

Gefördert durch:



Bundesministerium
für Forschung, Technologie
und Raumfahrt

**Veröffentlichung der Ergebnisse
von Forschungsvorhaben im BMFTR-Programm
CompLS – Computational Life Sciences**

Forschungsvorhaben:

**Invertierbare Neuronale Netze für ein verbessertes Verständnis
von Infektionskrankheiten - Teilprojekt D**

Akronym: **EMUNE**

Förderkennzeichen: **031L0293D**

Zuwendungsempfänger: **Technische Universität Dresden, 01062 Dresden**

Ausführende Stelle: **Zentrum für Informationsdienste und Hochleistungsrechnen,
Technische Universität Dresden**

Projektleiter: **Dr. Lutz Brusch**

Projektpartner:

Prof. Dr. U. Köthe (Koordinator), Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Prof. Dr. J. Hasenauer, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Prof. Dr. M. Hölscher & Dr. N. Castelletti, Klinikum der Universität München

Prof. Dr. F. Graw, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Laufzeit: **01.01.2022 bis 31.12.2024**

Projektwebseite: <https://emune-dev.github.io>



Autor dieses Sachberichts: Dr. Lutz Brusch
Zentrum für Informationsdienste und Hochleistungsrechnen
Technische Universität Dresden
01062 Dresden

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt beim Autor.

Sämtliche Urheber/innen des Sachberichts gestatten dem Zuwendungsgeber die Nutzung.

Das diesem Bericht zugrundeliegende Forschungsvorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Forschung, Technologie und Raumfahrt unter dem Förderkennzeichen 031L0293D gefördert.

Dr. Lutz Brusch

Inhaltsverzeichnis

I. Kurzbericht.....	3
1. Aufgabenstellung und Stand der Forschung.....	3
2. Ablauf des Vorhabens.....	3
3. Wesentliche Ergebnisse.....	3
4. Peer-reviewed Publikationen der Projektergebnisse.....	4

I. Kurzbericht

1. Aufgabenstellung und Stand der Forschung

Das Verbundprojekt EMUNE hatte zum Ziel, für die Modellierung und Parametrisierung dynamischer Prozesse in biologischen Geweben, welche insbesondere Infektionskrankheiten zugrunde liegen, neue Methoden des maschinellen Lernens (ML), wie invertierbarer neuronaler Netze (INN), zu entwickeln und deren Einsatz in der biomedizinischen Forschung mittels Open-Source-Software benutzerfreundlich zu ermöglichen. Infektionskrankheiten werden durch komplexe biologische Prozesse über mehrere Längen- und Zeitskalen hinweg bestimmt, von denen viele noch wenig verstanden oder sogar unbekannt sind. Insbesondere bei neuartigen Krankheitserregern sind die Wissenslücken groß und müssen schnell geschlossen werden. Bildgebende Verfahren und OMICS-Technologien liefern zwar Informationen in noch nie dagewesener Fülle, die durch fortgeschrittene Organoid- und Gewebekultursysteme unterstützt werden, doch die Interpretation der daraus resultierenden Daten bleibt oft eine Herausforderung. Computergestützte Modellierung mittels Differentialgleichungen oder hybriden diskret-kontinuierlichen Beschreibungen ist hier oft der Ansatz der Wahl. Diese Ansätze lassen sich jedoch nicht ohne weiteres auf die ständig wachsenden Datensätze anwenden und erfordern neuartige KI-Methoden zur Realisierung synergetischer mechanistisch/Daten-getriebener Modellierung und Simulation.

2. Ablauf des Vorhabens

Teilprojekt D startete planmäßig am 1.1.2022. Die Partner schlossen eine formale Kooperationsvereinbarung und arbeiteten eng zusammen (14tägige online Projekttreffen, halbjährige persönliche Projekttreffen oft im Rahmen von u.a. selbst organisierten Konferenzen und Workshops sowie jährliche All-Hands-Projekttreffen).

3. Wesentliche Ergebnisse

Wie geplant wurden neuartige KI-Methoden zur synergetischen mechanistisch/Daten-getriebenen Modellierung und Simulation von biologischen Prozessen, welche insbesondere Infektionskrankheiten zugrunde liegen, entwickelt und der Community als Open-Source-Software zur Verfügung gestellt, siehe Publikationsliste (9-16); bereits in 3 Papern publiziert: (1),(4),(5); in enger Kooperation mit nationalen und internationalen Arbeitsgruppen aus der Biologie und der Medizin auf wichtige offene Fragestellungen angewendet, siehe die hochrangigen Publikationen (2),(3),(6),(7) sowie in mehr als 20 Konferenzvorträgen und Tutorien vorgestellt und gelehrt. Einen besonderen technologischen Durchbruch stellt die entwickelte Methode „Deep Neural Cellular Potts Model“ dar, welche auf einer der führenden Konferenzen für Maschinelles Lernen (International Conference on Machine Learning, ICML 2025) als Paper akzeptiert und präsentiert wurde. Ein wichtiger Vorzug der neuen Methode gegenüber bisherigen neuronalen Netzwerken ist die inhärente Garantie physikalisch und biologisch korrekter

Eigenschaften dank der Abkapselung eines Daten-getriebenen neuronalen Netzwerks innerhalb eines mechanistischen Physik-basierten Formalismus, siehe (1).

4. Publikationen der Projektergebnisse

- (1) **Minartz et al.** Deep Neural Cellular Potts Models. Proceedings of the 42nd ICML, PMLR Vol. 267, 2025.
- (2) **Akhtar et al.** Developmental beta-cell death orchestrates the islet's inflammatory milieu by regulating immune system crosstalk. The EMBO Journal 44, 1131, 2025.
- (3) **Derks et al.** A latent cardiomyocyte regeneration potential in human heart disease. Circulation 151 (3), 245-256, 2025.
- (4) **Alamoudi et al.** A Wall-time Minimizing Parallelization Strategy for Approximate Bayesian Computation. PLoS ONE 19 (2), e0294015, 2024.
- (5) **Alamoudi et al.** FitMultiCell: Simulating and parameterizing computational models of multi-scale and multi-cellular processes. Bioinformatics 39 (11), btad674, 2023.
- (6) **Müller et al.** Collective cell migration due to guidance-by-followers is robust to multiple stimuli. Frontiers in Applied Mathematics and Statistics 9, 1163583, 2023.
- (7) **Derks et al.** Unloading Reveals a Latent Cardiomyocyte Regeneration Potential in the Human Heart. Circulation 148, Suppl_1, A15177, 2023.
- (8) **Salehi und Hanna.** Hybrid mechanistic and neural network-based modeling of tissue morphogenesis. Project report, TU Dresden, 2023.

