzuführen. Sie kann ebenso die Erkennung und die Lokalisierung des Mitralklappenprolapses verbessern.

bewegungsanomalien in der klinischen Praxis automatisch zu erkennen und den subjektiven Einfluss des menschlichen Auges zu eliminieren.

KI verringert auch die Kluft zwischen Experten und Anfängern und erweitert so den Einsatz der Echokardiografie in Bereichen, in denen es keinen erfahrenen Kardiologen gibt, wie z. B. in Notaufnahmen oder Operationssälen. Darüber hinaus wird die KI die Produktivität und Reproduzierbarkeit steigern, Zeit und Kosten senken und bei der Erkennung spezifischer pathologischer Echomuster helfen, was wiederum zur Früherkennung von Krankheiten und zur Steuerung der Behandlung beiträgt.

KURZGEFASST

- KI hat die Erfassungszeiten der Echokardiografie verkürzt und den Prozess rationalisiert.
- KI ermöglicht die automatische Quantifizierung des links- und rechtsventrikulären Volumens und der Ejektionsfraktion.
- Automatisches Speckle-Tracking über die Herzphasen durch KI erleichtert die Analyse der GLS.
- KI ermöglicht die automatische Segmentierung und Analyse von Vorhöfen, Herzklappen und Durchblutungsstörungen.

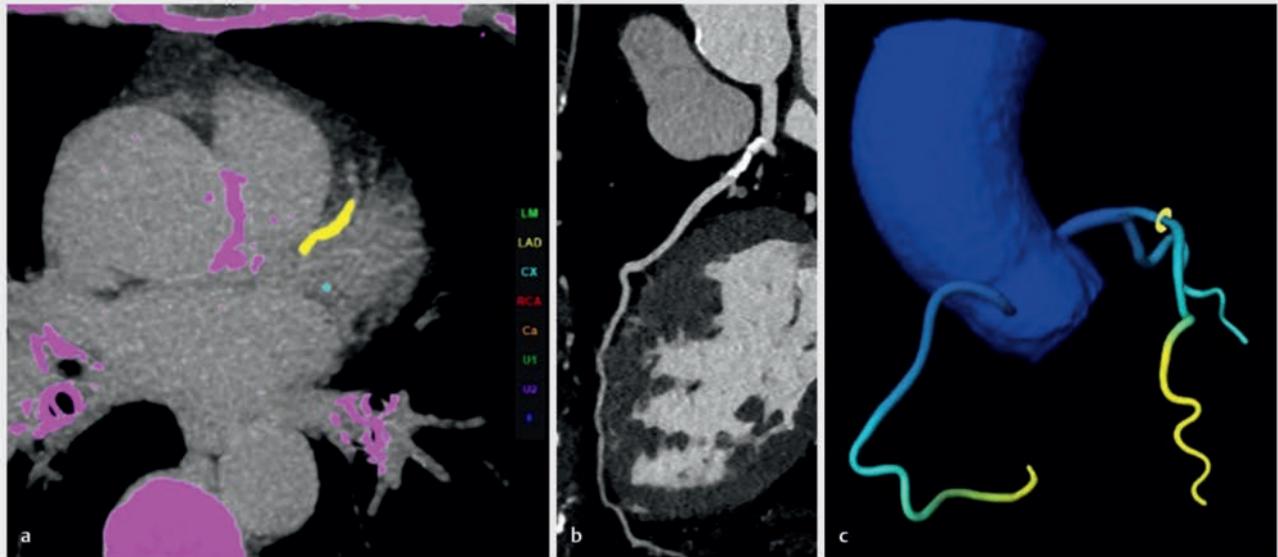
Künstliche Intelligenz im Bereich der kardialen Computertomografie

In den letzten 10 Jahren hat sich die Entwicklung der KI-Applikationen für die kardiale CT rasant entwickelt. Die Kombination von KI und kardialer CT ist sehr vielversprechend, da KI-Algorithmen in der Lage sind, kontinuierlich und mit hoher Geschwindigkeit zu arbeiten, um komplexe und rechenintensive Aufgaben auszuführen, und die CT sehr kontraststarke Datensätze erstellt, die aufgrund der Hounsfield Units einfacher automatisiert zu bearbeiten sind als

z. B. die Echokardiografie oder MRT. Grundsätzlich lassen sich KI-Techniken in verschiedene Kategorien einteilen, welche die Verbesserung der Bildqualität, die Objekterkennung, die Segmentierung von Strukturen sowie die Risikoklassifizierung und Prognose des Behandlungserfolgs umfassen [8]. Während KI-Algorithmen zur Verbesserung der Bildqualität häufig im Hintergrund ablaufen und vom Anwender weniger wahrgenommen werden, sind sie nicht zu unterschätzen, da sie die Strahlendosis bei gleicher diagnostischer Bildqualität deutlich reduzieren können. Dies hat dazu geführt, dass Dosiswerte zwischen 1–2 mSv für eine kardiale CT keine Seltenheit mehr sind [9].

Die Objekterkennung und Segmentierung der kardialen Strukturen haben insbesondere die Beurteilung der koronaren Kalklast und die Berechnung des Agatston-Scores enorm vereinfacht. Die Messung der koronaren Kalklast erfordert in der Regel eine manuelle Eingabe durch den Anwender, um verkalkte Koronarläsionen in jedem Bildausschnitt zu identifizieren und der entsprechenden Koronararterie zuzuordnen (► **Abb. 4**). Die ausgewählten verkalkten Läsionen werden dann mit einer Kalzium-Scoring-Software quantifiziert [10]. Da diese Vorgehensweise arbeitsintensiv und zeitaufwendig ist, sind mittlerweile vollautomatische, KI-basierte Anwendungen auf dem Markt, die diese Aufgabe in wenigen Sekunden erledigen. Darüber hinaus erlauben KI-basierte Softwareanwendungen auch, die Röhrenspannung des CT-Scanners und damit die notwendige Strahlendosis bei der Akquisition des Kalzium-Scores deutlich zu reduzieren [11].

Eine weitere wichtige Anwendung von KI-Algorithmen in der Medizin ist die Risikostratifizierung. Während sich die visuelle Auswertung einer koronaren CT-Angiografie auf die rein anatomische Graduierung von Stenosen und der Plaquebeschaffenheit beschränkt, können KI-basierte Verfahren deutlich mehr Informationen liefern, wie zum Beispiel die dedizierte Plaquezusammensetzung und -vulnerabilität. Sowohl die Koronarangiografie als auch die kardiale CT-Angiografie haben jedoch im Vergleich zur rein anatomischen Beurteilung eine schlechte Trennschärfe für hämodynamisch relevante Koronarstenosen. Die CT-basierte Auswertung der fraktionellen Flussreserve (CT-FFR) erlaubt die Berechnung des Druckgradienten distal einer Stenose bzw. des gesamten koronaren Gefäßbaums in Anlehnung an die invasive, katheterbasierte Messung der FFR. Die CT-FFR ermöglicht durch den Einsatz verschiedener rechnerischer Analyseverfahren eine kombinierte anatomische und hämodynamische Beurteilung einer Koronarläsion in einem einzigen, nicht invasiven Test. Zu den aktuellen technischen Ansätzen für die Berechnung der CT-FFR gehören Algorithmen, die auf Strömungsmodellen und maschinellem Lernen basieren [12]. Es gibt zunehmend Belege für die hohe diagnostische Genauigkeit von CT-FFR-Techniken im Vergleich zur invasiven FFR. Neben einer verbesserten Therapiesteuerung und Risikostratifizierung von Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzkrankung konnte auch eine Verbesserung des Behandlungserfolgs bei gleichzeitiger Reduktion der Gesamtkosten im Gesundheitswesen nachgewiesen werden [13]. Insgesamt ermöglicht dies eine deutlich schnellere und genauere Beurteilung der Koronargefäße.



► **Abb. 4** Koronare CT-Angiografie eines 71-jährigen männlichen Patienten zur Ausschlussdiagnose einer koronaren Herzerkrankung. Die KI-basierte Quantifizierung des Kalzium-Scores (a) identifiziert automatisch in Sekundenbruchteilen koronare Kalkablagerungen, kann diese der entsprechenden Koronararterie zuordnen (hier: R. interventricularis anterior, gelb markiert) und einen Agatston-Score von 242 ermitteln. Dabei werden Kalkablagerungen der Aorta (rosa markiert) nicht in die Berechnungen einbezogen. Die multiplanaren Reformationen (b) der Koronargefäße ermöglichen eine visuelle Einschätzung des Stenosegrads von etwa 50–70%. Zur weiteren Unterstützung kann die virtuelle Berechnung der CT-basierten Auswertung der fraktionellen Flussreserve (CT-FFR) herangezogen werden (c), die aus Standard-CT-Datensätzen eine Beurteilung der hämodynamischen Relevanz ermöglicht. Durch KI-basiertes maschinelles Lernen kann eine Abschätzung des Druckgradienten distal einer Stenose vorgenommen werden, um behandlungsrelevante Stenosen zu identifizieren. Damit ist eine weitgehend nutzerunabhängige quantitative Auswertung innerhalb weniger Minuten möglich.

KURZGEFASST

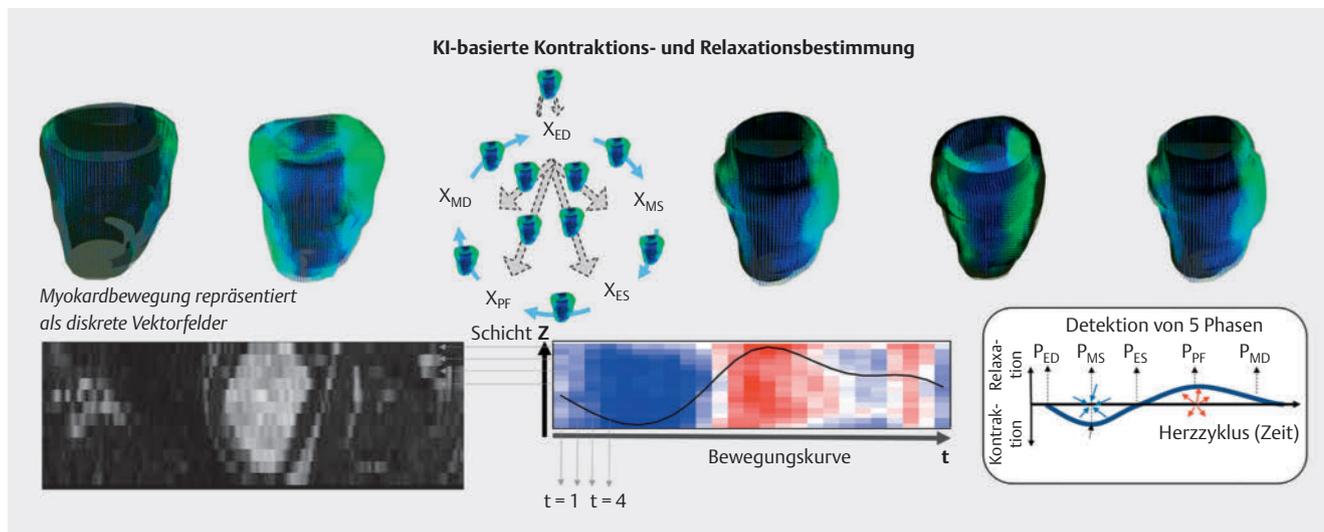
- KI-Anwendungen erleichtern die Plaqueerkennung und Segmentierung kardialer Strukturen, insbesondere die Berechnung des Agatston-Scores zur Quantifizierung der koronaren Kalklast.
- KI-basierte Verfahren wie die CT-FFR ermöglichen eine schnelle, kombinierte anatomische und hämodynamische Beurteilung von Koronarläsionen in einem einzigen nicht-invasiven Test, was eine präzisere Diagnose und Risikostratifizierung ermöglicht.

Künstliche Intelligenz in der kardialen Magnetresonanztomografie

Die kardiale MRT gewinnt als hochauflösendes Bildgebungsverfahren an Bedeutung für die kardiovaskuläre Medizin. Limitiert wird die Anwendung allerdings durch die vergleichsweise langen Zeiten und Ressourcen, die für die Bildakquise und -auswertung notwendig sind, weshalb die MRT klinisch häufig als aufwendig wahrgenommen wird. Insbesondere für diese Herausforderungen bietet die KI Lösungen. Sie lässt sich in 3 unterschiedlichen Ansätzen integrieren: Bildakquise, Postprozessierung und Diagnose- und Prädiktionsverfahren.

Im Bereich der Bildakquise wird KI besonders hinsichtlich der zeitlichen Effizienz der Aufnahmen und der automatisierten Verbesserung der Bildqualität eingesetzt. Störsignale und Artefakte können herausgerechnet werden, was die nachträgliche Auswertung – sowohl für den menschlichen Anwender als auch für automatisierte Systeme – signifikant erleichtert. Weiterhin kann KI mittels „Compressed Sensing“ Messzeiten durch verbesserte Nutzung der erhaltenen Signale einsparen [14]. Diese Technik ermöglicht, dass die Bilder innerhalb eines einzigen Atem-Anhaltens generiert werden – ein großer Vorteil für Patienten, die Schwierigkeiten mit dem wiederholten Atemmanöver haben, und eine Erleichterung für automatisierte Auswertungen.

Besonders bei der Erkennung der Herzphasen [15] und der Konturierung der MRT-Bilder kann die KI erheblich unterstützen. Die traditionell manuelle Segmentierung von MRT-Bildern ist mit einer Bearbeitungszeit von bis zu 30 Minuten pro Patient äußerst zeit- und ressourcenaufwendig. Mittlerweile gibt es verschiedene KI-Modelle, die diese Segmentierung automatisch vornehmen und insbesondere für den linken Ventrikel gut validiert sind (► **Abb. 5**) [16]. Mittels dieser Methoden verkürzt sich die Auswertungszeit für den linken Ventrikel in den Bereich von Sekunden und wird zunehmend reproduzierbar und objektiviert, was besonders für Forschungsfragenstellungen (z. B. Nutzung von MRT für Medikamentenstudien) und die frühzeitige Erkennung kleiner Veränderungen (z. B. nach Chemotherapie) wichtig ist.



► **Abb. 5** Eine vorgeschlagene KI-basierte Verarbeitungspalette [15] für zeitlich aufgelöste MRT-Daten beinhaltet eine neue Form der Bewegungscharakterisierung und Strainberechnung basierend auf der genauen Bestimmung von 5 Keyframes. Diese haben eine erhöhte Prädiktivität im Vergleich zur gewöhnlichen Strainberechnung, welche ausschließlich die enddiastolische Phase als Referenz nimmt. ED = Enddiastole; ES = Endsystole; MD = Mittdiastole; MS = Mittsystole/Peak Ejection; PF = Peak Flow

Neu in den Fokus gerückt sind KI-Modelle, die eine Aussage über die Diagnose oder die Vorhersage von Endpunkten (bspw. Tod, Hospitalisierung) erlauben. Neue, prädiktive Bildgebungs-Biomarker ergänzen die traditionellen, wie die Ejektionsfraktion, und führen zu deutlich präziseren Vorhersagen. Der Ansatz in ► **Abb. 5** zeigt eine KI-basierte Bewegungsanalyse des Herzens. Es konnte gezeigt werden, dass ein verändertes systolisches Bewegungsmuster des rechten Ventrikels bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet sein kann [17].

Ein großer Vorteil und Alleinstellungsmerkmal der MRT ist die Gewebecharakterisierung. Dies ist über T1-Mapping, mit dem diffuse Fibrose quantitativ erfasst wird, T2-Mapping, mit dem der Wassergehalt des Myokards und damit Entzündungen festgestellt werden können, und Late Gadolinium Enhancement (LGE), das regionale Fibrose oder Nekrose darstellt, möglich. Im klinischen Alltag wird diese Analyse meist durch manuelle Messungen oder visuelle Interpretation durch Spezialisten durchgeführt. Durch die KI ergeben sich hier neue Methoden der Analyse, die weit über die rein konventionell-visuelle Analyse hinausgehen. So kann z. B. die hypertrophe Kardiomyopathie von der hypertensiven Herzerkrankung genauer unterschieden werden als mit der herkömmlichen T1-Analyse. Einer anderen KI, die mit Texturanalyse arbeitet, ist es gelungen, Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie korrekt als Träger der Genmutation MYH7 oder MYBC3 einzustufen [18]. Weitere Entwicklungen scheinen zunehmend zu erlauben, dass auch kontrastmittelfreie Untersuchungen eine exakte Fibroseerkennung ähnlich dem LGE erreichen können [19].

Die KI bietet vielfältige Möglichkeiten, das Potenzial des Herz-MRT deutlich weiter auszuschöpfen. Hierzu gibt es bereits vielversprechende Lösungsansätze in verschiedenen Bereichen der Bildakquisition, Bildanalyse und Diagnosefindung. In der Zukunft wird

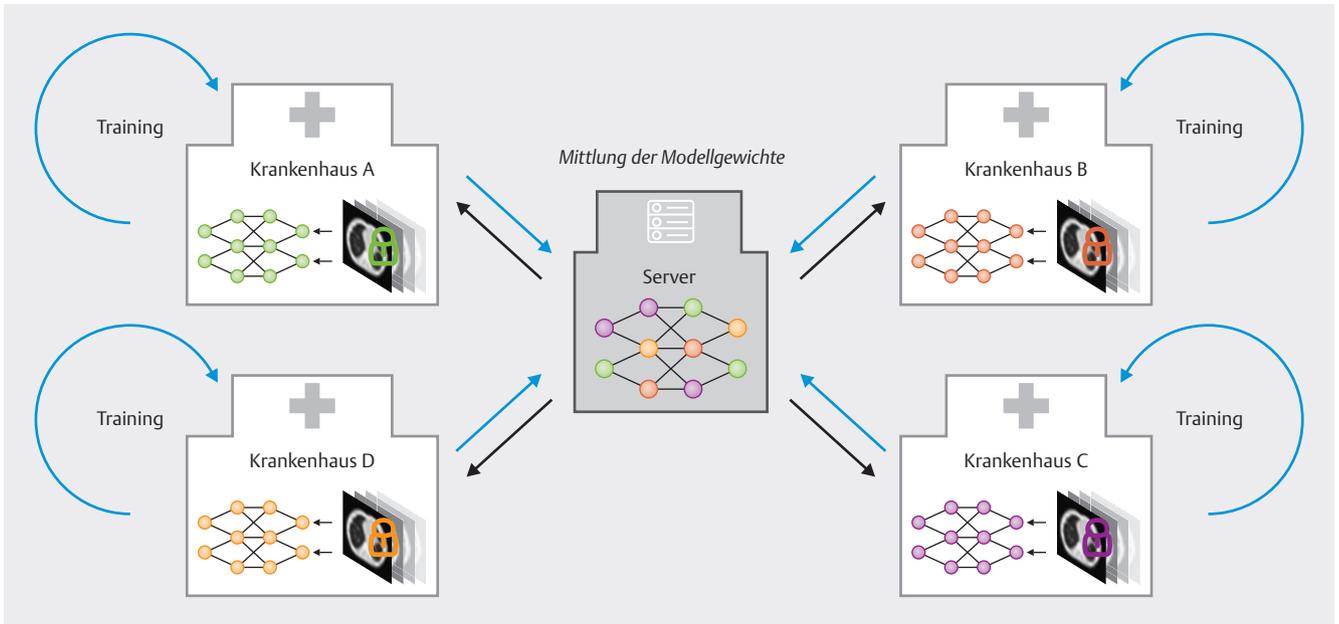
es wichtig sein, diese Ansätze in prognostischen multizentrischen Studien weiter zu validieren, damit eine weitreichende Adaption und Akzeptanz im klinischen Alltag stattfinden kann.

KURZGEFASST

- In der Bildakquise verbessert KI die zeitliche Effizienz und automatisiert die Verbesserung der Bildqualität, einschließlich der Entfernung von Störsignalen und Artefakten.
- KI unterstützt die Segmentierung von MRT-Bildern, verkürzt die Auswertungszeit erheblich und ermöglicht eine objektivere Analyse.
- KI-Modelle bieten Möglichkeiten zur Diagnose und Vorhersage von Endpunkten, indem sie prädiktive Bildgebungs-Biomarker verwenden und Bewegungsmuster des Herzens analysieren.
- Die Gewebecharakterisierung des MRT wird durch KI erweitert, insbesondere durch Radiomics und Texturanalyse, um hochauflösende Analysen von diffuser Fibrose, Entzündungen und anderen Gewebeveränderungen zu ermöglichen.

