

# Von medizinischen Fragestellungen zu mathematischen Modellen und zurück in die Klinik:

## Die Verzahnung von Mathematik, Ingenieurwissenschaften und Medizin zur Entwicklung effektiver, zukunftsweisender Therapien

### Komitee für Mathematische Modellierung, Simulation und Optimierung (KoMSO), Positionspapier 2020

Martin Burger\*, Tobias Preusser†, Christina Surulescu‡, Stefan Volkwein§

3. Dezember 2020

Dank der Fortschritte in Medizin und Technologie hat sich die demographische Struktur in den letzten 4-5 Dekaden maßgeblich verändert: Die deutlich gestiegene Lebenserwartung wird auch künftig diesem Trend folgen, die Bürger und Bürgerinnen werden länger beruflich und gesellschaftlich aktiv sein. Allerdings leiden über 80% der alten Menschen an einer oder mehreren chronischen Krankheiten wie Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, Arthritis, Demenz, Krebs, etc. [9]. Krebserkrankungen werden mit zunehmendem Alter immer häufiger diagnostiziert [10]. Das mittlere Erkrankungsalter für Krebs lag im Jahr 2002 bei 69 Jahren. Der demografische Wandel bringt also Herausforderungen an das Gesundheitssystem mit sich und verlangt so nach innovativen, effizienten und effektiven Therapien.

Einerseits ist offensichtlich, dass alle Patientinnen und Patienten eine optimale auf ihr Krankheitsbild und seine Bedürfnisse angepasste personalisierte Therapie erhalten muss. Andererseits wird durch die aktuellen Fortschritte im Bereich Radiomics sogar eine nicht-invasive Phenotypisierung von Tumoren möglich [11], sodass Krebsdiagnosen immer differenzierter gestellt werden können. Dadurch müssen auch Therapien immer differenzierter bzw. personalisierter werden. Personalisierte Therapien stellen sich somit einerseits deutlicher als Herausforderung dar, aber auch als Notwendigkeit.

Durch die hohe Vielfalt und Komplexität der biologischen und medizinischen Vorgänge von der Molekularebene bis hin zu anatomischen Systemen und zum Menschen als Gesamtorganismus stellt die individualisierte Medizin enorme wissenschaftliche Aufgaben, die nur interdisziplinär gelöst werden können. Das gilt nicht nur für die Grundlagenforschung zur tieferen Verständnis der genannten Vorgänge, sondern auch für die (Weiter)Entwicklung und Optimierung von Therapien, die sich auf solchen Erkenntnissen stützen. Neben Medizin, Biologie, Physik, (Medizin)Informatik, den Material- und Ingenieurwissenschaften hat sich die Mathematik immer weiter als essentielle Disziplin auch in diesem Forschungsfeld etabliert [1, 2, 3, 4, 5, 7, 8].

Die Einbindung der Mathematik in die interdisziplinären Felder der medizinischen Produktentwicklung, der personalisierten Diagnose und Therapie, sowie der präklinischen und

---

\*Friedrich-Alexander University Erlangen-Nürnberg

†Fraunhofer Institute for Digital Medicine MEVIS, Jacobs University Bremen

‡TU Kaiserslautern

§University of Konstanz

klinischen Forschung birgt enormes Potenzial. Einerseits trägt sie entscheidend dazu bei, durch fundierte mathematische Modelle, und damit verbundene Simulationen und Optimierung, konkrete personalisierte biomedizinische oder therapeutische Fragestellungen zu erkunden, Hypothesen zu prüfen und Vorhersagen über den Verlauf mannigfaltiger Prozesse zu machen, deren Untersuchung in Klinik/Labor aus ethischen, technischen oder finanziellen Gründen nicht möglich wäre. Andererseits helfen modellgestützte Simulationsszenarien neue Therapieansätze zu explorieren und diese *in-silico* zu evaluieren bevor sie in prä-klinische Tierstudien oder klinische Studien am Menschen geleitet werden. Schließlich kann mathematische Modellierung, Simulation und Optimierung zur Vereinfachung und Optimierung von Prozessen der täglichen Routine in der klinischen und ambulanten Gesundheitsversorgung führen. All diese Einsatzgebiete von Mathematik führen neben den positiven Effekten in der Patientenversorgung zu positiven ökonomischen Effekten für die Kostenträger und auch die Industrie, weil Aufwände für klinische Studien reduziert und insgesamt die time-to-market verkürzt werden kann.