Sowie die open-source Veröffentlichung der entwickelten Software:

- (9) **Brusch et al. 2025:** Akhtar2025 - Pancreatic beta-cell turnover, <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2503030004>
- (10) **Starruß et al. 2024:** J. Starruß et al., Morpheus 3.0.0-beta1 software release. <https://imc.zih.tu-dresden.de/morpheus/packages/dists/static/morpheus-3.0.0-beta1>
- (11) **Starruß et al. 2023a:** J. Starruß et al., Reproducible cell surface mechanics. <https://morpheus.gitlab.io/post/2023/06/12/cell-surface-mechanics/>
- (12) **Starruß et al. 2023b:** J. Starruß et al., Anisotropy of CPM shape boundary estimation. <https://morpheus.gitlab.io/post/2023/09/18/cell-surface-anisotropy/>
- (13) **Starruß et al. 2023c:** J. Starruß et al., Morpheus 2.3.5 software release. <https://morpheus.gitlab.io/download/2.3.5/>
- (14) **Starruß et al. 2022a:** J. Starruß et al., Exact parallel CPM solver in open-source software Morpheus. <https://morpheus.gitlab.io/download/2.3.latest/> (packages) and <https://gitlab.com/morpheus.lab/morpheus/-/releases/v2.3.3> (source code).
- (15) **Starruß et al. 2022b:** J. Starruß et al., Parallel CPM in Morpheus 2.3 Release Notes. <https://morpheus.gitlab.io/post/2023/01/09/morpheus-2.3-release-notes/#parallel-cpm>
- (16) **Starruß et al. 2022c:** J. Starruß et al., Prototyp der Python-Schnittstelle in Morpheus, <https://morpheus.gitlab.io/model/m0006/#installation-instructions> Installationsanleitung.

Gefördert durch:



Bundesministerium
für Forschung, Technologie
und Raumfahrt

**Veröffentlichung der Ergebnisse
von Forschungsvorhaben im BMFTR-Programm
CompLS – Computational Life Sciences**

Forschungsvorhaben:

**Invertierbare Neuronale Netze für ein verbessertes Verständnis
von Infektionskrankheiten - Teilprojekt D**

Akronym: **EMUNE**

Förderkennzeichen: **031L0293D**

Zuwendungsempfänger: **Technische Universität Dresden, 01062 Dresden**

Ausführende Stelle: **Zentrum für Informationsdienste und Hochleistungsrechnen,
Technische Universität Dresden**

Projektleiter: **Dr. Lutz Brusch**

Projektpartner:

Prof. Dr. U. Köthe (Koordinator), Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Prof. Dr. J. Hasenauer, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Prof. Dr. M. Hölscher & Dr. N. Castelletti, Klinikum der Universität München

Prof. Dr. F. Graw, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Laufzeit: **01.01.2022 bis 31.12.2024**

Projektwebseite: <https://emune-dev.github.io>



Autor dieses Sachberichts: Dr. Lutz Brusch
Zentrum für Informationsdienste und Hochleistungsrechnen
Technische Universität Dresden
01062 Dresden

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt beim Autor.

Sämtliche Urheber/innen des Sachberichts gestatten dem Zuwendungsgeber die Nutzung.

Das diesem Bericht zugrundeliegende Forschungsvorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Forschung, Technologie und Raumfahrt unter dem Förderkennzeichen 031L0293D gefördert.

Dr. Lutz Brusch

Inhaltsverzeichnis

II. Eingehende Darstellung.....	3
1. Wissenschaftlich-technische Ergebnisse.....	3
1.1 Kooperation im Verbund.....	3
1.2 AP1 Entwicklung von Methoden und einer Plattform für statistische Inferenz mit invertierbaren neuronalen Netzen.....	4
1.3 AP3 Methodenentwicklung zur Analyse gewebespezifischer Prozesse von Wirts-Pathogen Interaktionen.....	5
AP3.1 Beschleunigung der Simulation von großen Gewebestrukturen.....	5
AP 3.2: Schnittstelle von Morpheus und BayesFlow.....	7
M3.3 Beschleunigung durch Abstraktion der räumlichen Zellrepräsentation.....	9
1.4 AP4 Erprobung und Anwendung der entwickelten Methoden und Werkzeuge	10
1.5 AP5 Projektkoordination und Ergebnisverbreitung.....	11
2. Zahlenmäßiger Nachweis.....	11
3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit.....	11
4. Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit des Ergebnisses.....	12
5. Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen.....	12
6. Veröffentlichungen der Ergebnisse.....	12
6.1 Publikationen.....	13
6.2 Open-source Veröffentlichung der entwickelten Forschungssoftware.....	14
6.3 Nutzerschulungen und Präsentationen der Ergebnisse.....	14

II. Eingehende Darstellung

1. Wissenschaftlich-technische Ergebnisse

1.1 Kooperation im Verbund

Das Verbundprojekt EMUNE hat neue Methoden zur Datenanalyse, Modellierung und Simulation basierend auf Konzepten des Maschinellen Lernens und der Künstlichen Intelligenz entwickelt. Die inhärente Interaktion mit den klinischen und experimentellen Partnern gewährleistet die Interpretierbarkeit und Anwendbarkeit der Resultate und Methoden. Das Projekt ist in fünf separate, aber zusammenhängende Arbeitspakete (AP=WP) unterteilt, siehe **Abbildung 1**.

Die im folgenden dargestellten Ergebnisse jedes einzelnen Arbeitspaketes wurden in enger Kooperation im Verbundprojekt EMUNE erzielt. In diesen Bericht werden aber nur die in Teilprojekt D (TP D) an der TU Dresden geplanten und durchgeführten Arbeiten einbezogen. TP D ist federführend für AP3 „Methodenentwicklung zur Analyse gewebespezifischer Prozesse von Wirts-Pathogen Interaktionen“ und beteiligt an AP1 „Entwicklung von Methoden und einer Plattform für statistische Inferenz mit invertierbaren neuronalen Netzen“, AP4 „Erprobung und Anwendung der entwickelten Methoden und Werkzeuge“ und AP5 „Projektkoordination und Ergebnisverbreitung“. Das AP2 „Skalierbare Methoden zur Analyse von Wirts-Virus-Interaktionen“ wurde von den Projektpartnern bearbeitet und im folgenden nicht detaillierter beschrieben.

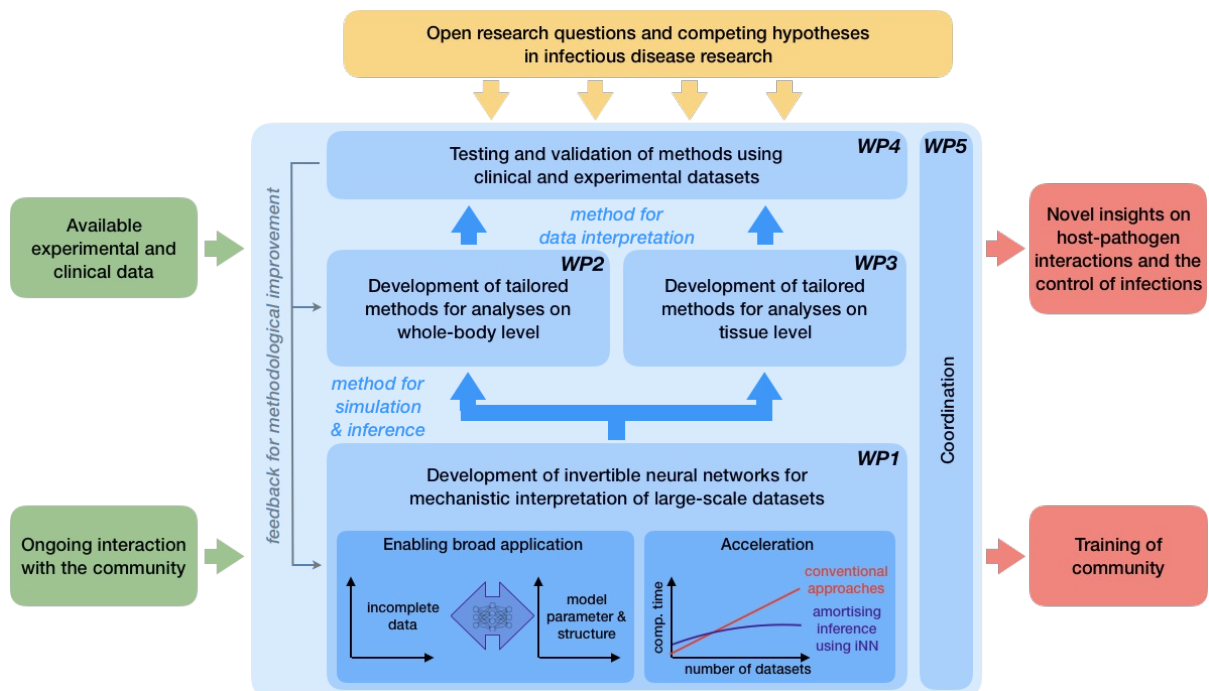


Abbildung 1. Organisation des Verbundprojektes EMUNE mit Interaktionen der Arbeitspakete (AP=WP).

