

# Schlussbericht

**Zuwendungsempfänger:** Freie Universität Berlin - Fachbereich Mathematik und Informatik

**Förderkennzeichen:** 03FO2032

**Vorhabenbezeichnung:** „ForMaT2: Information –based Medicine“

**Laufzeit des Vorhabens:** 2 Jahre (+ 5-monatige Verlängerung)

**Berichtszeitraum:** 01.01.2010 bis 31.05.2012

---

Freie Universität Berlin

Fachbereich Mathematik und Informatik

BioComputing Gruppe

Prof. Dr. Christof Schütte

Arnimallee 6

14195 Berlin

**Telefon:** +49 (0) 30 838-75367

**Telefax:** +49 (0) 30 838-75412

Mail: [schuette@mi.fu-berlin.de](mailto:schuette@mi.fu-berlin.de)

# Inhaltsverzeichnis

---

I.	Kurzdarstellung .....	1
1.	Aufgabenstellung und Voraussetzungen zur Vorhabendurchführung.....	1
2.	Planung und Ablauf des Vorhabens .....	3
3.	Darstellung des wissenschaftlichen und technischen Standes bei Projektbeginn .....	5
a)	Benutzte Konstruktionen, Verfahren und Schutzrechte .....	5
b)	Verwendete Literatur (Fachliteratur, Informations- und Dokumentationsdienste).....	7
4.	Zusammenarbeit mit anderen Stellen .....	9
II.	Eingehende Darstellung .....	10
1.	Zuwendungsverwendung .....	10
2.	Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit.....	11
3.	Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse.....	11
4.	Fortschritte Externer während der Vorhabendurchführung.....	13
5.	Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse.....	15

## I. Kurzdarstellung

### 1. Aufgabenstellung und Voraussetzungen zur Vorhabendurchführung

*Ausgangslage: Gigantische Datenmengen werden erfasst – und bleiben ungenutzt*

Fast täglich erschließt die Forschung neue Informationsquellen über den menschlichen Organismus und die in ihm ablaufenden Prozesse. Doch die explosionsartig wachsende Datenmenge stellt nicht nur eine Herausforderung für die Computerwissenschaften dar, sondern auch für die Medizin selbst: Die erhobenen Massendaten werden nur minimal genutzt; medizinisch entscheidend wichtige Zusammenhänge gehen im Datenmeer unter. Für die Medizin wird sich die Nutzung der versteckten Möglichkeiten zu einem starken Wachstumssektor entwickeln, in dem hohes wirtschaftliches Potential steckt. Viel genauere, patientenspezifische Diagnosen und Therapien werden in Zukunft möglich sein, für die auch eine hohe individuelle Zahlungsbereitschaft besteht.

Obwohl die potentiellen Möglichkeiten nicht grundsätzlich in Frage stehen, wurden auf diesem Gebiet in den vergangenen Jahren viele Erwartungen enttäuscht. So ist etwa die Euphorie um Biomarker, die auf Proteomanalysen basieren, deutlich abgeflaut, weil immer neue technische Schwierigkeiten in der Datenauswertung auftraten und sich viele als Durchbruch gefeierte Studien nicht reproduzieren ließen. Diese Probleme ergeben sich jedoch meist nicht aus einer prinzipiellen Unmöglichkeit, sondern aus Qualitätsmängeln bei der Datenerfassung und -auswertung.

Hier kann die Mathematik Entscheidendes leisten. Gemeinhin als eher praxisfern bekannt, sind ihre Ansätze besonders im Bereich der **Information-based Medicine** wegweisend. Als Teil des DFG-Research-Centers MATHEON, das „Mathematik für Schlüsseltechnologien“ entwickelt, und als Initiator des Master-Studiengangs „Bioinformatik“ an der FU Berlin steht die BioComputing Gruppe für anwendungsgetriebene, interdisziplinäre Forschung an der Schnittstelle zwischen Mathematik / Informatik und Medizin / Pharmakologie mit einem Fokus auf Modell- und Datenintegration.

*Unsere Lösung: Qualitätsgesicherte Erfassung und Auswertung von Daten*

Übergeordnete Zielsetzung der Prototypenentwicklung im Rahmen des ForMaT-Vorhabens war die patientenspezifische, qualitätsgesicherte Datenerfassung (Dateneingang), deren Analyse und eine domänenspezifische Reportgenerierung (Datenausgang) **für Mediziner, Pharmazeuten und in diesem Bereich tätige Unternehmen**. Der Einsatz dieser Technologien wurde auf folgenden Verwertungsfeldern entwickelt:

- Proteombasierte Fingerprints zur Krankheitsfrühdagnose
- Nicht-invasive Frühdagnose von Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Pharmakokinetische Modellierung in der Wirkstoffentwicklung

Alle drei Ansätze basieren auf einem gemeinsamen Fundament: Der **intelligenten Auswertung von Massendaten**. Die vorgestellten Verwertungsansätze sind die drei ersten Anwendungen der gemeinsamen Grundlage.

Die Konzeption des Innovationslabors beruhte zentral auf den im Folgenden kurz beschriebenen Elementen:

*Element 1: Zentrale Auswertungsplattform für alle Verwertungsansätze*

Das in den letzten Jahren in unserer Forschung entwickelte Erfolgsmodell zur **Qualitätssicherung der Datenauswertung** beruht auf der **konsequenten Datenintegration**, die sich im Rahmen einer Qualitätsprüfung sowohl auf Daten aus verschiedenen Quellen (z.B. Genom und Proteom), als auch

auf die Integration von großen Patientenpopulationen bezieht. Das Kernstück des Innolabs bestand daher in der zentralen Auswertungsplattform. Sie stellte eine den drei Verwertungsgebieten gemeinsame Pipeline von Datenauswertungs-Algorithmen zur Verfügung, in der – anwendungsabhängig – geeignete Methoden für alle Verfahrensschritte von der Dateneinlese über die Auswertung bis zur Reporterstellung hintereinandergeschaltet und zu automatischen Abläufen verknüpft werden konnten. Einlese und Reporterstellung erfolgten also stark anwendungsbezogen, die Auswertungsverfahren im Inneren der Pipeline waren jedoch für alle drei Verwertungsgebiete gleich.

#### *Element 2: Qualitätssicherung bereits in der Datenerfassung*

In Anbetracht der eingangs beschriebenen Probleme wurde das Angebot des Innovationslabors nicht nur auf eine kompetente Datenauswertung beschränkt, sondern enthielt bereits die **Qualitätssicherung der Datenerfassung** von Anfang an und in jedem Schritt als gleichwertiges Element. Die gleichrangige Kombination dieser beiden Zielaspekte wurde uns nicht nur von allen befragten Experten als essentiell benannt, sondern macht auch in aktuellen Projekten der BioComputing Gruppe den Erfolg aus. Dies hat entscheidende Auswirkungen auf die Verwertungsstrategien innerhalb des Innovationslabors: Die notwendige Maßnahme zur Qualitätssicherung der Datenerfassung ist ihre **Standardisierung** (Befolgung eines Protokolls, Geräteeichung). Das Einhalten des Standards konnte nur durch eine Zertifizierung der Partner garantiert werden.

