Mobile Health und digitale Biomarker: Daten als „neues Blut“ für die P4-Medizin bei Parkinson und Epilepsie

12

Sven Meister, Salima Houta und Pinar Bisgin

Das Projekt PCompanion (Förderkennzeichen 16SV7857) sowie das Projekt EPItect (Förderkennzeichen 16SV7482) werden mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert.

12.1 Einleitung

Der Terminus mobile Health (mHealth) hat in seiner über 10 Jahre andauernden Existenz bereits eine vielfältige Genese erlitten. Faktisch spricht man heute auch nicht mehr von mHealth, sondern von Digital Health. Internet of Things (IoT), Smart Devices, Big Data und Co. ändern die Art und Weise, wie wir einen gesunden Lebensstil zu leben versuchen. Die Digitalisierung ist die Metapher für die Integration von Technologie in die existierenden Prozesse, um deren Effektivität und Effizienz zu steigern. Bezogen auf Gesundheit spricht man hier auch von Digitaler Gesundheit. Digitalisierung ist in fast allen Lebens- und Wirtschaftsbereichen etabliert. Die Digitalisierung erfasst alle Facetten des täglichen Lebens. Die digitale Transformation hat bereits in den vergangenen Jahren viele Lebensbereiche grundlegend verändert und wird diese auch weiterhin bestimmen. Die Nutzung von digitalen Medien ist aus unserem Leben

S. Meister (✉) · S. Houta · P. Bisgin
Fraunhofer ISST, Dortmund, Deutschland
E-Mail: sven.meister@isst.fraunhofer.de

S. Houta
E-Mail: salima.houta@isst.fraunhofer.de

P. Bisgin
E-Mail: pinar.bisgin@isst.fraunhofer.de

nicht wegzudenken. Diese sind unsere alltäglichen Begleiter, die uns in Formen der Kommunikation und Organisation unterstützen. Die digitale Innovation bieten vielfältige Chancen für alle Altersgruppen. Ältere Menschen entdecken zunehmend das Internet, was die zunehmende Verbreitung des Internets und der Digitalisierung bestätigt.

Der Einsatz mobiler Technologien zur Unterstützung des Einzelnen in seiner Gesunderhaltung und Gesundwerdung erfuhr mit der Verbreitung des Smartphones im Jahr 2007 an stetiger Bedeutung. Zuspruch erfuhr diese Technologie insbesondere im Bereich der Compliance-Stärkung – der Patient sollte als Partner seiner Therapie zurückgewonnen werden (Becker et al. 2013, 2014). Effekte wie die „App-atrition“ also die „Abnutzung“ von Apps stellen auch bis heute noch eines der großen Probleme dar: Erinnerungen zur Medikamenteneinnahme und Co. schaffen bei Chronikern noch keine Akzeptanz zur dauerhaften Nutzung. mHealth Lösungen besitzen jedoch eine basale Eigenschaft: Über diese können auf einfache Weise und in hoher Kontinuität Daten, z. B. auch Vitaldaten, erfasst werden. Daten haben das Potenzial der Motivator für eine dauerhafte Nutzung zu sein, sofern zwei Kernanforderungen berücksichtigt werden:

- Die bloße Darstellung von Vitaldaten widerspricht den Anforderungen der Nutzerinnen und Nutzer zur Unterstützung dieser bei der Gesunderhaltung. Es bedarf einer personalisierten Interpretation und Aufarbeitung der Vitalparameter.
- Vitaldaten müssen zu jeder Zeit an jedem Ort erfassbar sein. Die Notwendigkeit zur Anbindung verschiedener Sensorsysteme erscheint zum einen nicht praktikabel und ist auch aus finanzieller Sicht ein Inhibitor. Respektive ist ein technisches System derart zu konzipieren, dass die Anzahl notwendiger Sensoren auf ein Minimum reduziert werden kann.

Die Diversität der schier unendlich produzierbar zu erscheinenden Daten besitzt nicht nur das Potenzial einer betriebswirtschaftlichen Effektivierung, sondern ebenfalls der Optimierung und Personalisierung therapeutischer Maßnahmen. Hierbei gilt es kritische bzw. relevante Situationen schon frühzeitig zu erkennen, um eine Intervention einleiten zu können.

Die bisherige Erfassung von Vitalparametern erfolgt zumeist mithilfe von z. T. kostenintensiver Sensorik. Eine Nutzung beim Patienten vor Ort ist somit nicht rentabel bzw. aufgrund der Anzahl an Sensorik nicht immer bzw. nicht zu jeder Zeit praktikabel. Die zunehmende Verbreitung von Smartphones hat die mobilen Geräte in den Vordergrund der Forscher gerückt. Die modernen Smartphones beinhalten eine Vielzahl an Sensoren. Diese können mit Apps ausgelesen und analysiert werden. Forschungen haben gezeigt, dass Vitalparameter dadurch detektiert werden können. Solche Daten können bei einer ärztlichen Untersuchung für die Diagnosestellung oder weitergehende Therapieentscheidungen relevant sein.