Das TP D startete planmäßig am 1.1.2022. Die Partner schlossen eine formale Kooperationsvereinbarung und arbeiteten eng zusammen, abgestimmt in 14tägigen online Projekttreffen, halbjährigen persönlichen Projekttreffen (oft im Rahmen von u.a. selbst organisierten Konferenzen und Workshops) sowie jährliche All-Hands-Projekttreffen.

1.2 AP1 Entwicklung von Methoden und einer Plattform für statistische Inferenz mit invertierbaren neuronalen Netzen

In enger Kooperation mit den Projektpartnern und koordiniert vom Projektpartner Prof. Köthe an der Universität Heidelberg entwickelte TP D die KI-Methode „**Deep Neural Cellular Potts Model**“ für die synergetische mechanistisch/Daten-getriebene Modellierung und Simulation von biologischen Prozessen, welche insbesondere Infektionskrankheiten zugrunde liegen. Die Methode adressiert ein grundlegendes methodisches Problem in der Simulation biomechanischer Gewebemodelle: das bislang schwer analytisch fassbare Wechselwirkungspotenzial zwischen Zellen innerhalb solcher Modelle. Der neu entwickelte Ansatz nutzt dafür den NeuralHamiltonian (NH), ein neuronales Netzwerk das direkt aus Mikroskopievideos trainiert wird, siehe **Abbildung 2**. Die in TP D entwickelte **Open-Source Software Morpheus** (<https://morpheus.gitlab.io>) generierte die ground-truth Datensätze und diente als Referenzlösung. Sie wird die neue Methode zudem benutzerfreundlich zur Verfügung stellen. Ein wichtiger Vorzug der neuen Methode gegenüber bisherigen neuronalen Netzwerken ist die inhärente Garantie physikalisch und biologisch korrekter Eigenschaften dank der Abkapselung eines Daten-getriebenen neuronalen Netzwerks innerhalb eines mechanistischen Physik-basierten Formalismus, siehe Publikation (**Minartz et al. 2025**).

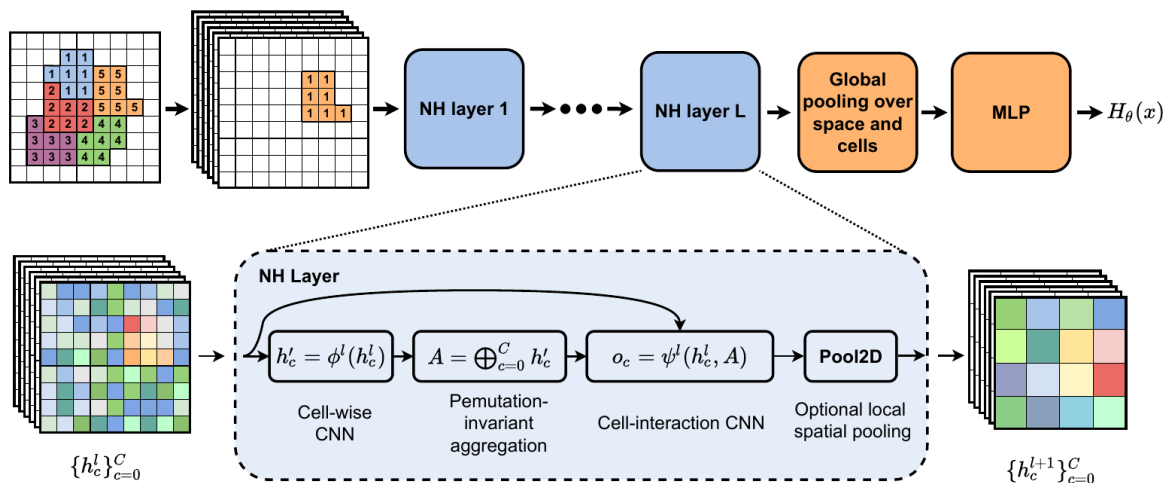


Abbildung 2. Struktur des NeuralHamiltonian (NH, blaue Boxen) im Kern des Deep Neural Cellular Potts Model. Diese Netzwerkarchitektur befolgt inhärent die Permutations-Symmetrie eines räumlich aufgelösten, gitterbasierten Zellmodells mit Interaktion vieler Zellen.

Damit hat TP D wie geplant den Meilenstein M1.5 „Wiederverwendbare quelloffene Datenanalysepipeline,, in AP1 erreicht.

1.3 AP3 Methodenentwicklung zur Analyse gewebespezifischer Prozesse von Wirts-Pathogen Interaktionen

Dieses Arbeitspaket wurde federführend von TP D bearbeitet und durch die Projektpartner unterstützt. Die folgenden Zwischenziele/Meilensteine wurden wie geplant erreicht.

AP3.1 Beschleunigung der Simulation von großen Gewebestrukturen

Komplexe Gewebesimulationen auf der Grundlage von Cellular Potts Modellen (CPM) sind in Morpheus nun durch Parallelisierung des Monte-Carlo-Samplers mit Hilfe mehrerer Worker-Threads beschleunigt möglich, wobei die Worker Aktualisierungen an derselben räumlichen Zellkonfiguration vornehmen (**Starruß et al. 2022a**). Dieser Ansatz balanciert die Rechenlast perfekt auf gegebener Hardware aus und ist aufgrund der typischerweise heterogenen (Immun-)Zellverteilungen einer starren räumlichen Unterteilung auf Rechenkerne überlegen. Das potenzielle Problem der Interferenz zwischen versuchten Aktualisierungen räumlich benachbarter Worker wurde durch das Sperren (und Freigeben) definierter räumlicher Nachbarschaften um jeden Worker vermieden, d. h. aller benachbarter Zellen des Zellenpaars, das eine Aktualisierung an seiner gemeinsamen Kontaktfläche anstrebt. Auf diese Weise bleiben die homogenen statistischen Sampling-Eigenschaften des Monte-Carlo-Algorithmus erhalten und die Lösung ist statistisch exakt. Für diese wichtige Eigenschaft wurde ein formaler Test eingeführt und bestanden, siehe **Abbildung 3**.

