

Gefördert durch:



Universität Leipzig

ChemoTox-AI

**Kombination von Physiologie und Künstlicher Intelligenz zur
Personalisierten Modellierung von Chemotherapietoxizität
Entwicklung eines Ansatzes und Werkzeugs**

Prof. Dr. Scholz, Markus

Dr. Acker, Andrea

Dr. Ahnert, Peter

Kheifetz, Yuri

Dr. Kirsten, Holger

Steinacker, Marie

FKZ: 031L0261

„Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Forschung, Technologie und Raumfahrt unter dem Förderkennzeichen 031L0261 gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei der Autorin/beim Autor.“

Teil I: Kurzbericht

ChemoTox-AI - Kombination von Physiologie und Künstlicher Intelligenz zur Personalisierten Modellierung von Chemotherapietoxizität – Entwicklung eines Ansatzes und Werkzeugs

1. Aufgabenstellung und wissenschaftlich-technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Zytotoxische Krebstherapien führen häufig zu schweren, dosislimitierenden hämatotoxischen Nebenwirkungen, die individuell stark variieren. Eine kleine Gruppe von Patienten mit höherer Empfindlichkeit gegenüber Zytostatika kann somit aus Sicherheitsgründen Behandlungsbeschränkungen für eine größere Patientenpopulation implizieren. Das Verbundprojekt ChemoTox-AI hatte zum Ziel, einen neuartigen Ansatz zur Kombination physiologischer, mechanistischer Modelle und künstlicher neuronaler Netzwerke zu etablieren, um die Heterogenität hämatotoxischer Reaktionen auf zytotoxische Chemotherapien besser verstehen und für individualisierte Therapieanpassungen nutzen zu können. Dazu sollten mechanistische, modellbasierte und kombinierte Modellansätze und deren Lernverfahren analysiert und verglichen werden. Zudem war geplant, die entwickelten Ansätze auf andere Erkrankungsbilder zu übertragen.

Das Projekt baute auf umfangreichen Vorarbeiten der Arbeitsgruppe hinsichtlich mechanistischer Modelle der Hämatopoese sowie Vorerfahrungen zur Individualisierung der Modelle auf. Zudem lagen Datensätze verschiedener klinischer Studien und integrierte Literaturdatensätze vor. Bezüglich der datengetriebenen Ansätze wurde Neuland betreten, eine entsprechende Expertise wurde während des Projektes entwickelt. Deshalb stellten diese Arbeiten den Schwerpunkt dar. Der Einsatz nichtlinearer autoregressiver, auf neuronalen Netzen basierender Zeitreihenmodelle war in diesem Kontext bisher nicht eingesetzt worden und entsprechende Methoden waren noch im Vergleich zu anderen Problemfeldern der Künstlichen Intelligenz und des Maschinellen Lernens nicht sehr weit entwickelt. Erst kürzlich wurde die wissenschaftliche Gemeinschaft auf diesen Interessanten Ansatz aufmerksam, so dass die verfügbare Literatur kontinuierlich wächst. Wir konnten mit unseren Arbeiten hierzu wertvolle Beiträge liefern.

2. Ablauf des Vorhabens

Das Arbeitsprogramm gliederte sich in sechs Abschnitte. In AP1 wurden die mechanistischen Modelle weiterentwickelt. In AP2+3 wurden verschiedene datengetriebene Modellsysteme basierend auf neuronalen Netzwerken analysiert bzw. entsprechende Lernverfahren für die Modelle entwickelt. In AP4 wurden die verschiedenen Ansätze verglichen. In AP5 sollten Softwaretools für die Nachnutzung entwickelt werden während in AP6 die Methoden auf neue Problemstellungen angewendet werden sollten.

Die Arbeiten im Projekt verliefen grundsätzlich planmäßig. Einige Verzögerungen in der Stellenbesetzung gab es aufgrund von Auswirkungen der SARS-CoV-2 Pandemie auf die Arbeitsgruppe. Diese konnten im Rahmen der kostenneutralen Laufzeitverlängerung weitgehend aufgeholt werden, mit leichten Abstrichen bei AP5.

3. Wesentliche Ergebnisse und Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen

Wichtige Ergebnisse des Projektes waren: (1) ein umfassendes mechanistisches Modell der Hämatopoese unter Chemotherapie, das alle relevanten Blutzelllinien und deren Wechselwirkungen abbildet, (2) ein umfangreicher Vergleich verschiedener Netzwerkarchitekturen für datengetriebene Modellierungen und (3) spezifische Methoden des Transfer-Learning zur Parametrisierung der individuellen Modelle.

Zudem konnten die Ansätze auf andere Therapien angewendet werden, was deren Translationsmöglichkeiten grundsätzlich demonstriert.

Diese Ergebnisse stellen einen wichtigen Beitrag zur Präzisionsmedizin in der Onkologie dar und haben das Potenzial, die individuelle Therapieplanung und -anpassung für Krebspatienten zu verbessern und so die Sicherheit und Wirksamkeit von Chemotherapien zu erhöhen. Eine unmittelbare Übertragung der Ergebnisse in die Praxis ist geplant und soll mit Hilfe bereits etablierter Firmenkooperation umgesetzt werden.

Während unserer Arbeiten wurde mit verschiedenen Partnern kooperiert. Dazu gehörte die Lymphomstudien-Gruppe Deutschlands (German Lymphoma Alliance) sowie die Krebsmedizin der Universität Leipzig. Zudem wurde von uns die Interessensgruppe „Künstliche Intelligenz“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) mitbegründet. Wir konnten zudem Kontakte mit Firmen hinsichtlich der weiteren Verwertung der Ergebnisse knüpfen.