Zukünftige Entwicklungen

In Zukunft wird die multizentrische Datenanalyse eine zunehmende Wichtigkeit haben, da nur so auf eine große Anzahl an Daten zum Training von KI-Verfahren und zur Evaluation der Verfahren zugegriffen werden kann. Um KI-Verfahren zu entwickeln, die eine breite Generalisierungsfähigkeit besitzen, d. h. eine sehr gute Performance auf einem breiten Spektrum an Daten aufweisen, bieten sich neuartige Konzepte des föderierten Lernens an



► **Abb. 6** Prinzip des föderierten Lernens: „Let the Algorithm travel not the Data“ beschreibt ein Prinzip, bei dem die Daten in den Kliniken verbleiben und kollaborativ ein KI-Verfahren trainiert wird, welches darauf aufbaut, dass die Modellgewichte während des Trainingsprozesses wiederholt an einen zentralen Server geschickt und gemittelt werden. Dieses globale Modell hat somit Zugriff auf eine große Kohorte.

(► **Abb. 6**): Die Daten liegen verteilt in verschiedenen Kliniken vor, und nach Schaffung der notwendigen Infrastruktur kann ein KI-Modell kollaborativ trainiert werden. Der Vorteil liegt sowohl in der Datenschutzkonformität als auch in der Wahrung der Datenhoheit bei den Kliniken. Dieser Ansatz ist breitflächig auf verschiedene Problemstellungen anwendbar und im Vergleich zum Sammeln von Daten in Registern wesentlich flexibler. Nichtsdestotrotz sind in der existierenden heterogenen Kliniklandschaft zukünftige Standardisierungsinitiativen des Datenaufnahme- und Datenspeicherprozesses unabdingbar.

Eine weitere maßgebliche Entwicklung im Bereich KI spielt sich gerade im Bereich der sogenannten „Foundation Models“ ab. Diese sind in der Lage, die semantische Verknüpfung zwischen Text und Bild zu verstehen und eine sogenannte Text-zu-Bild-Synthese vorzunehmen. Gerade in Hinblick auf die Verknüpfung von radiologischen Berichten mit medizinischen Bilddaten werden diese KI-Modelle neue Formen der Lösungswege bieten, die in der Kardiologie gewinnbringend sein werden.

Fazit

In allen 3 beleuchteten Bildgebungsmodalitäten spielt die KI eine maßgebende Rolle, wenn es um State-of-the-Art-Ergebnisse geht, und dieser Trend scheint sich die nächsten Jahre fortzusetzen. Positive Entwicklungen konnten bereits bei der Verringerung der Strahlenbelastung, der Aufnahmedauer, der Sortierung und Einordnung von Sequenzen sowie bei Segmentierungs-, Lokalisierungs- und Trackingaufgaben erreicht werden. Große verteilte Datenmengen werden in Zukunft durch föderierte Lernkonzepte zugänglich gemacht.

Interessenkonflikt

Eike Nagel: Bayer AG: speaker honoraria, consultancy, research support; Neosoft: research support; Goethe CVI GmbH: shareholder.

Literatur

- [1] Friedrich S, Groß S, König I et al. Applications of AI/ML approaches in cardiovascular medicine: A systematic review with recommendations. *Eur Heart J Digit Health* 2021; 2: 424–436. doi:10.1093/ehjdh/ztab054
- [2] Zhou J, Du M, Chang S et al. Artificial intelligence in echocardiography: detection, functional evaluation, and disease diagnosis. *Cardiovasc Ultrasound* 2021; 19: 29. doi:10.1186/s12947-021-00261-2
- [3] Gandhi S, Mosleh W, Shen J et al. Automation, machine learning, and artificial intelligence in echocardiography: A brave new world. *Echocardiography* 2018; 35: 1402–1418. doi:10.1111/echo.14086
- [4] Davis A, Billick K, Horton K et al. Artificial Intelligence and Echocardiography: A Primer for Cardiac Sonographers. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33: 1061–1066. doi:10.1016/j.echo.2020.04.025
- [5] Salte IM, Østvik A, Smistad E et al. Artificial Intelligence for Automatic Measurement of Left Ventricular Strain in Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14: 1918–1928. doi:10.1016/j.jcmg.2021.04.018
- [6] Laser KT, Karabiyik A, Körperich H et al. Validation and Reference Values for Three-Dimensional Echocardiographic Right Ventricular Volumetry in Children: A Multicenter Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2018; 31: 1050–1063. doi:10.1016/j.echo.2018.03.010
- [7] Jin CN, Salgo IS, Schneider RJ et al. Using Anatomic Intelligence to Localize Mitral Valve Prolapse on Three-Dimensional Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 938–945. doi:10.1016/j.echo.2016.07.002
- [8] van den Oever LB, Vonder M, van Assen M et al. Application of artificial intelligence in cardiac CT: From basics to clinical practice. *Eur J Radiol* 2020; 128: 108969. doi:10.1016/j.ejrad.2020.108969

- [9] Stocker TJ, Deseive S, Leipsic J et al. Reduction in radiation exposure in cardiovascular computed tomography imaging: results from the PROspective multicenter registry on radiaTion dose Estimates of cardiac CT angIOgraphy iN daily practice in 2017 (PROTECTION VI). *Eur Heart J* 2018; 39: 3715–3723. doi:10.1093/eurheartj/ehy546
- [10] Martin SS, van Assen M, Rapaka S et al. Evaluation of a Deep Learning-Based Automated CT Coronary Artery Calcium Scoring Algorithm. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 524–526. doi:10.1016/j.jcmg.2019.09.015
- [11] Vingiani V, Abadia AF, Schoepf UJ et al. Individualized coronary calcium scoring at any tube voltage using a kV-independent reconstruction algorithm. *Eur Radiol* 2020; 30: 5834–5840. doi:10.1007/s00330-020-06951-1
- [12] Tesche C, De Cecco CN, Albrecht MH et al. Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve. *Radiology* 2017; 285: 17–33. doi:10.1148/radiol.2017162641
- [13] Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G et al. PLATFORM Investigators. 1-Year Outcomes of FFRCT-Guided Care in Patients With Suspected Coronary Disease: The PLATFORM Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 435–445. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.057
- [14] Vermersch M, Longère B, Coisne A et al. Compressed sensing real-time cine imaging for assessment of ventricular function, volumes and mass in clinical practice. *Eur Radiol* 2020; 30: 609–619. doi:10.1007/s00330-019-06341-2
- [15] Koehler S, Hussain T, Hussain H, Young D, Sarikouch S, Pickardt T, Greil G, Engelhardt S. Self-supervised Motion Descriptor for Cardiac Phase Detection in 4D CMR Based on Discrete Vector Field Estimations. Camara O, Puyol-Antón E, Qin C, Sermesant M, Suinesiaputra A, Wang S, Young A (eds.). *Statistical Atlases and Computational Models of the Heart. Regular and CMRxMotion Challenge Papers. STACOM 2022. Lecture Notes in Computer Science*, vol 13593. Berlin: Springer; 2022. doi:10.1007/978-3-031-23443-9_7
- [16] Bai W, Sinclair M, Tarroni G et al. Automated cardiovascular magnetic resonance image analysis with fully convolutional networks. *J Cardiovasc Magn Reson* 2018; 20: 65. doi:10.1186/s12968-018-0471-x
- [17] Dawes TJW, de Marvao A, Shi W et al. Machine Learning of Three-dimensional Right Ventricular Motion Enables Outcome Prediction in Pulmonary Hypertension: A Cardiac MR Imaging Study. *Radiology* 2017; 283: 381–390. doi:10.1148/radiol.2016161315
- [18] Wang J, Yang F, Liu W et al. Radiomic Analysis of Native T1 Mapping Images Discriminates Between MYH7 and MYBPC3-Related Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Magn Reson Imaging* 2020; 52: 1714–1721. doi:10.1002/jmri.27209
- [19] Zhang N, Yang G, Gao Z et al. Deep Learning for Diagnosis of Chronic Myocardial Infarction on Nonenhanced Cardiac Cine MRI. *Radiology* 2019; 291: 606–617. doi:10.1148/radiol.2019182304

Rhythmusdiagnostik mittels Wearables – Einsatz und Nutzen im klinischen Alltag

Detection of Arrhythmias Using Digital Devices – Implementation and Potential Benefits in Daily Clinical Practice

Autorinnen/Autoren

Henrike A. K. Hillmann¹, Christian Veltmann², David Duncker¹ 

Institute

- 1 Hannover Herzrhythmus Centrum, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland
- 2 Elektrophysiologie Bremen, Herzzentrum Bremen, Deutschland

Schlüsselwörter

Herzrhythmusstörung, Wearable, EKG, Photoplethysmografie

Key words

arrhythmia, wearable, digital device, ECG

Bibliografie

Aktuel Kardiol 2023; 12: 467–474

DOI 10.1055/a-2162-4552

ISSN 2193-5203

© 2023, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. David Duncker
Hannover Herzrhythmus Centrum, Klinik für Kardiologie und Angiologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover, Deutschland
Duncker.david@mh-hannover.de

ZUSAMMENFASSUNG

Wearables zur Rhythmusdetektion sind tragbare Devices, die dazu dienen, den Herzrhythmus des Trägers zu überwachen und Abnormalitäten zu erkennen. Die verschiedenen Technologien, einschließlich Elektrokardiogramm, Photoplethysmografie und Phonokardiogramm, können zur Diagnose und Überwachung von Herzrhythmusstörungen eingesetzt werden. Die Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften betonen die Bedeutung einer korrekten Datenaufzeichnung und -interpretation sowie einer sorgfältigen klinischen Bewertung. Wearables zur Rhythmusdetektion haben Vor- und Nachteile, und die Kostenerstattung kann je nach Land unterschiedlich sein. In Zukunft werden Wearables zur Rhythmusdetektion voraussichtlich eine wichtigere Rolle bei der Diagnose und Überwachung von Herzrhythmusstörungen spielen.

ABSTRACT

Digital devices can be used for arrhythmia detection and cardiac rhythm monitoring. Various technologies, such as electrocardiography, photoplethysmography and phonocardiogram are available for this approach. Current recommendations emphasize the need for appropriate recording, evaluation and assessment of data. Benefits and risks of digital devices need to be weighed for the individual patient. Moreover, reimbursement varies between different countries. In the future, wearables are expected to have a rising impact on the establishment of diagnosis as well as monitoring of heart rhythm disorders.

WAS IST WICHTIG?

Wearables sind tragbare digitale Geräte, die biophysikalische Daten messen können und in den letzten Jahren an Bedeutung in der Medizin und Kardiologie gewonnen haben. Sie können dazu beitragen, den Lebensstil zu verbessern, Therapieadhärenz zu fördern und den klinischen Status zu überwa-

chen. Ein wichtiger Bereich ist die Rhythmusdetektion, bei der Wearables helfen können, Abnormalitäten im Herzrhythmus zu erkennen und zu überwachen [1]. In diesem Artikel werden die verschiedenen Technologien und der klinische Einsatz von Wearables zur Rhythmusdetektion beschrieben.

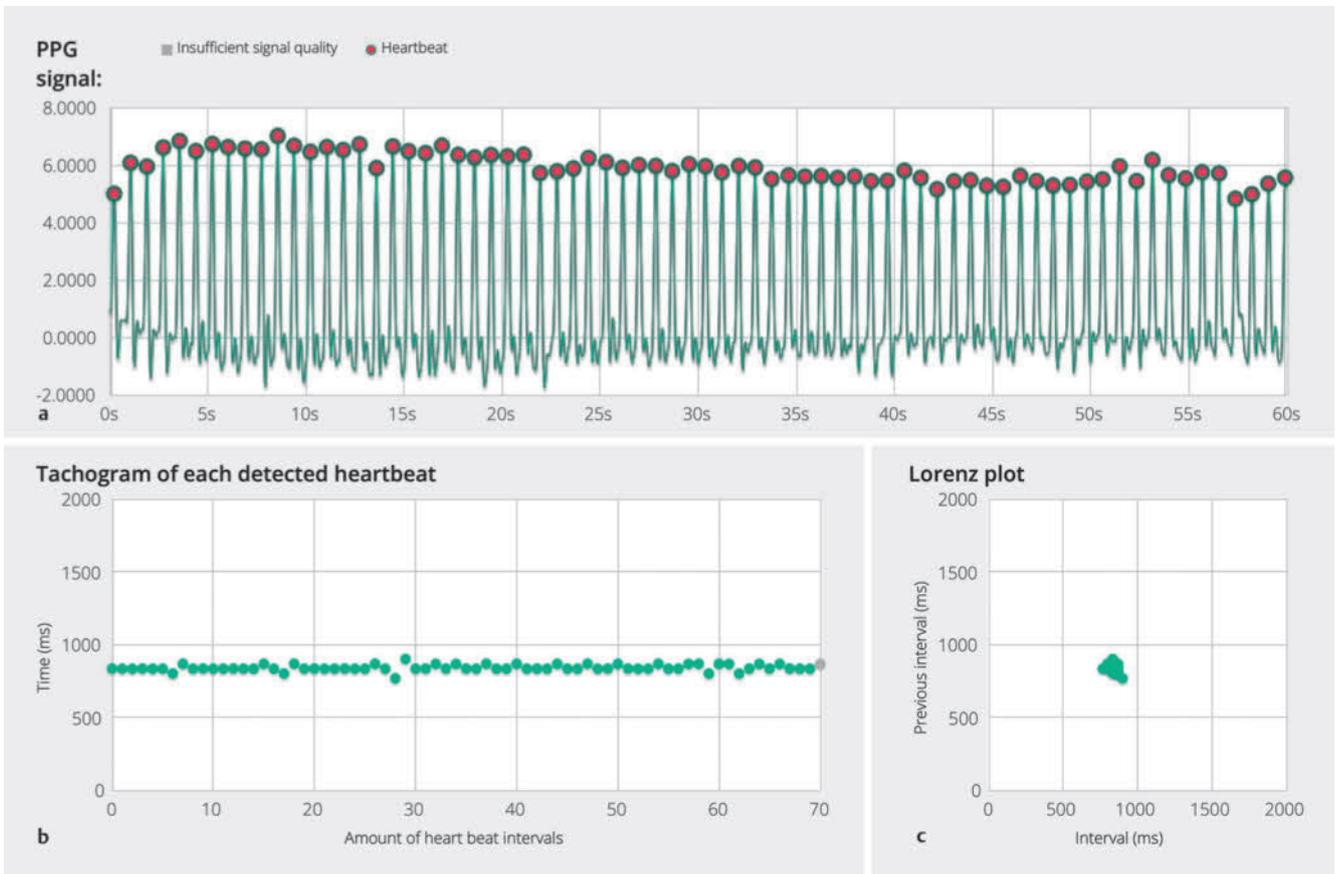
6-Kanal-EKG Aufzeichnung



1-Kanal-EKG Aufzeichnung



► **Abb. 1** EKG-Aufzeichnung eines Sinusrhythmus mittels unterschiedlicher Wearables. **a** Ausschnitt eines 30-sekündigen 6-Kanal-EKGs, aufgezeichnet mittels KardiaMobile 6 L (AliveCor, Mountain View, Kalifornien). **b** 30-sekündiges 1-Kanal-EKG, aufgezeichnet mittels AppleWatch 6.1 (Apple Inc., Cupertino, Kalifornien). Dieses 1-Kanal-EKG entspricht der Ableitung I. EKG = Elektrokardiogramm



► **Abb. 2** Ergebniskurven einer Photoplethysmografieaufzeichnung im Sinusrhythmus mittels der App FibriCheck (Qompium, Hasselt, Belgien). **a** Pulskurve über 60 Sekunden (x-Achse) mit Signalamplitude (y-Achse). Jeder rote Punkt stellt einen Herzschlag dar. Die Anzahl der Herzschläge ergibt die Pulsfrequenz pro Minute. Die zeitliche Distanz berechnet sich aus dem zeitlichen Abstand zweier aufeinanderfolgender roter Punkte. **b** Tachogramm zur Visualisierung der Variabilität zwischen den einzelnen Herzschlägen. Darstellung des Zeitintervalls in Millisekunden (y-Achse) pro Pulsschlag (x-Achse). **c** Lorenzplot/Poincaré-Plot – Darstellung der Puls-Zykluslänge (x-Achse) im Verhältnis zum jeweils vorangegangenen Intervall (y-Achse). PPG = Photoplethysmografie

Glossar

EKG	Elektrokardiogramm
PCG	Phonokardiogramm
PPG	Photoplethysmografie

Möglichkeiten der Rhythmusaufzeichnung

Elektrokardiogramm-Diagnostik

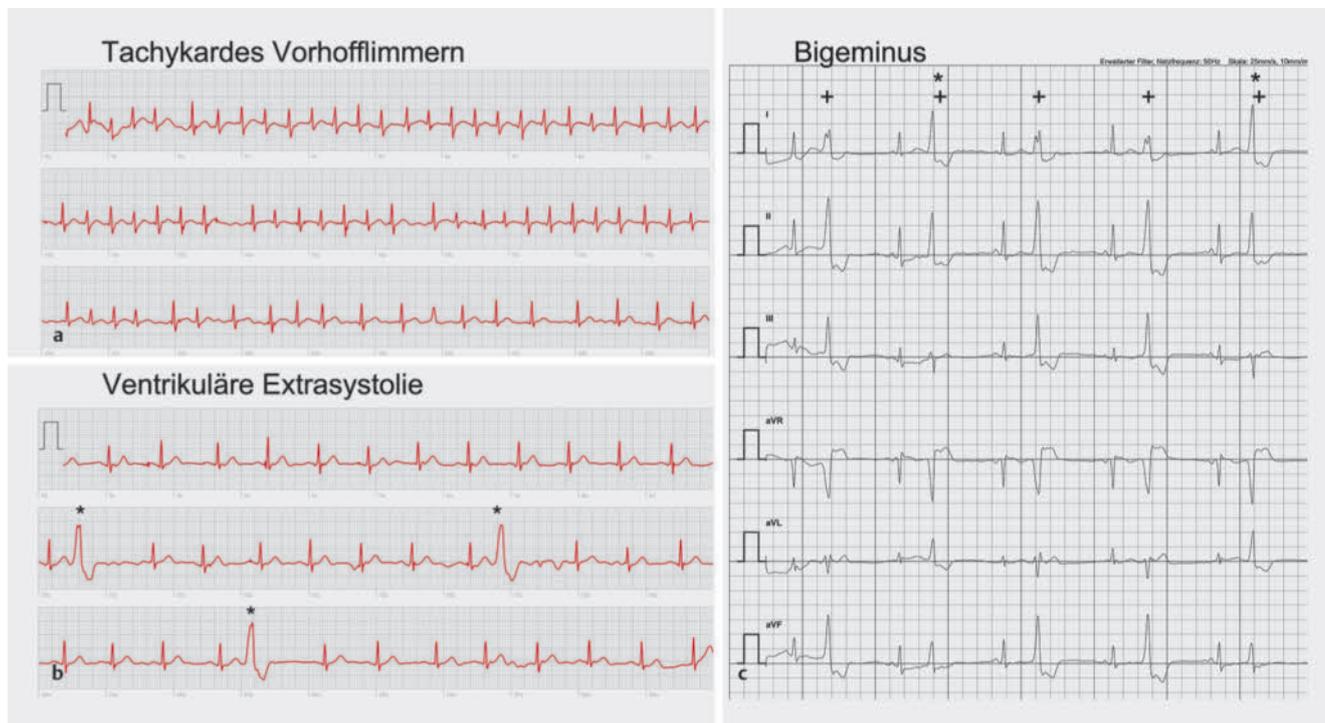
Moderne EKG-Geräte (EKG: Elektrokardiogramm) können in Wearables integriert werden, um kontinuierliche Aufzeichnungen durchzuführen. Bei der Aufzeichnung eines EKGs mittels Wearables besteht je nach genutztem Device die Möglichkeit einer 1-Kanal- (z. B. mittels Smartwatch) bis 12-Kanal-Aufzeichnung (► **Abb. 1**). Es wird das aktive von dem passiven Monitoring unterschieden: Beim aktiven Monitoring wird die EKG-Registrierung vom Nutzer selbst initiiert und durchgeführt. Beim passiven Monitoring erfolgt die Registrierung ohne Zutun des Nutzers im Hintergrund. Aktive Aufzeichnungen erfolgen beispielsweise mittels Smartwatch, passive beispielsweise bei Einsatz eines selbstklebenden Patches oder in Form von Brustgurten.

Photoplethysmografie

Die Photoplethysmografie (PPG) ist eine Technologie, die auf der Messung der Lichtabsorption durch das Blut basiert. Eine Lichtquelle wird auf die Haut gerichtet und ein Sensor misst das reflektierte Licht. Die Variationen in der Lichtabsorption durch das Blut entsprechen dem Pulsschlag. Über die Regelmäßigkeit oder Unregelmäßigkeit des Pulses können Aufschlüsse über den Herzrhythmus gewonnen werden. Das Ergebnis wird als Photoplethysmografiekurve dargestellt (► **Abb. 2**). Wearables mit PPG-Technologie sind oft appbasiert mittels Smartphones, in Form von Armbändern oder Uhren, oder seltener beispielsweise mittels eines tragbaren Ringes, erhältlich [2, 3]. Die Aufzeichnung kann aktiv oder passiv erfolgen. Mittels PPG-Registrierung kann nur der Verdacht auf eine Rhythmusstörung gestellt werden. Die mittels PPG diagnostizierte Rhythmusstörung bedarf aktuell der Bestätigung mit einer EKG-Technologie.