Klassischerweise werden in der analogen Welt sog. Biomarker genutzt, um den physiologischen Zustand der Patienten zu bewerten. Im Zuge der Digitalisierung könnte der Begriff des digitalen Biomarkers (siehe Abschn. 12.2.1) geprägt werden, der nicht mehr nur physiologische Zustände, sondern auch Verhaltensparameter und andere die Gesundheit beeinflussende Faktoren mithilfe datenanalytischer Verfahren beschreibt. Durch die Nutzung über einen längeren Zeitraum können einerseits wertvolle Informationen aufgedeckt werden, die entweder innerhalb eines kurzen Gesprächs

nicht zutage treten oder von den Beteiligten gar nicht wahrgenommen werden, andererseits aber auch die Angaben des Patienten zu seinen Symptomen objektiviert werden. Die Zusammenführung von mHealth und digitalen Biomarkern hat das Potenzial die Idee einer präventiven, partizipativen, prädiktiven sowie personalisierten Medizin (P4-Medizin), wie in Abschn. 12.2.2 beschrieben, zu protegieren.

Dieser Artikel setzt sich deshalb kritisch mit den Anforderungen an datenverarbeitenden Technologien im Zusammenspiel mit mHealth Lösungen auseinander. Hierzu werden anhand von zwei Fallbeispielen Umsetzungen im Bereich der Epilepsieversorgung (Abschn. 12.3) sowie der Parkinson-Behandlung (Abschn. 12.4) vorgestellt.

12.2 Digitale Biomarker: Daten als „neues Blut“ der Datenverarbeitung für eine P4-Medizin und 4D-Gesundheitsforschung

In Bezug auf die immer stärker werdende Verfügbarkeit und Bedeutung von Daten wird häufig vom neuen Öl gesprochen. Ein doch hinkender Vergleich, ist Öl endlich und alles andere als zukunftsweisend. Daten haben jedoch das Potenzial das „neue Blut“ zu werden und mithilfe von neuen, algorithmischen Untersuchungsmethoden in der Versorgung von Patienten zu unterstützen. Viele mHealth Lösungen setzen deshalb auf eine umfassende Erfassung von Daten. Dies beginnt bei einfachen Fragebögen z. B. zum subjektiven Wohlbefinden über Anbindung externer Sensoren (z. B. per Bluetooth) bis hin zur Nutzung der bereits integrierten Sensorsysteme (Bewegung, Kamera, etc.). Die Relevanz der Rohdaten ist für die medizinische Versorgung zumeist gering, weshalb Datenverarbeitung ein notwendiger zweiter Schritt nach der Datenerfassung ist. Um die sich hieraus ergebenden quantitativen Aussagen über den Gesundheitszustand des Einzelnen zur weiteren Versorgung nutzen zu können, muss insbesondere die Qualität des errechneten Ergebnisses nachvollziehbar und reproduzierbar sein. Mit dem Begriff des digitalen Biomarkers wird, wie nachfolgend beschrieben, eine hoch spezifische Klasse von Datenverarbeitungsprodukten identifiziert, welche im Sinne einer P4 Medizin die Versorgung unterstützen kann.

12.2.1 Definition

Die Diagnose einer Erkrankung oder das follow-up im Rahmen der Therapie erfolgt heutzutage häufig über zeit- und kostenintensive diagnostische Verfahren, u. a. Biomarker wie zum Beispiel eine Blut- oder Urinuntersuchung. So sind Veränderungen der Marker Glucose, Ketone, HbA1c und Insulin hinweisgebend auf eine mögliche Diabetes. Dementsprechend definiert die Biomarkers Definitions Working Group des National Institute of Health den Begriff des Biomarkers als „a characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention“ (National Institutes of Health 2001). Fuentes-Arderiu (2013) schlägt eine Konkretisierung wie folgt vor:

„a human or animal biological property whose in vitro measurement or identification is useful for the prevention, diagnosis, prognosis, treatment, and follow-up of human or animal diseases, and for their understanding“. Letztere Definition macht den stark invasiven Charakter des heutigen Biomarkerverständnisses deutlich. Gleichwohl verstehen sich aus der Historie heraus auch physiologische Kenngrößen wie die Herzfrequenz oder der Blutdruck als relevante Marker.

Biomarker sind somit objektive, quantifizierbare Charakteristiken biologischer bzw. physiologischer Prozesse und stehen in Zusammenhang mit Symptomen, Surrogatmarkern, klinischen Endpunkten oder Krankheitsanzeichen und dienen im Rahmen der Prävention, Diagnose, Prognose, der Behandlung und nicht zuletzt der Verlaufskontrolle. Aufgrund des zumeist hoch speziellen, teuren analytischen Aufbaus zur Messung eines Biomarkers, sind diese faktisch nur eine Momentaufnahme eines Patienten (trait) und dienen nur bedingt einer hochfrequenten Verlaufskontrolle (state). Um im Rahmen der Entscheidungsunterstützung dienen zu können, muss die epidemiologische, therapeutische und/oder pathologische Evidenz gesichert sein. Heißt, Qualität und Wirksamkeit sind nachweisbar und reproduzierbar.