Teil II: Eingehende Darstellung

Förderkennzeichen: 031L0261

ChemoTox-AI – Kombination von Physiologie und Künstlicher Intelligenz zur Personalisierten Modellierung von Chemotherapietoxizität – Entwicklung eines Ansatzes und Werkzeugs

Laufzeit: 01.03.2021 bis 31.08.2024

1. Verwendung der Zuwendung und erzielte Ergebnisse im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele

Das Verbundprojekt ChemoTox-AI hatte zum Ziel, einen neuartigen Ansatz zur Kombination physiologischer, mechanistischer Modelle und künstlicher neuronaler Netzwerke zu etablieren, um die Heterogenität hämatotoxischer Reaktionen auf zytotoxische Chemotherapien besser verstehen und für individualisierte Therapieanpassungen nutzen zu können. Der medizinische Hintergrund hierfür ist, dass zytotoxische Krebstherapien häufig mit schweren, oft dosislimitierenden hämatotoxischen Nebenwirkungen verbunden sind. Dabei besteht eine hohe Heterogenität zwischen Patienten, sodass möglicherweise eine kleine Gruppe von Patienten mit höherer Empfindlichkeit gegenüber Zytostatika aus Sicherheitsgründen Behandlungsbeschränkungen für eine größere Patientenpopulation implizieren. Darüber hinaus lässt sich diese Nebenwirkung nur schwer mittels klassischer Risikofaktoren vorhersagen, so dass der dynamischen Reaktion während der Therapie eine entscheidende Rolle bei der Prognose zukommt. Die Vorhersage der hämatologischen Reaktion eines Patienten auf die Behandlung und die entsprechende Anpassung der Therapie ist ein wichtiges Ziel der individualisierten Krebstherapie.

Das Projekt wurde in sechs Arbeitspaketen umgesetzt, deren Ergebnisse im Folgenden dargestellt werden.

Arbeitspaket 1 „Semi-mechanistische IO-NLDS Modellierung und Parametrisierung“

Hauptziel des ersten Arbeitspaketes war die Entwicklung eines umfassenden mechanistischen Modells der Hämatopoese unter dem Einfluss von Chemotherapie. Dieses Modell sollte sowohl die Dynamik von Thrombozyten als auch von Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten beschreiben können. In einem ersten Schritt sollte das Modell als Input-Output Nonlinear Dynamic System (IO-NLDS) implementiert werden, um Zufallseffekte und Unsicherheiten besser abbilden zu können.

✓ M1 IO-NLDS Übersetzung des SMM einschließlich aufgeprägter Zufallseffekte etabliert (Monat 1-3) – **100%**: Die IO-NLDS Übersetzung des semi-mechanistischen Modells einschließlich aufgeprägter Zufallseffekte wurde erfolgreich etabliert. Dazu wurde das Differentialgleichungssystem des mechanistischen Modells in den Hidden Layer des IO-NLDS Framework integriert, welcher externe Einflüsse (Input) und Messgrößen (Output) über nicht-lineare Beziehungen verbindet und dabei Zufallseffekte berücksichtigt. Dieser Ansatz ermöglichte eine robustere Parameterschätzung und verbesserte Vorhersagen.

✓ M2 Ansatz zur Modellanpassung bei gegebener Gewichtung externer Datensätze etabliert (Monat 3-6) - **100%**: Ein Ansatz zur Modellanpassung bei gegebener Gewichtung externer Datensätze wurde erfolgreich entwickelt. Dieser Ansatz ermöglicht es, das Modell an individuelle Patientendaten anzupassen und gleichzeitig Informationen aus anderen Datensätzen zu berücksichtigen. Hierbei wurde die Methode der "virtuellen Teilnahme" weiterentwickelt, bei der angenommen wird, dass ein Patient auch an anderen Experimenten und Studien teilgenommen hat, was durch entsprechende Penalysierungen der zu optimierenden Zielfunktion erreicht wird.

✓ M3 Methode zur Optimierung der Gewichtung externer Datensätze etabliert (Monat 6-12) – **100%**: Eine Methode zur Optimierung der Gewichtung externer Datensätze wurde etabliert. Diese Methode erlaubt es, die Gewichtungen verschiedener externer Datensätze zu optimieren, um die Vorhersagekraft des Modells zu maximieren. Die Gewichtungen wurden dabei über die Standardabweichungen der Messungen aus den jeweiligen Studien bestimmt. Zudem wurden interindividuelle Unterschiede penalisiert, um eine Überanpassung zu vermeiden.

✓ M4 Anwendung auf aNHL-Daten abgeschlossen (Monat 12-15) – **100%**: Die Anwendung des entwickelten Modells auf Daten von Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (aNHL) wurde erfolgreich abgeschlossen. Das Modell wurde für individuelle Patientendaten parametrisiert und für Vorhersagen eingesetzt. Die Ergebnisse zeigten eine gute Übereinstimmung zwischen Modellvorhersagen und tatsächlichen Messungen.

Ein wesentliches Ergebnis dieses Arbeitspaketes war die Entwicklung eines umfassenden mechanistischen Modells der Hämatopoese unter Chemotherapie. Dieses Modell integrierte verschiedene zuvor entwickelte Submodelle, darunter ein Modell der Thrombopoese, ein Modell der Granulopoese, pharmakokinetische Modelle relevanter Zytostatika sowie ein Modell der Lymphopoese. Die Struktur dieses integrierten Modells ist in Abbildung 1 dargestellt.