Diese Entwicklung wurde weltweit von allen Industrienationen und etlichen Schwellenländern erkannt und wird zunehmend gefördert. Eine Vorreiterrolle spielen dabei Länder wie die USA, Großbritannien oder Frankreich, in denen multidisziplinäre (u.a. auch medizinische) Forschung mit substantieller Beteiligung der Mathematik einen hohen Stellenwert hat. So gibt es etwa in den USA neben gemeinsamen Initiativen zur ausdrücklichen Förderung von Forschung an der Schnittstelle von Mathematik, Biologie und Medizin im Rahmen der NSF auch große Einrichtungen wie das Moffitt Cancer Center<sup>1</sup>, welche große Abteilungen für Quantitative Science führen. Zentren für Mathematische Medizin und Biologie sind an zahlreichen Universitäten im Vereinigten Königreich angesiedelt und gut miteinander vernetzt, während das französische CNRS eigens ein Nationalinstitut für Mathematik und deren Interaktionen (INSMI)<sup>2</sup> unterhält, wodurch sich ein landesweites Forschungsnetzwerk mit entsprechenden Infrastruktur- und Kooperationsmöglichkeiten etablieren konnte. In den letzten 10-15 Jahren hat auch in Deutschland die Biologie- und Medizin-orientierte mathematische Forschung deutlich zugenommen, ihr wurden Professuren neu-/umgewidmet, immer mehr Mathematiker\*innen beteiligen sich an einschlägigen interdisziplinären Projekten in Forschungsverbunden der DFG oder des ERC. Auch das BMBF hat zahlreiche Projekte im Rahmen der prioritären Zukunftsaufgabe *Gesundes Leben* und in den Schwerpunkten *Bekämpfung von Volkskrankheiten* und *Individualisierte Medizin* gefördert und damit den Standortvorteil Deutschlands maßgeblich gestärkt.

Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang auch eine Stärkung der Verbindung zwischen modell- und datenbasierten Ansätzen. Methoden des maschinellen Lernens haben hier besondere Beachtung gefunden, gerade in der Medizin und den Lebenswissenschaften hat man jedoch mit besonders unsicheren und fehlenden Daten zu tun, die nur durch die Verbindung mit quantitativen Modellen, d.h. Methoden der inversen Problemen und Datenassimilation, zu Erfolgen führen können. Die Notwendigkeit weiterer Entwicklungen auf diesem Gebiet hin zu schnell berechenbaren quantitativen Vorhersagen zeigt nicht zuletzt die Covid-19 Pandemie 2020. Obwohl die Modellierung von Epidemien eine klassische Thema der Biomathematik ist und grundlegende Modelle seit Jahrzehnten bekannt sind, ergeben sich bei der quantitativen Vorhersage einer Pandemie in unserer von großer Mobilität geprägten modernen Welt völlig neue Fragestellungen, auch bezüglich der Eindämmung durch Distanzmaßnahmen und Lockdowns. Ein anderes Beispiel in diesem Zusammenhang ist die Entscheidung der Sinnhaftigkeit einer Maskenpflicht, die auch durch mathematische Modellierung und Simulation der Aerosolausbreitung unterstützt

---

<sup>1</sup><https://moffitt.org/research-science/divisions-and-departments/quantitative-science/integrated-mathematical-oncology/>

<sup>2</sup><http://www.cnrs.fr/insmi/spip.php?article220>

wurde. Hier war es durch zahlreiche Vorarbeiten im Bereich MSO möglich, sehr schnell Simulationen zu erstellen und zur Entscheidungsfindung und durch Visualisierung auch zur öffentlichen Akzeptanz beizutragen.

Um das enorme Innovationspotenzial der Mathematik und insbesondere der mathematischen Modellierung, Simulation und Optimierung (MSO) in diesen Bereichen besser auszuschöpfen bedarf es hierzulande dedizierter Fördermöglichkeiten, die Kooperationen zwischen Mathematikern untereinander, aber auch mit Wissenschaftlern anderer Disziplinen begründen, erhalten und voranbringen sollen. Die exzellente Qualität der deutschen Wissenschaft im Bereich MSO ist weltweit anerkannt; sowohl etablierte als auch Nachwuchswissenschaftler konnten sich in der internationalen Konkurrenz bestens behaupten; viele von ihnen sind führend in ihrem Forschungsgebiet. Um auch künftig den wachsenden, immer neuen Herausforderungen erfolgreich begegnen zu können müssen weitere geeignete Förderinstrumente erschaffen werden. Insbesondere sollten MSO-Forscher erweiterte Möglichkeiten bekommen, sich an Projekten mit deutlichem medizinischen Bezug zu beteiligen, aber ebenso wichtig ist eine bessere, umfangreichere bundesweite Vernetzung nicht nur innerhalb der Mathematik, sondern auch mit Kollegen anderer relevanten Fächer der Medizin, Biologie, Physik, Ingenieurwesen, usw. Dafür ist auch eine wesentlich stärkere Kooperation notwendig, mit den Kliniken, der Industrie (Entwicklung von Software und medizinischen Geräten) und weiteren Forschungseinrichtungen. Angesichts zunehmender Herausforderungen bei gleichzeitiger Ressourcenverknappung kann sich die Gesellschaft immer weniger voneinander isolierte Forschungsaktivitäten leisten.