#### *Element 3: Automatisch steigende Auswertungsqualität*

Die Auswertungsqualität hängt entscheidend von unseren Verfahren zur Datenintegration ab und steigt mit der **Menge der Qualitätsdaten**. Deshalb wurde zunächst zur Kalibrierung und Validierung der Auswertungsmechanismen der notwendige Mindestumfang an Daten bereitgestellt, der für eine qualitativ hochwertige Auswertung erforderlich ist. Anschließend wurde die Datenmenge dann gemeinsam mit den Verwertungspartnern konsequent erhöht. Dieses Vorgehen bewirkte, dass sich die Qualität unserer Dienstleistung so zwangsläufig stetig verbesserte.

#### *Element 4: Interdisziplinarität und Netzwerk*

Um die vielfältigen Aufgaben zu meistern, wurde unsere mathematisch-informatische Kernkompetenz durch ein **interdisziplinäres Team** aus experimentell arbeitenden Wissenschaftlern der Biowissenschaften und Medizin und ein **starkes Kooperationsnetzwerk** aus medizinischen und pharmazeutischen Partnern ergänzt.

#### *Vorgehensweise und Ziele: Marktorientierte Forschung in allen drei Ansätzen*

Die drei genannten Verwertungsgebiete resultierten aus einer breit angelegten Analyse des Marktes im Rahmen der ersten ForMaT-Phase. Sie wurden ausgewählt, weil sie folgende Aspekte kombinierten: (a) Kombination von Datenintegration und Standardisierung der Datenerfassung, (b) Erfordernisse von interdisziplinärer Forschung zeitnah erfüllbar, (c) mittelfristige Umsetzung der wissenschaftlichen Ansätze in die wirtschaftliche Praxis möglich, (d) Konkurrenzsituation und technische/fachliche Anforderungen sprechen nicht gegen Markteintritt und (e) hohe Erfolgsaussichten aufgrund von großem Marktpotential.

Zielsetzungen der Verwertungsansätze im Rahmen der ForMaT-Förderung waren:

Im Verwertungsgebiet „**Proteom-basierte Fingerprints**“ verfügten wir bereits über sehr umfangreiche Vorarbeiten in einem oft kritisch betrachteten und recht offenen Marktsegment. Zusammen mit klinischen Partnern haben wir Standards der Blutabnahme und -bearbeitung entwickelt, die den problematischen Einfluss der Proteaseaktivität auf die Diagnose minimieren. Zusätzlich existierte bereits mit Projektbeginn eine rudimentäre Version einer Datenverarbeitungspipeline mit einem breiten Repertoire an mathematischen Methoden zur Fingerprint-Erkennung und Techniken zur multidimensionalen Massendatenverarbeitung von Tausenden von Massenspektren. Forschungsziel: Weiterentwicklung

der bisherigen Pipeline bis zum professionellen Einsatz bei der Analyse von standardisierten Blutproben in der klinischen Diagnostik; dabei vor allem verbessertes Verständnis des Einflusses von Geräteparametern, verlässliche Signifikanzanalyse von Fingerprints und Entwicklung weiterer Biomarker.

Zielsetzung auf dem Verwertungsgebiet „**Nicht-invasive Frühdiagnose von Herz-Kreislaufkrankungen**“ war die Entwicklung eines medizintechnischen Geräts für Check-up-Untersuchungen, das zur Früherkennung von Strombahnhindernissen eingesetzt und direkt an medizinische Einrichtungen vertrieben werden kann. Forschungsziel: Die Verbesserung eines bereits vorhandenen Verfahrens, das die physiologischen Eigenschaften des menschlichen Herz-Kreislaufsystems beschreibt. Es sollte Rückschlüsse von den mittels Drucksensoren gemessenen Beobachtungszeitreihen auf die genaue Lage und Ausprägung von Strombahnhindernissen erlauben.

In dem Verwertungsfeld „**Pharmakokinetischen Modellierung**“ sollten unsere Forschungserfahrungen erweitert werden, um eine umfangreiche Modell- und Datenintegrationsbibliothek zu erstellen. Ziel war die Erstellung eines Softwareprodukts, das an die forschenden Pharmaunternehmen auslizenzieren und/oder für entsprechende Beratungsleistungen verwendet werden soll. Forschungsziel: Weiterentwicklung der bisherigen *in silico* Werkzeuge, um die Wirkungen von pharmazeutischen Substanzen im menschlichen Organismus abzubilden und dabei möglichst spezifisch auf die physiologischen Eigenschaften unterschiedlicher Patientengruppen eingehen zu können. Diese zu Beginn des ForMaT-Projektes definierte Zielsetzung wurde im Laufe des Projektfortschritts nachträglich auf die Anwendung der Wirkstoffentwicklung in der präklinischen und den ersten klinischen Phasen fokussiert.

Die ausgewählten Forschungsansätze sollten in der zweiten Phase von ForMaT mit Ausrichtung auf spezifische Markt- und Kundenanforderungen innerhalb des Innovationslabors (InnoLab) „Math for Diagnostics“ weiterentwickelt werden. Dies sollte durch die gemeinsame Umsetzung konkreter Verwertungskonzepte durch Forscherteams (Angiologie, Proteomik, Pharmakokinetik) und eine kaufmännische Projektunterstützung erfolgen. Erklärtes Ziel jedes der Konzepte war es, marktorientiert zu forschen und so die verfügbaren wissenschaftlichen Methoden in der Praxis einsetzbar zu machen. Als Ergebnis sollten, neben dem Ausbau des technischen Standes, am Zielmarkt orientierte Geschäftsmodelle entwickelt werden.

Basierend auf den beschriebenen Vorarbeiten und der Aufgabenstellung wurden das vorläufige Verwertungskonzept sowie eine Strategiefestlegung erstellt. Eine Budgetplanung auf Basis eingeholter Kostenvoranschläge, sowie erste Ablauf- und Meilensteinplanungen konnten erarbeitet werden.

## 2. Planung und Ablauf des Vorhabens

Die Planung der Arbeiten des InnoLabs wurde zunächst für jedes Verwertungsfeld separat aufgestellt, um schließlich mit einander verzahnt und bzgl. der Weiterentwicklung und Nutzung der geteilten Analyseplattform optimiert zu werden. Die Tätigkeiten der kaufmännischen Projektassistenz fanden in enger Abstimmung mit den jeweiligen Projektteams statt und waren stets an den inhaltlichen Fortschritt gekoppelt. In gruppenübergreifenden Status-Meetings wurden Fortschritte und Ergebnisse präsentiert und diskutiert, die weitere Umsetzung geplant und eventuelle Anpassungen vorgenommen.

Die Zielsetzung der Planung der Projektarbeiten des Verwertungsfeldes Proteomics bestand aus folgenden grundlegenden Modulen: (1) Indikationswahl, (2) Identifikation von proteinbasierten Diskriminierungsmerkmalen und (3) der Weiterentwicklung und der Professionalisierung der Algorithmik. Zur Bearbeitung des ersten Meilensteins wurde zunächst ein Kriterienkatalog zur Ermittlung des medizinischen Bedarfs und gleichzeitiger Erfüllung ökonomischer Gesichtspunkte entworfen. Basierend auf entsprechender Marktforschung wurde Lungenkrebs als zu untersuchende Erkrankung identifiziert. In Zusammenarbeit mit einem klinischen Partnerunternehmen und einem Labor konnten spezifizierte Proben verarbeitet und analysiert werden. Für die Validierung der Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden sog. Standardprotokolle in Form von Arbeits- und Verfahrensanweisungen sowohl für das

klinische, als auch das Laborumfeld entworfen und in jeweiliger Abstimmung implementiert. Das Vorliegen praxisgeprüfter Standardprotokolle stellt einen wesentlichen Bestandteil der anvisierten Workflows im Rahmen des Geschäftsmodells dar. Ein sog. Fingerprint, der zur Unterscheidung krankheitstypischer Merkmale und damit einer frühen Diagnostik herangezogen werden kann, wurde gefunden und etabliert. Parallel wurde der Ausbau, die Validierung und Dokumentation der Auswertungssoftware vorangetrieben, so dass mit Abschluss des Projektes eine nach Industriestandards entwickelte Software vorliegt.