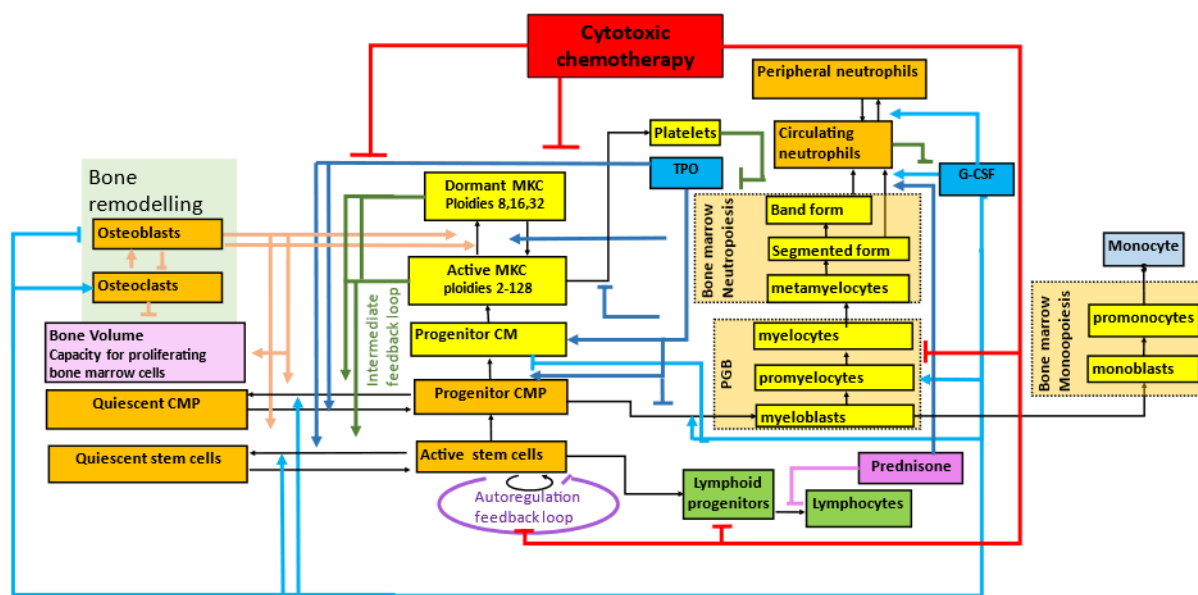


Abbildung 1: Mechanistisches Modell der menschlichen Hämatopoese unter Chemotherapie. Integriert sind unter anderem Teilmodelle der Knochenmarknische, der Thrombopoese und der verschiedenen weißen Blutzelllinien (Lymphozyten, Granulozyten, Monozyten) und deren Interaktionen.

Arbeitspaket 2 Entwicklung eines Lernansatzes individueller Zeitreihendaten mittels Gated-Recurrent-Units (GRU)"

Während der Projektumsetzung wurden die Ziele dieses Arbeitspaketes abgeändert, um einen stärkeren Fokus auf Lernansätze datenbasierter Prädiktionsmodelle zu legen, die in AP3 untersucht wurden. Ziel des geänderten Arbeitspaketes war die Entwicklung und Evaluation neuartiger Methoden des maschinellen Lernens zur Vorhersage individueller hämatologischer Zeitreihendaten unter Chemotherapie. Die Schwierigkeit liegt hierbei in der Identifikation geeigneter Modellarchitekturen, die sowohl langzeitliche Effekte als auch Dynamiken auf kurzen Zeitskalen abbilden können und dennoch eine möglichst sparsame Struktur aufweisen. Dies ist erforderlich, um die Modelle auch auf Basis der typischerweise spärlich verfügbaren individuelle Zeitreihendaten anlernen zu können. Dazu wurden verschiedene NARX-basierte Ansätze analysiert und verglichen, wobei sich insbesondere die Architektur der Gated-Recurrent-Units (GRU) als besonders vielversprechend herausstellte (Steinacker et al., 2023).

✓ **M5** Entwicklung einer geeigneten GRU-Architektur zum Anlernen spärlicher Zeitreihendaten (Monat 24-30) – **100%**: Eine geeignete GRU-Architektur zum Anlernen spärlicher Zeitreihendaten wurde entwickelt. Diese Architektur ermöglicht es, aus den oft lückenhaften und unregelmäßig erhobenen klinischen Daten individuelle Modelle zu erstellen, die gute Vorhersagen ermöglichen. Im Vergleich zu anderen Architekturen zeigte GRU eine bessere Fähigkeit, langfristige Abhängigkeiten in den Daten zu erfassen. Zudem konnten Bedingungen an die Daten abgeleitet werden, die eine gute Vorhersage erlauben. Dieser Aspekt ist für eine zukünftige Translation der Modelle in die Praxis eine wichtige Voraussetzung.

✓ **M6** Entwicklung eines leistungsfähigen Lernansatzes für GRU-Modelle (Monat 30-36) – **100%**: Ein leistungsfähiger Lernansatz für GRU-Modelle wurde entwickelt. Dabei wurden verschiedene Trainingsverfahren verglichen und bewertet. Insbesondere zeigte sich, dass Vortraining basierend auf simulierten Daten aus dem semi-mechanistischen Modell zu deutlich verbesserten

Vorhersageleistungen führt. Diese Transfer-Learning-Methode ermöglicht es, das Problem der spärlichen individuellen Daten zu überwinden.

✓ **M7** Vergleich der Modell-Performance mit möglichen Alternativen (Monat 36-42) – **100%**: Die Modell-Performance wurde mit möglichen Alternativen verglichen. Dabei wurden z.B. klassische Feed-Forward-Netzwerke, Long-Short Term Memory Modelle (LSTM) und Universal Differential Equations (UDE) evaluiert. Die Ergebnisse zeigten, dass die GRU-Architektur in Kombination mit dem entwickelten Transfer-Learning-Ansatz die besten Vorhersageleistungen erbrachte und deutlich besser abschnitt als etablierte semi-mechanistische Modelle (Steinacker et al., 2024).

Ein wesentliches Ergebnis dieses Arbeitspaketes war die Entwicklung eines Transfer-Learning-Ansatzes für die dargestellten Netzwerkarchitekturen. Dieser Ansatz nutzt Vorwissen aus semi-mechanistischen Modellen, um das Training der neuronalen Netzwerke zu verbessern. Dazu wird zunächst ein semi-mechanistisches Modell an die Daten eines Patienten angepasst und dann verwendet, um zusätzliche virtuelle Therapieszenarien zu simulieren. Diese simulierten Daten werden dann zum Vortraining des neuronalen Netzwerks genutzt, bevor es mit den tatsächlichen Patientendaten feinabgestimmt wird.

Die Entwicklung dieses Ansatzes ist über die betrachteten Anwendungsfälle hinaus bedeutsam und kann für Fragestellungen zu anderen Erkrankungen wie z.B. Vorhersage individueller Krankheits- und Therapieverläufe bei einer Vielzahl chronischer oder akuter Erkrankungen nachgenutzt werden.

Arbeitspaket 3 „Entwicklung und Anlernen hypothesenfreier NARX-RNN-Modelle“

In diesem Arbeitspaket wurden nicht-lineare autoregressive Modelle mit exogenen Inputs (NARX) in Kombination mit rekurrenten neuronalen Netzwerken (RNN) entwickelt, um individuelle Dynamiken der Hämatopoese unter Chemotherapie zu modellieren.