Was passiert nun, wenn wir Daten anstatt Blut fließen lassen? Mit Blick auf „Digitale Gesundheit“ und die wachsende Verfügbarkeit von Daten durch Methoden zur allgegenwärtigen Messung von uns umgebenden Parametern (pervasive sensing) stellt sich die Frage, inwiefern auf Basis dieser Daten Äquivalente zu den traditionellen Biomarkern sowie neue Marker abgeleitet werden können (Meister et al. 2014, 2016). Zunächst ist evident, dass die klassischen analytischen Verfahren hier nicht greifen können. Sensorsysteme wie sie in Abschn. 12.2.2 beschrieben sind, unterstützen die Erfassung multimodaler Daten. Eigenschaft all dieser Sensoren ist ihre Mobilität, z. T. sogar bereits integriert in mobile Endgeräte wie einem Smartphone. Gleichwohl ist hiermit bei der Entstehung der Daten zumeist eine Eigenschaft des klassischen Biomarkers bereits gebrochen: Qualität. Die Qualität der Daten stellt eine der größten Probleme dar. Aus diesem Grund erscheint den Autoren eine der ersten Definitionen zu digitalen Biomarkern als unzureichend. RockHealth (Wang et al. 2016) definieren digitale Biomarker in ihrem Beitrag „The Emerging Influence of Digital Biomarkers on Healthcare“ als „consumer-generated physiological and behavioral measures collected through connected digital tools.“ Auch Dorsey (2017) führt diese Definition fort: Digitale Biomarker sind digital erfassbare, objektive, quantifizierbare Messungen physiologischer oder verhaltensbasierter Daten, mit deren Hilfe sich Aussagen über den gesundheitlichen Status eines Patienten treffen lassen können.

Aus Sicht der Autoren ergibt sich bei Betrachtung digitaler Biomarker die in der nachfolgenden Abb. 12.1 gezeigte Kaskade zum Aufbau eines digitalen Biomarkers.

Im ersten Schritt erscheint es erwartbar, dass die angebundenen Datenquellen keine validierte Qualität besitzen, wie zum Beispiel durch das Medizinproduktegesetz (MPG) gefordert. Jedoch muss dies transparent sein, indem eine Beschreibung der bereitgestellten Daten, Datentypen sowie der Datenqualität verfügbar gemacht wird. Die Ablage der Daten im zweiten Schritt kann sowohl heterogen verteilt oder

Abb. 12.1 Anforderungen und Aufbau eines digitalen Biomarkers. (Quelle: Eigene Darstellung 2019)

auch homogen integriert erfolgen. Wesentlich ist jedoch, dass Daten standardisiert beschrieben werden. Zur syntaktischen Beschreibung dient HL7 in seinen Ausprägungen als FHIR oder CDA. Neben der Syntaktisch ist auch die Semantik für die weiterführende Datenverarbeitung entscheidend. Mithilfe eines Metadaten-Repositories können Terminologien (LOINC, SNOMED-CT) an Daten gebunden werden. Der dritte Schritt dient der eigentlichen Datenverarbeitung. Mithilfe von Complex Event Processing, Data Mining, Machine Learning und Co. werden Muster, Verläufe oder andere relevante Outputs errechnet. Zwei wesentliche Anforderungen an die Datenverarbeitung bestehen, die auf Basis der heute bestehenden Ansätze noch nicht vollumfassend erfüllt werden können: Zum einen ist dies die Nachvollziehbarkeit sowie der Determinismus des Ergebnisses. Diese Anforderungen resultieren aus Vorgaben an Medizinprodukte und den Verfahrensweisen bezugnehmender Normen wie der ISO 13485, der IEC 62304 sowie IEC 62366. Der letzte Schritt macht deutlich, dass gerade bei Verfahren des maschinellen Lernens die Verifizierbarkeit und Validierbarkeit gegen das Grundmanifest eines kontinuierlich lernenden Systems argumentiert.

Konstatiert wird deshalb die nachfolgende Definition durch die Autoren vorgeschlagen:

► Ein Digitaler Biomarker ist eine objektive, quantifizierbare Charakteristik eines biologischen, physiologischen oder verhaltensbezogenen Prozesses, welche mithilfe von datenverarbeitenden Verfahren aus nicht-invasiv, ggf. multimodal, digital erfassten Daten errechnet wird. Ein Digitaler Biomarker ist verifizierbar sowie validierbar und entspricht den gesetzlichen Vorgaben für Medizinprodukte.