Andere Technologien in der Kardiologie

Neben der EKG- und PPG-Technologie gibt es noch weitere Wearables, die in der Kardiologie eingesetzt werden können. Ein Bei-



► **Abb. 3** Wearable-basierte EKG-Aufzeichnungen von Herzrhythmusstörungen. **a** Tachykard übergeleitetes Vorhofflimmern im 1-Kanal-EKG. **b** 1-Kanal-EKG eines Sinusrhythmus mit intermittierenden ventrikulären Extrasystolen (mit * gekennzeichnet). **c** 6-Kanal-EKG eines bimorphen Bigeminus. Auf jeden Sinusschlag folgt eine ventrikuläre Extrasystole mit 2 unterschiedlichen Morphologien mit inferiorer Achse (mit + gekennzeichnet) und Linkstyp (mit * gekennzeichnet).

spiel hierfür ist das Phonokardiogramm (PCG), das auf der Aufzeichnung von Herzgeräuschen basiert. Wearables mit PCG-Technologie können auf der Brust oder am Handgelenk getragen werden.

KURZGEFASST

- Eine Wearable-basierte Rhythmusaufzeichnung erfolgt mittels EKG oder PPG.
- Die Art der Aufzeichnung ist abhängig vom genutzten Wearable.
- Je nach Wearable besteht die Möglichkeit eines aktiven und/oder passiven Monitorings.

Klinischer Einsatz von Wearables und Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften

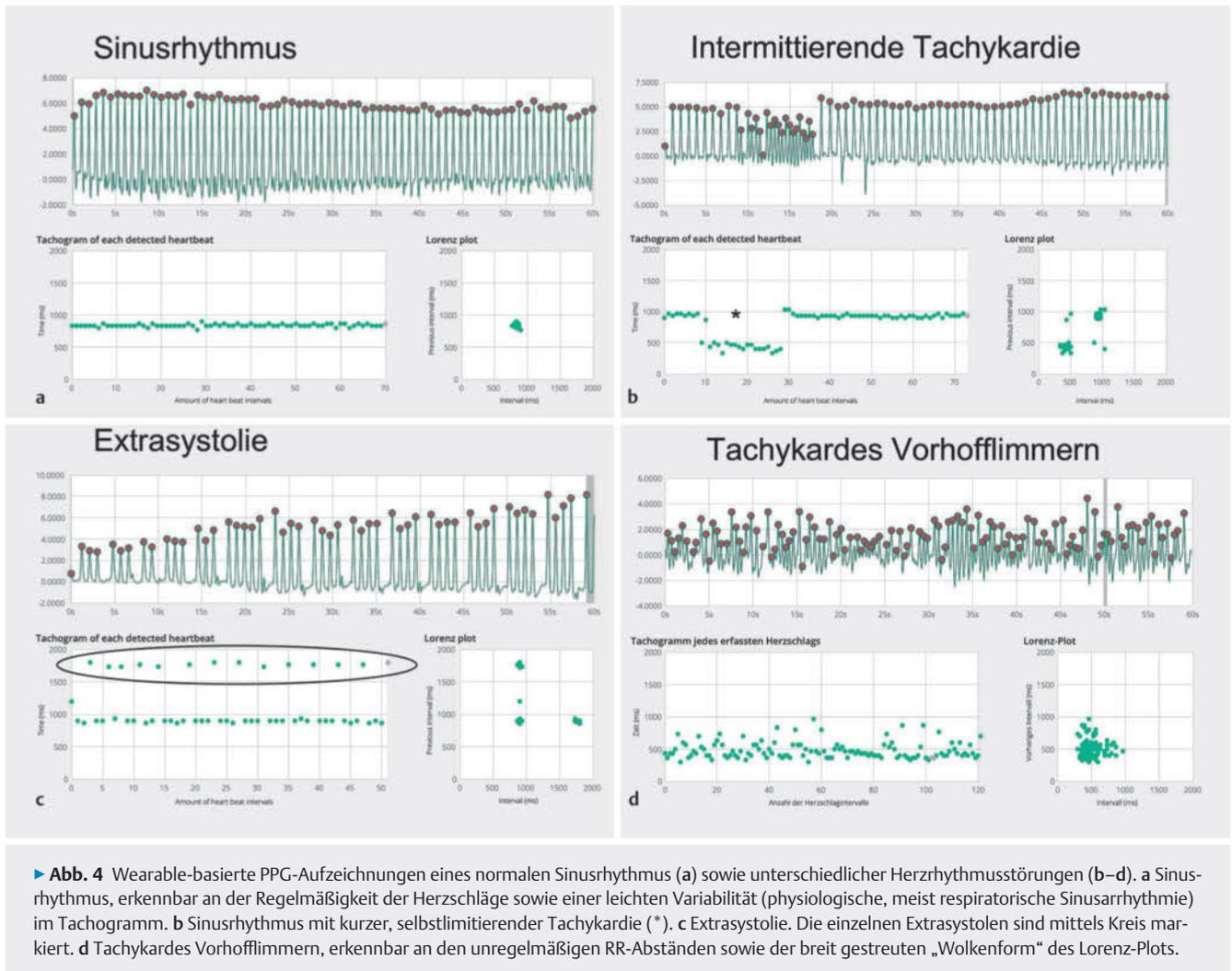
Wearables können bei der Diagnosestellung von Herzrhythmusstörungen helfen, insbesondere im Falle unklarer Symptome, bei denen eine Symptom-Rhythmus-Korrelation angestrebt wird, um eine zielgerichtete Therapie einzuleiten. Ebenfalls können sowohl EKG- als auch PPG-basierte Wearables zur Rhythmusdetektion bei der Überwachung von Patienten mit bekannten Herzrhythmusstörungen eingesetzt werden [4]. ► **Abb. 3** und ► **Abb. 4** zeigen Beispiele Wearable-detektierter Herzrhythmusstörungen im 1- bzw. 6-Kanal-EKG (► **Abb. 3**) sowie in einer PPG-Aufzeichnung (► **Abb. 4**).

Allerdings sollte man sich bei der Auswertung von Wearables zur Rhythmusdetektion nicht auf eine automatische Auswertung verlassen, sondern die Aufzeichnung muss immer von einem erfahrenen Arzt oder Kardiologen interpretiert werden [5]. Studien wie die TeleCheck-AF-Studie [6, 7], die den Nutzen eines digitalen Rhythmuscreenings mittels Wearables und anschließender Telekonsultation untersuchte, haben gezeigt, dass eine Wearable-basierte Datensammlung sowie anschließende Auswertung möglich ist. Die große Auswahl an Wearables macht die Entscheidung für das richtige Wearable hier aber nicht einfach, weshalb gewisse Auswahlkriterien in die Entscheidung mit einbezogen werden sollten.

Auswahlkriterien

In den Entscheidungsprozess für das geeignete Wearable sollten unterschiedliche Faktoren einfließen (s. Infobox Überblick):

- **Symptomatik und Indikation:** Für symptomatische Herzrhythmusstörungen bietet sich zur Dokumentation einer Rhythmus-Symptom-Korrelation ein Wearable mit aktiv getriggertem Aufzeichnung an. Die Suche nach vermuteten Herzrhythmusstörungen, beispielsweise im Rahmen eines Screenings asymptomatischer Patienten, kann sowohl mit aktiv getriggertem als auch mit passiv getriggertem Aufzeichnung erfolgen. Bei aktiv getriggerten Aufzeichnungen sollte hier zusammen mit dem Patienten ein Konzept des regelmäßigen Aufzeichnens, am besten mehrfach pro Tag, festgelegt werden, um die Herzrhythmusstörung nicht zu verpassen. Bei symptomatischen Patienten sollte zusätzlich die Häufigkeit und Dauer der Beschwerden



mit in die Überlegung für ein passendes Device einbezogen werden: Bei wöchentlich oder monatlich auftretenden Beschwerden ist der Einsatz von PPG- oder EKG-basierten Wearables sinnvoll. Bei täglich oder mehrmals wöchentlich auftretenden Beschwerden kann alternativ zu einem Wearable ein 24-Stunden-Langzeit-EKG inklusive Symptomtagebuch zum Einsatz kommen [5, 8].

- Verfügbarkeit:** Besitzt der Patient bereits ein Wearable, sollte evaluiert werden, ob der Einsatz des bereits vorhandenen Geräts für die Fragestellung sinnvoll und möglich ist. Ist dies der Fall, sollte aus Gründen der Einfachheit und Wirtschaftlichkeit das vorhandene Wearable zur Arrhythmiediagnostik genutzt werden. Ist dies nicht der Fall, sollte zusammen ein geeignetes Wearable nach den hier genannten Kriterien gewählt und empfohlen werden [8].
- Digitale Kompetenz:** Aktuelle Studien sowie der Klinikalltag zeigen, dass das Patientenalter nicht unbedingt pauschal als limitierend im Hinblick auf den klinischen Einsatz von Wearables zu sehen ist [5, 9]. Stattdessen sollte die digitale Kompetenz des Patienten mit in den Entscheidungsprozess einbezogen werden. Für Patienten mit guter digitaler Kompetenz können sowohl Wearables mit aktiv getriggelter Aufzeichnung als auch Wear-

ables mit passiver Aufzeichnung infrage kommen. Auch die Anwendung von Apps ist bei diesen Patienten meist problemlos möglich. Im Gegensatz hierzu sollte bei Patienten mit geringer digitaler Kompetenz auf die Nutzung einfach zu verwendender Wearables wie beispielsweise klebbarer Patches bzw. andere Wearables mit passiv getriggelter (semi-)kontinuierlicher Aufzeichnung zurückgegriffen werden, um dem Patienten die Anwendung möglichst einfach zu gestalten und bestmögliche Ergebnisse zu erzielen. Zusätzlich zur digitalen Kompetenz des Patienten ist auch die digitale Kompetenz des Arztes relevant. Dieser sollte nur Wearables empfehlen, mit denen er sich selbst auskennt und dessen Auswertung er sich zutraut.

ÜBERBLICK

Einzubeziehende Faktoren für die Auswahl des geeigneten Wearables

- Symptomatik und Indikation
- Wearable-Verfügbarkeit
- digitale Kompetenz
- Kosten/Subventionierung

Aktuelle Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften

Einige wissenschaftliche Fachgesellschaften haben Konsensusdokumente für den Einsatz von Wearables zur Rhythmusdetektion veröffentlicht [5, 10, 11, 12, 13]. Diese Dokumente betonen die Bedeutung einer korrekten Datenaufzeichnung und -interpretation sowie einer sorgfältigen klinischen Bewertung. Essenziell für den Einsatz im klinischen Alltag ist, dass die genutzten Wearables und gegebenenfalls verknüpfte Apps CE-geprüft sind [1]. Der Einsatz von Wearables wird in den aktuellen Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften hauptsächlich im Rahmen der Vorhofflimmerdiagnostik gesehen. Hier können Wearable-basierte Technologien nicht nur beim Nachweis einer Symptom-Rhythmus-Korrelation, sondern durch die Möglichkeit der kontinuierlichen Aufzeichnung auch beim Schließen zeitlicher Lücken im Rahmen eines Vorhofflimmerscreenings unterstützen [1]. Auch wenn PPG-basierte Apps und Wearables aufgrund der breiteren Verfügbarkeit in vorhandenen Devices oftmals niederschwelliger eingesetzt werden können, ist nach aktuellen Leitlinien mindestens ein 1-Kanal-EKG über 30 Sekunden notwendig, um die Diagnose Vorhofflimmern zu stellen (vgl. Infobox Zusatzinfo 1). Aus diesem Grund wird der Einsatz von EKG-basierten Devices zur Diagnosestellung präferiert [5].

ZUSATZINFO 1

Leitlinienempfehlung für die Diagnose Vorhofflimmern

„Eine EKG-Dokumentation ist erforderlich, um die Diagnose Vorhofflimmern zu stellen. Eine standardmäßige 12-Kanal-EKG-Aufzeichnung oder eine 1-Kanal-EKG-Ableitung von ≥ 30 Sekunden, die einen Herzrhythmus ohne erkennbare, sich wiederholende P-Wellen und unregelmäßige RR-Intervalle (...) zeigt, ist diagnostisch für klinisches Vorhofflimmern“ [14].

Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad B

KURZGEFASST

- Zur Auswahl des geeigneten Wearables sollten unterschiedliche Kriterien wie die Symptomatik und Häufigkeit der Herzrhythmusstörung, die individuelle Verfügbarkeit von Wearables, die digitale Kompetenz von Patienten (und behandelndem Arzt) sowie die Indikation mit einbezogen werden.
- Eine korrekte Datenaufzeichnung und -interpretation sowie eine sorgfältige klinische Bewertung sind von großer Bedeutung.
- Die Vorhofflimmerdiagnose erfordert aktuell ein mind. 30-sekündiges 1-Kanal-EKG.

Vor- und Nachteile sowie Beispiele möglicher Herausforderungen

Vor- und Nachteile

In der Infobox Zusatzinfo 2 werden die Vor- und Nachteile von Wearables zur Rhythmusdetektion dargestellt. Zu den Vorteilen gehört, dass Wearables oftmals ohne zusätzliche Hardware verfügbar sind und hierdurch eine Rhythmusaufzeichnung vereinfachen. Weiterhin ermöglichen sie in vielen Fällen eine (semi-)kontinuierliche Überwachung des Herzrhythmus, wodurch mögliche paroxysmale Arrhythmien frühzeitig erkannt werden können. Dadurch können Patienten schneller und gezielter behandelt werden, was die Prognose verbessern kann. Zudem können Wearables die Eigenverantwortung des Patienten fördern und zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen.

ZUSATZINFO 2

Beispiele für Vor- und Nachteile von Wearables zur Rhythmusdiagnostik

Vorteile:

- zusätzliche Hardware oftmals nicht erforderlich
- kontinuierliche Rhythmusaufzeichnung, hierdurch schnellere Diagnosestellung und mögliche Prognoseverbesserung
- Erhöhung der Lebensqualität
- Förderung der Eigenverantwortung des Patienten

Nachteile:

- begrenzte Genauigkeit, Gefahr falsch positiver/falsch negativer Ergebnisse
- hohe Kosten
- Datenüberladung aufseiten der Ärzte

Zu den Nachteilen zählen unter anderem die begrenzte Genauigkeit einiger Technologien, wie beispielsweise der PPG-Technologie. Zudem können Wearables manchmal falsch positive oder falsch negative Ergebnisse liefern, was zu unnötigen medizinischen Untersuchungen oder zur Verzögerung der Behandlung führen kann. Ein weiterer Nachteil ist die begrenzte Verfügbarkeit von Wearables zur Rhythmusdetektion aufgrund der hohen Kosten sowie eine mögliche Datenüberladung durch patientenzentrierte unkontrollierte Nutzung.

Beispiele möglicher Herausforderungen

- **Datenauswertung:** Häufig bieten die mit den Wearables verknüpften Appanwendungen eine automatische Auswertung an. Im Rahmen der guten klinischen Praxis sollte diese automatische Auswertung, insbesondere vor Einleitung weiterführender Diagnostik oder Therapien basierend auf der Auswertung, durch den behandelnden Arzt reevaluiert werden. Hierdurch können Fehldiagnosen vermieden werden. Während EKG-basierte Aufzeichnungen für den behandelnden Arzt aufgrund der inhaltlichen Nähe zum 12-Kanal-EKG vergleichsweise einfach auszuwerten sind, fällt es behandelnden Ärzten oftmals

schwerer, PPG-basierte Daten auszuwerten und anhand der vorliegenden Daten Therapieentscheidungen zu treffen [15]. Ein näheres Auseinandersetzen mit PPG-Daten ist hier sinnvoll, um die arztbasierte Auswertung zu erleichtern; Schritt-für-Schritt-Anleitungen sind in der Literatur vorhanden und können zum Lernprozess beitragen [2, 3].

- **Rechtliche Rahmenbedingungen:** Die rechtlichen Rahmenbedingungen bezüglich Wearables beinhalten unter anderem Haftungsrecht sowie den Datenschutz der Patienten. Im Allgemeinen gelten hier dieselben rechtlichen Grundlagen wie für andere bereits etablierte diagnostische Verfahren in der Medizin. Wichtige Aspekte sind hier das Prüfen der übertragenen Daten durch den behandelnden Arzt sowie die ausschließlich zweckbestimmte Anwendung zertifizierter Wearables. Bei Anwendungen von Wearables, die auf Anweisung und unter Kontrolle des Arztes hin erfolgen, ist der Arzt für den Datenschutz verantwortlich. Bei Daten, die der Patient dem Arzt zusendet, beginnt die ärztliche Verantwortlichkeit erst ab dem Datenempfang [1].
- **Kostenerstattung:** Die Kostenerstattung für Wearables zur Rhythmusdetektion kann von Land zu Land unterschiedlich sein. In einigen Ländern werden die Kosten von der Krankenversicherung übernommen, während in anderen Ländern der Patient selbst dafür aufkommen muss. Die Kosten können je nach Technologie und Hersteller variieren.

KURZGEFASST

- Aufgezeichnete Episoden müssen durch den behandelnden Arzt immer auch selbst ausgewertet werden, hierfür ist ausreichende Kenntnis sowohl bezüglich EKG- als auch PPG-basierter Aufzeichnungen notwendig.
- Eine strukturierte Planung der Datensammlung und Datensendung gemeinsam mit dem Patienten ist zur Vermeidung einer zu hohen Datenlast essenziell, ebenfalls kann zur Entlastung des behandelnden Arztes der Einsatz geschulter Fachkräfte zur Vorauswertung evaluiert werden.
- Zur Diagnosestellung und Therapieentscheidung sollten ausschließlich CE-geprüfte Wearables und Apps eingesetzt werden.

Fazit und Ausblick

Wearables können im klinischen Alltag helfen, eine Rhythmus-Symptom-Korrelation bei Patienten mit Beschwerden zu erreichen. Ein weiterer Nutzen besteht in der Detektion vermuteter asymptomatischer Herzrhythmusstörungen, beispielsweise bei Patienten mit hohem Risiko für Vorhofflimmern und dessen Folgeerkrankungen. Wearable-basierte Rhythmusdiagnostik erfolgt mittels PPG und EKG. Die PPG-Technologie ist in den meisten Wearables vorhanden und in der Mehrzahl einfach anzuwenden. Zur Diagnosestellung einer Herzrhythmusstörung ist nach aktuellem Leitlinienstand aber die Bestätigung mittels EKG notwendig. Mit der Entwicklung neuer Technologien und der Verbesserung der Genauigkeit können Wearables in Zukunft eine wichtigere Rolle bei der

Diagnose und Überwachung von Herzrhythmusstörungen spielen. Exemplarisch ist die Nutzung als passives Aufzeichnungsmodul im Rahmen eines Langzeit-Monitorings, beispielsweise anstelle implantierbarer Ereignisrekorder, denkbar – Daten diesbezüglich stehen bisher aber aus. Ein wichtiger Faktor bei der zukünftigen Entwicklung von Wearables wird die Zusammenarbeit zwischen der medizinischen Fachwelt und der Technologieindustrie sein, um die bestmöglichen Lösungen für Patienten zu finden.

Interessenkonflikt

HAKH erhielt ein Vortragshonorar von Astra Zeneca sowie ein Fellowship Stipendium von Boston Scientific. CV erhielt Vortragshonorare und/oder Beratungshonorare von Biotronik, Medtronic, Abbott. DD erhielt Vortragshonorare, Reisekostenübernahmen und/oder ein Fellowship Stipendium von Abbott, Astra Zeneca, Bayer, Biotronik, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Bristol Myers Squibb, Medtronic, Microport, Pfizer, Zoll.