Das BMBF kann entscheidend zur Entwicklung des Wissenschaftsstandorts Deutschland und insbesondere der Synergien zwischen MSO-Mathematik und Medizin(/-Technik) beitragen, etwa durch folgende **Maßnahmen**:

**1. Gezielte Förderung des Bereichs MSO, mit Betonung von Anwendungen in der (individualisierten) Medizin:**

- Weiterer Ausbau des Mathematikprogramms des BMBF; ggf. Erweiterung zu einem interdisziplinären Programm mit Schwerpunkt in der angewandten mathematischen Forschung wie im Folgenden beschrieben.
- Ausschreibung und Finanzierung interdisziplinärer Projekte mit vorgegebenen Anteilen der Mathematik, der Ingenieurwissenschaften, und der Medizin (ggf. auch von Wirtschaftsunternehmen): Bei den bisherigen Ausschreibungen sahen die in der Mathematik angesiedelten Projekte mit medizinischem oder medizintechnischem Bezug lediglich Mittel für die Mathematike\*innen vor. Auch wenn letztere einen großen Teil der Arbeiten übernehmen, so wird die Unterstützung der Kolleg\*innen aus der Medizin für eine fruchtbare Forschung benötigt: Zunächst gilt es das medizinische Problem zu verstehen, inklusive der durch den medizinischen Workflow, den klinischen Alltag und sonstigen Einschränkungen dargestellten Hindernisse. Dann werden medizinische Daten und deren medizinische Vorverarbeitung benötigt. Schließlich müssen die aus der mathematischen MSO resultierenden Ergebnisse aus der klinischen Perspektive bewertet, evaluiert oder sogar validiert werden. Diese Interaktion zwischen Mathematikern und Medizinern muss intensiv und kontinuierlich während der Projektlaufzeit verlaufen, um iterativ zu für die medizinische Fragestellung wertvollen Ergebnissen zu führen.

Bei dem ohnehin hohen Arbeitsaufwand in einer Klinik ist jedoch auch bei höchster Motivation der Projektpartner kaum zu erwarten, dass hochqualifiziertes Personal für solche Tätigkeiten nach Bedarf zur Verfügung gestellt werden kann, zumal unentgeltlich. Das bezieht sich oft auch auf die teuren Verfahren

(z.B. medizinische Bildgebung) zur Datenbeschaffung. Eine anteilige Partizipation der Projektpartner (etwa durch Finanzierung einer projektbezogenen Doktorandenstelle in der Medizin und Projektmittel für Datenerhebung oder -bearbeitung) wäre daher wünschenswert.

Zudem wird je nach Problemstellung und Projektzielen auch die Beteiligung von Ingenieur\*innen und Softwareentwickler\*innen wichtig. Einerseits muss zur Auswertung der von den Mathematiker\*innen entwickelten Modelle, Simulationen und Optimierungen eine durch medizinisches Personal bedienbare Software entwickelt werden, die sich in die IT-Umgebung einer Klinik einpasst und in den etablierten Workflows des klinischen Alltags nicht behindert. Dies erfordert üblicherweise die Mitarbeit von Softwareentwickler\*innen. Ist eine Validierung der MSO Teil des Projektziels, so sind ggf. ex-vivo oder in-vitro Experimente im Labor erforderlich oder die Entwicklung spezieller technischer Aufbauten. Solche Aufgaben brauchen die Mitarbeit von Techniker\*innen und Ingenieur\*innen.

Die Mittel für die Beteiligung von Mediziner\*innen, Ingenieur\*innen und Softwareentwickler\*innen sollen im Rahmen eines eigens dafür eingerichteten Etats zur Verfügung gestellt und nicht dem ohnehin knappen Mathematik-Budget entnommen werden.

- Verlängerung der Projektdauern: Gegenwärtig haben einschlägige Projekte - gemessen an ihren gewaltigen Aufgaben- eine sehr kurze Laufzeit. Patienten und Patientendaten spielen dabei eine wichtige Rolle und tragen gleichzeitig ein hohes Verzögerungspotenzial in sich. Häufige Iterationen zwischen Klinik und nichtmedizinischen Forschungseinrichtungen sind notwendig für alle Zwischenschritte und meist auch zeitintensiv, daher reichen 3 Jahre für eine umfassende, anwendungsbereite Forschung nicht aus, zumal im medizinischen Feld: Sollen Ergebnisse aus der mathematischen Forschung in klinischen Studien evaluiert werden so ist mit Verzögerungen zu rechnen, weil Genehmigungen von Ethikkommissionen und regulatorischen Behörden eingeholt werden müssen. Zudem müssen Modelle und numerische Simulationen ggf. zunächst rigoros durch ex-vivo oder in-vitro Experimente validiert werden, bevor sie im klinischen Alltag evaluiert werden können. Deshalb sind Projektlaufzeiten von mindestens 5 Jahren realistisch, um eine Unterstützung durch MSO in medizinischer Diagnose oder Therapie anwendungsnah zu erforschen und entwickeln.
- Ermöglichung von kombinierten öffentlichen und privaten Förderungen, etwa durch Beteiligung von Stiftungen.