Die Arbeitsplanung des Verwertungsfeldes Angiologie strebte die Erreichung der folgenden Zielsetzungen an: (1) Entwicklung eines Kreislaufmodells (2) Aufbau der Mehrkanal-Messhardware (3) Entwicklung der Analysesoftware und (4) die Festlegung des initial zu untersuchenden kardio-vaskulären Indikationsfelds. Zur Erstellung des Kreislaufmodells wurden zunächst die zugrundezulegenden physiologischen Parameter ermittelt und festgelegt. In Zusammenarbeit mit externen Entwicklungspartnern wurde ein entsprechendes Modell zur Simulation von Herz-Kreislaufdynamiken und pathologischen Zuständen entwickelt. Parallel hierzu wurden Aufbau und Anforderungen an die Messhardware festgesetzt und in Zusammenarbeit mit einem Partnerunternehmen umgesetzt. Durch den sukzessiven Input von Daten aus Teststellungen am Kreislaufmodell und anhand der Hardware konnte die Analysesoftware angelern und optimiert werden. In Gesprächen mit Klinikern und anhand von Marktforschung wurde eine Auswahl von pathologischen Herz-Kreislaufzuständen zur initialen Erschließung durch das vorgestellte Verfahren festgelegt. Eine Erhebung von Datensätzen an Probanden wurde durchgeführt, was wertvollen Input zum Praxiseinsatz der Datenerhebung und weitere Datensätze zur Kalibrierung der Software lieferte.

Der Arbeitsplan des Verwertungsfelds Pharmakokinetik sah (1) die Weiterentwicklung des vorliegenden Modellierungstools auf die geplante Anwendung der Wirkstoffsimulation, (2) die Anpassung der Benutzeroberfläche sowie die Implementierung validierter Organismusmodelle und (3) den Auf- und Ausbau einer online-Community vor. Während der Bearbeitung der Arbeitspakete, wurde der angestrebte Praxiseinsatz kontinuierlich hinterfragt und angepasst. Durch fachlichen Austausch mit potentiellen Kunden und Branchenkennern des Pharma-Sektors stellte sich heraus, dass der Hauptanwendungsbereich des Verwertungsgebietes auf die vorklinische sowie die ersten klinischen Phasen der Wirkstoffentwicklung zusätzlich fokussiert werden sollte. Diese Neuausrichtung wurde zunächst parallel zu dem initial definierten Ansatz verfolgt, rückte jedoch im Laufe weiterer Anwendungsrecherchen in den Mittelpunkt der Entwicklungsarbeiten. Dementsprechend wurden die entwickelte Methodik und die zugehörigen Verfahren auf das neue Verwertungsgebiet angepasst.

Die Arbeitsplanung der kaufmännischen Projektassistenz sah neben der (1) Einarbeitung des wissenschaftlichen Projektpersonals in die wirtschaftlichen Aspekte der Projektziele vor allem (2) die Durchführung von Marktrecherchen und (3) die Entwicklung von Geschäftsmodellvarianten auf jedem der drei Verwertungsfelder vor. Für die Etablierung eines gewissen Gründergeistes wurden in den wöchentlich stattfindenden Gruppenworkshops Aspekte rund um Entrepreneurship präsentiert und Handlungsimplicationen gemeinsam abgestimmt. Marktaspekte, wie potentiell konkurrierende Unternehmen und Branchendynamiken wurden in Wirtschaftsdatenbanken recherchiert. Eine wichtige Quelle der Anwenderperspektive und für Feedback bzgl. der Geschäftsmodellplanung waren Experteninterviews, die auch in organisierten Workshops stattfanden. Geschäftsmodellplanungen, anvisierte Produkteigenschaften und der geplante Markteintritt wurden zu großen Teilen bereits in Businessplänen abgebildet. Mit Ablauf der ForMaT Förderung liegen verschiedene Verwertungsszenarien je Feld des Innovationslabors vor.

In allen Fällen konnten die bis zum vorgesehenen Projektende anvisierten Meilensteinen durch die Laufzeitverlängerung von fünf Monaten mit den jeweiligen Projektmitarbeitern und studentischen Hilfskräften zum größten Teil erfolgreich erreicht werden.

### 3. Darstellung des wissenschaftlichen und technischen Standes bei Projektbeginn

#### a) Benutzte Konstruktionen, Verfahren und Schutzrechte

Alle verfolgten Verwertungsansätze greifen auf die zentrale algorithmische Auswertungsplattform zu. Diese beruht auf dem jahrelang entwickelten Know-how der BioComputing Gruppe bzgl. Reduktion von komplexen Datensätzen und Modellen auf essentielle Strukturen/Muster und der darauf beruhenden intelligenten Auswertung von Massendaten. Sie stellte das wesentliche innovative Element des gesamten Projekts dar. Hier wurden hauptsächlich Verfahren der Bayes'schen Statistik in Verbindung mit Dimensionsreduktion im Verbund mit geeigneten Mustererkennungs-, Zeitreihenanalyse-Methoden und Cluster-Verfahren implementiert. Für die abschließende Interpretation der Ergebnisse wurde das Wissen der beteiligten interdisziplinären Partner eingebunden und entsprechend der Verwertungsfelder domänenspezifisch ausgewertet. Die Algorithmen wurden an neuste Spezialhardware (IBMs Cell/BE Prozessor oder moderne GPUs) und an GRID-Umgebungen angepasst.

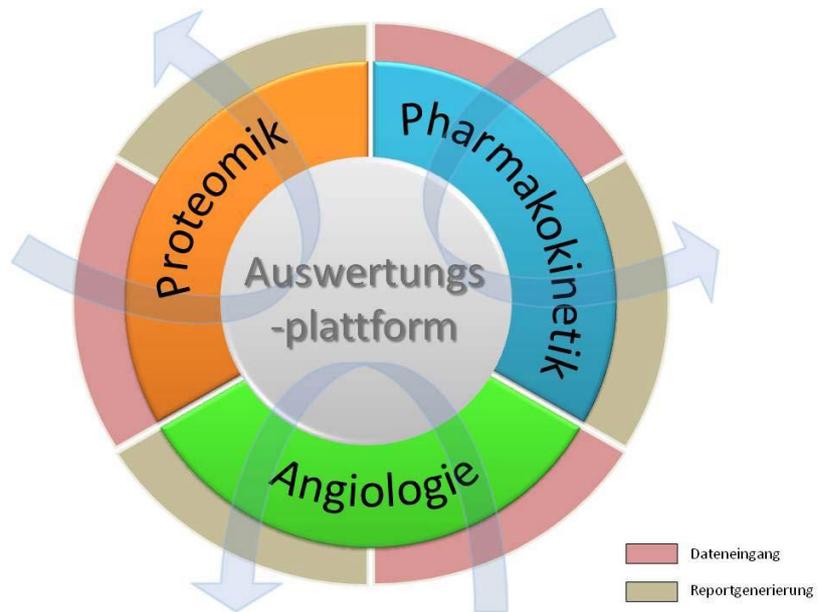


Abbildung 1: Aufbau der Datenanalyse

Die in die Auswertungspipeline analysierten Daten mussten zur Sicherstellung ausreichender Auswertungsqualität umfangreiche Qualitätssicherungsschritte durchlaufen. Diese wurden in den Verwertungsgebieten durch Erarbeitung sogenannter standard-operating-procedures (SOPs) definiert, die einen wesentlichen Teil der Projektergebnisse darstellen.