✓ **M8** NARX-RNN implementiert (Monat 21-24) – **100%**: Ein NARX-RNN Modell wurde erfolgreich implementiert und publiziert. Dieses Modell nutzt vergangene Messwerte und Therapieinformationen, um zukünftige Zellzahlen vorherzusagen. Die Implementierung erfolgte in Python mit TensorFlow und Keras, wobei verschiedene Architekturvarianten und Hyperparameter-Einstellungen getestet wurden (Steinacker et al., 2023). In Abbildung 2 ist die Struktur des entwickelten NARX-Netzwerks dargestellt. Im Gegensatz zu den meisten rekurrenten Netzwerkmodellen wird die rekurrente Verbindung in NARX-Netzwerken durch eine sogenannte "tapped delay line" vom Ausgangsneuron des Netzwerks zu den Eingangsneuronen gebildet und nicht von den verborgenen Zuständen.

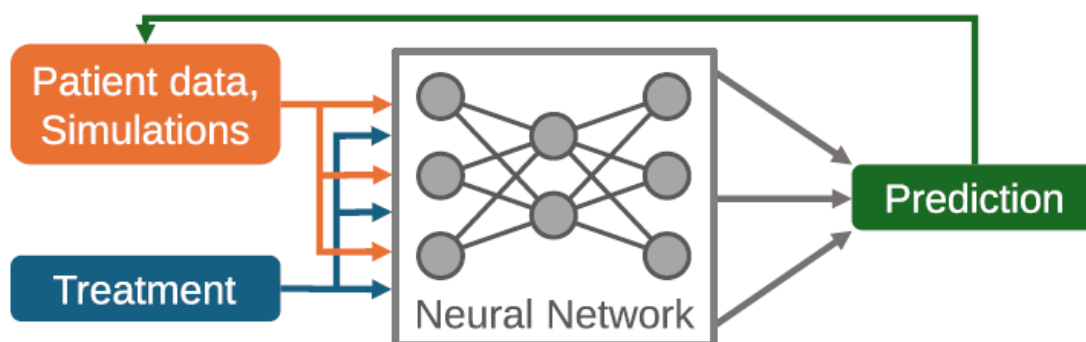


Abbildung 2: Architektur der untersuchten NARX-Modelle (aus Steinacker et al., 2024).

✓ **M9** Erlernen des NARX-RNN auf der Grundlage der aNHL-Daten mit dichten Zeitreihen und Optimierung der Modellstruktur abgeschlossen (Monat 25-30) – **100%**: Das Erlernen des NARX-RNN auf der Grundlage von aNHL-Daten mit dichten Zeitreihen wurde abgeschlossen und die Modellstruktur optimiert. Hierzu wurden umfangreiche Hyperparameter-Optimierungen durchgeführt, um eine geeignete Netzwerkarchitektur zu identifizieren. Eine besondere Herausforderung bestand darin, trotz der Komplexität des Problems eine sparsame, robuste Netzwerkarchitektur zu entwickeln, die keine Überanpassung an die Trainingsdaten zeigt (siehe auch AP2).

Arbeitspaket 4 „Vergleich von Vorhersagekraft und Parameterrelevanz“

Ziel dieses Arbeitspaketes war der systematische Vergleich der verschiedenen entwickelten Modellierungsansätze hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft und der Relevanz einzelner Modellparameter.

✓ **M10** Methode zum Vergleich der Vorhersageleistungen entwickelt (Monat 12-18) – **100%**: Eine Methode zum Vergleich der Vorhersageleistungen wurde entwickelt und angewendet. Diese beruht neben klassischen Prädiktionsfehlern auch auf klinisch relevanten Prädiktionen, z.B. Abweichungen im vorhergesagten Toxizitätsgrad. Mittels dieser Methoden wurden die Vorhersageleistungen der semi-mechanistischen Modelle und der verschiedenen NARX-Architekturen verglichen (Steinacker et al., 2024).

✓ **M11** Methode zur Analyse der Bedeutung von Modellparametern entwickelt (Monat 18-24) – **100%**: Eine Methode zur Analyse der Bedeutung von Modellparametern wurde entwickelt. Dabei wurden Beziehungen zwischen den Gewichten der Netzwerkmodelle und den Parametern der semi-mechanistischen Modelle hergestellt. Dies ermöglicht ein besseres Verständnis der gelernten Dynamiken und eine Interpretation der neuronalen Netzwerke im Kontext biologischen Wissens. Diese Analyse ist für die spätere Erklärbarkeit der Modellvorhersagen im Zuge einer Translation in die klinische Praxis von Bedeutung.

✓ **M12** Anwendung auf aNHL-Datensatz mit weniger dichten Zeitreihen abgeschlossen (Monat 24-30) – **100%**: Die Anwendung auf einen aNHL-Datensatz mit weniger dichten Zeitreihen wurde erfolgreich abgeschlossen. Hier zeigte sich, dass die entwickelten Modelle auch bei spärlicheren Daten gute Vorhersagen liefern können, wobei die Bedeutung des Transfer-Learning hierbei besonders hoch ist. Zudem konnten Bedingungen an die Daten abgeleitet werden, die für eine gute Vorhersageleistung erforderlich sind. Dieser Aspekt ist für eine Translation ebenfalls wichtig.

Die Ergebnisse zeigten, dass die entwickelten neuronalen Netzwerkmodelle, insbesondere die GRU-Architektur in Kombination mit Transfer-Learning, den semi-mechanistischen Modellen in vielen Fällen überlegen sind, besonders bei Patienten mit irregulären Dynamiken. Allerdings gibt es auch Szenarien, in denen die semi-mechanistischen Modelle bessere Vorhersagen liefern, insbesondere bei sehr spärlichen Daten oder bei Patienten mit sehr regelmäßigen Dynamiken. Dies unterstreicht die Komplementarität der verschiedenen Ansätze und den Wert eines hybriden Modellierungsansatzes.