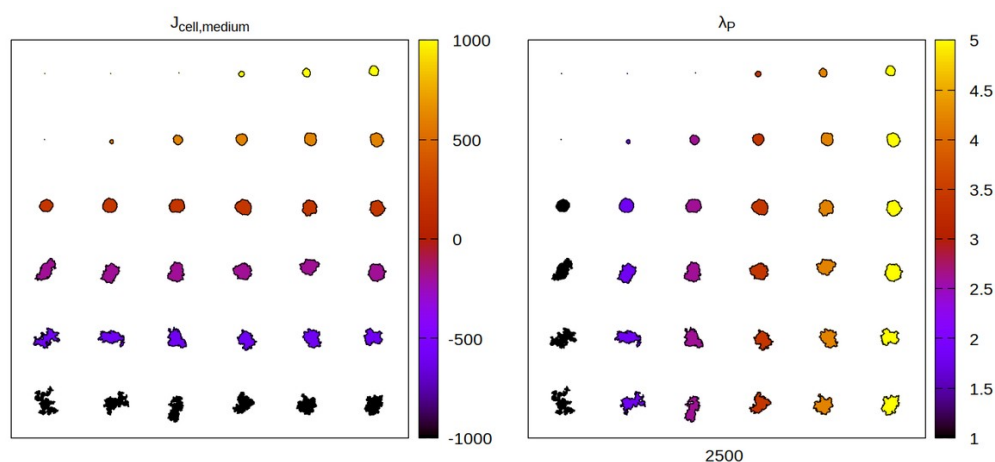


Abbildung 3 Testumgebung für die Validierung der parallelen CPM-Implementierung, Phasendiagramm der Zellformen mit 4. Ordnung der Gitternachbarn unter Variation von Zell-Zell-Adhäsion (J) und Stärke des Umfangsconstraints (λ_p) zur Bestätigung der korrekten Skalierung der Interaktionsenergien im CPM. Für diesen Phasenraum ist das emergente Zellvolumen im Gleichgewicht analytisch bekannt (<https://identifiers.org/morpheus/M2001>) und dient als Test.

Die Performance des parallelen CPM-Algorithmus wurde durch Benchmarking auf unterschiedlicher Hardware vermessen und eine Laufzeitersparnis nahe dem Faktor 8 für einen 8-Kern Desktopprozessor (AMD Ryzen 7) gefunden (**Starruß et al. 2022b**). Das Projektergebnis steht den Projektpartnern und der Community seit Morpheus release 2.3 zur Verfügung (**Starruß et al. 2022a; Starruß et al. 2022b**).

Die entwickelten Methoden wurden durch Anwendung auf konkrete biomedizinische Problemstellungen mit experimentellen Daten erprobt und dabei sowohl die effiziente Nutzung von HPC-Hardware bestätigt als auch Erfahrungen für die weitere Methodenentwicklung gesammelt (**Alamoudi et al. 2022**). Damit wurde **Zwischenziel 3.1.1** „Paralleler Monte Carlo Sampling-Algorithmus in Morpheus verfügbar“ wie geplant erfolgreich abgeschlossen.

Zur effizienteren Simulation von gekoppelten Reaktions-Diffusions-Advektions-Prozessen in großen Gewebestrukturen wurden implizite und stationäre PDE Solver in der Open-Source-Software Morpheus implementiert. Damit kann eine räumliche Vergrößerung des Gitters in Morpheus gewählt werden und die automatisch adaptierende Zeitschrittweite des Solvers kann über wählbare Fehlerschranken kontrolliert werden. Dieses Projektergebnis steht den Projektpartnern mit Morpheus Software Release 3.0.0-beta1 zur Verfügung (**Starruß et al. 2024**).

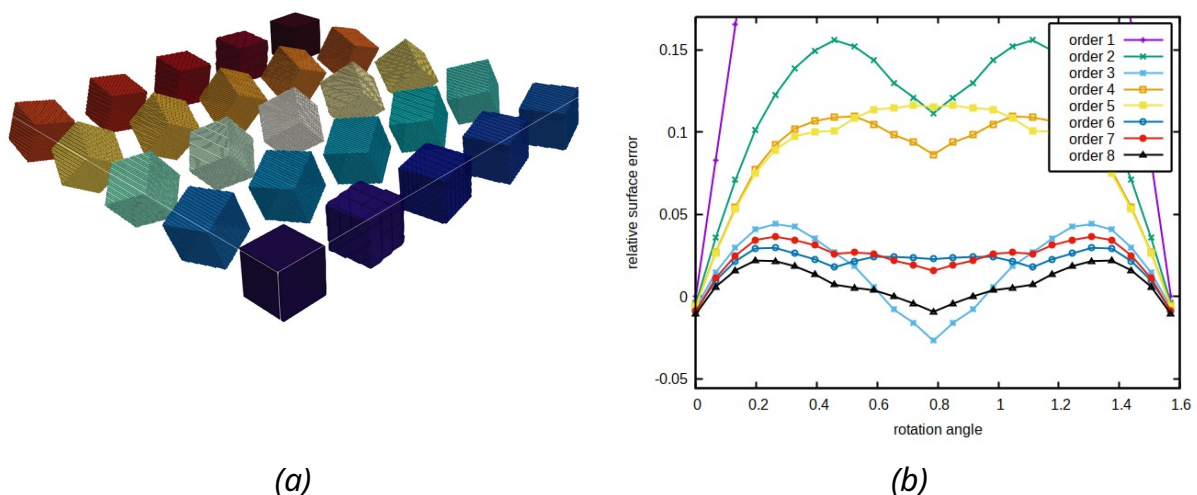


Abbildung 4. Testumgebung für die Winkelabhängigkeit (Anisotropie) des Fehlers in der Zelloberflächenmessung im CPM für gedrehte Würfelkörper (a) zeigt, dass sich die Nachbarschaft der Ordnung 4 am besten für die Implementierung eignet (b).

Abhängig vom Grade der Gittervergrößerung besteht die Gefahr verstärkter Anisotropieartefakte, welche zuverlässig unter zulässigen Grenzwerten gehalten werden müssen. Für die Implementierung adaptiver Gitter musste daher eine Testumgebung für die Skalierbarkeit der Nachbarschaftsbeziehungen im Cellular-Potts (CPM) Formalismus etabliert werden (**Starruß et al. 2023a; Starruß et al. 2023b**), siehe **Abbildung 4**. Die

Testergebnisse wurden mit anderen CPM-Simulatoren in Übereinstimmung gebracht und die Funktionalität steht den Projektpartnern und der Community seit Morpheus Software Release 2.3.5 zur Verfügung (**Starruß et al. 2023c**).

Von den erzielten Ergebnissen dieses Arbeitspakets profitierten zahlreiche Anwendungen auf biologische Fragestellungen der Pankreasentwicklung (**Akhtar et al. 2025**), von Herzmuskelerkrankungen (**Derks et al. 2025**) und Leberregeneration (**Alamoudi et al. 2024**), welche die Projektergebnisse unter Realbedingungen austesteten und validierten.

Damit wurde auch **Zwischenziel 3.1.2** „Räumliche Gitter verschiedener Vergrößerung und minimaler Anisotropieartefakte in Morpheus unterstützt“ wie geplant erfolgreich abgeschlossen.

AP 3.2: Schnittstelle von Morpheus und BayesFlow

Für die Schnittstelle von Morpheus und BayesFlow wurde ein Morpheus-API entwickelt, getestet und optimiert, welches den Datenaustausch direkt über den Python Kernel unterstützt (**Starruß et al. 2022c, Müller et al. 2023**). Im Morpheus-GUI steht die Schnittstelle benutzerfreundlich zur Verfügung, siehe **Abbildung 5**. Damit wurde Zwischenziel 3.2.1 wie geplant erfolgreich abgeschlossen.