#### **Verwertungsgebiet Proteomik**

Im Verwertungsgebiet „Proteom-basierte Fingerprints“ verfügten wir über sehr umfangreiche Vorarbeiten in einem oft kritisch betrachteten und recht offenen Marktsegment. Zusammen mit klinischen Partnern wurden bereits vor Projektbeginn auf wissenschaftlicher Ebene Standards der Blutabnahme und -bearbeitung entwickelt, die den problematischen Einfluss der Proteaseaktivität auf die Diagnose minimieren. Zusätzlich existierte mit Projektbeginn bereits eine rudimentäre Version einer Datenverarbeitungs-Pipeline mit einem breiten Repertoire an mathematischen Methoden zur Fingerprint-Erkennung und Techniken zur multidimensionalen Massendatenverarbeitung von Tausenden von Massenspektren.

Für die Suche nach Fingerprints im Blut sind grundsätzlich folgende Untersuchungsschritte notwendig: (1) Blutabnahme und Probenaufbereitung, (2) Erzeugung des Massenspektrums, (3) hochsensitive Analyse der gewonnenen Daten. Der Stand der Wissenschaft mit Projektbeginn war folgender:

1. Probenhandling: Natürliche Proteaseaktivitäten bauen die zur Diagnostik benötigten Proteine bei Zimmertemperatur innerhalb weniger Minuten ab. Dieser Prozess galt in Expertenkreisen der kli-

nischen Proteomik als große zu überwindende Barriere vor einem klinischen Einsatz. In akademischen Studien eines klinischen Kooperationspartners konnte allerdings bereits nachgewiesen werden, dass erhobene Blutproben über bestimmte Ablaufprotokolle stabilisiert werden konnten. Auf diesen Erkenntnissen bauten die entsprechenden Projektarbeiten auf.

2. Reproduzierbarkeit im Gebrauch der MS-Hardware: Kleine Änderungen an den Maschinenparametern/-konfigurationen rufen große Änderungen in den erzeugten Spektren hervor, die eine Vergleichbarkeit verschiedener Spektren erschweren. Durch Fixierung jeglicher Umgebungsparameter lassen sich Bedingungen zur Generierung konstanter Messungen schaffen. Zur Evaluierung eines anwendbaren Protokolls wurden zahlreiche Veröffentlichungen bzgl. der Konfiguration der massenspektrometrischen Messgeräte herangezogen, auf die zurückgegriffen werden konnte.
3. Datenanalyse und Mustererkennung: Die Messung mit dem Massenspektrometer liefert sehr komplexe, multidimensionale Daten. Die reine Datenmenge ist hierbei sehr hoch (mehrere Gigabyte pro Messung). Um in den Daten der Massenspektren Fingerprints spezifischer Ausprägungen zu finden, muss die Software Muster und Schemata unter Berücksichtigung kleinster Ausschläge (Peaks) finden. Hier wurde auf wissenschaftliche Vorarbeiten, die der Lehrstuhl erarbeitet hat, zurückgegriffen.

### **Verwertungsgebiet Angiologie**

Das Vorwissen der Angiologie-Gruppe beruhte zu Projektbeginn auf den Ergebnissen/Erkenntnissen der Lehrstuhlforschung. Die technischen Entwicklungsziele dieses Verwertungsgebiet setzten sich aus folgenden Modulen zusammen: (1) Entwicklung der peripheren Mehrkanal-Blutdruckmessung, (2) Entwicklung des Computermodells zur Simulation des Herz-Kreislaufsystems und (3) Identifikation von charakteristischen Fingerprints. Auf diesen Teilgebieten war der Stand der Wissenschaft zu Projektbeginn wie folgt:

1. Mehrkanal-Blutdruckmessung: Um diagnostische Aussagen treffen zu können, ist die Erhebung spezifischer Vitaldaten notwendig. Eine entsprechende Mess-Hardware, die diverse Verfahren kombinieren sollte, war zu Projektbeginn nicht erhältlich. Deshalb wurde die Angiologie-Gruppe so zusammengestellt, dass sie entsprechendes Vorwissen zur Entwicklung von Drucksensoren und Messtechnik zur Erfassung peripherer Blutdruckverläufe in das Projekt einbrachte.
2. Entwicklung eines Computermodells: Die Entwicklung eines Simulators beruhend auf einem Herz-Kreislaufmodell muss physikalische, medizinische und informatorische Aspekte einbeziehen. Die Auswirkungen kardiovaskulärer Störstellen auf bestimmte Druck- und Flusseigenschaften waren Gegenstand einer Dissertation, in der ein detailliertes biophysikalisches Modell zur Simulation des Herz-Kreislaufsystems entwickelt wurde. Dies geschah unter Verwendung einschlägiger wissenschaftlicher Erkenntnisse der Strömungsmechanik und Grundlagen der medizinischen Physiologie- und Anatomielehren.
3. Datenanalyse: Auch im Bereich Angiologie liefert die Messdatenerhebung hochkomplexe Datensätze. Für die Entwicklung der domänenspezifischen Analysesoftware wurde auf die Ergebnisse der Lehrstuhl-Forschung zur statistischen Klassifikation von Signalen zurückgegriffen. Die Kopplung dieser Software mit der Steuerungssoftware der Mess-Hardware war im Vorfeld nie versucht worden.

### **Verwertungsgebiet Pharmakokinetik**

Das Gebiet Pharmakokinetik erlebte in den letzten Jahren einen starken Aufschwung. Ein pharmakokinetisches in silico Modell ist außerordentlich komplex und daher Gegenstand aktueller Forschung. Drei Dimensionen mußten gleichzeitig berücksichtigt werden: (1) Topologie und Transfer, also die Vernetzung sowie die Transportvorgänge und -umfänge zwischen Organen und dort ablaufende Prozesse; (2) Wirkstoff-spezifische Prozesse, also die physiologischen und metabolischen Prozesse, die

sich organ- und wirkstoffspezifisch und in ihren kinetischen Parametern unterscheiden sowie (3) Patienten-spezifische Prozesse, die das die entsprechenden patientenabhängigen Parameter des Modells an die betrachtete Patientengruppe anpassen. Hier waren der Stand der Wissenschaft und insbesondere der Stand der Umsetzung in Simulationssoftware mit Projektbeginn wie folgt:

1. Organmodelle: In Vorarbeiten der BioComputing Gruppe und ihrer Kooperationspartner wurde bereits ein erster Entwurf eines orthogonal-strukturierten Systems entwickelt. Damit war es bereits möglich, unterschiedliche vormodellierte Prozesse ohne jegliche Kenntnis der dahinter liegenden Differentialgleichungssysteme in einer Umgebung zu integrieren und neue Gesamtkörpermodelle zu erstellen.
2. Wirkstoffparameter: Für die wirkstoffspezifische Abbildung des pharmakologischen Ansprechverhaltens konnten wir auf bereits publizierte präklinische Datensätze zurückgreifen.
3. Patientenparameter: Die klinische Pharmakokinetik analysiert die interindividuelle Unterschiede (patientenspezifische Variationen) pharmakologischer Parameter anhand von vereinfachten deskriptiven Modellen. Entsprechend konnte auf veröffentlichte Parametersätze zurückgegriffen werden.