Literatur

- [1] Veltmann C, Ehrlich JR, Gassner UM et al. Wearable-basierte Detektion von Arrhythmien. *Kardiologe* 2021; 15: 341–353
- [2] Betz K, Velden R van der, Gawalko M et al. [Interpretation of photoplethysmography: a step-by-step guide]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2021; 32: 406–411. doi:10.1007/s00399-021-00795-y
- [3] Velden RMJ van der, Verhaert DVM, Hermans ANL et al. The photoplethysmography dictionary: practical guidance on signal interpretation and clinical scenarios from TeleCheck-AF. *Eur Heart J Digit Health* 2021; 2: 363–373
- [4] Duncker D, Ding WY, Etheridge S et al. Smart Wearables for Cardiac Monitoring – Real-World Use beyond Atrial Fibrillation. *Sensors* 2021; 21: 2539. doi:10.3390/s21072539
- [5] Svennberg E, Tjong F, Goette A et al. How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. *Europace* 2022; 24: 979–1005. doi:10.1093/europace/euac038
- [6] Hermans ANL, Gawalko M, Dohmen L et al. Mobile health solutions for atrial fibrillation detection and management: a systematic review. *Clin Res Cardiol* 2022; 111: 479–491. doi:10.1007/s00392-021-01941-9
- [7] Pluymaekers NAHA, Hermans ANL, van der Velden RMJ et al. Implementation of an on-demand app-based heart rate and rhythm monitoring infrastructure for the management of atrial fibrillation through teleconsultation: TeleCheck-AF. *Europace* 2020; 23: 345–352. doi:10.1093/europace/euaa201
- [8] Hillmann HAK, Soltani S, Mueller-Leisse J et al. Cardiac Rhythm Monitoring Using Wearables for Clinical Guidance before and after Catheter Ablation. *J Clin Med* 2022; 11: 2428. doi:10.3390/jcm11092428
- [9] Gawalko M, Hermans AN, van der Velden RM et al. Patient motivation and adherence to an on-demand app-based heart rate and rhythm monitoring for atrial fibrillation management: data from the TeleCheck-AF project. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2023; 22: 412–424. doi:10.1093/eurjcn/zvac061
- [10] Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia M et al. 2021 ISHNE/ HRS/ EHRA/ APhRS collaborative statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2021; 26: e12795. doi:10.1161/CIRCEP.120.009204
- [11] Varma N, Marrouche NF, Aguinaga L et al. HRS/EHRA/APHRS/LAHRs/ACC/AHA Worldwide Practice Update for Telehealth and Arrhythmia Monitoring During and After a Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1363–1374. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.019

- [12] Jensen MT, Treskes RW, Caiani EG et al. ESC Working Group on e-Cardiology Position Paper: Use of Commercially Available Wearable Technology for Heart Rate and Activity Tracking in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention – In collaboration with the European Heart Rhythm Association, European Association of Preventive Cardiology, Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professionals, Patient Forum, and the Digital Health Committee. *Eur Heart J Digit Health* 2021; 2: 49–59. doi:10.1093/ehjdh/ztab011
- [13] Schnabel RB, Marinelli EA, Arbelo E et al. Early diagnosis and better rhythm management to improve outcomes in patients with atrial fibrillation: the 8th AFNET/EHRA consensus conference. *Europace* 2023; 25: 6–27. doi:10.1093/europace/euac062
- [14] Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020; 42: ehaa612
- [15] Manninger M, Kosiuk J, Zweiker D et al. Role of wearable rhythm recordings in clinical decision making – The wEHRABLEs project. *Clin Cardiol* 2020; 43: 1032–1039. doi:10.1002/clc.23404

Verfahren der künstlichen Intelligenz – eine Perspektive für die kardiovaskuläre Telemedizin?

Artificial Intelligence Methods – a Perspective for Cardiovascular Telemedicine?

Autorinnen/Autoren

Constantin Römmelt^{1,2,3†}, Meike Hiddemann^{2,3†}, Kerstin Köhler^{2,3}, Friedrich Köhler^{2,3}

Institute

- 1 Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin, Deutsches Herzzentrum der Charité, Berlin, Deutschland
- 2 Arbeitsbereich Kardiovaskuläre Telemedizin, Deutsches Herzzentrum der Charité, Berlin, Deutschland
- 3 Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutschland

Schlüsselwörter

Telemedizin, Herzinsuffizienz, Biomarker, Sprachanalyse, künstliche Intelligenz

Key words

telemedicine, artificial intelligence, heart failure, biomarker, speech analysis

Bibliografie

Aktuel Kardiol 2023; 12: 475–481

DOI 10.1055/a-2162-4478

ISSN 2193-5203

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Friedrich Köhler
Arbeitsbereich kardiovaskuläre Telemedizin
Deutsches Herzzentrum der Charité
Charitéplatz 1
10117 Berlin, Deutschland
Friedrich.Koehler@charite.de

ZUSAMMENFASSUNG

Geschätzte 150 000–200 000 herzinsuffiziente Patient*innen in Deutschland haben seit 2022 durch einen Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) Anspruch auf eine telemedizinische Mitbetreuung. Aktuell sind KI-Anwendungen (KI: künstliche Intelligenz) in der kardiovaskulären Telemedizin für die Regelversorgung nicht zulässig. Die Anwendung von KI könnte jedoch helfen, die Vorhersagegenauigkeit der etablierten telemedizinischen Sensorik durch Mustererkennung unter Einbeziehung multipler Datenquellen zu verbessern. Zudem befinden sich neue KI-basierte Biomarker in der Entwicklung, um in der telemedizinischen Sensorik eingesetzt zu werden. Vielversprechend erscheint dabei der Ansatz der Stimmanalyse zur Erkennung einer pulmonalen Kongestion. KI-basierte Entscheidungsunterstützungssysteme könnten zukünftig dabei helfen, den Befundungsprozess im Telemedizinzentrum zu optimieren. Large-Language-Modelle bieten das Potenzial, zukünftig die Befunderstellung zu unterstützen. Die Forschung zur digitalen Medizin bedarf klarer Rahmenbedingungen, um neue KI-basierter Technologien im Gesundheitswesen in der Patientenanwendung prüfen zu können.

ABSTRACT

An estimated 150 000–200 000 patients with chronic heart failure in Germany have been entitled to telemedical care since 2022 as a result of the decision of The Federal Joint Committee. Currently, artificial intelligence based applications are not permitted for standard care in cardiovascular telemedicine. The application of AI might help to improve the predictive accuracy of existing telemedical sensors through pattern recognition involving multiple data sources. Furthermore, new AI-based biomarkers are currently being developed for use in telemedical sensor technology. The approach of AI-based voice analysis to detect pulmonary congestion in heart failure seems very promising. AI-based decision support systems might help in future to optimize the reporting process in the telemedical center. Finally, large-language-models could support doctors to generate medical reports. Research in the field of digital medicine requires a precise framework in order to be able to test new AI-based technologies in healthcare in patient applications.

† Diese Autorinnen/Autoren haben zu gleichen Teilen beigetragen.

WAS IST WICHTIG?

Künstliche Intelligenz könnte helfen, eine flächendeckende telemedizinische Mitbetreuung herzinsuffizienter Patient*innen bei begrenzten Ressourcen sicherzustellen. KI-basierte Biomarker haben das Potenzial, die Qualität der telemedizinischen Versorgung zu verbessern.

Glossar

ALS	amyotrophe Lateralsklerose
BMWK	Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz
CDSS	Clinical Decision Support System
CRT-D	kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillatorfunktion
CRT-P	kardiale Resynchronisationstherapie mit Schrittmacherfunktion
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
KI	künstliche Intelligenz
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
PBA	primär behandelnder Arzt
TMZ	telemedizinisches Zentrum

In mehreren randomisierten, kontrollierten Studien bei Patient*innen mit chronischer Herzinsuffizienz konnte gezeigt werden, dass eine telemedizinische Mitbetreuung zu einer Senkung der Letalität und der kardiovaskulären Morbidität führt [1]. Deshalb beschloss der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 17.12.2020, diese digitalen Methoden zur Betreuung von Hochrisikopatient*innen mit Herzinsuffizienz in die Regelversorgung aufzunehmen [2].

Der Patienteneinschluss zum Telemonitoring bei Herzinsuffizienz erfolgt durch die primär behandelnde Ärztin oder den primär behandelnden Arzt (PBA). Gemäß G-BA-Beschluss müssen bei den Patient*innen folgende Kriterien erfüllt sein:

- Es liegt eine Herzinsuffizienz im funktionellen Stadium NYHA-II oder NYHA-III vor.
- Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ist < 40%.
- Vorliegen eines implantierten kardialen Aggregats (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator [ICD], kardiale Resynchronisationstherapie mit Schrittmacher- [CRT-P] oder Defibrillatorfunktion [CRT-D]) oder stationäre Behandlung wegen kardialer Dekompensation im zurückliegenden Jahr.
- Die Herzinsuffizienz wird leitliniengerecht behandelt.
- Es sind keine Faktoren erkennbar, die die Übertragung der Monitoringdaten verhindern oder gefährden oder die das Selbstmanagement der Patient*in behindern würden (z. B. schwere Demenz).

Mit diesen Einschlusskriterien umfasst die Kohorte ca. 150 000–200 000 Patient*innen, die seit 2022 Anspruch auf eine telemedizinische Mitbetreuung haben. Dies wird entweder mittels kardialer Aggregate (ICD, CRT-P, CRT-D) oder mittels externer Messgeräte zur Messung von Blutdruck, Körpergewicht, elektrischer Herzaktion sowie für eine allgemeine Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands umgesetzt.

Der PBA stellt nicht nur die Indikation zum Telemonitoring, sondern trägt auch bei der telemedizinischen Mitbetreuung die Hauptverantwortung für die leitliniengerechte Präsenzversorgung der Patient*innen. Das telemedizinische Zentrum (TMZ) ist für die tägliche Datenerfassung, Datenanalyse, Datenbewertung und für die Benachrichtigung des PBA im Falle von Grenzwertüberschreitungen der Vitaldaten zuständig [2].

KURZGEFASST

In randomisierten klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass durch Telemedizin die Letalität und die kardiovaskuläre Morbidität von herzinsuffizienten Patient*innen gesenkt werden können. Wegen dieser Evidenz ist diese digitale Betreuungsform jetzt Teil der Regelversorgung für herzinsuffiziente Hochrisikopatient*innen geworden. Die flächendeckende Einführung dieses Versorgungsanspruchs ist eine Herausforderung, besonders wegen eingeschränkter personeller Ressourcen.

Rationale des Telemonitorings bei chronischer Herzinsuffizienz

Das Hauptziel des telemedizinischen Monitorings ist die Früherkennung hydropischer Dekompensationen, um mit rechtzeitigen Interventionen herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen verhindern zu können.

Lange Zeit bildete dabei die Suche nach der optimalen Heimmesstechnologie den Schwerpunkt der telemedizinischen Forschung. Über eine Dekade wurde dabei hauptsächlich untersucht, ob eine nicht invasive oder eine invasive telemedizinische Sensorik die geeignetere Grundlage für die Ferndiagnostik einer beginnenden kardialen Dekompensation darstellt [3].

Dabei bestanden und bestehen 2 grundlegende Anforderungen: Zum einem müssen die aus der Häuslichkeit von Patient*innen gesendeten Daten eine hinreichend genaue klinische Zustandsbeurteilung erlauben, zum anderen muss die Vitaldatenmessung von Patient*innen leicht ausführbar sein.

In der Forschung zur kardiovaskulären Telemedizin verändert sich gerade der Schwerpunkt auf Untersuchungen zur Anwendbarkeit von Verfahren der künstlichen Intelligenz (KI). Das betrifft sowohl die Sensorik als auch den Befundungsprozess im TMZ.

KI-gestützte Stimmanalyse als neuer Vitalparameter zur Beurteilung des pulmonalen Flüssigkeitsstatus

Die nicht invasive Standardmethode zur Beurteilung des pulmonalen Flüssigkeitsstatus ist die tägliche Gewichtsmessung, die eine klare Empfehlung in der S3-Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz hat [4]. Kurzfristige Gewichtsanstiege von mehr als 1,5 kg in 2 Tagen gehen meist mit einer Zunahme der pulmonalen Flüssigkeits-einlagerung einher und bedürfen dann einer schnellen Anpassung der diuretischen Therapie. Die Vorteile der täglichen Gewichtsmessung stellen die Einfachheit in der Umsetzung für die Patient*in-

nen und die vergleichsweise geringen Kosten dar. Dem stehen 2 wesentliche Nachteile der Methode gegenüber.

Einerseits gibt es verschiedene Güteklassen für Waagen. Nicht-medizinische Personenwaagen weisen eine systembedingte Abweichung bei repetitiven Messungen von bis zu 2 kg auf, die im Gewichtsbereich von 75–100 kg Patientengewicht am ausgeprägtesten sind. Für die tägliche telemedizinische Gewichtsmessung sind deshalb technische Mindestanforderung an die Waagen in der „Qualitätssicherheitsvereinbarung Telemonitoring bei Herzinsuffizienz“, die seit 01.04.2022 in Kraft ist, festgelegt [5].

Andererseits besteht insbesondere in der Betrachtung von Langzeitverläufen nur eine geringe Spezifität für die Beurteilung des pulmonalen Flüssigkeitsstatus, wenn beispielsweise ein Verlust an Muskelmasse durch geringere körperliche Aktivität oder Fehlernährung eintritt oder konsumierende Nebenerkrankungen vorliegen.

Ein einfacher, kostengünstiger und komplett risikofrei zu erhebender Vitalparameter ist die Stimme. Stimmaufnahmen können heute über Apps erfolgen. Eine bereits recht breite Studienlage gibt es für die Stimmanalyse im Bereich der Diagnostik psychiatrischer (u. a. bipolare Störung, Depression) und neurodegenerativer Erkrankungen (u. a. amyotrophe Lateralsklerose [ALS], Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson) [6]. Insbesondere die Diagnose der Parkinson-Krankheit über die KI-Analyse von Sprachaufnahmen ist bereits mit sehr hoher Genauigkeit möglich [7].

Aber auch die kardiovaskuläre Telemedizin bietet einen vielversprechenden Einsatzbereich für eine KI-basierte Stimmanalyse (► **Abb. 1**). In mehreren Studien konnten die häufig bereits im Telefongespräch wahrnehmbaren Stimmveränderungen bei Patient*innen mit hydropischer Dekompensation objektiviert werden [8, 9, 10, 11].

Morphologische Ursache der stimmlichen Alterationen bei pulmonaler Kongestion können ödematöse Veränderungen des Stimmapparats, aber auch ein Lungenödem bzw. Pleuraergüsse sein [8]. Maor u. Mitarb. beschrieben 2022 nicht näher spezifizierte Stimmerkmale, die in einer Beobachtungsstudie mit einer erhöhten Hospitalisierungsrate und einer gesteigerten Letalität bei Patient*innen mit chronischer Herzinsuffizienz korrelierten [9]. Für die sichere Anwendung dieser neuartigen Methodik zur Erkennung einer kardialen Stauung ist allerdings zunächst eine robuste Datenbasis nötig, die ein zuverlässiges maschinelles Lernen erst ermöglicht.

Im Rahmen des vom Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz (BMWK) geförderten Telemed5000-Projekts werden in einer aktuell laufenden Studie wöchentlich Stimmproben herzinsuffizienter Patient*innen aufgezeichnet und zusätzlich zu Körpergewicht und Laborparametern erfasst [12]. Aus den Stimmdatensätzen werden Stimmerkmale analysiert, die mit einer Kongestion korrelieren und letztlich in einen KI-Algorithmus zur Erkennung einer kardialen Dekompensation einfließen.

Perspektivisch könnte die Stimmanalyse eine einfach anzuwendende und kostengünstige Diagnosemodalität werden, die in die telemedizinische Infrastruktur leicht implementiert werden könnte.

Aber nicht nur die Vorhersage von drohenden Dekompensationsereignissen scheint ein realistisches Anwendungsgebiet der Stimmanalyse zu werden. So konnte ebenfalls die Arbeitsgruppe

von Maor u. Mitarb. 2 Stimmerkmale identifizieren, welche unabhängig von den miterfassten typischen kardiovaskulären Risikofaktoren mit dem Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung assoziiert waren [13]. Diese Stimmerkmale zeigten sich nur in Aufzeichnungen, in denen von den Probanden in freier Rede über positive bzw. negative emotionale Erfahrung berichtet werden sollte. Beim Vorlesen vorgegebener Texte waren sie nicht erkennbar. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass die Assoziation von bestimmten Stimmerkmalen und dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung bei emotionalem Stress auf eine Aktivierung des adrenergen Systems zurückzuführen sein könnte.

Darüber hinaus identifizierten Golovchiner u. Mitarb. ein Stimmerkmal, mit dem mit hoher Vorhersagegenauigkeit Vorhofflimmern von Sinusrhythmus unterschieden werden kann [14]. Grundlage der stimmlichen Veränderungen ist hier u. a. der Einfluss der Pulswelle auf die Stimmlippen. Bereits zuvor konnte gezeigt werden, dass die Herzfrequenz durch Stimmanalyse untersucht werden kann [15, 16].

KURZGEFASST

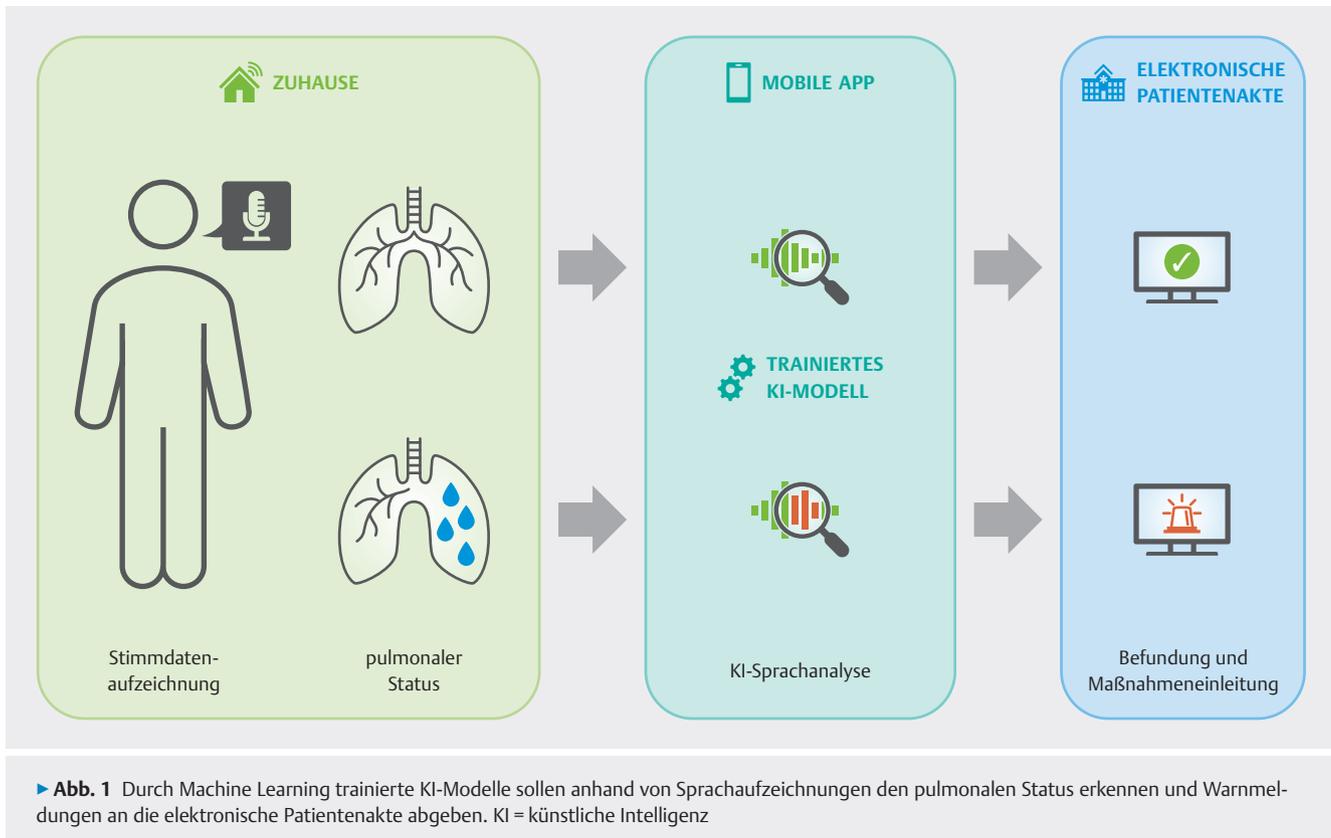
Die automatisierte Analyse von Stimmproben könnte zukünftig die telemedizinische Betreuung verbessern: Hydro-pische Dekompensationen könnten aus der Ferne mit größerer Sicherheit erkannt werden. Zudem gibt es erste Ansätze zur Diagnose von Herzrhythmusstörungen und der koronaren Herzerkrankung.

KI-basierte Entscheidungsunterstützungssysteme zur Steigerung der Betreuungskapazität telemedizinischer Zentren

In der telemedizinischen Mitbetreuung von Patient*innen mit Herzinsuffizienz werden große Datenmengen erzeugt, die entsprechend der aktuell geltenden Qualitätssicherungsvereinbarung für das Telemonitoring täglich im TMZ manuell gesichtet und bewertet werden müssen.

Das Verhältnis von täglich von Patient*innen aus der Häuslichkeit gesendeten Vitaldaten und dem entsprechenden Datenreview durch das TMZ-Fachpersonal beträgt somit 1:1. Damit begrenzt die personelle Besetzung im TMZ die Anzahl der von einem TMZ telemedizinisch betreubaren Patient*innen. In der TIM-HF2-Studie betrug die maximale simultane Betreuungskapazität mit 5 Fachpflegekräften und 4 ärztlichen Mitarbeitern ca. 500 Patient*innen für eine telemedizinische Betreuung an 7 Tagen pro Woche.