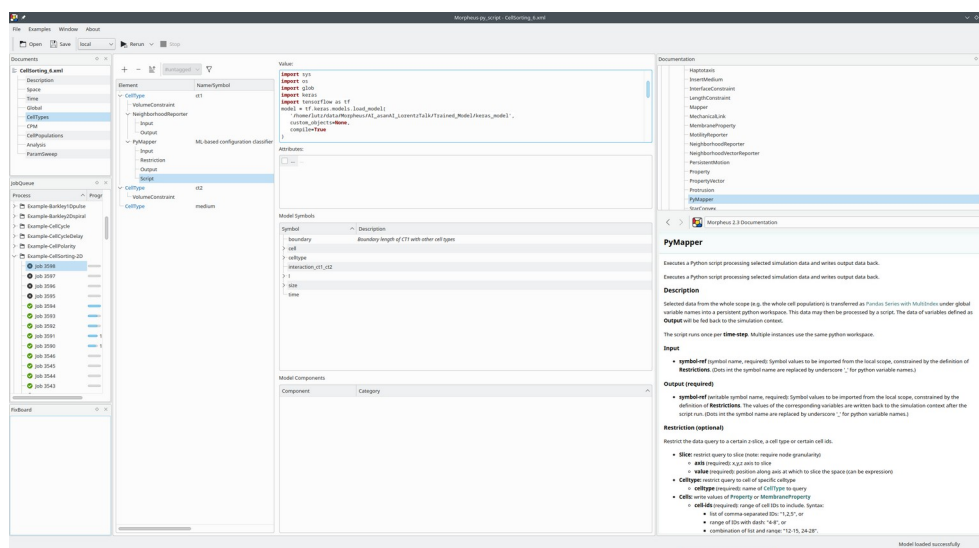


Abbildung 5. Grafische Benutzeroberfläche mit Python- und BayesFlow-Schnittstelle zu KI-Komponenten (mittleres Panel).

Begleitend wurde die Erweiterung der MorpheusML-Sprache mit Version MorpheusML5 erfolgreich abgeschlossen (**Starruß et al. 2024**). Diese ist nunmehr für die Verwendung auf Machine Learning basierender Teilmodelle in Morpheus geeignet. Zur Gewährleistung der Abwärtskompatibilität kann die GUI von Morpheus beide Sprachversionen MorpheusML4 und MorpheusML5 verarbeiten und wechselseitig konvertieren (siehe **Abbildung 6**). Damit ist auch Zwischenziel 3.2.2 erfolgreich abgeschlossen worden.

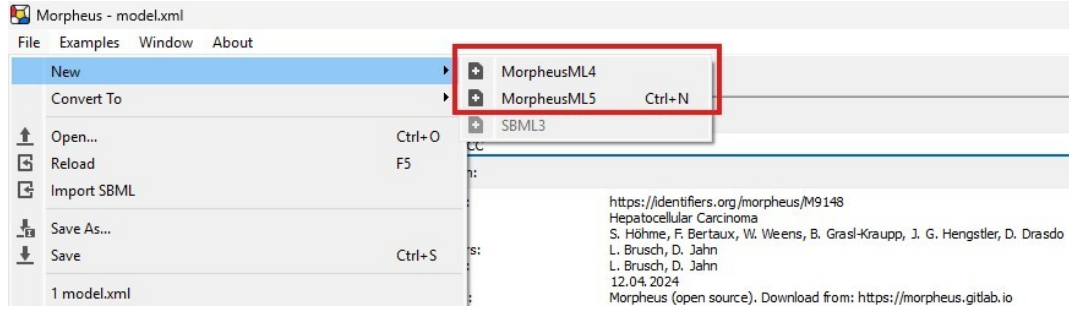


Abbildung 6. Ausschnitt der GUI von Morpheus Software Release 3.0.0-beta1 mit rot hervorgehobener Unterstützung der Sprachversionen MorpheusML4 und MorpheusML5.

Auf diesen Ergebnissen aufbauend wurden BayesFlow-Modelle auf synthetischen Trainingsdaten von Morpheus für Zellmigration trainiert und dabei eine respektable Recovery-Qualität erzielt (siehe **Abbildung 7**). Die Trainingsdaten wurden dazu ähnlich verrauscht und vor unterschiedlicher Länge (missing value problem) generiert, wie dies bei experimentellen Mikroskopiedaten der Fall ist.

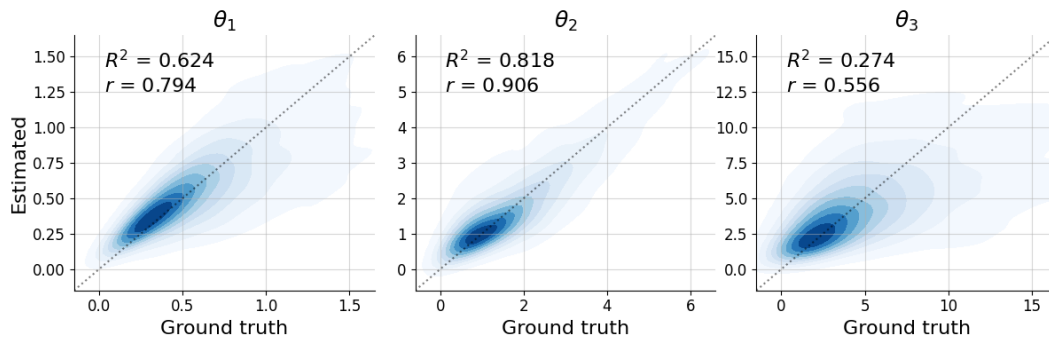


Abbildung 7. Vergleich von mittels trainiertem BayesFlow-Modell geschätzten Parameterwerten (y-Achse) zu Ground truth Werten (x-Achse) bei der Generierung der synthetischen Testdaten.

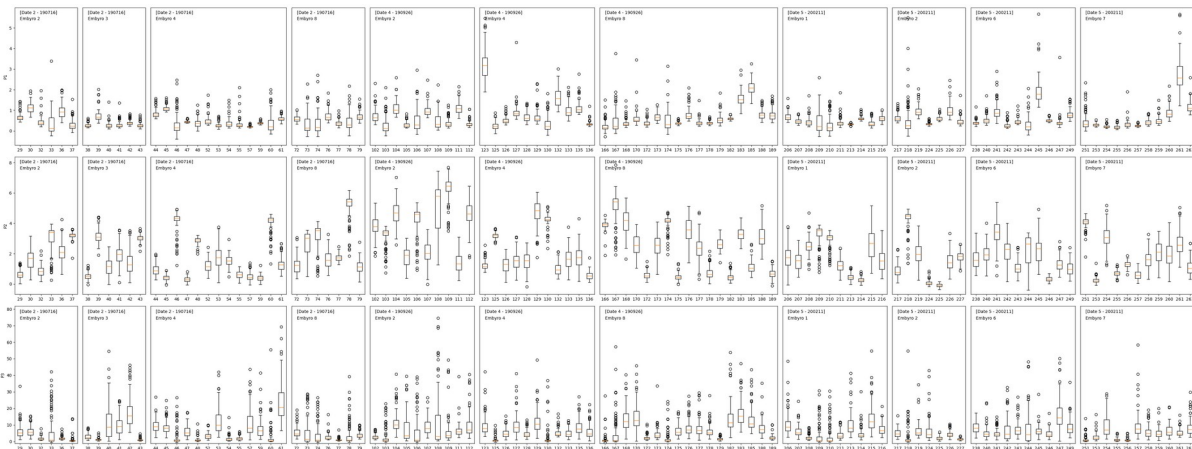


Abbildung 8. Analyse der drei Bewegungsparameter (3 Zeilen) von 100en Zellen (Nummern auf x-Achse) in 11 Zebrafisch-Embryonen (11 Spalten).