## 2. Vernetzung und Forschungstransfer:

- Aufbau eines bundesweiten Netzwerks von Forschungseinrichtungen und Wissenschaftlern, die im Bereich MSO, Medizin, Biomedical Engineering und Medizintechnik aktiv sind; dies könnte als Teil eines koordinierten nationalen Verbundes für Mathematik und deren Anwendungen realisiert werden;
- Langfristige Etablierung von Fördermaßnahmen für MSO auch in diesem Hochtechnologiefeld des BMBF;
- Verstärkung der Expertise aus der Spitzenforschung auf diesem Gebiet in den Entscheidungsgremien der Hochtechnologiefelder;
- Einrichtung und Pflege einer nationalen Datenplattform: Medizinische Forschung (insbesondere Präzisionsmedizin) benötigt Daten in ausreichender Menge und hoher Qualität. Die aktuelle Technologie ermöglicht die Erhebung und

Bearbeitung ausführlicher, forschungsrelevanter Daten, die oft standardmäßig von Kliniken i.R. der Therapien gesammelt werden. Meist sind diese der Forschung nicht zugänglich, stattdessen werden kosten- und zeitintensiv weitere Daten für Forschungszwecke produziert. Der aktuelle Vorstoß des Gesundheitsministeriums zur Erhebung, Anonymisierung und Nutzung medizinischer Daten für die Forschung ist ein erster sinnvoller Schritt. Nicht nur die Quantität, sondern auch die Qualität der Daten ist für gute Forschung unabdingbar und bereits existierende Daten -zumindest solche, die durch öffentliche Mittel erhoben wurden- sollten bundesweit allen Wissenschaftlern jeglicher Disziplin zur Verfügung stehen, die entsprechende Projekte betreiben.

Die erwähnte nationale Datenbank sollte neben den Datensätzen auch relevante Informationen beinhalten, u.a.:

- Wo können welche Daten gefunden werden;
- Wie und von welcher Einrichtung wurden die jeweiligen Datensätze erhoben und welche Datenvorverarbeitung wurde ggf. angewandt;
- Wofür (Forschungszwecke, Klinik) wurden die Daten bereits verwendet, welche Ergebnisse wurden erzielt;
- Etwaige Regulierungen.

Eine datenschutzbeauftragten Stelle sollte die Datensicherheit und die Einhaltung der Regeln des Datenschutzes überwachen, und eine zuverlässige Anonymisierung und Prüfung der Daten sicherstellen.

### 3. Nachwuchsförderung und Weiterbildung:

- Förderung von MSO-Nachwuchsgruppen in diesem Forschungsfeld;
- Unterstützung von Weiterbildungsprogrammen für die Medizintechnik, für die Kliniken und für den Dienstleistungssektor im Bereich MSO;
- Frühe Sensibilisierung für Interdisziplinarität, Förderung interdisziplinärer Ausbildung in Schulen und Hochschulen, durch verstärkten Fokus auf MINT Fächer und deren engere Verzahnung.

Die aktuelle NFDI Initiative ist dabei von zentraler Bedeutung.

## Literatur

- [1] Amigó JM, Small M. Mathematical methods in medicine: neuroscience, cardiology and pathology. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2017;375(2096):20170016. doi:10.1098/rsta.2017.0016.
- [2] Ashrafian, H. Mathematics in medicine: the 300-year legacy of iatromathematics. *The Lancet.* 2013;382:1780. doi:10.1016/S0140-6736(13)62542-8.
- [3] Burger, M., Modersitzki, J., Tenbrinck, D., Mathematical methods in biomedical imaging. *GAMM-Mitteilungen*, 37, 2014, 154-183. doi: 10.1002/gamm.201410008
- [4] Clairambault, J. Commitment of Mathematicians in Medicine: A Personal Experience, and Generalisations. *Acta Biotheor.* 2011;59:201-211. doi:10.1007/s10441-011-9140-2.
- [5] Colijn C, Jones N, Johnston IG, Yaliraki S, Barahona M. Toward Precision Healthcare: Context and Mathematical Challenges. *Front Physiol.* 2017;8:136. doi:10.3389/fphys.2017.00136