In Abbildung 3 ist der Vergleich der Vorhersageleistungen zwischen dem ARX-GRU Modell mit Transfer Learning und dem Friberg-Modell anhand der Abweichung der vorhergesagten und beobachteten Thrombozytopenie-Grade dargestellt:

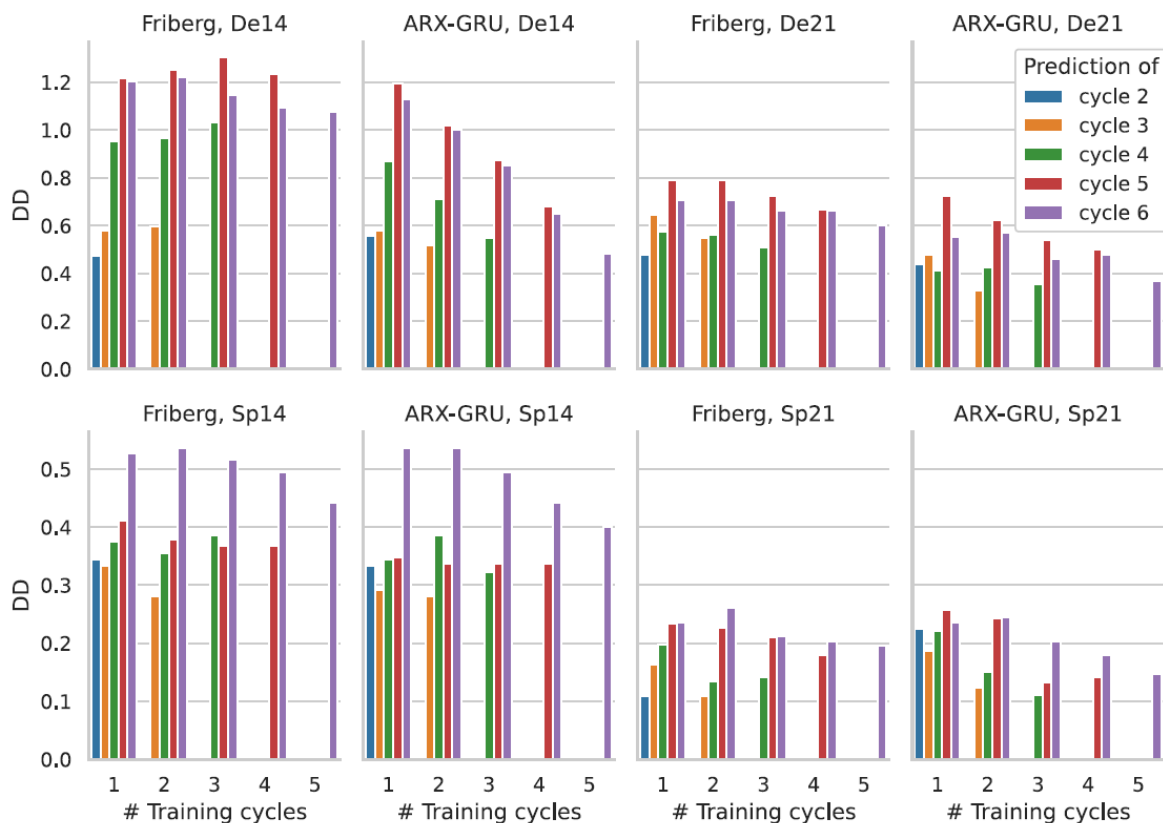


Abbildung 3: Vergleich der Prädiktionsgenauigkeiten des ARX-GRU-Ansatzes mit dem semi-mechanistischen Friberg-Modell. Niedrige DD-Werte bedeuten eine bessere Vorhersageleistung. Verglichen wurden verschiedene Therapien (14tägig vs. 21tägig), verschieden dichte Datensätze (De = dense, Sp = Sparse) und die Anzahl der Trainingszyklen (x-Achsen), Steinacker et al. 2024.

Arbeitspaket 5 „Tool-Entwicklung“

In diesem Arbeitspaket wurde die Entwicklung eines Software-Tools für die praktische Anwendung der entwickelten Modelle und Methoden verfolgt. Dieses Tool soll es ermöglichen, individuelle Vorhersagen für Patienten unter Chemotherapie zu erstellen und so die klinische Entscheidungsfindung zu unterstützen.

✓ M13 Erste Version des R-Pakets verfügbar (Monat 1-24) – **100%**: Die erste Version der Software-Implementierung wurde erfolgreich entwickelt. Aufgrund der besseren Performanz wurde jedoch entschieden, die Implementierung in Python statt in R durchzuführen. Die Implementierung umfasst sowohl die semi-mechanistischen Modelle als auch die entwickelten neuronalen Netzwerke.

○ M14 Erste Shiny-App-Version im LHA verfügbar (Monat 25-30) – **80%**: Statt der Entwicklung einer Oberfläche wurde der Fokus auf die Entwicklung einer robusten API und einer umfassenden Dokumentation gelegt, um die Nutzung der Modelle für technisch versierte Anwender zu erleichtern. Damit wird auch die Voraussetzung zur Entwicklung einer Software für die klinische Anwendung geschaffen, die nicht Gegenstand von ChemoTox-AI war. Dies ist deutlich aufwendiger und soll deshalb im Zuge einer Firmenkooperation realisiert werden.

○ M15 aNHL-Analysen als Anwendungsfall und Vignette zur Verfügung gestellt (Monat 31-36) - **50%**: Die Bereitstellung der aNHL-Analysen als Anwendungsfall und Vignette konnte im Berichtszeitraum

noch nicht vollständig umgesetzt werden. Dies wird im Zuge der noch offenen Publikationsprojekte erledigt.

Trotz der noch bestehenden Einschränkungen bei der Tool-Entwicklung wurden die entwickelten Methoden und Modelle erfolgreich in wissenschaftlichen Publikationen dokumentiert und stehen der wissenschaftlichen Gemeinschaft zur Verfügung. Die Implementierung in Python ermöglicht eine effiziente Anwendung der Modelle in verschiedenen Umgebungen und eine einfache Integration in bestehende Workflows. Zudem konnte bereits ein Nachfolgeprojekt eingeworben werden, in dem die entwickelten Algorithmen und Tools in Kooperation mit einer Firma in eine klinische Anwendungssoftware überführt werden sollen.