#### **b) Verwendete Literatur (Fachliteratur, Informations- und Dokumentationsdienste)**

Die im Rahmen des ForMaT-Vorhabens verwendete Literatur lässt sich in folgende Kategorien einteilen:

- Wissenschaftliche Methoden: Um die Analysealgorithmen auf die geplanten Funktionalitäten der jeweiligen Prototypen anzupassen, war die Integration von Methoden bspw. der kardiovaskulären Mathematik, der Bayes'schen Datenanalyse oder Pharmakometrik auf die jeweils domänenspezifische Fragestellung notwendig. Das geschah unter Hinzuziehung entsprechender Literatur.
- Programmierung: Zielsetzung bei der Umsetzung der Softwareentwicklung war die Einhaltung jeglicher Anforderungen an Entwicklungsstandards und Dokumentation. Entsprechende Literatur über den Einsatz spezieller Entwicklungsumgebungen und die Dokumentation von Implementierungsarbeiten wurde konsultiert.
- Medizinische Literatur in erheblichem Umfang wurde benutzt, um genaue Kenntnis von Krankheitsbildern und Zusammenhängen auf zu untersuchende Modelle und entsprechende Parameter zu erlangen.
- Gründungsrelevante Literatur umfasste die wesentlichen Vorgehensweisen der Zulassung und Markteinführung innovativer Medizinprodukte, regulative Aspekte sowie Tabellen und Templates zur Kosten- und Umsatzkalkulation. Diese waren von grundlegender Bedeutung bei der Definition von Geschäftsmodellvarianten.
- Ein Zugang zu einem Marktstudien dienst wurde genutzt, um Markteigenschaften, wie Umsatzentwicklungen und antizipierte Dynamiken abzufragen. Dies spielte vor allem bei der Geschäftsmodelldefinition eine wichtige Rolle.

Neben der hier genannten Literatur wurde noch eine lange Liste von Fachliteratur aus dem Bereich der Mathematik genutzt, auf deren Benennung hier wegen des indirekten Charakters ihrer Bedeutung für das Projekt verzichtet wird. Die folgende Liste ist nur eine beispielhafte Überblickszusammenstellung:

Autor	Titel (Erscheinungsjahr)
D. Berkery	Raising Venture Capital for the Serious Entrepreneur (2007)
J. Bloch	Effective Java (2008)
D. Calvetti, E. Somersalo	Introduction To Bayesian Scientific Computing (2007)
S. Edlich et al.	NoSQL (2010)
H. Engl et al.	Regularization of Inverse Problems (2000)
E. Ette, P. Williams	Pharmacometrics (2007)
L. Formaggia et al.	Cardiovascular Mathematics (2009)
E. Gamma et al.	Design Patterns: Elements Of Reusable Object-Oriented Software (1994)
A. Gelman et al.	Bayesian Data Analysis, Second Edition (2003)
B. Goetz et al.	Java Concurrency In Practice (2006)
A. Grama et al.	Introduction to Parallel Computing (2003)
E. Hatcher, O. Gospodnetic	Lucene In Action (2004)
M. Hayat	Methods of Cancer Diagnosis, Therapy and Prognosis (2010)
M. Herlihy, N. Shavit	The Art Of Multiprocessor Programming (2008)
V. Isakov	Inverse Problems for Partial Differential Equations (2005)
J. Jamae, P. Johnson	JBoss In Action: Configuring The JBoss Application Server (2009)
J. Kaipo, E. Somersalo	Statistical and Computational Inverse Problems (2005)
E. Klipp et al.	Systems Biology In Practice (2005)
N. Korovkin et al.	Inverse Problems in Electric Circuits and Electromagnetics (2006)
H. Kristoff	Cancer Biomarkers (2011)
M. Lavrentiev et al.	Multidimensional Inverse Problems for Differential Equations (1970)
G. Mak	Pro SpringSource Dm Server (2009)
T. Mattson, B. Sanders, B. Mas	Patterns For Parallel Programming (2004)
B. Oestereich, S. Bremer	Analyse u. Design mit UML 2.3: Objektorient. Softwareentwicklung (2009)
Y. Osipov, A. Kryazhinskii	Inverse Problems For Ordinary Differential Equations (1994)
R. Pichler	Scrum - Agiles Projektmanagement Erfolgreich Einsetzen (2007)
E. Plugge et al.	The Definitive Guide To MongoDB (2010)
G. Popp	Konfigurationsmanagement mit Subversion, Ant und Maven (2007)
W. Pschyrembel	Pschyrembel – Klinisches Wörterbuch (2010)
G. Rocher et al.	Grails 1.2: Das produktive Web-Framework für die Java-Plattform (2010)
M. Rowland, T. Tozer	Clinical Pharmacokinetics And Pharmacodynamics (2010)
R. Ryzewski	Real World Drug Discovery (2008)
J. Schwarz	Leitfaden: Klinische Prüfungen v. Arzneimittel u. Medizinprodukten (2011)
A. Tarantola	Inverse problem theory a. methods f. model parameter estimation (2004)
S. Tilkov	REST Und http (2009)
T. Tuma, A. Bürmen	Circuit Simulation with SPICE OPUS (2009)
U. Vigerschow et al.	Soft Skills Für IT-Führungskräfte Und Projektleiter (2009)
C. von Dewitz	Klinische Bewertung v. Medizinprodukten nach dem MPG (2011)
C. Walls	Spring In Action (2011)

F. Westphal	Testgetriebene Entwicklung mit JUnit & FIT (2005)
T. White	Hadoop: The Definitive Guide (2009)
<b>Sonstige Quellen</b>	
DIN EN 60601	Deutsche Norm für medizinische elektrische Geräte
DIN 13612, DIN 13485	13612: Leistungsbewertung von IVD, 13485: Medizinprodukte QMS
3R	Gründungsrelevante Medizinproduktliteratur (CD)
Informationsdienste	Frost&Sullivan; Mascott Datenbank

**Tabelle 1: Überblickszusammenstellung Literatur**

## 4. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Innerhalb des Innovationslabors wird mit verschiedenen Unternehmen und Institutionen zu beispielsweise Beratungszwecken oder zum Informationsaustausch zusammengearbeitet. Im Folgenden wird die Zusammenarbeit in Bezug aller drei Verwertungsgebiete sowie eines jeden Einzelnen tabellarisch dargestellt.