Ein wesentlicher Unterschied zu klassischen Biomarkern ist somit, dass Digitale Biomarker datengetrieben agieren. Methoden der Datenverarbeitung, insbesondere aus dem Bereich der Künstlichen Intelligenz, erlauben das Aufdecken von entscheidungsrelevanten Mustern. Hierzu arbeiten Medizin, Medizininformatik sowie Bioinformatik eng zusammen. Zusammenfassend gilt nach Meister (2019):

- Ein Digitaler Biomarker arbeitet grundsätzlich nicht-invasiv denn seine Verarbeitungsgrundlage sind Daten. Gleichwohl kann es sein, dass diese Daten aus invasiven Methoden resultieren.
- Während klassische Biomarker lediglich ein Schnappschuss unseres Körperzustands sind, können Digitale Biomarker auf longitudinale Datenreihen arbeiten. Ein retrospektives Lernen kombiniert mit dem Potenzial des Forecastings kann das Vorhersagen kritischer bzw. medizinisch relevanter Situationen unterstützen.
- Der durch den Digitalen Biomarker beschriebene Zustand kann aus dem Zusammenführen verschiedener Modalität (z. B. verschiedener physiologischer Parameter) resultieren.
- Die Entwicklung von Digitalen Biomarkern erfolgt nach den Vorgaben des Medizinproduktegesetzes, um zu garantieren, dass die zum Einsatz kommenden Verfahren verifiziert und validiert sind.

12.2.2 Bedeutung von digitalen Biomarkern für die Versorgung chronisch Kranker: P4-Medizin und 4D Gesundheitsforschung

Der Gedanke des Quantified-Yourself, also der Erfassung, Analyse und Auswertung personenbezogener Daten sowie Kontextdaten, wird durch Digitale Biomarker konsequent weitergetrieben und professionalisiert. Digitale Biomarker ermöglichen die frühzeitige und alltagsbegleitende Beurteilung von Körperfunktionen durch longitudinale Datenreihen für ein retrospektives Lernen mit dem Potenzial des Forecastings kritischer bzw. medizinisch relevanter Situationen. Sie helfen den Betroffenen selbst, Körperfunktionen zu verstehen und so beispielsweise die Fitness von Herz- und Kreislauf-funktionen, die Optimierung des Körpergewichtes oder Blutzucker direkt mit dem Erfolg aktiver Gesundheitsvorsorge zu verknüpfen. Zudem adressieren digitale Biomarker die Potenziale zur Erkennung kritischer Interventionspunkte und Personalisierung von Präventions- und Therapiekonzepten. Sie geben den Leistungserbringern im Gesundheitswesen neue Instrumente zur Diagnose und Therapie an die Hand zu geben. Digitale Biomarker ermöglichen aus Sicht der Gesundheitsversorgung:

- 4D Gesundheitsforschung: Die Gesundheitsforschung hat zum Ziel Personalisierung und Digitalisierung zum Wohle des Menschen stärker zusammenzubringen. Die vier wesentlichen Säulen sind Drugs, Diagnostics, Devices und Data, um eine translationale Medizin zu ermöglichen.

- P4-Medizin: Medizin muss starker am Menschen orientiert sein, diesen in seiner Gesunderhaltung fördern aber auch fordern. Die Medizin der Zukunft soll somit präventiv, prädiktiv, partizipativ, personalisiert sein (Flores et al. 2013).

Daten und digitale Technologien spielen hierbei die entscheidende Behandlungsgrundlage. Abb. 12.2 zeigt die Chancen wie auch Risiken die sich durch den Einsatz von digitalen Biomarkern im Rahmen einer zukunftsweisenden medizinischen Versorgung ergeben.

Durch die Entwicklung neuer, hoch individualisierter Verfahren zur Prävention wie aber auch der „Precision Medicine“, also eines Tailorings existierender Versorgungsansätze auf die individuellen Bedürfnisse (Bahcall 2015; Delude 2015). Ein praktisches Beispiel für die Vorteile digitaler Biomarker gegenüber herkömmlichen Methoden lässt sich anhand der Untersuchung von Hypertonie aufzeigen. Die Messung des Blutdrucks über eine entsprechende Manschette erlaubt einen Einblick in den gesundheitlichen Zustand des Patienten zu einem diskreten Zeitpunkt. Stellt man dieser Manschette neuartige Wearables aus dem Fitness-Sektor gegenüber, die unter anderem das Messen von Herzratenvariabilität, Atemfrequenz und ähnlicher Parameter über den gesamten Tag des Patienten mit hoher Aufzeichnungsfrequenz erlauben, wird schnell deutlich, dass digitale Biomarker einen tiefergehenden Blick auf den Zustand des Patienten erlauben.

Digitale Biomarker ermöglichen es so, durch einfache Biomarker schwer untersuchbare Hypothesen zu validieren, da das Aufzeichnen der nötigen Daten weitgehend aus dem Kontext von Arztpraxis und Klinik direkt in den Alltag der Patienten verlegt werden kann. Eine durch seltener auftretende Krankheitsschübe erschwerte Diagnose wird durch digitale Biomarker vereinfacht, da sie eine longitudinale Untersuchung relevanter Parameter erlaubt, die im Anschluss analysiert werden können, statt nur den temporären Zustand des Patienten zu erfassen, in dem er sich während Praxis- oder Klinikaufenthalt befindet.

Abb. 12.2 P4 Medizin und der Einsatz digitaler Biomarker: Chancen (fett markiert) wie auch Risiken. (Quelle: Eigene Darstellung 2019)

Die nachfolgenden Fallbeispiele zeigen anhand der beiden Krankheitsbilder Epilepsie sowie Parkinson, wie mobile Lösungen im Zusammenspiel mit digitalen Biomarkern eine Verbesserung der Versorgung erzielen können.