Arbeitspaket 6 „Weitere Validierung und Anwendung“

In diesem AP wurden weitere wichtige Ergebnisse erzielt, die die Anwendbarkeit und Nützlichkeit der entwickelten Methoden unterstreichen. So wurde in Zusammenarbeit mit der Klinik für Gastroenterologie des Universitätsklinikums Leipzig eine klinische Studie durchgeführt, um die Vorhersagekraft des mechanistischen Modells für Patienten mit gastrointestinalen Tumoren unter FLO(T) oder FOLFIRINOX Chemotherapie zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten, dass das Modell auch für dieses Behandlungsszenario gute Vorhersagen der hämatologischen Toxizität für nachfolgende Therapiezyklen liefern kann, die für die klinische Entscheidungsfindung relevant sind (Topf et al., 2023). Damit konnte eine Übertragbarkeit unserer Ansätze auf andere Anwendungen demonstriert werden.

✓ **M16** Andere Datensätze integriert (Monat 12-24) – **100%**: Durch die Zusammenarbeit mit der Krebsmedizin Leipzig wurde ein weiterer Datensatz generiert und modelliert. Die Ergebnisse wurden publiziert (Topf et al., 2023).

✓ **M17** Anwendung des Tools ChemoTox-AI auf andere Datensätze abgeschlossen (Monat 24-30) – **100%**: Die Methode wurde auf den oben genannten Ansatz angewendet. Weitere Datensätze wurden im Zuge der Vervollständigung des mechanistischen Modells (AP1) integriert und für Parametrisierungen genutzt.

✓ **M18** Vorhersagekraft, Lernstrategien und Bedeutung von Parametern der Modelle zwischen Datensätzen verglichen (Monat 30-36) - **100%**: Die Performanz der Modellvorhersagen wurden zwischen verschiedenen Anwendungsszenarien verglichen, um Aussagen über perspektivische klinische Anwendungsmöglichkeiten zu generieren.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Projekt ChemoTox-AI hat erfolgreich einen neuartigen Ansatz zur Verbindung physiologischer, mechanistischer Modelle und künstlicher neuronaler Netzwerke entwickelt, um individuelle hämatotoxische Reaktionen auf Chemotherapie vorherzusagen. Die wichtigsten Ergebnisse sind:

- Ein umfassendes mechanistisches Modell der Hämatopoese unter Chemotherapie, das alle relevanten Blutzelllinien und deren Wechselwirkungen abbildet
- Eine Methode der "virtuellen Teilnahme", die es ermöglicht, trotz lückenhafter individueller Patientendaten robuste Parameterschätzungen durchzuführen und damit individuelle Vorhersagen zu ermöglichen
- Ein umfassender Vergleich verschiedener Netzwerkarchitekturen für datengetriebene Modellierungen, wobei die GRU-Architektur als besonders vielversprechend identifiziert wurde
- Ein Transfer-Learning-Ansatz, der Vorwissen aus dem mechanistischen Modell in neuronale Netzwerke überträgt und so deren Trainingseffizienz und Vorhersagekraft verbessert
- Ein systematischer Vergleich verschiedener Modellierungsansätze, der die komplementären Stärken mechanistischer und neuronaler Modelle in Abhängigkeit von den vorliegenden individuellen Patientendaten aufzeigt

- Die erfolgreiche Anwendung der entwickelten Methoden auf reale Patientendaten aus verschiedenen klinischen Kontexten

Diese Ergebnisse stellen einen wichtigen Beitrag zur Präzisionsmedizin in der Onkologie dar und haben das Potenzial, die individuelle Therapieplanung und -anpassung für Krebspatienten zu verbessern und so die Sicherheit und Wirksamkeit von Chemotherapien zu erhöhen. Eine unmittelbare Übertragung der Ergebnisse in die Praxis ist geplant und soll mit Hilfe einer Firmenkooperation umgesetzt werden.

2. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Im Zuge der Projektdurchführung wurden Mittel i.H.v. **15.897,01€** gekürzt. Den größten Anteil an den zugewendeten Ressourcen nehmen Personalmittel ein. Im Folgenden die Aufstellung zu den einzelnen Positionen:

0812 – wissenschaftliches Personal (TV-L E12-15): Zur Anstellung von wissenschaftlichem Personal wurden in dieser Finanzposition **209.534,93 €** verausgabt. Dies entspricht 100,5% der bewilligten, gekürzten Summe. Der Mehrbedarf wurde durch geringere Ausgaben in anderen Positionen kompensiert.

0817 – nichtwissenschaftliches Personal (TV-L E1-11): Zur Anstellung von technischem Personal wurde in dieser Finanzposition **77.302,21 €** verausgabt. Dies entspricht 99,1% der bewilligten, gekürzten Summe.

0820: nichtzutreffend

0822: Für die Anstellung einer WHK (Franz Förster) wurden im Zeitraum 01.10.23 - 29.02.24 insgesamt **3.019,76 €** verausgabt. Dies entspricht 99% der bewilligten, gekürzten Summe.

0831: nichtzutreffend

0834: nichtzutreffend

0835 – Aufträge: nichtzutreffend

0843 – Sachmittel: Insgesamt wurden in dieser Finanzposition **237,20 €** verwendet. Dies war der Autoren-Eigenanteil für eine Open Source Publikation, der nicht von der Universitätsbibliothek Leipzig übernommen werden konnte (Steinacker et al., 2023).

Publikation ergänzen

0846 – Dienstreisen: Für Dienstreisen wurden insgesamt **420,60 €** verwendet. Die geplanten Dienstreisen in 2021 und 2022 waren wegen der Bestimmungen der Universität Leipzig in der Corona-Situation und auf Grund der Absage von Veranstaltungen sowie von Corona-Bestimmungen an den Zielorten nicht durchführbar. Erst im Jahr 2023 konnten wieder Dienstreisen realisiert werden, konkret zum ScaDS.AI Life Science Retreat 20.-21.04.23 nach Lichtenwalde zur Vorstellung von Projektergebnisse sowie zum COMPLS-Statusseminar vom 25.-26.09.23 nach Marburg.