Das auf Zellmigrationsdaten trainierte BayesFlow-Modell wurden anschließend auf 2D-Trajektorien einzelner Zellen aus segmentierten experimentellen Mikroskopiefilmen angewendet. Dabei sind auch systematische Unterschiede zwischen verschiedenen Embryonen erkennbar (siehe **Abbildung 8**).

Weitere Möglichkeiten der Integration neuronaler Modelle mit Morpheus wurden anhand von Organoidkulturen untersucht und dabei Vorteile gegenüber reinen regelbasierten Morpheusmodellen gefunden (**Minartz et al. 2025**). Mit diesen Ergebnissen wurde auch Zwischenziel 3.2.3 erfolgreich abgeschlossen.

M3.3 Beschleunigung durch Abstraktion der räumlichen Zellrepräsentation

Aufbauend auf den vorangegangenen Ergebnissen wurde untersucht, wie Surrogatmodelle basierend auf trainierten neuronalen BayesFlow-Netzwerken zur Beschleunigung genutzt werden können. Gelungen ist dies für die Dynamik des Expressionszustandes von gekoppelten Zellen, wobei BayesFlow mit synthetischen Daten des Delta-Notch-Signalweges trainiert wurde (**Salehi und Hanna 2023, Abbildung 9**) und dies nun auf große Genregulationsmodelle übertragbar ist.

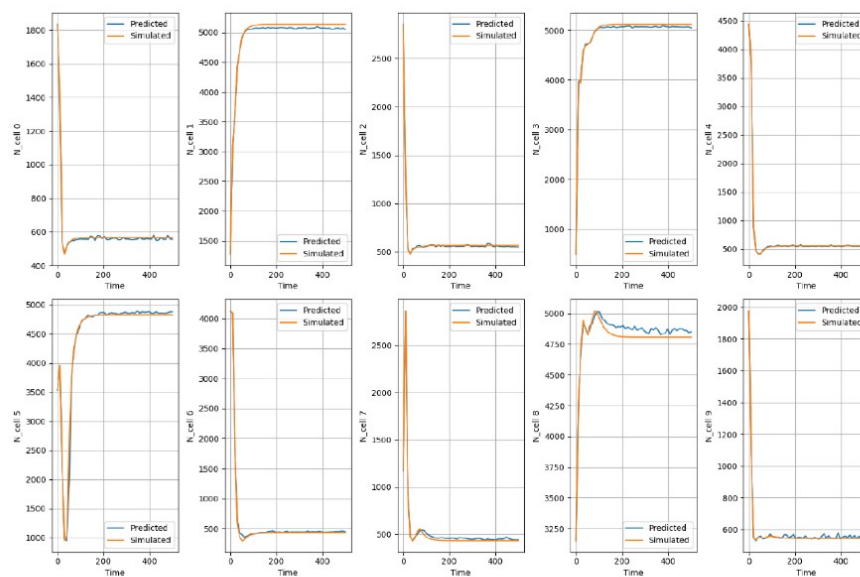


Abbildung 9. Vergleich der durch Bayesflow im Surrogatmodell vorhergesagten und mittels ODE in einem Modell des Delta-Notch-Signalweg berechneten Konzentration von Notch in 10 gekoppelten Zellen.

Einen entscheidenden technologischen Durchbruch stellt danach die entwickelte Methode „Deep Neural Cellular Potts Model“ bereit, welche auf einer der führenden Konferenzen für Maschinelles Lernen (International Conference on Machine Learning, ICML 2025) als Paper akzeptiert und präsentiert wurde. Ein wichtiger Vorzug der neuen Methode gegenüber bisherigen neuronalen Netzwerken ist die inhärente Garantie physikalisch und biologisch korrekter Eigenschaften dank der Abkapselung eines datengetriebenen neuronalen Netzwerks innerhalb eines mechanistischen Physik-basierten Formalismus (**Minartz et al. 2025**). Damit ist die gewünschte Beschleunigung komplexer Gewebemodelle ermöglicht worden.

Um die Interoperabilität verschiedener Gewebemodelle zu verbessern und damit eine Wahl des Komplexitätsgrades in bestehenden Gewebemodellen zu eröffnen, haben wir auf der HARMONY-Tagung (08.-11.04.2024 in London, UK, <https://seek.lisym.org/events/83>) und auf der COMBINE-Tagung (01.-05.09.2024 in Stuttgart, <https://seek.lisym.org/events/85>) sowie der Konferenz Systems Biology of Mammalian Cells (SBMC, 13.-15.05.2024 in Leipzig, <https://seek.lisym.org/events/88>) jeweils wissenschaftliche Sessions zur Interoperabilität verschiedener Modellformalisten organisiert und Lösungswege mit Experten verschiedener Zellmodellierungs-Frameworks erörtert. Damit wurde Zwischenziel 3.3 erfolgreich abgeschlossen.

1.4 AP4 Erprobung und Anwendung der entwickelten Methoden und Werkzeuge

Die entwickelten Methoden wurden durch Anwendung auf konkrete biomedizinische Problemstellungen mit experimentellen Daten erprobt und dabei sowohl die effiziente Nutzung von HPC-Hardware bestätigt als auch Erfahrungen für die weitere Methodenentwicklung gesammelt. In (**Müller et al. 2023**) wurde Morpheus auf Zellmigration im Zebrafish-Embryo angewandt, wobei experimentelle Daten über die Zellpositionen vorlagen, siehe **Abbildung 10(a)**. Speziell konnte die korrekte Zusammenarbeit von Morpheus mit dem PyMapper bei massiv parallelen Rechnungen verifiziert werden. In (**Alamoudi et al. 2023**) und (**Alamoudi et al. 2024**) wurden die neuen Methoden zur Parameterschätzung auf ein Krebsmodell und ein Lebermodell angewendet und dabei eine sehr hohe Genauigkeit der Parameterwerte im Vergleich zu früheren Studien erzielt. In (**Derks et al. 2023**) und (**Derks et al. 2025**) wurde die Regenerationsfähigkeit von Herzzellen unter mechanischer Stimulation analysiert und auch für diese Anwendung bewährten sich die entwickelten Methoden. In (**Akhtar et al. 2025**) wurde die Entwicklungsbiologie der Bauchspeicheldrüse im Modellorganismus Zebrafisch untersucht und mit den hier entwickelten Methoden wurden wichtige Parameter des Zellzyklus und der Apoptose von beta-Zellen bestimmt. Das

parametrisierte Morpheus-Modell wurde nach Standards annotiert in der Modelldatenbank BioModels publiziert (**Brusch et al. 2025**).