Daraus resultiert ein 3-stelliger Bedarf an telemedizinischen Zentren, um alle Herzinsuffizienzpatient*innen in Deutschland, die Anspruch auf telemedizinische Mitbetreuung haben, versorgen zu können. Angesichts personeller und finanzieller Ressourcenknappheit ist diese Art der Implementierung unrealistisch. Hinzu kommt, dass in der TIM-HF2-Studie mindestens $\frac{2}{3}$ der täglich eingegangenen Werte Normalbefunde aufwiesen. Diese hohe Anzahl an täglich im TMZ zu sichtenden Normalwerten zeigte sich auch in einer aktuellen französischen Studie [17].



Vor diesem Hintergrund ergibt sich als Forschungsaufgabe, inwieweit auch in der kardiovaskulären Telemedizin KI-basierte Entscheidungsunterstützungssysteme (englisch: Clinical Decision Support System, CDSS) helfen können, die täglich eingehenden Daten sinnvoll zu priorisieren. Der Anspruch an solche CDSS besteht jedoch nicht allein darin, Normalwerte von pathologischen Werten zu unterscheiden. Vielmehr sollen die KI-Modelle aus täglich eingegangenen Vitaldaten typische Muster erkennen, um jene Patient*innen zu identifizieren, die der manuellen Befundung durch das TMZ-Personal unbedingt bedürfen, weil sie das höchste Risiko für eine Verschlechterung des Gesundheitszustands haben.

Im Ergebnis müssten dann unauffällige Vitalparameter nicht mehr jeden Tag von medizinischem Fachpersonal gesichtet werden und der Fokus kann auf den potenziell behandlungswürdigen Befunden liegen.

Das Verhältnis von täglich von Patient*innen gesendeten Vitaldaten und dem entsprechenden Datenreview durch das TMZ-Fachpersonal beträgt bei KI-gestützter Befundung nicht mehr 1:1, sondern ist patientenindividuell und vom Zustand der Patient*innen abhängig. So könnten bei kritisch kranken Patient*innen die Vitaldaten mehrmals am Tag bewertet werden, während in der Phase der klinischen Stabilität ein Review der Vitaldaten im TMZ z. B. nur jeden 2. Tag erfolgt.

Als gemeinsames Merkmal des „klassischen“ Telemonitoring gegenüber dem „KI-gestützten“ Telemonitoring bleibt die tägliche Messung durch die Patient*innen (► **Abb. 2**).

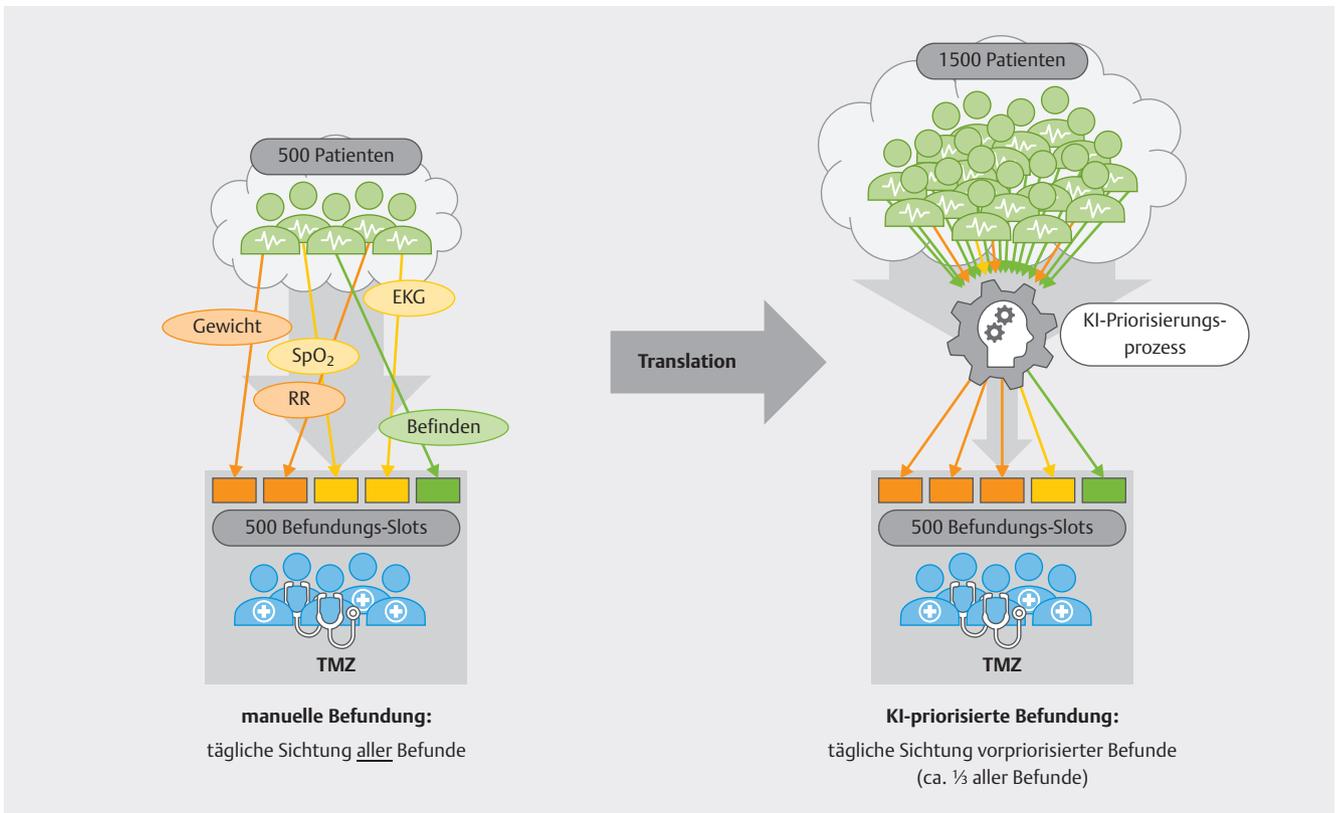
Die individuelle Patientenbetreuung kann dadurch gefördert und Zeitressourcen können sinnvoll gesteuert werden. Die KI-ge-

stützte TMZ-Befundung muss natürlich bezüglich der diagnostischen Sicherheit zunächst geprüft werden.

Auch bei der Detektion von Herzrhythmusstörungen können KI-Algorithmen zukünftig unterstützen, die Anzahl der ärztlich zu begutachtenden EKGs zu reduzieren. Zur Regelversorgung von Patient*innen mit Herzinsuffizienz gehört aktuell die tägliche Erhebung und Befundung der elektrischen Herzaktion. Die EKGs unterscheiden sich allerdings nur sehr selten von Tag zu Tag. Hinzu kommt eine Vielzahl von durch Störungen überlagerte, nicht verwertbare Ableitungen, die vom ärztlichen Personal als solche bestätigt werden müssen. Künstliche Intelligenz kann dabei helfen, Abweichungen von der Norm der Patient*innen zu erkennen, etwa ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern, und auffällige EKGs zur ärztlichen Überprüfung auszuwählen. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass KI-Algorithmen mit gleicher bzw. auch größerer Sensitivität als Kardiolog*innen Herzrhythmusstörungen erkennen können [18, 19, 20]. Entsprechend könnte die Kombination aus einer KI-basierten Vorselektion und anschließender ärztlicher Bestätigung nicht nur personelle Ressourcen schonen, sondern auch die diagnostische Sicherheit verbessern.

Ein weiteres potenzielles KI-Anwendungsfeld im Arbeitsprozess eines TMZ bildet die Befunderstellung. Die rechtzeitige Befund- und Arztbriefübermittlung stellt eine wesentliche Voraussetzung für die Interaktion zwischen PBA und TMZ dar.

Verfahren der künstlichen Intelligenz können künftig die TMZ bei der Befunderstellung für große Patientenzahlen unterstützen. In der telemedizinischen Versorgung nach G-BA-Beschluss ist gemäß „Qualitätssicherungsvereinbarung Telemonitoring bei Herz-



► **Abb. 2** Verdreifachung der Versorgungskapazität durch den Einsatz regelbasierter Entscheidungsunterstützungssysteme und KI-gestützter Priorisierung potenziell behandlungsbedürftiger Befunde. KI = künstliche Intelligenz; TMZ = telemedizinisches Zentrum; RR = Blutdruck; EKG = Elektrokardiogramm

insuffizienz“ vierteljährig dem PBA vom TMZ eine Übersicht über die erhobenen Messungen, evtl. erfolgte Therapieanpassungen aufgrund von Schwellenwertüberschreitungen und deren klinische Wirkungen sowie Informationen über die Adhärenz der Patient*innen in Form eines Arztbriefs zu erstellen [5]. Die Erstellung dieser kurzen Berichte pro Quartal ist sinnvoll und wichtig, um dem PBA in Zusammenschau mit dem klinischen Eindruck wichtige Informationen für Therapieentscheidungen zu geben. Bei großen Patientenzahlen ist die Erstellung eines personalisierten Berichts allerdings ein enormer Zeitaufwand. Large-Language-Modelle (wie z. B. Chat-GPT) können in Zukunft dazu dienen, einen Bericht mit einer Übersicht über die gewonnenen Daten vorzubereiten und die in der elektronischen TMZ-Akte verzeichneten Medikamentenänderungen bzw. auffälligen EKGs intelligent in die Analyse zu integrieren [21]. Dem ärztlichen Personal bliebe als Aufgabe ein Korrekturlesen und die Abgabe einer zusammenfassenden Beurteilung.

KURZGEFASST

KI-basierte Algorithmen am TMZ-Arbeitsplatz können künftig helfen, auffällige Vitaldaten zu identifizieren und dem TMZ-Personal priorisiert anzuzeigen. Dies schließt eine automatisierte EKG-(Vor-)Analyse mit ein. Large-Language-Modelle könnten künftig bei der Erstellung von Befunden eingesetzt werden.

Reallabore als Möglichkeiten der Erprobung neuer Anwendungen

So vielfältig die bereits absehbaren Möglichkeiten der Nutzung künstlicher Intelligenz in der kardiovaskulären Telemedizin sind, so vielfältig sind die Barrieren bis zur künftigen Anwendung in der telemedizinischen Regelversorgung.

Aktuell sind KI-Anwendungen in der kardiovaskulären Telemedizin für die Regelversorgung nicht zulässig. Nicht nur regulatorische und gesetzliche Hürden sind zu überwinden, auch müssen zunächst umfangreiche und qualitativ hochwertige Daten zur Verfügung stehen, damit sichere KI-Anwendungen entwickelt werden können. Um eine effektive und sichere Nutzung von Gesundheitsdaten zur Entwicklung neuer KI-Technologien zu ermöglichen, müssen klare und einheitliche Rahmenbedingungen geschaffen werden sowie die digitale Gesundheitskompetenz in den Gesundheitsberufen und bei Patient*innen gefördert werden.

Für einen möglichst schnellen Transfer von innovativen KI-Anwendungen in die Praxis wird gerade vonseiten des Gesetzgebers an der Möglichkeit sogenannter „Reallabore“ gearbeitet. Reallabore sind zeitlich befristete Testräume für Innovationen, für welche es noch keine klaren Regelungen gibt und welche nicht ohne Weiteres zugelassen werden können. Sie werden behördlich begleitet und basieren häufig auf Experimentierklauseln, die für die Erprobung kontrollierte Ausnahmen von Vorgaben und Verboten ge-

statten [22]. Reallabore machen es möglich, Innovationen, wie z. B. auch KI-basierte Anwendungen, in geregelter Rahmen zu erproben und auch regulatorisch hiervon zu lernen [22]. In Deutschland ist vorgesehen, dass auch KI-Anwendungen im Gesundheitswesen in Reallaboren künftig getestet werden können.

Zum aktuellen Zeitpunkt sind die rechtlichen Rahmenbedingungen insbesondere für Entwicklungen, die auf sensiblen Gesundheitsdaten basieren, noch nicht sicher abgesteckt. Im Koalitionsvertrag der aktuellen Legislaturperiode wurde sich daher das Ziel gesetzt, ein Gesetz zu schaffen, das „einheitliche und innovationsfreundliche Rahmenbedingungen für Reallabore bietet und neue Freiräume zur Erprobung von Innovationen ermöglicht“ [23]. In diesem Rahmen ist außerdem geplant, dass ein „One-Stop-Shop-Reallabor“ als zentrale Anlaufstelle geschaffen wird, welche „die praktische Umsetzung von Reallaboren durch Information, Beratung, Vernetzung sowie Wissenssammlung und Wissenstransfer in die Gesetzgebung“ stärken soll [24].

KURZGEFASST

Aktuell sind KI-Anwendungen in der kardiovaskulären Telemedizin nicht zulässig. Die Hürden für den Transfer innovativer KI-Anwendungen in die kardiovaskuläre Telemedizin sind hoch. Reallabore können einen sicheren Forschungsrahmen darstellen, um die notwendige Forschung auf diesem Gebiet durchführen zu können.

Résumé

Sowohl offene Fragen hinsichtlich Sicherheit und Ethik als auch das Fehlen ausreichend getesteter Modelle rücken die Implementierung von künstlicher Intelligenz in der telemedizinischen Versorgung herzinsuffizienter Patient*innen noch in die Zukunft.

Der Treiber der Entwicklung ist dabei die Herausforderung, den flächendeckenden telemedizinischen Versorgungsbedarf mit begrenzten personellen Ressourcen zu decken.

Neben dem verbesserten Prozessmanagement haben KI-basierte Anwendungen auch das Potenzial, die medizinische Versorgung der Patient*innen zu verbessern. KI-basierte Algorithmen könnten zukünftig dabei helfen, multiple Vitaldaten von Patient*innen mit Herzinsuffizienz gleichzeitig zu erfassen, intelligent die relevanten intraindividuellen Schwankungen zu identifizieren und so mit größerer Genauigkeit sowie deutlich früher das Risiko von herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen vorherzusagen [25]. Für die dazu nötige Forschung müssen die Rahmenbedingungen regulatorisch definiert werden (z. B. Erprobungsmöglichkeit in Reallaboren).

Fazit

KI bietet Potenzial, die telemedizinische Versorgung zu verbessern: Dadurch kann die Effizienz des telemedizinischen Betreuungsprozesses gesteigert werden, um eine flächendeckende Versorgung sicherzustellen. Sie bietet auch die Möglichkeit der Entwicklung neuer Überwachungsmodalitäten wie z. B. der Stimmanalyse. Vor einem klinischen Einsatz müssen diese Systeme allerdings auf Si-

cherheit und Wirksamkeit getestet werden. Reallabore können dabei helfen, KI-basierte Anwendungen im Gesundheitswesen sicher zu erforschen.

Interessenkonflikt

FK hat für das Telemed5000-Projekt durch das Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz der Bundesrepublik Deutschland (BMWK) einen Forschungsgrant erhalten (Förderkennzeichen 01MD19014A).

Literatur

- [1] Scholte NTB, Gürgöze MT, Aydin D et al. Telemonitoring for heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2023; 44: 2911–2926. doi:10.1093/eurheartj/ehad280
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Letzte Änderungen zu „Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Telemonitoring bei Herzinsuffizienz“ vom: 17.12.2020, in BAnz AT 30.03.2021. Zugriff am 16. Oktober 2023 unter: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4648/letzte-aenderungen/>
- [3] Koehler F, Hindricks G. Is telemonitoring for heart failure ready after a journey longer than two decades? *Eur Heart J* 2023; 44: 2927–2929. doi:10.1093/eurheartj/ehad395
- [4] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3. 2019. Zugriff am 16. Oktober 2023 unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-006l_s3_Chronische_Herzinsuffizienz_2021-09_01.pdf
- [5] Kassenärztliche Bundesvereinigung, GKV-Spitzenverband. Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zum Telemonitoring bei Herzinsuffizienz. 01.04.2022. Zugriff am 16. Oktober 2023 unter: https://www.kbv.de/media/sp/QS-V_TmHi.pdf
- [6] Hecker P, Steckhan N, Eyben F et al. Voice Analysis for Neurological Disorder Recognition-A Systematic Review and Perspective on Emerging Trends. *Front Digit Health* 2022; 4: 842301. doi:10.3389/fdgth.2022.842301
- [7] Wroge TJ, Özkanca Y, Demiroglu C et al. Parkinson’s Disease Diagnosis Using Machine Learning and Voice. 2018 IEEE Signal Processing in Medicine and Biology Symposium (SPMB), Philadelphia, PA, USA 2018: 1–7. doi:10.1109/SPMB.2018.8615607
- [8] Murton OM, Hillman RE, Metha DD et al. Acoustic speech analysis of patients with decompensated heart failure: A pilot study. *J Acoust Soc Am* 2017; 142: E1401
- [9] Maor E, Perry D, Mevorach D et al. Vocal Biomarker Is Associated With Hospitalization and Mortality Among Heart Failure Patients. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e013359. doi:10.1161/JAHA.119.013359
- [10] Amir O, Abraham WT, Azzam ZS et al. Remote Speech Analysis in the Evaluation of Hospitalized Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Failure* 2022; 10: 41–49. doi:10.1016/j.jchf.2021.08.008
- [11] Unver S, Hardal U, Esertas K et al. Objective analysis of voice changes in a hemodialysis session and its correlation with ultrafiltration. *Ren Fail* 2015; 37: 268–272. doi:10.3109/0886022X.2014.988108
- [12] Projektseite der Telemed5000-Studie (online). Zugriff am 16. Oktober 2023 unter: www.telemed5000.de
- [13] Maor E, Sara JD, Orbelo DM et al. Voice Signal Characteristics Are Independently Associated With Coronary Artery Disease. *Mayo Clin Proc* 2018; 93: 840–847. doi:10.1016/j.mayocp.2017.12.025

- [14] Golovchiner G, Glikson M, Swissa M et al. Automated detection of atrial fibrillation based on vocal features analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022; 33: 1647–1654. doi:10.1111/jce.15595
- [15] Mesleh A, Skopin D, Baglikov S et al. Heart Rate Extraction from Vowel Speech Signals. *J Comput Sci Technol* 2012; 27: 1243
- [16] James AP. Heart rate monitoring using human speech spectral features. *Hum Cent Comput Inf Sci* 2015; 5: 33
- [17] Ploux S, Strik M, Ramirez FD et al. Remote management of worsening heart failure to avoid hospitalization in a real-world setting. *ESC Heart Fail* 2023. doi:10.1002/ehf2.14553
- [18] Hannun AY, Rajpurkar P, Haghpanahi M et al. Cardiologist-level arrhythmia detection and classification in ambulatory electrocardiograms using a deep neural network. *Nat Med* 2019; 25: 65–69. doi:10.1038/s41591-018-0268-3
- [19] Noseworthy PA, Attia ZI, Behnken EM et al. Artificial intelligence-guided screening for atrial fibrillation using electrocardiogram during sinus rhythm: a prospective non-randomised interventional trial. *Lancet* 2022; 400: 1206–1212. doi:10.1016/S0140-6736(22)01637-3
- [20] Bridge J, Fu L, Lin W et al. Artificial intelligence to detect abnormal heart rhythm from scanned electrocardiogram tracings. *J Arrhythm* 2022; 38: 425–431. doi:10.1002/joa3.12707
- [21] Zernikow J, Grassow L, Gröschel J et al. Anwendung von „large language models“ in der Klinik. *Die Innere Medizin* 2023; 64: 1058–1064. doi:10.1007/s00108-023-01600-3
- [22] Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz. Grünbuch Reallabore. Konsultation für ein Reallabore-Gesetz und ergänzende Maßnahmen. 2023. Zugriff am 16. Oktober 2023 unter: https://www.bmwk.de/Redaktion/DE/Downloads/G/gruenbuch-reallabore.pdf?__blob=publicationFile-&v=10
- [23] SPD, Bündnis 90/Die Grünen, FDP. Koalitionsvertrag 2021–2025 zwischen der Sozialdemokratischen Partei Deutschlands (SPD), BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN und den Freien Demokraten (FDP). Zugriff am 16. Oktober 2023 unter: <https://www.bundesregierung.de/resource/blob/974430/1990812/1f422c60505b6a88f8f3b3b5b8720bd4/2021-12-10-koav2021-data.pdf?download=1>
- [24] Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz. Konzept One-Stop-Shop Reallabore. Zugriff am 16. Oktober 2023 unter: <https://www.bmwk.de/Redaktion/DE/Downloads/J-L/konzept-oss-reallabore.html>
- [25] Wrazen W, Gontarska K, Grzelka F et al. Artificial Intelligence in Medicine: 21st International Conference on Artificial Intelligence in Medicine, AIME 2023, Portorož, Slovenia, June 12–15, 2023, Proceedings Portoroz, Slovenia. 2023

Ausbildungskonzepte im Feld Digitalisierung und künstlicher Intelligenz in der Kardiologie

Educational Concepts for Artificial Intelligence in Cardiology

Autorinnen/Autoren

Victoria Johnson¹, Philipp Breitbart² 

Institute

- 1 Klinik für Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Gießen, Deutschland
- 2 Klinik für Kardiologie und Angiologie, Universitäts-Herzzentrum Freiburg – Bad Krozingen, Bad Krozingen, Deutschland

Schlüsselwörter

Ausbildungskonzepte, Digitalisierung, KI

Key words

digitalization, AI, educational concepts

Bibliografie

Aktuel Kardiol 2023; 12: 482–485

DOI 10.1055/a-2182-9693

ISSN 2193-5203

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Philipp Breitbart
Klinik für Kardiologie und Angiologie
Universitäts-Herzzentrum Freiburg – Bad Krozingen
Südring 15
79189 Bad Krozingen, Deutschland
Philipp.Breitbart@uniklinik-freiburg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Digitalisierung und künstliche Intelligenz (KI) sind aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Dennoch gibt es bisher kaum eine strukturierte Fort- und Weiterbildung in diesem neuen, aber wichtigen Feld der Medizin. Zum jetzigen Stand existieren lediglich vereinzelte Projekte an Universitäten oder auf Tagungen, jedoch keine flächendeckende, curriculare Ausbildung. Dringend sind hier interdisziplinäre Fortbildungskonzepte gefordert, die nicht nur die technischen Herausforderungen der Digitalisierung und KI adressieren, sondern auch ihre jetzigen bzw. zukünftigen Anwendungsgebiete im klinischen Alltag. Dies sollte bereits während des Studiums eine zentrale Rolle einnehmen und anschließend im Rahmen von Fortbildungen oder Kongressbesuchen während der klinischen Ausbildung vertieft werden.