### Alle drei Verwertungsgebiete:

Unternehmen/Institution	Unterstützungsleistung
3R Lifesciences GmbH	Beratung, Coaching
Maikowski & Ninnemann: European Patent- and Trademark Attorneys	Patentrecht
Dr. Dirk Danz, GF Gesellschaft für Patentverwertung, Berlin	Schutzrechte, Lizenzen, Marktrecherche
Technologie Coaching Center	Seminare, Workshops
Prof. Jacobsen Steuerberatungsgesellschaft mbH	Beratung, kaufmännisches Coaching
Technologietransfer & profund Gründungsförderung der FUB	Beratung Drittmittelförderprogramme
Technologietransferstelle Charité - Universitätsmedizin Berlin	Technologietransfer, Patent-strategie, Zulassungsexperten CE und Medizintechnik
Stiftung Charité	Finanzierung von Stellen, Beteiligungsfonds, Seminare, Workshops, Beteiligungsfonds

**Tabelle 2: Partnereinrichtungen**

### Verwertungsgebiet Proteomik:

Unternehmen/Institution	Unterstützungsleistung
Panatecs GmbH	MS-Messung
Helios-Klinikum Emil von Behring/Lungenklinik Heckeshorn	Beratung bei medizinischen Fragestellungen
Bruker Daltonics GmbH	Unterstützung Massenspektrometrie-Hardware
IBM Deutschland GmbH	Technologie zur Massendatenverarbeitung
Universitätsklinikum Leipzig	Beratung bei MS-bezogenen Fragestellungen

**Tabelle 3: Partner Proteomik**

### Verwertungsgebiet Angiologie:

Unternehmen/Institution	Unterstützungsleistung
<b>Twente Medical Systems International B.V. (TMSi), Oldenzaal Niederlande</b>	Entwicklung und Zulassung der OEM-Hardware, Eröffnung von TMSi eigenen Vertriebskanälen
<b>Applied Biosignals GmbH, Weener</b>	Zulassung der Software AngioM und AngioD
<b>CiS Forschungsinstitut für Mikro-sensorik und Photovoltaik GmbH</b>	Entwicklung optischer Sensorkomponenten
<b>DTS-Prototyping GmbH, Bisingen</b>	Prototypenbau für Sensorgehäuse und Sensorarmbänder
<b>Independent clinical research consulting (ICRC) Weyer, Berlin</b>	Planung Begleitung und Auswertung der klinischen PoC Studie
<b>Vivantes Zentrum für Gefäßmedizin Berlin</b>	Klinikpartner für Durchführung der klinischen Studie (PoC)
<b>Labor für Biofluidmechanik Charité – Universitätsmedizin Berlin</b>	Theoretische und angewandte Biofluidmechanik in Aneurysmen, Sensorentwicklung
<b>Laboratory for Modeling and Scientific Computing MOX Politecnico di Milano (Italy)</b>	Zusammenarbeit bei der Entwicklung des physiologischen Modells
<b>Hochschule RheinMain, Labor für Signalbearbeitung in der Medizin</b>	Messdatenerhebung am Herz-Kreislaufsimulator MACSim

**Tabelle 4: Partner Angiologie**

### Verwertungsgebiet Pharmakokinetik:

Unternehmen/Institution	Unterstützungsleistung
<b>CiT GmbH</b>	Technologieberatung
<b>BPI e.V .</b>	Branchenexpertise
<b>CNRS Strassbourg</b>	Zusammenarbeit pharmazeutische Anwendung
<b>Tropeninstitut der Charité – Universitätsmedizin Berlin</b>	Optimierung Präventionsstrategien
<b>Charité Berlin</b>	Optimierung HIV- und Influenzatherapie
<b>Bayer Schering Pharma AG</b>	Modeling und Simulation
<b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</b>	Pharmacometrics
<b>Robert Koch-Institut für HIV und Retrovirologie</b>	Beratung bzgl. Indikationsfeld HIV

**Tabelle 5: Partner Pharmakokinetik**

## II. Eingehende Darstellung

### 1. Zuwendungsverwendung

Die Personalmittel konnten zunächst nicht wie geplant verausgabt werden. Aufgrund von Problemen der Personalakquise konnten einige Positionen erst mit erheblicher Verzögerung besetzt werden. Dadurch aufgelaufene Arbeitspakete konnten durch die Einstellung eines zusätzlichen Projektmitarbeiters und im Rahmen der kostenneutralen Laufzeitverlängerung zu wesentlichen Teilen aufgeholt werden.

Die Anschaffung von Gegenständen bis 410€ sowie die Anmietung von Cloud-Computing-Kapazitäten konnten wie geplant durchgeführt werden. Bei der Vergabe des Auftragsvolumens wurden einige Anpassungen gegenüber der Planung vorgenommen. Auf dem Verwertungsfeld Angiologie konnte die geplante Erhebung pathologischer Daten in Zusammenarbeit mit klinischen Partnern zunächst vorbereitet, jedoch nicht wie geplant durchgeführt werden. Weiterhin wurde die zeitliche Vergabe situativ teilweise vorgezogen. Die Planung des Verwertungsfelds Proteomik sah neben der Anschaffung von onkologischem Probenmaterial auch Material kardiovaskulärer Indikationen vor. Nachdem der Anwendungsfokus auf Lungenkrebs festgelegt wurde, wurde die geplante Anschaffung weiteren Probenmaterials verworfen. Neben den geplanten Aufträgen wurde eine zusätzliche Laborleistung zur Identifikation der krankheitsspezifischen Moleküle in Auftrag gegeben.

Neben den geplanten Dienstreisen wurden relevante Veranstaltungen, von denen bei der Planung keine Kenntniss war, im Austausch mit obsolet gewordenen durchgeführt. Neben den eingeplanten Investitionen wurden zusätzliche Messkomponenten gemäß Beantragung angeschafft.

## 2. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Jedes der zunächst im Projektantrag definierten Arbeitspakete diente entweder der technischen Entwicklung der geplanten Prototypen und/oder der Überprüfung des wirtschaftlichen Potentials, der strategischen Geschäftsmodellplanung und/oder der Planung der rechtlichen Rahmenbedingungen und der Patentstrategie. Im Zuge der Durchführung dieser Arbeitsplanung ergaben sich Änderungen und Anpassungen, denen sowohl extern bedingte Gegebenheiten als auch interne Strategieanpassungen zugrunde liegen. Diese wurden zu großen Teilen bereits in den Zwischenberichten benannt. Die durchgeführte Charakterisierungsstudie war zunächst Bestandteil der initialen Mittelplanung. Die Notwendigkeit der Charakterisierung der den Targetpeaks zugrundeliegenden Proteine und Peptide ergab sich mit Vorliegen erster Ergebnisse des Verwertungsgebietes Proteomik. In Präsentationen vor Branchenexperten, Investmentunternehmen und Beratern stellte sich heraus, dass zum Nachweis der Validität und der pathologischen Zusammenhänge die Charakterisierung entscheidende Argumente liefert.

## 3. Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse

### ***Verwertungsfeld Proteomik:***

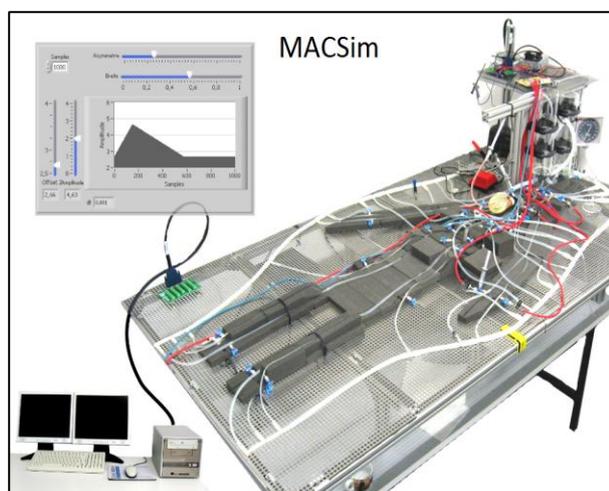
Zielsetzung der Tätigkeiten auf diesem Verwertungsfeld ist der Auf- und Ausbau einer neuartigen komplementären Erkenntnisquelle über krankheitsspezifische Prozesse die sich aus der Analyse menschlicher Proteine in Blutserum ergeben. Das konkrete Anwendungsfeld ist die Indikation Lungenkrebs, bzw. entsprechende Auswirkungen auf Proteinzusammensetzungen. Durch die Analyse pathologischer Patientenproben im Abgleich mit gesunden konnten wir nach entsprechenden weiteren Validierungsschritten eine neuartige Diagnostik für Lungenkrebs aufzeigen. Mit Abschluss des ForMaT-Projektes liegen Ergebnisse vor, die die Güte dieser diagnostischen Methode belegen und einige der zulassungsrelevanten Schritte vorbereitend abdecken. Ein alternatives Szenario der wirtschaftlichen Verwertung der im Laufe des ForMaT-Projektes erzielten Ergebnisse ist nach wie vor die Identifikation der pathologisch relevanten Molekülmassen. Auf diese Weise wären weitere Diagnostikmethoden denkbar. Dieses Verwertungsszenario wurde gegen Ende des Projektes evaluiert. In nachfolgenden Arbeiten des Projektteams sollen die notwendigen Schritte zur Zulassung als in-Vitro-Diagnostikum abgeschlossen werden. Angestrebt wird die Marktreife über ein zugelassenes Produkt.