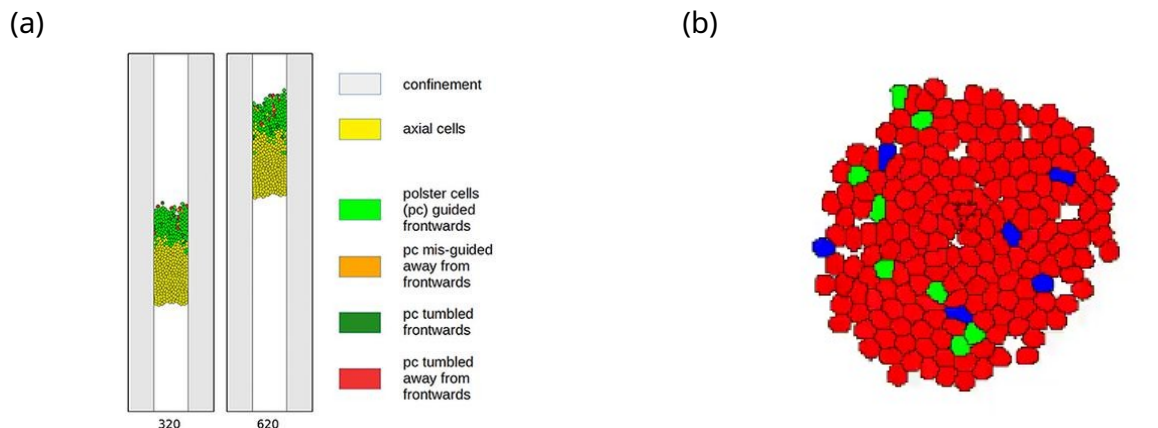


Abbildung 10. (a) Simulation der Zellmigration im Zebrafish-Embryo, wobei die Parametrisierung an experimentellen Mikroskopiedaten optimiert wurde (siehe auch Abbildung 8). Modell open-source auf <https://identifiers.org/morpheus/M0008>. (b) Simulation der Langerhansschen Insel mit beta-Zellen in verschiedenen Stadien während der Entwicklung der Bauchspeicheldrüse im Zebrafish-Embryo. Modell open-source auf <https://identifiers.org/morpheus/M2986>.

Die geplanten Zwischenergebnisse wurden damit erreicht und das Arbeitspaket erfolgreich abgeschlossen

1.5 AP5 Projektkoordination und Ergebnisverbreitung

TP D unterstützte den Aufbau und Betrieb der Projektwebseite <https://emune-dev.github.io>. Zur Unterstützung der Nutzung von in EMUNE entwickelten neuen Methoden durch die internationale Wissenschaftscommunity und für die Sammlung von Testergebnissen und Nutzerfeedback, haben wir die Ergebnisse auf wichtigen Konferenzen der Modellierercommunity mit Vorträgen, live Vorführungen, Diskussionen, Anwenderberatung und Postern präsentiert. Eine Liste der Aktivitäten und Events ist in Kapitel 6.3 enthalten. Damit sind die Zwischenziele/Meilensteine wie geplant erfüllt und das Arbeitspaket erfolgreich abgeschlossen worden.

2. Zahlenmäßiger Nachweis

Die geplanten Projektarbeiten konnten mit den beantragten Projektmitteln erfolgreich durchgeführt werden. Eine detaillierte Abrechnung erfolgt separat (Verwendungsnachweis).

3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die nutzerfreundliche Modellierung und performante Parameterschätzung in der systemmedizinischen Forschung sind fundamentale Aufgaben und Voraussetzungen für die weitere Forschung auf einem gesellschaftlich wichtigen Gebiet. Diese dringend

notwendigen Entwicklungen hätten ohne eine Projektförderung im beantragten und verausgabten Umfang nicht oder nur unzureichend geleistet werden können. Durch enge Kooperation mit anderen Computational Life Science Verbünden und der internationalen Community wurden von diesem vergleichsweise kleinen Verbund in kurzer Zeit nachhaltige und der Aufgabe angemessene Lösungen erarbeitet und publiziert (**Veröffentlichungen 6.1.(1)-6.1.(16)**).

4. Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit des Ergebnisses

Beim vorliegenden Projekt handelt es sich um Methodenforschung, von welcher innerhalb von 0-3 Jahren nach Projektabschluss weitere Forschungsvorhaben im Bereich der Systemmedizin und KI-Forschung stark profitieren werden. Die Ergebnisse sollen nach Projektabschluss noch in (I) weitere wissenschaftliche Publikationen einfließen und, wie bereits während der Projektlaufzeit erfolgt, weiter auf (II) wissenschaftlichen Tagungen und bei Schulungen präsentiert werden. Alle erarbeitete (III) Software und (IV) Dokumentationen wurden unter einer Open Source Lizenz veröffentlicht und sind damit besonders nachhaltig.

5. Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Die zentrale Thematik dieses Projektes – die Entwicklung neuartige KI-Methoden zur synergetischen mechanistisch/Daten-getriebenen Modellierung und Simulation von biologischen Prozessen mit Schwerpunkt auf Infektionsprozessen - ist international von großem Interesse; schon zum Zeitpunkt der Antragsstellung und auch über die Projektlaufzeit hinweg. Entsprechend wurde dies während der Projektlaufzeit in Perspektivenartikeln wiederholt als große Herausforderung beschrieben, blieb aber von anderer Seite ungelöst.

6. Veröffentlichungen der Ergebnisse

Wie geplant wurden neuartige KI-Methoden zur synergetischen mechanistisch/Daten-getriebenen Modellierung und Simulation von biologischen Prozessen, welche insbesondere Infektionskrankheiten zugrunde liegen, entwickelt und der Community als Open-Source-Software zur Verfügung gestellt, siehe Publikationsliste (9-16); bereits in 3 Papern publiziert: (1),(4),(5); in enger Kooperation mit nationalen und internationalen Arbeitsgruppen aus der Biologie und der Medizin auf wichtige offene Fragestellungen angewendet, siehe die hochrangigen Publikationen (2),(3),(6),(7) sowie in mehr als 20 Konferenzvorträgen und Tutorien vorgestellt und gelehrt.