12.3 Fallbeispiel EPItect: Erkennung epileptischer Anfälle mithilfe von digitalen Biomarkern

Anfälle sind eines der Charakteristika der Epilepsie. Eine umfassende Dokumentation der Anfälle ist ausschlaggebend für eine personalisierbare Therapie. Gerade die Gabe der richtigen Medikamente in der richtigen Dosis entscheidet maßgeblich über den Erfolg der Therapie und damit auch die Lebensqualität des Patienten.

12.3.1 Hintergrund

Epilepsien zählen weltweit zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. In Deutschland gibt es nach epidemiologischen Schätzungen 500.000–650.000 Menschen mit Epilepsie. Charakteristisch für diese Erkrankung sind spontan und unvorhersehbar auftretende epileptische Anfälle, die verschiedenste Symptome in unterschiedlicher Ausprägung aufweisen können. Je nach Schweregrad der Epilepsie können Betroffene ein nahezu unbeschwertes Leben führen oder große Einschränkungen ihrer Autonomie erleben. Ein zentraler Bestandteil der medizinischen Behandlung ist die Unterdrückung der Anfälle durch Medikamente. Der Behandlungserfolg, nämlich eine Verringerung der Anfallshäufigkeit oder im besten Falle eine vollständige Kontrolle der Anfälle, wird in der Regel durch einen Anfallskalender bestimmt. Daher ist die korrekte Dokumentation epileptischer Anfälle durch die Patienten selbst bzw. durch Angehörige, Eltern epilepsiekranker Kinder und Jugendlicher, durch Lehrpersonal, Kollegen und Freunde von besonderer Bedeutung. Eine solche Dokumentation erfolgt typischerweise mithilfe von Papier-Tagebüchern oder handschriftlichen Notizen. Aus vorangegangenen Untersuchungen weiß man jedoch, dass ca. 50 % der Anfälle nicht dokumentiert werden und ca. zwei Drittel der Patienten inkorrekte Angaben liefern, was auch durch ein tägliches Erinnern an das akkurate Ausfüllen des Anfallskalenders nicht verbessert wird (Blum et al. 1996; Kerling et al. 2006; Poochikian-Sarkissian et al. 2009). Wesentliche Gründe für die fehlerhafte Anfallsdokumentation sind u. a. die gestörte Wahrnehmung eigener Anfälle, eine Amnesie für den Anfall oder ein späteres Vergessen des stattgehabten Anfalls. Die Anfallsdokumentation durch Angehörige oder Betreuer ist ebenfalls fehleranfällig, u. a. durch das Nichtbemerken symptomarmer epileptischer Anfälle (Akman et al. 2009).

12.3.2 Bedarf

Aufgrund der Komplexität und der Chronizität des Krankheitsbildes ergeben sich für eine ganzheitliche Behandlung die folgenden Bedarfsfelder (siehe Abb. 12.3):

- Verbesserung der Anfallsdetektion und -dokumentation: Eine akkurate Detektion und Dokumentation epileptischer Anfälle sowie detaillierte Informationen von Betroffenen und ggf. informell Pflegenden dienen als Grundlage für die Individualisierung der Therapiemaßnahmen (z. B. Medikamentenplan). Darüber hinaus kann eine automatisierte Anfallserkennung frühzeitig Betroffene, Angehörige und Pflegende benachrichtigen, die bei Bedarf Notfallmaßnahmen ergreifen können. Zur Anfallserkennung könnten direkt am Körper getragene Sensorsysteme eingesetzt werden, die mit Anfällen assoziierte Veränderungen des Verhaltens und verschiedener autonomer Körperfunktionen erfassen und ggf. über eine Funktechnologie an Angehörige bzw. den Behandler übermitteln. Eine erfolgreiche Methode muss u. a. verschiedene Anfallstypen korrekt identifizieren können und das entsprechende Instrument im alltäglichen Leben praktikabel und wenig hindernd anwendbar sein. Mobile EEG-Messungen sind u. a. aufgrund des geringen Tragekomforts und ästhetischer Aspekte wenig erfolgsversprechend. Für den Alltag besonders geeignet scheint hingegen die nicht-EEG basierte Anfallsdetektion mittels kleiner und leichter Geräte mit entsprechenden Sensoren zu sein, die bspw. in die Ohrmuschel oder mit Armbändern am Handgelenk angebracht werden.
- Bessere Vernetzung der beteiligten Akteure: Je nach Schweregrad der Epilepsie, Autonomie der Betroffenen und Lebensalter erfolgt die alltägliche Behandlung weitgehend selbständig (z. B. erwachsene berufstätige Menschen mit Epilepsie ohne

Abb. 12.3 Akteure des Projekts EPItect zur digital unterstützten Versorgung von Epilepsie-Patienten. (Quelle: Eigene Darstellung 2019)

alltagsrelevante Einschränkungen) oder erfordert ggf. eine multidisziplinäre Betreuung (beispielsweise intellektuell und körperlich eingeschränkte Kinder bzw. Jugendliche) sowie eine effektive Kommunikation zwischen den beteiligten Akteuren.