0850 – Investitionen: nichtzutreffend

3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Mit ChemoTox-AI wurde ein innovativer wissenschaftlicher Ansatz verfolgt, der die Verbindung mechanistischer Modelle der Hämatopoese mit modernen Methoden des maschinellen Lernens zum Ziel hatte. Die Notwendigkeit dieser Arbeit ergibt sich aus der anhaltenden klinischen Herausforderung, hämatotoxische Nebenwirkungen von Chemotherapien zu bewältigen, die trotz moderner Therapieansätze häufig dosislimitierend sind und zu Behandlungsverzögerungen oder -abbrüchen führen können.

Die beobachtete hohe Heterogenität der Patienten hinsichtlich ihrer Reaktion auf Chemotherapie macht individuelle Vorhersagen notwendig, um optimale Therapieentscheidungen zu treffen. Bisherige statistische und mechanistische Modelle waren jedoch in ihrer Präzision oder Anwendbarkeit eingeschränkt. Der in ChemoTox-AI verfolgte innovative hybride Ansatz - die Kombination von biologisch fundierten mechanistischen Modellen mit adaptiven Lernverfahren - stellt einen neuartigen Weg dar, um die Komplexität individueller Patientenreaktionen besser zu erfassen.

Die Angemessenheit der geleisteten Arbeit zeigt sich in mehreren Aspekten: Erstens wurde ein umfassendes mechanistisches Modell der Hämatopoese entwickelt, das alle relevanten Blutzelllinien berücksichtigt und auf biologischen Grundprinzipien basiert. Zweitens wurden verschiedene innovative Ansätze des maschinellen Lernens erprobt und optimiert, wobei besonders die ARX-GRU Architektur besonders sich als besonders vielversprechend erwies. Drittens wurde ein Transfer-Learning-Ansatz entwickelt, der das Problem spärlicher individueller Patientendaten adressiert und damit den praktischen Einsatz im klinischen Alltag ermöglicht.

Die Validierung der entwickelten Methoden an realen Patientendaten aus einer klinischen Kohorte mit gastrointestinalen Tumoren unter FLO(T)- oder FOLFIRINOX-Chemotherapie bestätigt die Relevanz und Anwendbarkeit der Forschungsergebnisse. Die erreichten guten Prädiktionsleistungen, insbesondere für Thrombozyten und Leukozyten, belegen den Wert des Ansatzes für die klinische Praxis.

Die wissenschaftliche Relevanz der Arbeiten wird durch mehrere begutachtete Publikationen in angesehenen Fachzeitschriften belegt. Der Transfer der Ergebnisse in die klinische Anwendung wird direkt im Anschluss an das Projekt in Angriff genommen. Hierzu wurde eine Firmenkooperation etabliert.

4. Voraussichtlicher Nutzen, Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Der entwickelte Ansatz zur Kombination mechanistischer Modelle mit Methoden des maschinellen Lernens für die Vorhersage hämatotoxischer Reaktionen auf Chemotherapie bietet mehrere vielversprechende Verwertungspotenziale. Im klinischen Kontext ermöglicht die präzisere individuelle Vorhersage von Hämatotoxizität eine optimierte Therapieplanung und -anpassung. Dies kann die Anzahl schwerer Nebenwirkungen reduzieren, Hospitalisierungen verkürzen und letztlich die Therapieeffektivität durch Vermeidung ungewollter Therapiepausen oder -abbrüche verbessern und damit auch Kosten reduzieren.

Das entwickelte umfassende mechanistische Modell der Hämatopoese stellt einen erheblichen wissenschaftlichen Fortschritt dar und kann als Grundlage für weitere Forschungsarbeiten im Bereich der Hämatologie und Onkologie dienen. Zudem können die entwickelten Transfer-Learning-Ansätze auch für andere medizinische Fragestellungen adaptiert werden, bei denen individuelle Zeitreihendaten modelliert und für Prädiktionen genutzt werden sollen, aber nur begrenzte Datenmengen pro Patient verfügbar sind.

Im Rahmen des ChemoTox-AI-Projekts wurden bereits Kontakte mit verschiedenen KMUs etabliert. Dies führte zu einer Beantragung einer wirtschaftlichen Verwertung der entwickelten Methoden und Tools im Rahmen der Ausschreibung „Therapiesteuerung“ des BMBF. Mit einem weiteren Unternehmen wurde eine über diese Beantragung hinausgehende Kooperation vereinbart, was das industrielle Interesse an den Projektergebnissen auch über die hier betrachteten Anwendungsszenarien hinaus belegt.

Die Chancen auf Anschlussfinanzierung haben sich durch die Gründung einer Interessensgruppe "Künstliche Intelligenz" der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

(DGHO), an der wir uns beteiligt habe, weiter verbessert (Rösler et al., 2023). Diese Vernetzung bietet eine exzellente Plattform für die weitere Verbreitung und Implementierung der Projektergebnisse sowie für mögliche Anschlussfinanzierungen.

Der systemmedizinische Ansatz von ChemoTox-AI hat zudem gezeigt, dass er auf andere mit der hämatologischen Toxizität in Zusammenhang stehende Erkrankungen ausgedehnt werden kann, was zu weiteren Anwendungsfeldern führt. Die etablierten Kooperationsstrukturen und Methoden sind dabei von großem Wert für zukünftige Anwendungen und Projekte.

Zudem liefern unsere Ergebnisse auch verschiedene Ansatzpunkte für weitere methodische Forschungen. Speziell wollen wir KI-Methoden für Zeitreihendaten weiter entwickeln, z.B. hinsichtlich Hybridmodellen, Multitask-Learning paralleler Zeitreihen und biologisch motiviertem Transfer-Learning. Hierfür wurden bereits weitergehende Projektanträge gestellt.

Insgesamt ist das Verwertungspotenzial der Projektergebnisse sowohl im wissenschaftlichen als auch im wirtschaftlichen Bereich als exzellent einzuschätzen, wobei konkrete Schritte zur Umsetzung bereits eingeleitet wurden.