Das Spektrum diagnostizierbarer Indikationen ist umfangreich und kann vor dem Hintergrund des proof of concept parallel ausgeweitet werden. Hierbei erscheinen andere onkologische Erkrankungen aus heutiger Sicht weiterhin primär wichtig und erfolgversprechend. Dieser Aspekt ist neben der wirtschaftlichen Relevanz auch wissenschaftlich interessant und verwertbar.

### **Verwertungsfeld Angiologie:**

Mit Vorliegen des im ForMaT-Projekt entwickelten Funktionsprototypen ist die Basis zur Entwicklung eines innovativen Verfahrens zur Evaluation des Zustandes des Gefäßsystems von Patienten gelegt. Mit der vorliegenden Methode lässt sich eine Vielzahl kardiovaskulärer Krankheiten unkompliziert und nicht-invasiv diagnostizieren. Das primäre Einsatzgebiet wird nach derzeitigem Stand das abdominale Aortenaneurysma sein. Die entsprechenden zulassungsrelevanten Schritte sollen gemäß Medizinprodukte-Gesetz und entsprechenden einschlägigen Regularien nach Projektschluss durchgeführt werden. Auch auf diesem Verwertungsfeld wird die wirtschaftliche Verwertung in Form einer Diagnostikleistung, bzw. in Form eines Vertriebs medizinischer Mess-Hard- und Software angestrebt. In anschließenden Arbeiten ist die Aussagegüte für weitere Indikationen neben der Erkennung von Aortenaneurysmen nachzuweisen. So sind zunächst erneute Bedarfsanalysen in Zusammenarbeit mit der medizinischen Zielgruppe (Kardiologen, Angiologen, Hausärzte, etc.) durchzuführen, um weitere sowohl medizinisch als auch wirtschaftlich sinnvolle Indikationsfelder zu definieren.

Das im Rahmen des ForMaT-Projektes erstellte Gefäßmodell stellt eine innovative Methode zur Simulation des menschlichen Kreislaufs dar. Es ermöglicht die plastische Modellierung kardiovaskulärer Körperzustände und Pathologien, wie Hypertonie oder Stenosen. Hierdurch lassen sich neuartige Erkenntnisse über die hämodynamischen Ursachen und Auswirkungen gewinnen. Diese sind sowohl für Wissenschaft, als auch für die wirtschaftliche Forschung von Relevanz. Es ist daher auch vorstellbar, ein Geschäftsmodell basierend auf dem Angebot entsprechender Forschungsdienstleistungen anzubieten.



**Abbildung 2: Darstellung des Gefäßsimulators**

### **Verwertungsfeld Pharmakokinetik:**

Wie im Zwischenbericht beschrieben, wurde auf diesem Verwertungsfeld eine der ursprünglichen Planung abweichenden Anwendung wissenschaftlicher Ergebnisse überprüft und nach Validierung eines weit überlegenen Marktpotentials (Angebot computergestützter Verfahren zur Modell- und Datenübertragung beim Übergang von der vorklinischen in die klinische Phase der Wirkstoffprüfung) verfolgt. In diesem Zuge stellte sich heraus, dass die Neuausrichtung der Projektziele zunächst weiterer erforschungsintensiver Tätigkeiten bedurfte. Das Innovationspotenzial des skizzierten Einsatzes für die Planung der klinischen Wirkstoffentwicklung stellte sich als immens heraus. Da der Gruppenleiter das Projekt bereits vor Ablauf der ForMaT-Förderung verlassen hat, konnten kaum über die definierten Arbeitsziele hinaus gehende Schritte Richtung wirtschaftlicher Verwertung getätigt werden.

Beruhend auf dem aus der Forschungstätigkeit des ForMaT-Projektes hervorgehenden und nun vorliegenden Patent konnten Kontakte zu Pharmafirmen bzgl. möglicher Verwertungsszenarien hergestellt werden. Die Verwertungsmöglichkeiten sind im Zuge weiterer Geschäftsmodellplanungen und Marktrecherchen genauer zu spezifizieren. Die gemäß der Neufokussierung angestrebten Verwertungsziele bedürfen noch einiger wissenschaftlich/technischer Weiterentwicklungen, bevor ein klares Leistungsportfolio definierbar ist.

### **Software zur Erkennung von Mustern/Modellsoftware**

Die den drei Verwertungsfeldern zugrundeliegende Basissoftware ist neben den skizzierten Einsatzgebieten auch alleinstehend einsetzbar. Die Analyse großer Datensätze bzgl. des Vorliegens statis-

tisch relevanter Diskriminierungsmerkmale spielt in vielfältigen Problemstellungen eine große Rolle. So sind bereits während der im ForMaT-Kontext geführten Gespräche mit Industrievertretern unterschiedlichste zusätzliche Einsatzgebiete der Analysealgorithmen identifiziert worden. Beispielsweise könnte sie bei der Ermittlung der Notwendigkeit zur Krankenhauseinweisung auf Grundlage von mobil erfassten Patientendaten von Herzpatienten eingesetzt werden; in diesem Bereich wurde noch während der Projektlaufzeit in weiteres, unabhängiges und nicht überlappendes Verwertungsprojekt mit dem Partner Biotronik gestartet. Für den Umgang mit der Software im derzeitigen Zustand sind allerdings gewisse informatorische Vorkenntnisse notwendig. Sollte sich der Vertrieb der entwickelten Software als *stand-alone*-Produkt als wirtschaftlich sinnvoll erweisen, wären einige Anpassungen hinsichtlich optimierter Anwendbarkeit und grafischer Oberfläche durchzuführen.

#### 4. Fortschritte Externer während der Vorhabendurchführung

Konstanter Bestandteil des Tätigkeitsfeldes der kaufmännischen Projektassistenz war die konstante Überwachung von Marktentwicklungen und Analyse neuer Konkurrenzansätze in Zusammenarbeit mit den Wissenschaftlern des jeweiligen Verwertungsfelds. So ließen sich Änderungen der Wettbewerbssituation auf jedem Teilgebiet herausarbeiten.