- Alltagsunterstützung der Patienten: Um die Therapietreue der Patienten zu unterstützen, werden Lösungen benötigt, die Patienten im Alltag unterstützen. Mobile Lösungen in Form einer Smartphone-App könnten Betroffene bspw. an die regelmäßige Einnahme der Medikamente erinnern und ggf. zur Krankheitsbewältigung beitragen (z. B. durch Informationsbereitstellung, sozialer Austausch mit anderen Betroffenen).

Das Projekt mit dem Titel „EPItect: Pflegerische Unterstützung epilepsiekranker Menschen durch sensorische Anfallsdetektion“ adressiert genau diese Problemstellungen. Das Projekt ist 2016 gestartet und wird für eine Laufzeit von 3 Jahren vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Programm „Pflegeinnovationen zur Unterstützung informell und professionell Pflegenden“ (Förderkennzeichen: 16SV7482) gefördert. Der Projektträger ist die VDI/VDE Innovation + Technik GmbH.

Das Projekt wird unter der Federführung der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (Klinik und Poliklinik für Epileptologie) gemeinsam mit den Projektpartnern Cosinuss GmbH, der Christian-Albrechts-Universität (Klinik für Neuropädiatrie), dem DRK-Landesverband Schleswig-Holstein e. V. (Norddeutsches Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche) und dem Fraunhofer-Institut für Software- und Systemtechnik (ISST) sowie den assoziierten Partnern Hochschule für Gesundheit Bochum, Epilepsie Bundes-Elternverband e. V. und Landesverband für Epilepsie Selbsthilfe Nordrhein-Westfalen e. V. bearbeitet.

12.3.3 Technologische Umsetzung

Die technologische Umsetzung (siehe Abb. 12.4) umfasst einen In-Ohr Sensor, eine App, ein Webportal, eine Datenaustauschplattform sowie einen digitalen Biomarker zur Anfallsdetektion. Somit kann die gesamte Versorgungskette durch Einbindung aller Akteure abgebildet werden.

Der In-Ohr Sensor ist das sensorische Herzstück des Projekts. Der derzeitige Goldstandard – das EEG – verhindert ein Tragen über den gesamten Tag. Armbänder zur Messung von Vitaldaten wiederum weisen ein hohes Maß an Störgrößen auf. Der Gehörgang ist aufgrund seiner von Natur aus geschützten Lage ein prädestinierter Messort, um dort neben Herzfrequenz, Herzratenvariabilität und Körperkerntemperatur auch die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes zu erfassen (Kreuzer 2009). Der In-Ohr Sensor wendet verschiedenste Filter und Algorithmen an, um aus dem Rohsignal valide Vitalparameter zu extrahieren. Diese sagen jedoch singulär betrachtet noch nichts über das Vorhandensein eines Anfalls aus.

Abb. 12.4 Technische Komponenten des EPItect Systems. (Quelle: Eigene Darstellung 2019)

Die Smartphone-App ermöglicht es dem Patienten Zugriff auf seine Daten zu erhalten. Neben dem Aspekt der Visualisierung dient die App insbesondere auch der Dokumentation von Daten. In erster Linie schließt dies die Kommunikation zwischen Smartphone und In-Ohr Sensor ein. Die Sensordaten werden kontinuierlich auf das Vorliegen eines epileptischen Anfalls mittels eines Alarmmoduls der App analysiert. Weisen registrierte Sensorwerte auf einen epileptischen Anfall hin, so kann eine konfigurierbare Informationskaskade (Eltern, weitere Angehörige, etc.) ausgelöst werden. Der Betroffene kann in der App weitere Daten erfassen (z. B. Fragen zum Wohlbefinden) und sich Informationen über seine aktuelle Therapie und seinen Therapieverlauf anzeigen lassen (z. B. Medikationsplan). Neben der App steht auch ein Web-Interface zur Verfügung. Dieses soll den Pflegenden sowie insbesondere dem Arzt die Anzeige und Eingabe behandlungsrelevanter Daten (abhängig von der Rolle) ermöglichen.

Es ist Aufgabe des digitalen Biomarkers die über die App, die Web-Plattform sowie den In-Ohr-Sensor erfassten Daten zusammenzufassen und Anfälle zu detektieren. Mittlerweile konnten über 195 Probanden in die verschiedenen Studien des Projekts EPItect eingeschlossen werden und Daten zu über 500 Anfällen erfasst werden. Der Fokus der Studie im stationären Umfeld liegt auf der Erfassung von Biosignalen sowie der Ableitung von Biosignalmustern als auch der Entwicklung und Validierung

von Modellen zur Detektion von epileptischen Anfällen. Methodischer Rahmen für die Modellbildung bietet das, im Rahmen des Projekts auf Basis des CRISP-DM entwickelte, Machine Learning Framework (Houta et al. 2019). Dieses beschreibt ein übergreifendes Vorgehensmodell für die Entwicklung, Testung sowie Implementierung von Modellen zur Durchsuchung von großen, integrierten, klinischen Datenbeständen nach Mustern und Zusammenhängen zur Anfallsdetektion.