ABSTRACT

Digitalization and artificial intelligence (AI) are inseparably connected to clinical daily routine work. So far, there is only very few structured education or training in this evolving and important field in medicine or cardiology. In the future, interdisciplinary education concepts are of needed to enhance the knowledge not only of technical issues of digitalization and AI, but also to discuss current and future scopes of possible applications. Ideally, this training should be during medical studies and during further clinical training. As today, there are only very few structured training possibilities in University projects or during congresses, in Germany.

WAS IST WICHTIG?

- Künstliche Intelligenz nimmt eine zunehmende Bedeutung in der klinischen Medizin und speziell in der Kardiologie ein.
- Die Aus- und Weiterbildung in diesem neuen Feld ist wichtig, aber aktuell weder strukturiert noch flächendeckend etabliert.
- In Zukunft sollte hier ein (weiterer) Schwerpunkt in der klinischen kardiologischen Ausbildung gelegt werden.

Glossar

CT	Computertomografie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EKG	Elektrokardiogramm
KI	künstliche Intelligenz
MRT	Magnetresonanztomografie
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Die zunehmende Digitalisierung medizinischer Abläufe mit einem Fokus auf die Entwicklung von Apps und „Wearables“ (= jegliche Computersysteme, die am Körper getragen werden) für den klinischen Alltag, aber auch auf künstlicher Intelligenz (KI) basierten Anwendungen speziell in der Kardiologie schreitet unaufhörlich voran. Diese 3 unterschiedlichen Teilbereiche ergänzen sich gegenseitig und sind eng miteinander verbunden. Der nachfolgende Schwerpunkt dieses Übersichtsartikels soll dabei die „künstliche Intelligenz“ darstellen.

KI, grundsätzlich definiert als Einsatz von Computersystemen bei Aufgaben, die menschliche Fähigkeiten erfordern, ermöglicht das Erfassen bisher ungeahnter Datenmengen und -arten, die vom menschlichen Gehirn allein nicht mehr überschaut werden können [1].

In vielen Teilgebieten der Medizin sind KI-basierte Algorithmen zum jetzigen Zeitpunkt bereits nicht mehr wegzudenken. Aus diesem Grund hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Jahr 2021 eine Art Leitfaden herausgegeben, der sich mit den vielfältigen Aspekten der Anwendung von KI im gesamten Sektor „Medizin“ beschäftigt. Zum einen werden viele Vorteile für die langfristige medizinische Versorgung weltweit in den Vordergrund gestellt, zum anderen aber auch die Gefahren der Anwendung, die Datensicherheit und nicht zuletzt das autonome Arbeiten von KI betont. Innerhalb dieser WHO-Arbeitsgruppe wurden folgende 6 Grundprinzipien für KI in der Medizin festgelegt:

- Schützen der Autonomie,
- Unterstützen von menschlichem Wohlbefinden, Sicherheit der Menschheit und des öffentlichen Interesses,
- Sicherstellen von Transparenz, Erklärbarkeit und Verständlichkeit,
- Unterstützen von Verantwortlichkeit und Verantwortung,
- Gewährleistung von Inklusivität und Gleichheit,
- Unterstützung von KI, die reaktionsfähig und nachhaltig ist.

Um all diese Ziele erreichen zu können, weist die WHO darauf hin, dass alle Interessenvertreter, Programmierer, ärztliche Dienstleister, Patienten sowie Gesundheitsministerien auf jeder Stufe der Entwicklung einer Technologie zusammenarbeiten sollten [2].

In der Kardiologie, als einer der verbreitetsten Subspezialitäten in der Medizin, gibt es aktuell eine Vielzahl solcher KI-basierter Anwendungen. Diese sind beispielsweise schon heute flächendeckend bei der Befundung von Elektrokardiogrammen (EKG) oder der Bildakquisition und anschließend sogar automatisierten Aufbereitung bzw. Auswertung von Echokardiografien sowie Computer- (CT) und Kernspintomografien (MRT) integriert.

Mithilfe von Algorithmen der KI können im Rahmen von klinischen Studien präzise Vorhersagen über eine spätere Entwicklung von Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz oder Aortenklappenstenose aus einem 12-Kanal-Ruhe-EKG gemacht werden [3, 4, 5].

In der herzmedizinischen Routine wird KI bereits wie oben erwähnt im Rahmen bildgebender Diagnostikmethoden wie Echokardiografie und MRT eingesetzt. Die KI ermöglicht bei der MRT beispielsweise eine beschleunigte bzw. stabilere Bildakquisition und erlaubt so auch eine aussagekräftige Bildqualität bei Patientinnen und Patienten, die gar nicht oder nur kurz die Luft anhalten können. Im Rahmen der Auswertung hilft die KI bei der Myokardsegmentation oder Gewebecharakterisierung und bietet sogar

Prognoseeinschätzungen an [6]. In der CT-Angiografie können koronare Plaques mittels KI quantifiziert und hinsichtlich ihrer Zusammensetzung (kalzifiziert, fibrös oder lipidreich) analysiert werden. Erste Daten konnten bereits einen Zusammenhang zwischen der Plaquekomposition und dem Langzeitverlauf nachweisen. Welchen Einfluss dies auf das Therapieregime nimmt, wird derzeit noch in laufenden größeren Studien untersucht [7]. KI-Modelle können darüber hinaus aus den generierten Bildern eine Diagnosewahrscheinlichkeit und Prognosen berechnen.

Ein weiteres Beispiel für die Anwendung von KI im klinischen Alltag stellt die Auswertung von „Big Data“ dar, bei der etwa eine Risikostratifizierung von speziellen Patientenpopulationen erfolgen kann. In einer Studie wurden beispielsweise über 44 000 Arztbriefe von 10 000 Patienten mittels künstlicher Intelligenz mit einer Genauigkeit > 90% analysiert bzw. klassifiziert und anschließend eine Vorhersage zum Krankheitsverlauf und Überleben getätigt [8].

Im Zentrum all dieser Anwendungen sollte dabei die Vermeidung von Diagnose- sowie Therapiefehlern stehen. Zudem wird eine „Precision Medicine“ erlaubt, die eine Wiederholung von (unnötigen) Untersuchungen reduziert und mehr personalisierte Entscheidungen ermöglicht und bei der auch die Diagnosestellung frühzeitiger erfolgen kann [9].

KURZGEFASST

Künstliche Intelligenz ist in vielen Teilgebieten der Kardiologie bereits vertreten, und die Anwendungen sind aus dem klinischen Alltag aktuell nicht mehr wegzudenken.

Aufgrund dieser aktuellen Entwicklungen ist es von immenser Wichtigkeit, dass das technische Wissen über diese Technologien, ihre möglichen Einsatzbereiche, Stärken und Schwächen der Anwendung, Einzug in die klinische Weiterbildung hält. Im Idealfall sollte dies nicht nur in der Fort- und Weiterbildung von Ärztinnen und Ärzten erfolgen, sondern auch schon im Medizinstudium. Zum jetzigen Zeitpunkt ist es sicherlich so, dass die aktuellen Curricula sowohl im Studium als auch für die spätere, weitere Ausbildung diese Themen noch nicht ausreichend berücksichtigt haben bzw. es hier an angepassten Ausbildungskonzepten mangelt.

Eine kürzlich auf Social Media durchgeführte Umfrage unter jungen Kardiologinnen und Kardiologen mit der konkreten Fragestellung nach bisherigen Aus- und Fortbildungsmöglichkeiten im Themenbereich der künstlichen Intelligenz ergab großes Interesse für dieses Gebiet. Es zeigte sich vor allem, dass es bisher kaum strukturierte Weiterbildungsmöglichkeiten in diesem Feld gibt. In Einzelfällen wurde von Wahlfächern im Studium berichtet, die sich großer Beliebtheit erfreuten. Das beste Fortbildungsangebot gab es nach Angabe der rund 100 Teilnehmenden im Rahmen von Fachkongressen und speziellen wissenschaftlichen Sitzungen, bei denen diese Themen von Expertinnen und Experten diskutiert werden. Diese Umfrage erlaubt trotz geringerer Teilnehmerzahl und Limitierung auf „Social-Media“-Nutzer einen Anhalt dafür, dass die Aus- und Weiterbildung von Digitalisierungskompetenzen schon frühzeitig gestärkt werden sollte und es ein großes Interesse vonseiten der jungen Medizinerinnen und Mediziner gibt, sich mit diesen immer wichtigeren Themen auseinandersetzen zu wol-

len. Unseres Erachtens sollte die Digitalisierung bzw. deren gezielter Einsatz im klinischen Alltag als eigenes Studienfach etabliert werden – ähnlich, wie es einen Untersuchungskurs zur Auskultation und körperlichen Untersuchung gibt. Nur so können sich Medizinerinnen und Mediziner frühzeitig mit den vielfältigen Einsatzmöglichkeiten auseinandersetzen und so das Potenzial neuer Technologien auch voll umfänglich mit dem größten Patientenutzen einsetzen.

2018 wurde bereits eine kleinere, repräsentative Umfrage an 3 Universitätskliniken unter Studierenden zu ihrer Einschätzung über die KI und deren Anwendung im Feld der Radiologie durchgeführt. Diese kam bereits damals zu dem Ergebnis, dass unter zukünftigen Medizinerinnen und Medizinern ein großes Interesse an diesen neuen Technologien und Anwendungsgebieten besteht. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass über 60% der Studierenden eine Notwendigkeit für eine Ausbildung in diesem Bereich sehen. Ein entscheidender Aspekt war, dass die Studierenden grundsätzlich KI-Anwendungen im Bereich der Radiologie vertrauen und sich hier eine Erleichterung im klinischen Alltag erwarten, ohne dass diese Technologien das „Arztsein“ ersetzen können [10]. Speziell für die balancierte Beurteilung, bis zu welchem Punkt künstliche Intelligenz die medizinische Arbeit erleichtert und wo schließlich ärztliche Erfahrung nötig ist, benötigen wir eine Integration bereits in die universitäre Ausbildung.

Im aktuellen Weiterbildungscurriculum der Kardiologie hat das Feld der künstlichen Intelligenz aktuell noch nicht an Bedeutung gewonnen, auch wenn laut der zuletzt aktualisierten Version aus dem Jahr 2021 bereits die Vermittlung „digitaler Kompetenzen“ gewünscht wird. Hier werden konkret Kompetenzen im Bereich Telemonitoring adressiert, aber auch die Anwendung von Apps oder Wearables im klinischen Alltag sowie „Clinician Support Tools“ in der Entscheidungsfindung und schlussendlich auch Therapieinitiierung auf der Basis der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [11].

Ein 2021 publizierter Review-Artikel ging der Fragestellung nach, welche Aspekte von KI im Studium gelehrt werden sollten und ob bzw. welche Lücken es aktuell in der Implementierung von KI in der universitären Lehre gibt. Zusammenfassend konnten 22 Studien für die Analyse herangezogen werden. Laut den Autoren befassten sich die meisten Studien mit KI-Applikationen im Bereich der Diagnoseunterstützung und -entscheidung. Besonders wichtig sei es hierbei, dass Ärztinnen und Ärzte, die diese Anwendungen nutzen, über deren Einsatzbereiche sowie deren Weiterentwicklung entsprechend aufgeklärt sind. Auch sollte das wissenschaftlich/akademische Interesse an den Technologien bereits im Studium geweckt werden.

Das recht heterogene Bild dieser Review-Arbeit zeigte die dringende Notwendigkeit einer Auseinandersetzung mit KI im Medizinstudium. In ein mögliches Curriculum sollten folgende Aspekte mit aufgenommen werden: „Machine-Learning“-Kompetenzen, aber auch ethische Aspekte der KI. Nach Ansicht der Autoren sollte außerdem ein Schwerpunkt auf „menschlich-ärztliche“ Aspekte gelegt werden. Im Rahmen dieser Publikation haben die Autoren Empfehlungen für ein mögliches Curriculum formuliert [12]. Obwohl es insgesamt viel Literatur zu diesem Thema gibt, herrscht insgesamt wenig Konsens, wie im Idealfall die klinische Ausbildung

im Feld der KI im Studium und in der weiteren Ausbildung gestaltet werden soll.

KURZGEFASST

Laut klinischen Untersuchungen und Umfragen besteht aus Sicht junger Ärztinnen und Ärzte die Notwendigkeit nach einer strukturierten Fortbildung im Feld der künstlichen Intelligenz.

Einzelne Pilotprojekte versuchen bereits, die Anwendung von KI mit all ihren Facetten in der klinischen Ausbildung und Lehre zu verankern. So arbeitet beispielsweise das „Hochschulforum Digitalisierung“ daran, die Digitalisierung in Studium und Lehre mit Expertinnen und Experten bzw. entscheidenden Vertretern aus Hochschulen, Politik, Wirtschaft und Gesellschaft zusammenzubringen. Unter <https://hochschulforumdigitalisierung.de> finden sich viele Informationen zu aktuellen Projekten sowie viele interessante Beiträge zu diesem Thema.

Ein wichtiger Aspekt in der Diskussion um die Ausbildung von KI in der Medizin bzw. in der Kardiologie ist sicherlich, dass es nicht möglich sein wird, dass jede Person das Programmieren solcher Anwendungen erlernen kann oder möchte. Dennoch sollten allen Medizinerinnen und Medizinern die Anwendbarkeit und potenzielle Gefahren bekannt sein. Im Idealfall erfolgt das Lernen über diese Anwendungen in Kleingruppen und praxisnah und wenig theoretisch [12]. Ein Problem in der flächendeckenden Einführung von KI in die medizinischen Curricula ist, dass diese in den letzten Jahren durch ihre Weiterentwicklung an Umfang zugenommen haben. Mit einer Implementierung von Digitalisierung allgemein und speziell KI würde ein weiteres Themenfeld Platz beanspruchen. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, dass es aktuell zu wenige Expertinnen und Experten in diesem Feld gibt und diese entsprechend erst aus- und weitergebildet werden müssten.

Neben der reinen Anwendung von KI-basierten Tools sollte unbedingt ein Bewusstsein für datenschutzrechtliche Aspekte geschaffen werden. Ebenso ist eine flächendeckende, möglichst einheitliche und effiziente Implementierung dieser Algorithmen und Daten, zum Beispiel von tragbarer Sensorik, in das Krankenhaus-Informationssystem notwendig. Insbesondere durch die zunehmende Ambulantisierung mit den damit einhergehenden relevanten Änderungen im Bereich der Krankenhausstruktur darf auch dieser Aspekt der intersektoralen Zusammenarbeit und der Notwendigkeit einer entsprechenden digitalen Strategie nicht vergessen werden.

Aus all den genannten Gründen ist es wichtig, gemeinsam mit Expertinnen und Experten auf dem Gebiet der KI, aber auch der Digitalisierung allgemein, frühzeitig Studierenden und Ärztinnen und Ärzten in Weiterbildung entsprechende digitale Kompetenzen für das weitere ärztliche Handeln zu vermitteln. Dies könnte beispielsweise durch interdisziplinäre Seminare und Workshops erfolgen. Solche Veranstaltungen wären sowohl im Studium als auch später im Rahmen der ärztlichen Weiterbildung anzubieten.

Die Young DGK als Interessenvertreter der jungen Kardiologinnen und Kardiologen unter 40 Jahren innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) thematisiert die klinischen Teil-

aspekte der KI bereits im Rahmen ihrer Fort- und Weiterbildungskurse. Bei der Veranstaltungsreihe „Young DGK #meets...Kardiale Bildgebung“ (immer im September in Frankfurt am Main) werden die Möglichkeiten und der praktische Einsatz von KI rund um die kardiale Bildgebung vorgestellt und diskutiert. Auch die Anfang November stattfindende Autumn School (jährlich wechselnde Standorte) legt einen Teilfokus auf die digitale Ausbildung. Im Rahmen der Young-DGK-Programme auf der DGK-Jahrestagung und den Herztagen gibt es zudem immer wieder Sitzungen, die Weiterbildungsaspekte und alltägliche Einsatzmöglichkeiten der KI in den Fokus stellen.

Der Treffpunkt für alle digital interessierten (jungen und erfahrenen) Kardiologinnen und Kardiologen auf jeder Jahrestagung ist das Ella & Louis im Untergeschoss des Rosengartens. Dort richtet der Ausschuss eCardiology der DGK eine ganze „Digital-Health“-Themenfläche ein. In interaktiven, diskussionsreichen Vortrags-sitzungen, aber vor allem auch in vielen kleinen Workshops gibt es genug Möglichkeiten, sich über KI-Anwendungen zu informieren und diese auch selbstständig auszuprobieren. Der Ausschuss eCardiology hat zudem in seinem Positionspapier die wesentlichen Aspekte der KI – von aktuellem Einsatz bis noch zu nutzenden Potenzialen und bestehenden Herausforderungen – zusammengefasst [13].

Wichtige Hintergrundinformationen, aber auch lebhaftes Diskussionsmaterial zur künstlichen Intelligenz finden sich zudem auf dem neuen Portal www.herzmedizin.de in der Rubrik „Digital Health“ (Rubrikenherausgeber: Dr. Hannah Billig, PD Dr. Philipp Breitbart, Prof. Dr. David Duncker). Die eAcademy der DGK gewährleistet zudem eine umfassende und qualitativ hochwertige digitale Ausbildung von Kardiologinnen und Kardiologen. Bislang liegt der Schwerpunkt auf der On-Demand-Bereitstellung von Kongressinhalten, ein weiterer Ausbau der Angebote ist jedoch in Planung.

Die KI-Möglichkeiten in der Medizin erfordern nicht nur einen digitalen Fokus in der Ausbildung von Studierenden und Bildungsassistenten, sondern auch ein besonderes Augenmerk auf das Erlernen klassischer klinischer Fähigkeiten. So müssen kardiologische Bildungsassistenten beispielsweise trotzdem in der Lage sein, sich nicht nur auf die automatisierte Auswertung von echokardiografischen Befunden zu verlassen, sondern diese auch selbst zu erheben. Zudem werden auch zukünftige Medizinergenerationen nur dann differenzierte klinische Entscheidungen treffen bzw. im Zweifel digitale Ergebnisse hinterfragen können, wenn sie auch eigenständig qualitativ hochwertige EKG-Befunde oder Auskultationen erlernt haben.

KURZGEFASST

Ein umfangreiches Fort- und Bildungsangebot rund um das Thema „Künstliche Intelligenz“ bieten die Young DGK, der Ausschuss eCardiology und die eAcademy der DGK. Insbesondere vor dem Hintergrund der unzähligen KI-Möglichkeiten in der alltäglichen Patientenversorgung muss jedoch zukünftig auch ein vermehrtes Augenmerk auf die klassische klinische Ausbildung der Studierenden und Assistenzärzte gelegt werden.

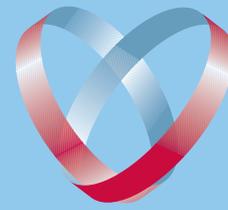
Interessenkonflikt

Beide Autoren sind Teil des Nukleus eCardiology der DGK.