5. Während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Während der mehrjährigen Projektlaufzeit von ChemoTox-AI konnten mehrere relevante Entwicklungen auf dem Gebiet der Modellierung hämatologischer Prozesse und der Anwendung von maschinellem Lernen in der Medizin beobachtet werden.

Unser Ansatz zur Nutzung synthetischer Daten für Transfer-Learning wurde kürzlich auch von Zabbarov et al. vorgeschlagen (<https://doi.org/10.1101/2024.03.25.586390>). Der in ChemoTox-AI entwickelte doppelte Transfer-Learning-Ansatz stellt jedoch eine Weiterentwicklung dieser Konzepte dar, die speziell auf die Herausforderungen individueller Patientendaten zugeschnitten ist.

In Deutschland hat sich während der Projektlaufzeit eine Interessensgruppe zu KI-Methoden in der Hämatologie etabliert, was die wachsende Bedeutung dieses Forschungsfeldes unterstreicht. Die im Rahmen des ChemoTox-AI-Projektes entwickelten Methoden werden in dieser Gruppe als sehr wichtig eingeschätzt, was die künftigen Verwertungschancen weiter verbessert.

Die kontinuierliche Beobachtung dieser Entwicklungen ermöglichte es dem ChemoTox-AI-Projekt, neueste Erkenntnisse zu integrieren und gleichzeitig einen eigenständigen, innovativen Beitrag zur Forschungslandschaft zu leisten.

6. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses

Die Forschungsergebnisse des ChemoTox-AI-Projekts wurden bereits teilweise in hochrangigen wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht, weitere Publikationen befinden sich in Vorbereitung. Zu den bereits veröffentlichten Arbeiten zählen:

1. Steinacker M, Kheifetz Y, Scholz M. *Individual modelling of haematotoxicity with NARX neural networks: A knowledge transfer approach*. **Heliyon**. 2023 Jul 5;9(7):e17890. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17890.

Diese Publikation beschreibt den entwickelten Ansatz des Lernens individueller Zeitreihen mittels "Non-linear autoregressive exogeneous models" (NARX) und den doppelten Transfer-

Learning-Ansatz, bei dem ein Indexfall zum Vortraining der Modelle dient und semi-mechanistische Modelle zur Verbesserung des Lernprozesses eingesetzt werden.

2. Topf V, Kheifetz Y, Daum S, Ballhausen A, Schwarzer A, Trung KV, Stocker G, Aigner A, Lordick F, Scholz M, Knödler M. *Individual hematotoxicity prediction of further chemotherapy cycles by dynamic mathematical models in patients with gastrointestinal tumors*. **J Cancer Res Clin Oncol**. 2023 Feb 28. doi: 10.1007/s00432-023-04601-9.

In dieser Arbeit wurde das Kooperationsprojekt mit der Leipziger Krebsmedizin publiziert, in dem eine klinische Kohorte von Patienten mit gastrointestinalen Tumoren unter Chemotherapie (FLOT oder FOLFIRINOX) aufgebaut und engmaschig hämatologisch überwacht wurde. Die Zeitreihendaten wurden in das mechanistische Modell integriert und für Vorhersagen genutzt. Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich unser Ansatz auch auf andere Erkrankungsbilder und Therapien übertragen lässt.

3. Rösler W, Altenbuchinger M, Baeßler B, Beissbarth T, Beutel G, Bock R, von Bubnoff N, Eckardt JN, Foersch S, Loeffler CML, Middeke JM, Mueller ML, Oellerich T, Risse B, Scherag A, Schliemann C, Scholz M, Spang R, Thielscher C, Tsoukakis I, Kather JN. *An overview and a roadmap for artificial intelligence in hematology and oncology*. **J Cancer Res Clin Oncol**. 2023 Mar 15. doi: 10.1007/s00432-023-04667-5.

Diese Übersichtspublikation entstand im Rahmen der neu gegründeten Interessensgruppe „Künstliche Intelligenz“ der DGHO und beschreibt relevanten Methoden im Kontext des Forschungsfeldes.

4. Steinacker M, Kheifetz Y, Scholz M. *Predicting chemotherapy-induced thrombotoxicity by NARX neural networks and transfer learning*. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**. 2024; 150:457. doi: 10.1007/s00432-024-05985-y.

In dieser Publikation wurden verschiedene NARX-basierte Architekturen und deren Prädiktionsperformanz in unterschiedlichen Szenarien untersucht. Dabei stellte sich die ARX-GRU Infrastruktur als besonders vielversprechend heraus. Zudem konnten Abschätzungen an die Erfordernisse der individuellen Patientendaten getroffen werden, um mögliche Translationen in die klinische Praxis vorzubereiten.

Folgende weitere Publikationen sind in Planung/Vorbereitung:

1. Eine umfassende Arbeit zum entwickelten mechanistischen Modell der Hämatopoese, das alle Blutzelllinien umfasst und anhand zahlreicher Datensätze parametrisiert wurde. Diese Publikation soll die Grundstruktur des Modells, die Integration verschiedener Zelllinien und die Validierung an klinischen Daten beschreiben. Aufgrund des Umfangs dieser Arbeit rechnen wir mit einer Einreichung erst gegen Ende 2025.
2. Eine Publikation weiterer Ergebnisse der datengetriebenen NARX-basierten Modellierungen und deren Vergleich mit alternativen Ansätzen, wie unterschiedlich weitentwickelte (semi-)mechanistische Modelle und UDEs. Diese Publikation soll demnächst als Konferenzpaper eingereicht werden.
3. Eine technische Publikation zur Python-Implementation der entwickelten Modelle und Tools, die die praktische Anwendbarkeit für klinische Forscher und Medizininformatiker erleichtern soll ist in Planung.

Darüber hinaus wurden die Projektergebnisse auf mehreren nationalen und internationalen Konferenzen vorgestellt, darunter die e:Med Jahres-Meetings 2022 & 2024, das Jahrestreffen der

Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und internationale Tagungen zur Systemmedizin und maschinellem Lernen in der Medizin, u.a. PAGE (06/23), ISMB (07/23), SBMC (05/24), SBHD (06/24), PAGE (06/24).