Im Sinne der Patientensicherheit, sowie Individualisierung, berücksichtigt das Modell eine experimentelle als auch eine Real-Umgebung. Während die experimentelle Umgebung den Fokus auf die generische Modellentwicklung im beobachteten, klinischen Setting adressiert, wird in der Real-Umgebung, ein, in der experimentellen Umgebung entwickeltes, Modell auf mobile Endgeräte implementiert und für den Patienten und Alltagssituationen individualisiert. Wesentliche Schritte des Vorgehensmodells des Frameworks sind die Integration der Daten, die Schaffung eines Verständnisses für die relevanten Daten sowie für die Domäne. Ein Verständnis für die Symptome und die physiologischen Vorgänge beim epileptischen Anfall, hilft die richtigen Features für die Anfallsdetektion festzulegen.

Das Trainieren und Testen von Modellen zur Anfallsdetektion startet mit der Datenvorverarbeitung und der Feature-Extraktion. Neben der fachlichen Beurteilung durch Neurologen, welche Features geeignet sind, sollen auch Feature-Auswahl-Algorithmen automatisiert bei der Selektion von Features hinsichtlich der Relevanz für die Modellentwicklung unterstützen. In einem iterativen Prozess können weniger relevante Features ausgeklammert werden, um die Machine Learning Ergebnisse zu verbessern. Anschließend erfolgt die Auswahl und das Trainieren von einem oder mehreren Machine Learning Verfahren, wobei die Auswahl eines geeigneten Verfahrens durch vorhergehende Recherchen ähnlicher erfolgreicher Forschungsarbeiten unterstützt werden kann. Zur Validierung des resultierenden Modells werden ebenfalls im Rahmen der experimentellen Phase erhobene Daten eingesetzt.

Eine durch die Neurologen vorgenommene Labelung der Testdaten als „Anfall“ und „nicht-Anfall“ hilft die Güte des entwickelten Modells zu messen. Dabei können methodische Verfahren wie z. B. die ROC-Kurve oder die Berechnung des F-Scores zum Einsatz kommen. In der Real-Umgebung liegt der Fokus auf der Alltagstauglichkeit sowie der Personalisierung der generischen Modelle. Das Trainieren der Modelle erfolgt in der Real-Umgebung durch patientenindividuelle Feature-Ausprägungen, was wiederum zu einer besseren Erkennungsrate führt. Anders als in der experimentellen Umgebung ist aber auch eine höhere Varianz der Daten zu erwarten (Alltagsaktivitäten führen bspw. zu einer erhöhten Varianz in den Beschleunigungsdaten), die wiederum die Erkennung von epileptischen Anfällen erschwert. In weiterführenden Forschungsarbeiten sollen Aspekte der Individualisierung, sowohl patienten- als auch alltagssituationsspezifisch, betrachtet werden. In diesem Zusammenhang werden außerdem die technischen Voraussetzungen hinsichtlich der verfügbaren mobilen Lösungen, sowie deren Performanz und Speicherkapazität für die adressierten Datenanalyseziele, validiert.

Im Rahmen der experimentellen-Umgebung wurden uni-modale sowie multi-modale Ansätze zur Detektion von Anfällen evaluiert. Neben dem uni-modalen Ansatz zur Erkennung von generalisiert-tonisch-klonischen Anfällen auf Basis der Beschleunigungsdaten des In-Ohr-Sensors, wird in darauf aufbauenden Arbeiten, mit multi-modalen Daten gearbeitet (z. B. in Kombination mit Blutdruckschwankungen sowie Schwankungen der Herzrate). Zur Validierung wurden 194 Probanden eingeschlossen, welche im stationären Umfeld 526 Anfälle aufzeigten.

12.4 Fallbeispiel PCompanion: Personalisierte Versorgung von Parkinson-Patienten

Parkinson ist eine zum jetzigen Zeitpunkt nicht aufhaltbare, neurodegenerative Erkrankung. Schon heute sind Muster bekannt, welche sich bereits früh abzeichnen. Eine Früherkennung dieser sowie individualisierte Therapien ermöglichen die Progression der Erkrankung zu beeinflussen. Dies macht aber eine einfache Erfassung von Daten sowie eine gezielte Steuerung und Unterstützung des Patienten notwendig.