Literatur

- [1] Choy G, Khalilzadeh O, Michalski M et al. Current applications and future impact of machine learning in radiology. *Radiology* 2018; 288: 318–328. doi:10.1148/radiol.2018171820
- [2] WHO. Ethics and Governance of Artificial Intelligence for Health. 2021. Zugriff am 10. Oktober 2023 unter: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029200>
- [3] Adedinsowo D, Carter RE, Attia Z et al. An Artificial Intelligence-Enabled ECG Algorithm to Identify Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction Presenting to the Emergency Department with Dyspnea. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2020; 13: e008437. doi:10.1161/circep.120.008437
- [4] Andersen R, Peimankar R, Puthusserypady S. A Deep Learning Approach for Real-Time Detection of Atrial Fibrillation. *Expert Syst Appl* 2019; 115: 465–473. doi:10.1016/j.eswa.2018.08.011
- [5] Cohen-Shelly M, Attia ZI, Friedman PA et al. Electrocardiogram screening for aortic valve stenosis using artificial intelligence. *Eur Heart J* 2021; 42: 2885–2896. doi:10.1093/eurheartj/ehab153
- [6] Leiner T, Rueckert D, Suinesiaputra A et al. Machine learning in cardiovascular magnetic resonance: basic concepts and applications. *J Cardiovasc Magn Reson* 2019; 21: 61. doi:10.1186/s12968-019-0575-y
- [7] Breitbart P, Duncker D, Billig H. Digitalisierung der Herzmedizin: Wo wir stehen und wo wir hinwollen. *Kompodium Herz-Kreislauf*. Stuttgart: Thieme; 2023: 65–70
- [8] Diller GP, Kempny A, Babu-Narayan SV et al. Machine learning algorithms estimating prognosis and guiding therapy in adult congenital heart disease: data from a single tertiary centre including 10019 patients. *Eur Heart J* 2019; 40: 1069–1077. doi:10.1093/eurheartj/ehy915
- [9] Zippel-Schultz B, Schultz C, Müller-Wieland D et al. Künstliche Intelligenz in der Kardiologie. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2021; 32: 89–98. doi:10.1007/s00399-020-00735-2
- [10] Santos DP dos, Giese D, Brodehl S et al. Medical students' attitude towards artificial intelligence: a multicentre survey. *Eur Radiol* 2019; 29: 1640–1646. doi:10.1007/s00330-018-5601-1
- [11] Werdan K, Baldus St, Bauersachs J et al. Curriculum Kardiologie. *Kardiologie* 2020; 14: 505–536. doi:10.1007/s12181-020-00425-w
- [12] Lee J, Wu AS, Li D et al. Artificial Intelligence in Undergraduate Medical Education: A Scoping Review. *Acad Med* 2021; 96: S62–S70. doi:10.1097/acm.0000000000004291
- [13] Meder B, Duncker D, Helms TM et al. eCardiology: a structured approach to foster the digital transformation of cardiovascular medicine. *Kardiologie* 2023. doi:10.1007/s12181-022-00592-y

Der Bundesverband Niedergelassener Kardiologen informiert



BNK
Bundesverband
Niedergelassener
Kardiologen

Ein Erfolg!

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Die angekündigten Proteste zum 02.10.2023 dürfen als Erfolg verbucht werden. Es fand sich eine deutliche mediale Sichtbarkeit sowohl regional als auch überregional. Unsäglich bleibt die Missachtung der Forderungen durch das BMG. Hier wird wiederholt populistisch der Reinertrag einer Praxis als Einkommen dargestellt ohne Berücksichtigung der Anzahl der tätigen Ärztinnen und Ärzte und ohne Berücksichtigung der Aufwendungen zur Kranken- und Rentenversicherung.

Die jetzt ausgehandelte Erhöhung des OPW um 3,8% kann in keinsten Weise die notwendige Finanzierungserhöhung abdecken. Deshalb und für den Kampf um Ent-

budgetierung und Entbürokratisierung muss unser Protest weiter gehen!

Unverständlich bleibt auch die Beanstandung des BMG bez. des Vorschlags des G-BA zur Notfallreform. Hier wird die digital unterstützte Ersteinschätzung bei Notfällen als Gefährdung von Patienten beanstandet! Dies ist nicht nachvollziehbar und verhindert jede sinnvolle und dringend erforderliche Steuerung der Patientenströme!

Ein kleiner Lichtblick zeichnet sich beim 115f ab. Hier werden auch über den 115b hinaus Leistungen Einzug finden, und eine Erweiterung des Katalogs steht ggf. schon zum 01.04.2024 an.

In der Hoffnung, Sie in Bonn gesehen zu haben, und jetzt schon Ihnen und Ihren

Praxisteams ruhige und vor allen Dingen friedliche und gesunde Weihnachtstage wünschend

verbleibe ich

Ihr/Euer
Norbert Smetak

Korrespondenzadresse



Dr. med. Norbert Smetak
Bundesvorsitzender
Bundesverband Niedergelassener Kardiologen e.V.
Hahnweidstraße 21
73230 Kirchheim
Tel.: + 49 (0) 70 21 86 13 48
Fax: + 49 (0) 70 21 86 13 49
norbert.smetak@bnk.de

Die Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte informiert



Meine sehr geehrten Damen und Herren, liebe Kolleginnen und Kollegen,

im Rahmen der Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie/Herz- und Kreislaufforschung fand am 05.10.2023 die sehr gut besuchte Mitgliederversammlung der ALKK statt. In seinem Bericht erinnerte der Vorsitzende Herr Prof. Dr. Christian Perings/Lünen an die erfolgreiche Jahrestagung in Heilbronn (Tagungspräsident Prof. Dr. Marcus Hennerdsdorf) sowie die im Wesentlichen von verbandspolitischen Themen geprägten online stattgefundenen GPS-Veranstaltungen. Auch die Regional-Konferenzen der ALKK haben trotz anfänglicher Einschränkungen ihren Platz gefunden. Neben vielen wichtigen klinisch-politischen Themen stand das Thema „Mitarbeiter-Fortbildung“ im Zentrum des Interesses. Das betrifft sowohl die ärztlichen als auch zunehmend die nicht ärztlichen Mitarbeiter (Physician Assistants) in der Klinik. Ein Beispiel hierfür ist die angestrebte Qualifikation der nicht ärztlichen Mitarbeiter bei invasiven elektrophysiologischen Untersuchungen – e.g. dreidimensionalem Mapping. Weiterbildung und Qualifikation steigern die Freude an der Mitarbeit und die Identifizierung mit dem Team.

Die berufspolitischen Herausforderungen analysierte Herr Prof. Dr. Christoph Stellbrink. Die „Ambulantisierung“ kardiologi-

scher Leistungen ist das Schwerpunktthema. Prof. Stellbrink fokussierte beispielhaft in seinem Referat die Pulmonalvenenablation – linksseitige elektrophysiologische Untersuchungen mit transeptaler Punktion – für die Therapie des Vorhofflimmerns – eine Leistung, die zukünftig ambulant (SDD = same day discharge) zu erbringen ist. Eine komplexe Leistung, die ein nicht unerhebliches Risiko – auch postprozedural – für den Patienten einschließt. Unklar bleibt die Frage der Abrechnung – EBM, Hybrid-DRG?

Herr Prof. Dr. Ehrlich/Wiesbaden berichtete über die „Karriere-Akademie“ der ALKK. Diese für das medizinische Leitungspersonal – OÄ und OA – gedachte intensive Fortbildung findet erstmalig vom 16.–17.02.2024 in Fulda statt. Bewerbungen werden an die ALKK-Vorstandsmitglieder Perings, Schäcinger, Diemert erbeten.

Der Karl-Ludwig-Neuhaus-Preis der ALKK wird ebenso wie der Förderpreis der Stiftung Versorgungsforschung der ALKK für die Frühjahrstagung in Mannheim 2024 erneut ausgelobt. Die Preisvergabe kann beim K-L-Neuhaus-Preis an mehrere Einsender geteilt werden. Es handelt sich um den höchstdotierten Preis, der innerhalb der DGK ausgelobt wird. Wir danken für die Un-

terstützung der Fa. Boehringer und freuen uns wieder auf eine hohe Zahl von eingereichten Arbeiten, wie im vergehenden Jahr.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Christian Perings
Präsident der ALKK

Prof. Dr. Bernd-Dieter Gonska
Sekretär der ALKK

Korrespondenzadressen



Prof. Dr. Christian Perings
Vorsitzender der ALKK
Klinik für Kardiologie,
Elektrophysiologie, Pneumologie & Intensivmedizin
Klinikum Lünen
Altstadtstraße 23
44534 Lünen
Deutschland
perings.christian@
klinikum-luenen.de



Prof. Dr. Bernd-Dieter Gonska
Sekretär der ALKK
Strählerweg 127
76227 Karlsruhe
Deutschland
bernd-dieter.gonska@
vincentius-ka.de

Aktuelle Therapieoptionen bei Herzinsuffizienz

Bei Menschen mit Herzinsuffizienz sind die ersten 3 Monate nach Hospitalisierung besonders gefährlich: 10–30% der Patienten müssen erneut hospitalisiert werden oder versterben¹.

Bei Dekompensation trotz Basistherapie muss die Therapie eskaliert werden. Die Heart Failure Association der European Society of Cardiology (ESC) empfiehlt bei Patienten mit einer linksventrikulären Auswurfraction unter 45% nach Dekompensation den Einsatz von Vericiguat². Dabei soll Vericiguat zusätzlich zu den 4 Säulen der Basistherapie (RAS-Inhibitoren, Betablocker, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten und SGLT2-Inhibitoren) eingesetzt werden. Diese Empfehlungen beruhen u. a. auf den Ergebnissen der VICTORIA-Studie. Sie zeigte, dass der frühzeitige Einsatz von Vericiguat das Risiko für weitere Dekompensationen und Mortalität vermindern kann.

Vericiguat ist ein Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGC) und wirkt gefäßerweiternd, antiproliferativ, antiinflammatorisch und antifibrotisch. Eine Herzinsuffizienz ist mit einer verminderten Aktivität von sGC verbunden. Der Wirkungsmechanismus unterscheidet sich von den Mechanismen anderer Therapieverfahren der Herzinsuffizienz.

In diesem Jahr veröffentlichte die ESC ein Update der Herzinsuffizienz-Leitlinie. Für den nichtsteroidalen Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (nsMRA) Finerenon³ wurde eine 1A-Empfehlung zur Risikoreduktion von Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen bei Patienten mit Diabetes und chronischer Niereninsuffizienz ausgesprochen. Finerenon ist zugelassen zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes. Die Ergebnisse zweier Phase-III-Studien mit mehr als 13 000 Patienten, die in der präspezifizierten explorativen

Analyse FIDELITY ausgewertet wurden, dokumentierten die Wirksamkeit und Sicherheit von Patienten mit Typ-2-Diabetes und Albuminurie.

Finerenon senkte signifikant das Risiko für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt um 14% und für den kombinierten Nierenendpunkt um 23%. Das Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz reduzierte sich mit Finerenon um 21%. Aktuell wird die Wirksamkeit von Finerenon bei Herzinsuffizienz mit erhaltener bzw. mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion untersucht.

Dr. med. Claudia Borchard-Tuch, Ratingen

¹ Industriesymposium „Moderne Herzinsuffizienztherapie – Herausforderungen erkennen!“, veranstaltet von Bayer im Oktober 2023 in Bonn

² Verquvo®, Bayer Vital GmbH, Leverkusen

³ Kerendia®, Bayer Vital GmbH, Leverkusen

Erste zielgerichtete Therapie bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie

Seit Kurzem steht mit dem selektiven kardialen Myosin-Inhibitor Mavacamten¹ der erste Wirkstoff zur Verfügung, der gezielt in die Pathophysiologie der genetisch bedingten hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) eingreift. Mit diesem Wirkstoff ist eine signifikante Reduktion invasiver Septumreduktionstherapien (SRT) erreichbar.

Bei HOCM kommt es zur Verengung des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT), wodurch das Risiko für Vorhofflimmern, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und plötzlichen Herztod erhöht sein kann. Kausal sind meist Mutationen der Myokardproteine des Sarkomers. Auf Basis der Phase-III-Studien EXPLORER-HCM und VALOR-HCM wurde im Juni 2023 Mavacamten bei Erwachsenen mit symptomatischer HOCM in den NYHA-Klassen II–III zugelassen und bedeutet einen erheblichen Fortschritt für diese Patienten, berichtete Prof. Roman Pfister, Köln². Mavacamten senkt die Kontraktilität

des Myokards, indem es die Bildung überschüssiger Myosin-Aktin-Kreuzbrücken hemmt, die für die Hyperkontraktilität, LV-Hypertrophie und reduzierte Herzmuskel-elastizität verantwortlich sind.

Aufnahme in neue ESC-Leitlinie

In VALOR-HCM wurde Mavacamten bei Patienten mit symptomatischer HOCM (LVOT-Gradient ≥ 50 mmHg, NYHA-Klasse II/Synkope oder III/IV, unter max. tolerabler Medikation, Kandidaten für SRT) mit Placebo verglichen. Nach 16 Wochen kamen unter Mavacamten 82% der Probanden nicht mehr für eine invasive SRT infrage oder entschieden sich dagegen, im Vergleich zu 23% unter Placebo, auch kam es zu einer reduzierten LVOT-Obstruktion und symptomatischen Verbesserung. Dem trage, so betonte Prof. Steffen Desch, Leipzig, bereits die ESC-Leitlinie 2023 zu Kardiomyopathien Rechnung, in der Mavacamten bei HOCM mit LVOT-Gradient ≥ 50 mmHg bei unzureichender Wirksamkeit von Betablo-

ckern, Verapamil oder Diltiazem eine Klasse-IIa-Empfehlung erhielt.

Vor Therapiebeginn ist eine Genotypisierung auf CYP2C19 erforderlich, da Patienten mit CYP2C19-Phänotyp als „langsame Metabolisierer“ eine erhöhte Mavacamten-Exposition haben können, die Startdosis beträgt dann 1 × tgl. 2,5 mg oral, die Höchstdosis 1 × tgl. 5 mg. Bei den anderen CYP2C19-Metabolisierer-Phänotypen wird eine Start- bzw. -Höchstdosis von 1 × tgl. 5 mg respektive 15 mg empfohlen.

Michael Lohmann, Limburg

¹ Camzyos®, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, München

² Symposium „Dickes Herz und Myokard im Griff? – Die Therapieziele im Blick!“, veranstaltet von Bristol-Myers Squibb anlässlich der DGK-Hertage im Oktober 2023 in Bonn

Defibrillatorweste kann Hochrisikopatienten schützen

Eine Defibrillatorweste¹ (Wearable Cardioverter Defibrillator, WCD) kann entscheidend dazu beitragen, Risikopatienten vor dem Plötzlichen Herztod (Sudden Cardiac Death, SCD) zu bewahren, dies belegen umfangreiche Studiendaten von mehr als 20000 Teilnehmern. „Das höchste Risiko haben Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion in den ersten Monaten nach der Diagnosestellung. Bis die medikamentöse Therapie ihre volle Wirksamkeit entfaltet, ist die tragbare Defibrillatorweste ein sicheres Tool in einer rhythmologisch unsicheren Phase“, erklärte Prof. Jan-Malte Sinning, Köln².

Auch Medikamente benötigen ihre Zeit

Die ESC-Guideline zur Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz (2021) spricht sich für eine Wartezeit von mindestens 3 Monaten bis zur Entschei-

dung über eine Versorgung mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) aus. Hierdurch soll der medikamentösen Therapie mit den neuen verfügbaren hochpotenten Herzinsuffizienz-Medikamenten, den sogenannten fantastischen Vier (RAS-Blocker, MRAs, Betablocker und SGLT2-Hemmer), Zeit gegeben werden, ihre volle Wirkung am Herz zu entfalten. Risikopatienten sollten in dieser vulnerablen Phase der medikamentösen Therapieeinstellung mit einem WCD geschützt werden. „Die medizinische Optimierung und Stabilisierung einer Herzinsuffizienz kann 3 Monate oder länger dauern“, erläuterte Dr. Thomas Tuscher, Köln. „In dieser Phase schützen wir die Patienten mit einem WCD“, ergänzte Sinning. Die aktuelle PROLONG-II-Studie zeigte über einen Nachbeobachtungszeitraum von $2,8 \pm 1,5$ Jahre (Maximum: 6,8 Jahre), dass sich der Einsatz eines WCDs vorteilhaft auf das Überleben der Patienten auswirkt. Bei 53% der WCD-

Patienten verbesserte sich durch optimale Medikation die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) auf $> 35\%$. Somit war bei diesen Patienten keine ICD-Indikation mehr gegeben, und sie wiesen auch im Anschluss an die WCD-Tragezeit kein erhöhtes SCD-Risiko auf. „Der WCD gibt den Patienten Sicherheit und verhindert unnötige ICD-Implantationen“, betonte Tuscher. Die Patienten müssen die Weste aber auch kontinuierlich tragen, am besten rund um die Uhr. „Daher ist es wichtig, die Patienten vorab sehr gut aufzuklären“, ergänzte Sinning.

Nach einer Pressemitteilung (Zoll)

¹ LifeVest®, ZOLL Medical Deutschland GmbH, Köln

² Klinikworkshop „Management des Plötzlichen Herztodes mit der LifeVest®: Einblicke in den Klinikalltag“, veranstaltet von Zoll Medical im Juni 2023 in Köln

Bilanzierte Diät stellt Elektrolytgleichgewicht nach COVID-19 wieder her

Aktuelle wissenschaftliche Studien zeigen, dass SARS-CoV-2-Infektionen (COVID-19) das Elektrolytgleichgewicht stören und so Herzrhythmusstörungen begünstigen können. Eine bilanzierte Diät¹ als Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke setzt hier an. Sie trägt durch ihre Elektrolytkombination aus Kalium und Magnesium sowie weiteren herzwichtigen Mikronährstoffen dazu bei, das Gleichgewicht im Elektrolythaushalt wiederherzustellen und bietet somit eine wirksame Unterstützung für Patienten mit Herzerkrankungen wie Arrhythmien.

10–20% der COVID-19-Patienten weisen infolge der Infektion Arrhythmien auf, wobei eine Störung der Elektrolytbalance als einer der zugrunde liegenden Faktoren identifiziert wurde. Hauptursachen dieser Elektrolytstörungen sind Veränderungen im RAAS-System, gastrointestinale Probleme, Entzündungsreaktionen und nierenbedingte Dysfunktionen infolge der viralen Einwirkung.

Bedeutung von Kalium und Magnesium für den Herzrhythmus

Eine ausreichende Zufuhr von K und Mg ist essenziell für einen stabilen Sinusrhythmus der Myozyten. Ein Mangel an einem dieser Elektrolyte kann Arrhythmien begünstigen. Die diätetische **Gabe** von K und Mg, in Kombination mit Folsäure, Vitamin B₁₂, Niacin und Coenzym Q10 kann die kardiale Elektrolytbalance gezielt fördern. Die bilanzierte Diät ist für das Diätmanagement bei Herzerkrankungen, insbesondere Herzrhythmusstörungen, geeignet und unterstützt einen stabilen Herzrhythmus. Sie ist gut verträglich und für nierengesunde Patienten unbedenklich, da überschüssiges Kalium renal ausgeschieden wird.

Eine randomisierte, placebokontrollierte Multicenterstudie untersuchte bei 232 Patienten mit gehäuften ventrikulären Extrasystolen (VES) die Wirkung einer oralen K- und Mg-Substitution auf die Arrhythmie. Dafür wurden 12 mmol Kalium und 6 mmol

Magnesium täglich verabreicht, was 4 Tabletten des Diätpräparats entspricht. Bereits nach 3 Wochen zeigte sich eine signifikante Reduktion der VES von im Median 17,4 vs. 7,4% bei einem Nebenwirkungsprofil auf Placeboniveau. Patienten mit koronaren Herzkrankheiten profitierten hierbei besonders.

Das Präparat ist für die Dauereinnahme geeignet und kann budgetneutral mittels grünem Rezept verordnet werden. Ohne Konservierungsstoffe, vegan, gluten- und laktosefrei, ist die bilanzierte Diät eine sichere und zuverlässige Basisempfehlung für Patienten mit Herzrhythmusstörungen.

Nach einer Pressemitteilung (Trommsdorff)

¹ Tromcardin® complex, Trommsdorff GmbH & Co. KG, Alsdorf

Vorhofflimmern: neue Daten zur Schlaganfallprophylaxe

Für Patient*innen mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (VHF) gehören direkte orale Antikoagulanzen (NOAK) zur Standardtherapie. Längst nicht alle Patient*innen im Praxisalltag entsprechen jedoch den Einschlusskriterien klinischer Studien. „Real-World-Studien liefern zusätzliche, alltagsrelevante Daten insbesondere bei Patient*innen mit Komorbiditäten“, betonte Prof. Raffaele De Caterina, Pisa, Italien¹. Beispielsweise komme Gebrechlichkeit bei Patient*innen mit VHF häufig vor und erfordere einen maßgeschneiderten Therapieansatz der NOAK. Das globale ETNA-AF-Studienprogramm ist bislang die größte prospektive, nicht interventionelle Studie zur Untersuchung einzelner NOAK. De Caterina zeigte Daten aus einer multivariaten Analyse der ETNA-AF-Daten, bei denen 13 164 Patient*innen aus 10 europäischen Ländern einbezogen wurden. Diese verdeutlichten, dass die Behandlung von

VHF-Patient*innen mit entweder 30 mg oder 60 mg Edoxaban² über 4 Jahre mit einer niedrigen annualisierten Rate für Todesfälle jeglicher Ursache, ischämische Schlaganfälle und schwere Blutungen assoziiert ist. In der Gesamtpopulation betrug die Rate der Todesfälle jeglicher Ursache bzw. der kardiovaskulär bedingten 4,1 bzw. 1,0%/Jahr und war in der Kohorte mit 30 mg Edoxaban im Vergleich zur Kohorte mit 60 mg jeweils höher. Bei den mit 30 mg behandelten Patient*innen wurde eine höhere Inzidenz an schweren Blutungen und schweren gastrointestinalen Blutungen gegenüber der mit 60 mg behandelten Patient*innengruppe festgestellt. Dies könnte möglicherweise bedingt sein durch den höheren Anteil älterer Patient*innen mit größerer wahrgenommener Gebrechlichkeit, die die 30-mg-Dosierung erhielten, gab De Caterina zu bedenken. „Die Daten bekräftigen nochmals den Nutzen, NOAK

in der Praxis anzuwenden, gerade bei älteren, gebrechlichen Patient*innen sowie? Patient*innen mit Diabetes und Herzinsuffizienz. Neben der Erkenntnis eines bestehenden Bedarfs an einer besseren Kategorisierung und Behandlung unserer gebrechlichen VHF-Patient*innen zeigen die Ergebnisse die Notwendigkeit auf, fundierte Entscheidungen auf der Grundlage von Leitlinien und für jeden Patienten individuell angepasst zu treffen“, fasste De Caterina zusammen.