6.1 Publikationen

- (1) **Minartz et al. 2025:** K. Minartz, T. d'Hondt, L. Hillmann, J. Starruß, L. Brusch, V. Menkovski. Deep Neural Cellular Potts Models. Proceedings of the 42 nd International Conference on Machine Learning, Vancouver, Canada. PMLR Vol. 267, 2025 (<https://icml.cc/virtual/2025/poster/46513>) and arXiv, 2502.02129, 2025 (<https://doi.org/10.48550/arXiv.2502.02129>)
- (2) **Akhtar et al. 2025:** M. N. Akhtar, A. Hnatiuk, L. Delgadillo-Silva, S. Geravandi, K. Sameith, S. Reinhardt, K. Bernhardt, S. P. Singh, K. Maedler, L. Brusch, N. Ninov. Developmental beta-cell death orchestrates the islet's inflammatory milieu by regulating immune system crosstalk. The EMBO Journal 44 (4), 1131 - 1153, 2025. <https://doi.org/10.1038/s44318-024-00332-w>
- (3) **Derks et al. 2025:** W. Derks, J. Rode, S. Collin, F. Rost, P. Heinke, A. Hariharan, L. Pickel, I. Simonova, E. Lázár, E. Graham, R. Jashari, M. Andrä, A. Jeppsson, M. Salehpour, K. Alkass, H. Druid, C. P. Kyriakopoulos, I. Taleb, T. S. Shankar, C. H. Selzman, H. Sadek, S. Jovinge, L. Brusch, J. Frisén, S. Drakos, O. Bergmann. A latent cardiomyocyte regeneration potential in human heart disease. Circulation 151 (3), 245-256, 2025. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067156>
- (4) **Alamoudi et al. 2024:** E. Alamoudi, F. Reck, N. Bundgaard, F. Graw, L. Brusch, J. Hasenauer, Y. Schälte. A Wall-time Minimizing Parallelization Strategy for Approximate Bayesian Computation. PLoS ONE 19 (2), e0294015, 2024. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294015>
- (5) **Alamoudi et al. 2023:** E. Alamoudi, Y. Schälte, R. Müller, J. Starruß, N. Bundgaard, F. Graw, L. Brusch, J. Hasenauer. FitMultiCell: Simulating and parameterizing computational models of multi-scale and multi-cellular processes. Bioinformatics 39 (11), btad674, 2023. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btad674>
- (6) **Müller et al. 2023:** R. Müller, A. Boutillon, D. Jahn, J. Starruß, N.B. David, L. Brusch. Collective cell migration due to guidance-by-followers is robust to multiple stimuli. Frontiers in Applied Mathematics and Statistics 9, 1163583, 2023. <https://doi.org/10.3389/fams.2023.1163583>
- (7) **Derks et al. 2023:** W. Derks, J. Rode, S. Collin, F. Rost, P. Heinke, A. Hariharan, L. Pickel, I. Simonova, E. Lázár, E. Graham, R. Jashari, M. Andrä, A. Jeppsson, M. Salehpour, K. Alkass, H. Druid, C. Kyriakopoulos, I. Taleb, T. S S Shankar, C. Selzman, H. A Sadek, S. Jovinge, L. Brusch, J. Frisen, S G Drakos, O. Bergmann. Unloading Reveals a Latent Cardiomyocyte Regeneration Potential in the Human Heart. Circulation 148, Suppl_1, A15177, 2023. https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.148.suppl_1.15177

- (8) **Salehi und Hanna 2023:** Hybrid mechanistic and neural network-based modeling of tissue morphogenesis. Project report, Technische Universität Dresden, 17.07.2023.

6.2 Open-source Veröffentlichung der entwickelten Forschungssoftware

- (9) **Brusch et al. 2025:** Akhtar2025 - Pancreatic beta-cell turnover, <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2503030004>
- (10) **Starruß et al. 2024:** J. Starruß et al., Morpheus 3.0.0-beta1 software release. <https://imc.zih.tu-dresden.de/morpheus/packages/dists/static/morpheus-3.0.0-beta1>
- (11) **Starruß et al. 2023a:** J. Starruß et al., Reproducible cell surface mechanics. <https://morpheus.gitlab.io/post/2023/06/12/cell-surface-mechanics/>
- (12) **Starruß et al. 2023b:** J. Starruß et al., Anisotropy of CPM shape boundary estimation. <https://morpheus.gitlab.io/post/2023/09/18/cell-surface-anisotropy/>
- (13) **Starruß et al. 2023c:** J. Starruß et al., Morpheus 2.3.5 software release. <https://morpheus.gitlab.io/download/2.3.5/>
- (14) **Starruß et al. 2022a:** J. Starruß et al., Exact parallel CPM solver in open-source software Morpheus. <https://morpheus.gitlab.io/download/2.3.latest/> (packages) and <https://gitlab.com/morpheus.lab/morpheus/-/releases/v2.3.3> (source code).
- (15) **Starruß et al. 2022b:** J. Starruß et al., Parallel CPM in Morpheus 2.3 Release Notes. <https://morpheus.gitlab.io/post/2023/01/09/morpheus-2.3-release-notes/#parallel-cpm>
- (16) **Starruß et al. 2022c:** J. Starruß et al., Prototyp der Python-Schnittstelle in Morpheus, Installationsanleitung. <https://morpheus.gitlab.io/model/m0006/#installation-instructions>

6.3 Nutzerschulungen und Präsentationen der Ergebnisse

Die Partner haben das Projekt mit live Vorführung, Diskussion, Anwenderberatung und/oder Vortrag/Poster auf folgenden (virtuellen) Konferenzen vorgestellt:

- Vortrag in e:Med Seminar der PG Modeling of Disease Processes, 6.4.2022
- Poster auf 7th Annual SysMod Meeting @ ISMB 2022
- Poster auf Workshop der e:Med PG Modeling of Disease Processes in Heidelberg, 16.5.2022
- Poster auf Konferenz Systems Biology of Mammalian Cells (SBMC) 16.5.-18.5.2022, German Cancer Research Center (DKFZ) wurde mit einem Poster-Award ausgezeichnet

- Vortrag "Modeling multi-cellular morphodynamic feedback loops during tissue morphogenesis", Lutz Brusch, Mini-Symposium „Investigating the dynamics of many – Mathematical modeling and parameter estimation for multi-cellular systems“ auf der European Conference on Mathematical and Theoretical Biology (ECMTB) am 29.9.2022 in Heidelberg.
- Co-Organisation des Mini-Symposium „Investigating the dynamics of many – Mathematical modeling and parameter estimation for multi-cellular systems“ auf der European Conference on Mathematical and Theoretical Biology (ECMTB) am 29.9.2022 in Heidelberg.
- Tutorial und Vorträge zu Morpheus und FitMultiCell auf dem Intl. Workshop 'Computational Modeling in Biology Network' (COMBINE) 6.10.2022-8.10.2022, Humboldt-Universität zu Berlin als Satellite zur Intl. Conf. on Systems Biology (ICSB), Berlin, 9.-13.10.2022
- Vortrag und Demo auf Workshop HARMONY, 24.-27.4.2023 in Seattle, USA
- Poster auf CompLS-Statusseminar, 25.-26.09.2023 in Marburg
- Vortrag und Demo auf Workshop COMBINE, 5.-8.10.2023 an der University of Connecticut in Farmington, CT, USA
- Poster und Demo auf e:Med Meeting on Systems Medicine, 10.-11.10.2023 in Berlin
- Organisation, Vorträge, Poster, Demos auf einwöchigem internationalen Workshop „Simulating tissue dynamics with cellular Potts models“, 18.-22.12.2023 am Lorentz-Center in Leiden (NL), siehe <https://www.lorentzcenter.nl/simulating-tissue-dynamics-with-cellular-potts-models.html>.
- Poster und Demo auf Symposium der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG), 26.03.2024 in Dresden
- Vortrag und Demo auf Workshop HARMONY, 08.-11.04.2024 in London, UK
- Vortrag auf EDITH-Meeting, 16.04.2024 in Athens, Greece
- Poster und Demo auf der internationalen Konferenz Systems Biology of Mammalian Cells (SBMC), 13.-15.05.2024 in Leipzig
- Poster und Demo auf Tagung Computational Models in Biology and Medicine, 06.-07.06.2024 in Dresden
- Vortrag und Demo auf Workshop COMBINE, 01.-05.09.2024 in Stuttgart
- Poster und Demo auf BMBF-Computational Life Science – Status Seminar, 09.-10.09.2024 in Bonn
- Vortrag auf der internationalen Konferenz Image-based Systems Biology (IbSB 2024), 26.-27.09.2024 in Jena

Zudem werden die im Projekt neu entwickelten Methoden inzwischen in Vorlesungen und Seminaren gelehrt und in laufenden und abgeschlossenen Master- und Projektarbeiten durch Studenten eingesetzt.