##### **Verwertungsfeld Proteomik**

Die onkologische Diagnostik wird derzeit von neuartigen zumeist molekularen Ansätzen erschlossen. Der Lungenkrebsdiagnostik scheint mangels Verfügbarkeit einer zuverlässigen Früherkennung eine exponierte Rolle zuzukommen. Folgende, teilweise konkurrierende Entwicklungen wurden auf dem Gebiet Proteomik identifiziert. Keine der aufgeführten Entwicklungen schränkt gemäß einer im Rahmen des ForMaT-Projektes durchgeführten Freedom-to-operate-Analyse die Verwertungsmöglichkeiten des erarbeiteten Diagnose-Prototyps ein:

- Etablierte bildgebende Verfahren, wie Röntgen stehen immer mehr in der Kritik, keine Therapieverbesserung bewirken zu können.
- Light-induced fluorescence endoscopy stellt eine Weiterentwicklung der sogenannten Weiß-Licht endoskopischen Diagnostik dar. Durch dieses Verfahren ließe sich die Sensitivität dieses bildgebenden Verfahrens erhöhen.
- Untersuchung von epithelialen Markern aus bronchialem Zellmaterial gewonnen durch Lungenspülung und Bronchoskopie. Laufende Studien sollen die Anwendbarkeit einer Vorhersage maligner Lungentumore überprüfen.
- Die Analyse von Serum-Markern umfasst zumeist Autoantikörper. Diese wurden in vorangegangenen Studien als für Lungenkrebs spezifisch befunden. Bisherig erreichte Sensitivitäten und Spezifitäten machen einen Einsatz zur Evaluation bei Hochrisiko-Patienten denkbar.
- Eine aktuelle Studie (2011) aus Deutschland zeigt, dass es mittels RNA-basierten Biomarkern möglich ist, vom genetischen Aktivitätsprofil im Blut auf das Vorhandensein von nichtkleinzelligem Lungenkrebs zu schließen.<sup>1</sup> Die Entwicklung eines entsprechenden Assays würde in diesem Fall vermutlich jedoch weitere 5-7 Jahre dauern.
- Die Resprationsanalyse kann anhand unterschiedlicher Techniken erfolgen. Unter anderem findet auch die Massenspektrometrie hier Einsatz. Bisher liefern diese jedoch noch keine verlässlichen Aussagen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität.

<sup>1</sup> Zander T, Hofmann A, Staratschek-Jox A, Classen S, Debey-Pascher S, et al. Blood-Based Gene Expression Signatures in Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res 2011; 17(10); 3360–3367.

### ***Verwertungsfeld Angiologie***

Der im Projekt verfolgte Ansatz der Mehrkanal-Messung wurde auch von einigen der bereits zu Beginn des Projektes identifizierten Konkurrenzunternehmen übernommen. Auf diese Weise konnten besagte Firmen das Indikationsspektrum erweitern. Auf dem Gebiet der Diagnostik von thorakalen, bzw. abdominalen Aortenaneurysmen konnten im Verlauf des ForMaT-Projektes keine nennenswerten Innovationen registriert werden.

### ***Verwertungsfeld Pharmakokinetik***

Durch Neuausrichtung des Verwertungsfokus auf eine Softwarelösung zur Vorbereitung klinischer Wirkstoffentwicklungen hat sich auch das wirtschaftliche und wissenschaftliche Wettbewerbsumfeld gewandelt. Aktuelle Recherchen ergaben, dass sich lediglich eine weitere universitäre Arbeitsgruppe (Universität Potsdam) mit dieser Anwendung beschäftigt (jedoch vor wissenschaftlichem Hintergrund). Die ursprünglich identifizierten industriellen Konkurrenzprodukte verfolgen diesen Verwertungsansatz bisher noch nicht. Diese Lage eröffnet entsprechende first-mover-advantages.

## 5. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse

### **Verwertungsfeld Proteomik**

Image-Film bezüglich der Anwendungen der im Proteomik-Projekt entwickelten Technologien. Aufrufbar unter: [http://www.youtube.com/watch?v=BL2HvODCg3w&feature=player\\_embedded](http://www.youtube.com/watch?v=BL2HvODCg3w&feature=player_embedded)

Patentanmeldung „Verfahren zur Klassifikation unendlich-dimensionaler, zeitkontinuierlicher Signale“

Ch. Schütte, T. Conrad (2012): „Early Cancer Detection by Proteomics Fingerprinting“

### **Verwertungsfeld Angiologie**

S. Bernhard, H. Wu, A. Rack and Ch. Schütte (2012): "A comparison of Bayesian signal classification of multi-channel cardiovascular time series based on physiological models and wavelets." (in preparation)

P. Schlett, A. Brensing and S. Bernhard (2012): "Cardiovascular simulator for in-vitro arterial circulation studies." (in preparation)

S. Bernhard and R. Gul (2012): "Global sensitivity analysis in cardiovascular networks." (in preparation)

H. Wu and S. Bernhard (2012): "Unscented expectation propagation for inference in stochastic dynamical systems in medicine and biology." (submitted)

S. Bernhard, K. Al Zoukra and Ch. Schütte (2011): "Statistical parameter estimation and signal classification in cardiovascular diagnosis." In: Modelling in Medicine and Biology IX. I.Knets, C.A. Brebbia, R. Miftahof, V. Kasyanov and V. Popov, WIT Transactions on Biomedicine and Health 15, Southampton & Boston. (published)

S. Bernhard, K. Al Zoukra and Ch. Schütte (2011): "From non-invasive hemodynamic measurements towards patient-specific cardiovascular diagnosis." In: Quality Assurance in Healthcare Service Delivery, Nursing and Personalized Medicine. Hershey, PA: Medical Information Science Reference. (published)

**Patent:** S. Bernhard und Ch. Schütte. (2011) DE102011080063.8: "Verfahren zur Beurteilung eines Gesundheitszustandes eines Lebewesens und Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens."

### **Verwertungsfeld Pharmakokinetik**

S. Duwal, Ch. Schütte and M. von Kleist (2012): "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Reverse Transcriptase Inhibitor Tenofovir & Quantification of its Prophylactic Efficacy against HIV-1 Infection." (submitted to: PLoS One)

M. von Kleist, P. Metzner, R. Marquet and C. Schütte (2012): "Polymerase inhibition by nucleoside analogs: Cellular- and kinetic parameters of efficacy, susceptibility and resistance selection." In: PLoS Comput. Biol.8 (2012), e1002359.

B. Rath, M. von Kleist, F. Tief, K. Karsch, E. Türk, S. Mühlhans, F. Louis, H. Skopnik, B. Schweiger and S. Duwe (2011): "Virus Load Kinetics and Resistance Development during Oseltamivir Treatment in Infants and Children Infected with Influenza A (H1N1) 2009 and Influenza B Viruses." (submitted to: The Pediatric Infectious Disease Journal)

M. Frank\*, M. von Kleist\*, A. Kunz, G. Harms, C. Schütte and C. Kloft (2011): Quantifying the impact of nevirapine-based prophylaxis strategies to prevent mother-to-child transmission of HIV-1: A combined pharmacokinetic, pharmaco- and viral dynamic analysis to predict clinical outcomes." (\*equally contributed) In: Antimicrob. Agents Chemother 55 (2011), 5529.

M. von Kleist, S. Menz, H. Stocker, K. Arasteh, Ch. Schütte and W. Huisinga (2011): „HIV quasi-species dynamics during proactive treatment switching: impact on multi-drug resistance and resistance archiving in latent reservoirs." In: Plos One 6 (2011), e18204.

**Patent:** M. von Kleist and Ch. Schütte (2011): „Verfahren zum Vereinfachen Pharmakologischer Simulationsumgebungen zur Unterstützung der Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Studien.“ Deutsches Patentamt (2011). Pat.Nr.: 10 2010 060 311.