Martina Eimer, Nürnberg

¹ Media Event „Understanding risks and improving outcomes: finding from the CLEAR Outcomes trial and the ETNA_AF study 4-year follow-up“, veranstaltet von Daiichi Sankyo anlässlich des ESC-Kongresses im August 2023 in Amsterdam

² Lixiana®, Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, München

VTE: Risikoabwägung für verlängerte Antikoagulation

Generell wird eine Verlängerung einer Antikoagulation nach venöser Thromboembolie (VTE) von den Leitlinien dann empfohlen, wenn das Indexereignis durch einen persistierenden Risikofaktor provoziert oder mitprovoziert wurde oder wenn sich kein eindeutig transients Risikofaktor finden lässt. Schwierig werde das immer dann, wenn ein intermediäres Risiko vorliege, sagte Prof. Rupert Bauersachs, Cardioangiologisches Centrum Bethanien, Frankfurt am Main¹. Er nannte als Beispiel eine VTE ohne permanenten Risikofaktor, die mit einem Transatlantikflug assoziiert war: „Diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine erneute VTE, und sie profitieren von einer Verlängerung der Antikoagulation.“

Apixaban² sei in einer solchen Situation günstig, da es nach Initialtherapie in reduzierter Dosis von 2,5 mg BID effektiv sei, ohne das Blutungsrisiko signifikant zu erhö-

hen. Gezeigt werden konnte das in der doppelblind randomisierten AMPLIFY-EXT-Studie. Hier hatten 2486 Patienten nach einer Antikoagulation von 6–12 Monaten eine verlängerte Therapie mit 2,5 mg Apixaban BID oder Placebo erhalten. Nach weiteren 12 Monaten betrug die VTE-Rate 1,7% im Verum-, aber 8,8% im Placeboarm, während sich die Rate an Major-Blutungen und auch die Rate an Major-Blutungen und klinisch relevanten Nicht-Major-Blutungen statistisch nicht signifikant unterschied.

Wiederholte D-Dimer-Tests nicht sinnvoll

Nicht zielführend sei es, die Weitertherapie von D-Dimeren abhängig zu machen, betonte Bauersachs. In der kürzlich publizierten Apidulcis-Studie wurde die Antikoagulation bei negativem D-Dimer gestoppt, und sie blieb gestoppt, wenn 4 serielle Messungen über 60 Tage alle negativ waren.

Die Studie wurde nach der Interimsanalyse vorzeitig beendet, weil es trotz 4-malig negativem D-Dimer-Test in der Gruppe ohne Therapie zu einer VTE-Rate von 7,3% kam, gegenüber 1,1% in der Gruppe mit Apixaban 2,5 mg BID: „Die D-Dimer-Testung hilft bei der Entscheidung über die Fortführung der Antikoagulation nicht weiter“, so Bauersachs. Entscheidend bleibe die individuelle Risikoabwägung.

Philipp Grätzel, Berlin

¹ Veranstaltung „From bench to bedside: how changes in the data landscape have shaped venous thromboembolism treatment as well as prevention of recurrence“, veranstaltet von BMS und Pfizer anlässlich des ESC-Kongresses im August 2023 in Amsterdam

² Eliquis®, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, München, und Pfizer Pharma GmbH, Berlin

LDL-C Senkung: Datenbasis zu siRNA wird immer breiter

An LDL-C-senkenden Therapien mangelt es nicht. PCSK9-Antikörper senken das LDL-C um rund die Hälfte und haben unter anderem in den Studien ODYSSEY und FOURIER den Nachweis einer Senkung klinischer Endpunkte erbracht. Bei der ebenfalls am PCSK9 ansetzenden siRNA Inclisiran¹ stehen die großen Endpunktstudien noch aus. Aber der Nachweis einer LDL-C-Senkung analog zu den Antikörpern ist erbracht. Inclisiran ist zugelassen bei primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie, bei Statintoleranz oder unzureichender LDL-C-Senkung.

Die siRNA zielt auf eine Blockade der hepatischen Produktion von PCSK9. Ihr großer Vorteil sei, dass sie, nach initial 2-maliger subkutaner Gabe im Abstand von 3 Monaten, nur alle 6 Monate eine Injektion benötigen und daher sehr komfortabel einzusetzen sei, betonte Dr. R. Scott Wright, Rochester, USA². Evaluiert wurde und wird

Inclisiran in den großen Phase-III-Studien ORION 9 bis 11, ergänzt um das neue Studienprogramm VICTORION.

Nebenwirkungen auf Placeboniveau oder darunter

Wright stellte gepoolte Daten aus den ORION-Studien vor, die den derzeitigen Datenstand zusammenfassten. Über 18 Monate werde eine LDL-C-Reduktion um im zeitlichen Durchschnitt 50,5% erreicht. Aktuelle Daten aus der offenen Langzeit-Extensionsstudie ORION-3 zeigten, dass der LDL-C-Effekt auch über 4 Jahre anhalte. Kurz vor schriftlicher Publikation befinde sich zudem eine gepoolte Sicherheitsanalyse der Studien 1, 3, 5 sowie 8–11 aus dem ORION-Programm. Diese Daten zeigten im Mittel über 3 Jahre, dass sich die Gesamtzahl unerwünschter und auch schwerer unerwünschter Ereignisse auf Placeboniveau befinde. Dies gelte auch für die separate Analyse von hepatischen uner-

wünschten Ereignissen sowie ASAT/ALAT-Veränderungen. Muskelsymptome seien bei Inclisiran sogar numerisch seltener gewesen als bei Placebo.

All dies mache die siRNA zu einem interessanten Werkzeug für Präventionsprogramme auf Bevölkerungsebene, betonte Prof. Kausik Ray, London, UK. Daten dazu liefern soll das neue VICTORION-Programm, das Inclisiran in der Sekundärprävention, der Primärprävention und im Zusammenhang mit der bildgebenden Darstellung atherosklerotischer Plaques untersuchen will.

Philipp Grätzel, Berlin

¹ Leqvio®, Novartis Pharma GmbH, Nürnberg

² Symposium „Strategies to reach LDL-C goals in patients with high or very high CV risk: what's new for inclisiran?“, veranstaltet von Novartis im Rahmen des ESC-Kongresses 2023 im August 2023

Therapiemöglichkeiten schärfen das Bewusstsein für die kardiale Amyloidose

Bei Herzinsuffizienz unklarer Genese sollte auch an eine kardiale Amyloidose als Ursache gedacht werden.

Bei der Transthyretin-Amyloidose (ATTR) kommt es aufgrund einer Fehlfaltung von Transthyretin (TTR) zu systemischen Amyloidablagerungen im extrazellulären Raum, die auch das Herz betreffen. Klinisch präsentiert sich die kardiale Amyloidose (ATTR-Kardiomyopathie, ATTR-CM) als Herzinsuffizienz. Mit zunehmender Ablagerung der Amyloidfibrillen verschlechtert sich die Prognose deutlich, betonte Prof. Julian Gillmore, London, UK¹. Eine frühe Diagnosestellung ist bedeutsam, denn eine früh eingeleitete medikamentöse Therapie kann einen rasch progredienten Erkrankungsverlauf verhindern.

Heute wird die Diagnose der ATTR bei über 50-Jährigen sehr viel häufiger gestellt als noch vor wenigen Jahren. Grund hierfür

sind die verbesserten bildgebenden Verfahren und das erhöhte Bewusstsein für die Erkrankung, seit tatsächlich Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, erklärte Prof. Martha Grogan, Rochester, USA. Wichtigste Diagnose-Tools sind Echokardiografie und EKG. Künstliche Intelligenz (KI) kann bei der Diagnose unterstützen, z. B. bei dem Vergleich von früheren mit neueren EKGs. Zur weiteren diagnostischen Abklärung stehen Skelettszintigrafie und Kardio-MRT zur Verfügung, zur Diagnosesicherung die Myokardiopsie. Bei etwa 70% der Betroffenen kann die Diagnose heute nichtinvasiv, d. h. ohne Myokardiopsie, gestellt werden.

Die zunehmende Anzahl diagnostizierter Patienten erfordert eine interdisziplinäre Betreuung sowie sorgsame Überlegungen zu einer spezifischen Therapie, betonte Dr. Laura Obici, Pavia, Italien.

Therapieansätze auf 3 Ebenen

Nach den Worten von Prof. Arnt V. Kristen, Heidelberg, gibt es 3 Ansätze zur Behandlung der ATTR-CM: Zum einen die Transthyretin-Stabilisierung, die der Bildung neuer Amyloidfibrillen vorbeugt und so den Krankheitsprozess bremsen kann, zum anderen das sog. Gene-Silencing, das über eine Hemmung der Expression des Transthyretin-Gens die Synthese von TTR reduziert. Außerdem wurde ein rekombinanter Antikörper entwickelt, um Amyloidfibrillen bei einer ATTR-Kardiomyopathie aus dem Herzen wieder zu entfernen.

Dr. med. Kirsten Westphal, München

¹ Satellitensymposium „The advancing management of transthyretin amyloidosis: a practical guide“, veranstaltet von AstraZeneca im Rahmen der hybriden Jahrestagung der European Society of Cardiology (ESC) im August 2023 in Amsterdam



Im nächsten Heft

Schwerpunkt: Prä- und perioperative Diagnostik bei nicht-kardialen Eingriffen

Herausgegeben von: Prof. Julinda Mehilli und Prof. Christian Perings

- ▶ Präoperative klinische Risikoeinschätzung
- ▶ Rolle kardialer Biomarker zur Risikostratifizierung und postoperatives Monitoring
- ▶ Kardiovaskuläre Diagnostik vor nicht-kardialen Eingriffen – was muss sein?
- ▶ Management der medikamentösen, insbesondere antithrombotischen Therapie vor und nach nicht-kardialen Eingriffen
- ▶ Risikoreduktionsstrategien bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen
- ▶ Monitoring und Behandlung perioperativer kardiovaskulärer Erkrankungen

Die nächste Ausgabe erscheint im Februar 2024.

Aktuelle Kardiologie

12. Jahrgang
Die Aktuelle Kardiologie erscheint 6-mal jährlich.
ISSN (Print): 2193-5203
eISSN: 2193-5211

Copyright & Ownership

Wenn nicht anders angegeben: © 2023, Thieme & Bundesverband der Niedergelassenen Kardiologen e.V..
All rights reserved. Die Zeitschrift *Aktuelle Kardiologie* ist Eigentum von Thieme.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Herausgeber

Prof. Dr. Malte Kelm, Universitätsklinikum Düsseldorf,
Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie,
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
PD Dr. Stefan Perings, MVZ Cardio Centrum
Düsseldorf GmbH, Königsallee 61, 40215 Düsseldorf
Aktuelle.Kardiologie@thieme.de

Mitherausgeber

Prof. Dr. Johannes B. Dahm, Herz- & Gefäßzentrum,
Humboldtallee 6, 37073 Göttingen
Prof. Dr. Thomas Klingenberg, Praxis für Kardiologie Bonn,
Im Mühlenbach 2B, 53127 Bonn
Prof. Dr. Matthias Pauschinger, Paracelsus Medizinische
Privatuniversität Klinikum Nürnberg, Universitätsklinik
Medizinische Klinik 8 – Kardiologie, Breslauer Straße 201,
90471 Nürnberg

Prof. Dr. Christian Perings, Klinikum Lünen, St.-Marien-Hospital,
Medizinische Klinik I, Altstadtstraße 23, 44534 Lünen
Die Herausgeber*innen sind nicht verantwortlich für die Rubrik
„Forum der Industrie“ sowie für in der Zeitschrift enthaltene
Anzeigen und Beilagen.

Verlag

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart oder
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel.: + 49 711 89 31-0, Fax: +49 711 89 31-2 98
www.thieme.de, www.thieme.de/aktkardio
www.thieme-connect.de/products
Web-App: www.thieme.de/eref-app

Umsatzsteuer-ID

DE147638607

Bezugspreise 2024*	Abo
Persönlicher Jahresbezugspreis	340,00
Institutioneller Jahresbezugspreis**	905,00
Vorzugspreis für Ärzt*innen in der Weiterbildung zum Facharzt (4 Jahre)	212,00

Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer
Krankenhausärzte e.V. (ALKK) und des Bundesverbandes Nieder-
gelassener Kardiologen e.V. (BNK) erhalten die Zeitschrift
im Rahmen Ihrer Mitgliedschaft über die Gesellschaft

* jährliche Bezugspreise in €, unverbindlich empfohlene Preise
inkl. der gesetzl. MwSt und inkl. der Versand- und Handling-
kosten. Preisänderungen vorbehalten. Preis für ein Einzel-
heft 61,00 €. Das Abonnement wird im Voraus berechnet und
zur Zahlung fällig. Die Bezugsdauer verlängert sich je-
weils um ein weiteres Jahr, sofern das Abonnement nicht bis
spätestens 30.09. mit Wirksamkeit zum Kalenderjahresende
gekündigt wird.

** Der institutionelle Jahresbezugspreis inkludiert den Online-
Zugriff für 1 Standort. Weitere Informationen finden Sie
unter <http://jp.thieme.de/fachzeitschriften/ijbp/>

Handelsregister

Sitz und Handelsregister Stuttgart, Amtsgericht Stuttgart HRA
3499, Verkehrsnummer 16427

Redaktion

Sie erreichen die Redaktion unter:
aktkardio.impressum@thieme.de
V.i.S.d.P.: Sabine Görlich-Gündüz,
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart

Verantwortlich für den Anzeigenteil

Thieme Media
Pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH
Ulrike Bradler, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart
oder Postfach 30 08 80, 70448 Stuttgart
Tel.: + 49 711 89 31-4 66
E-Mail: ulrike.bradler@thieme-media.de

Produktionsmanagement

Tel.: + 49 711 89 31-614, Fax: + 49 711 89 31-393
E-Mail: alexandra.heise@thieme.de

Abonnent*innenservice

Wir bitten unsere Abonnent*innen, Adressänderungen dem Abon-
nent*innenservice mitzuteilen, um eine reibungslose Zustellung
der Zeitschrift zu gewährleisten.
Tel.: + 49 711 89 31-321, Fax: + 49 711 89 31-422,
<https://kundenservice.thieme.de>

Die Inhalte der Zeitschrift stehen online in Thieme Connect zur Ver-
fügung (www.thieme-connect.de/products). Der Zugang ist für
persönliche Abonnent*innen im Preis enthalten. Über kosten-
pflichtige Zugangsmöglichkeiten und Lizenzen für Institutionen
(Bibliotheken, Kliniken, Firmen etc.) informiert Sie gerne unser In-
stitutional Sales Team, E-Mail: esales@thieme.de

Warenbezeichnungen und Handelsnamen

Marken, geschäftliche Bezeichnungen oder Handelsnamen werden
nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen
eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es
sich um einen freien Handelsnamen handelt.

Informationen für unsere Autor*innen

Manuskripteinreichung unter:
<http://mc.manuscriptcentral.com/aktkar>
Manuskriptrichtlinien und andere Informationen für Autor*innen
entnehmen Sie bitte den Autorenhinweisen unter dem Reiter „Au-
toren“ auf www.thieme.de/aktkardio. Grundsätzlich werden nur
solche Manuskripte angenommen, die noch nicht anderweitig ver-
öffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht worden sind.
Bitte beachten Sie: Wir können keine Abbildungen annehmen, die
bereits in Büchern, Zeitschriften oder elektronischen Produkten
anderer Anbieter publiziert worden sind oder an denen ein Dritter
Nutzungsrechte hat (z.B. Arbeitgeber*innen). Der Grund: Auch
gegen Lizenzgebühr ist es kaum noch möglich, die Nutzungsrechte
in dem für uns erforderlichen Umfang zu erhalten. Bitte zahlen Sie
deshalb keine Lizenzgebühren (z.B. bei „RightsLink“/Copyright
Clearance Center) – auch die Standard-Lizenzverträge von „Crea-
tive Commons“ sind für eine Publikation leider nicht ausreichend.
Diese Zeitschrift bietet Autor*innen die Möglichkeit, ihre Artikel
gegen Gebühr in Thieme Connect für die allgemeine Nutzung frei
zugänglich zu machen. Bei Interesse wenden Sie sich bitte an:
aktkardio.impressum@thieme.de

For users in the USA

Authorization of photocopy items for internal or personal use, or the
internal or personal use of specific clients, is granted by Georg
Thieme Verlag Stuttgart - New York for libraries and other users re-
gistered with the Copyright Clearance Center (CCC) Transactional
Reporting Service; www.copyright.com. For reprint information in
the USA, please contact: journals@thieme.com

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen
unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere
Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse
Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder
eine Applikation erwähnt wird, dürfen die Lesenden zwar darauf
vertrauen, dass Autor*innen, Herausgebende und Verlag große
Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissens-
stand bei Fertigstellung der Zeitschrift entspricht.
Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen
kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jede*r
Benutzende ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipack-
zettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines/
r Spezialist*in festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für
Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber
der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist be-
sonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die
neu auf den Markt gebracht worden sind.

Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benut-
zenden. Autor*innen und Verlag appellieren an alle Benutzenden, ih-
nen etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.
Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und
Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede
Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechts-
gesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und straf-
bar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigung und Verbreitung in
gedruckter Form, Übersetzung, Übertragung und Bearbeitung in
andere Sprachen oder Fassungen sowie die Einspeicherung und
Verbreitung in elektronischen Medienformen (z.B. CD-ROM, DVD,
USB-Speicher, Datenbank, Cloud-basierter Dienst, E-Book und
sonstige Formen des Electronic Publishing) und auch öffentlicher
Zugänglichmachung (z.B. Internet, Intranet oder andere leitungs-
gebundene oder -ungebundene Datennetze), u.a. durch Wieder-
gabe auf stationären oder mobilen Empfangsgeräten, Monitoren,
Smartphones, Tablets oder sonstigen Empfangsgeräten per
Download (z.B. PDF, ePub, App) oder Abruf in sonstiger Form etc.

Hinweis zu Studien-Referaten

Die Autor*innen unserer Referate-Rubriken schreiben frei- oder
nebenberuflich für verschiedene Auftraggebende aus Verlagsbran-
che, Wissenschaft und Industrie. Bei Fragen zu Interessenkonflikten
einzelner Autor*innen wenden Sie sich bitte mit der im Impressum
unter „Redaktion“ genannten E-Mail-Adresse an den Verlag.

Datenschutz

Wo datenschutzrechtlich erforderlich, wurden die Namen und we-
itere Daten von Personen redaktionell verändert (Tarnnamen). Dies
ist grundsätzlich der Fall bei Patient*innen, ihren Angehörigen und
ihren Freund*innen, z.T. auch bei weiteren Personen, die z.B. in die
Behandlung von Patient*innen eingebunden sind.

Wertschätzende Sprache und geschlechtergerechter Sprachgebrauch

Thieme Publikationen streben nach einer fachlich korrekten und un-
missverständlichen Sprache. Dabei lehnt Thieme jeden Sprach-
gebrauch ab, der Menschen beleidigt oder diskriminiert, beispiels-
weise aufgrund einer Herkunft, Behinderung oder eines Geschlechts.
Thieme wendet sich zudem gleichermaßen an Menschen jeder Ge-
schlechtsidentität. Die Thieme Rechtschreibkonvention nennt Au-
tor*innen mittlerweile konkrete Beispiele, wie sie alle Lesenden
gleichberechtigt ansprechen können. Die Ansprache aller Menschen
ist ausdrücklich auch dort intendiert, wo im Text (etwa aus Gründen
der Lesbarkeit, des Text-Umfangs oder des situativen Stil-Em-
findens) z.B. nur ein generisches Maskulinum verwendet wird.

Printed in Germany

Satz: Ziegler + Müller, text form files, Kirchentellinsfurt
Druck und Bindung: AZ Druck und Datentechnik GmbH, Kempten