12.4.1 Hintergrund

Parkinson ist nach Alzheimer die am stärksten verbreitete fortschreitende neurodegenerative Krankheit. Nach einer Studie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) leiden etwa sieben bis zehn Millionen Menschen weltweit an der Krankheit, die mit zahlreichen motorischen wie nicht-motorischen Symptomen einhergeht. Sie tritt vor allem bei älteren Menschen, oft im Alter um die 65 Jahre, auf. Durch die steigende Lebenserwartung wird mit einem Anstieg von neurodegenerativen Krankheiten wie Parkinson im Laufe der Zeit gerechnet. Allein in Deutschland etwa 220.000 Menschen von der Krankheit betroffen. Die Diagnose erfolgt zumeist anhand der subjektiven Beurteilung von Spezialisten von den typischen motorischen Symptomen wie Muskelsteifheit, Bewegungsverlangsamung sowie Muskelzittern. Diese entstehen durch den Verlust von dopaminhaltigen Nervenzellen, die im Laufe der Erkrankung in der Substantia nigra im Gehirn absterben. Da die Substantia nigra vor allem für die Koordination und Feinabstimmung von Bewegungen zuständig ist, führt der Dopaminmangel zu den für Parkinson typischen motorischen Einschränkungen (Pagan [2012](#); Jankovic [2008](#)).

Die typischen motorischen Symptome sind jedoch erst zu beobachten, wenn bereits über 50 % der Nervenzellen verloren sind. Zu dem Zeitpunkt, zu dem die Krankheit diagnostiziert wird, liegt der eigentliche Ausbruch bereits Jahre bis Jahrzehnte zurück. Die nicht-motorische Symptome treten dagegen schon deutlich früher auf: Niedriger Blutdruck im Stehen und Verhaltensstörungen in der Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlafphase (engl. REM sleep behavior disorder, RBD) sind mögliche Indikatoren für einen späteren Ausbruch einer neurodegenerativen Krankheit (Prashanth

et al. 2016; Doppler et al. 2017). Diese frühen Symptome stellen eine Möglichkeit zur frühen Diagnose und Behandlung von Parkinson dar. Durch den Einsatz von Sport, Hirnstimulation und Medikation kann das Fortschreiten der Krankheit verzögert werden, je früher die Krankheit diagnostiziert wird (Prashanth et al. 2016).

12.4.2 Bedarf

Mit Bezug auf Parkinson-Diagnostik und insbesondere der Früherkennung lässt sich sagen:

1. Parkinson-Früherkennung: Jahre vor Beginn einer Bewegungsstörung verändern sich Schlaf und die Regulation vegetativer Körperfunktionen bei etwa der Hälfte der künftigen Parkinson-Patienten – Ein breit verfügbares, sensitives, gender-neutrales Screening von Schlaf und neurovegetativen Funktionen fehlt bisher.
2. Parkinson-Diagnostik: Große Unterschiede im Verlauf der Erkrankung erschweren die Prognose zu Beginn – Schwere und atypische Verlaufsformen der Parkinsonerkrankung lassen sich anhand vegetativer Störungen bereits in der Frühphase differenzieren – Die neurovegetative Diagnostik ist wenigen spezialisierten Kliniken vorbehalten, sollte aber zum Zeitpunkt der Erstdiagnose für jeden Patienten verfügbar sein.
3. Parkinson-Management: Während sich im Laufe der Behandlung bei vielen Patienten die Beweglichkeit erkennbar verbessert, beeinträchtigen Störungen von Schlaf, Kreislauf und anderen vegetativen Funktionen die Lebensqualität von Parkinson-Patienten erheblich. Schwindel im Stehen, Tagesmüdigkeit, Stürze, Verdauungsstörungen, Inkontinenz schränken Selbständigkeit und Mobilität zusätzlich ein. Voraussetzung um diese Störungen in der Therapie bei allen Patienten berücksichtigen zu können, ist das patientennahe Monitoring von Schlaf und Vegetativum.

Somit resultiert der Bedarf nach einem mobilen, patientennahen System, welches in der Lage ist als Screening- sowie Monitoringsystem zu fungieren. Dieses soll bereits früh einsetzbar sein, um neurodegenerative Störungen, welche auf Parkinson hinweisen könnten, zu erkennen und bei der weiteren Klassifikation des Störungstyps zu unterstützen. Dies kann nur gelingen, wenn Patienten longitudinal beobachtet werden und mithilfe einer Sensorbatterie eine Vielzahl von Daten abgegriffen werden. Genau hier kommen digitale Biomarker ins Spiel: Mithilfe von Algorithmen soll nach auffälligen Mustern gesucht werden. Neben der mobilen Sensorik sollen die Patienten ebenso eine App zur Datenerfassung sowie zur Therapieverlaufssteuerung erhalten.

Genau an dieser Stelle setzt das BMBF-geförderte Projekt PCompanion (Förderkennzeichen 16SV7857) an. Unter der Federführung des Universitätsklinikums Aachen/Klinikum für Neurologie gemeinsam mit den Projektpartnern Fraunhofer ISST, SOMNomedics GmbH, Medizinische Videobeobachtung GmbH und der RWTH

Aachen Institut für Arbeitswissenschaft wird ein prädiktiver Lösungsansatz auf Basis von REM-Schlafverhaltensstörungen erforscht. Assoziierte Partnern im Projekt sind die Deutsche Parkinsonselbsthilfe, niedergelassenen Mediziner sowie Vertreter von Krankenkassen.

12.4.3 Umsetzung

PCompanion hat zum Ziel ein mobiles, körpernahes und interaktives Screening- und Monitoring-System zu erforschen, welches eine Untersuchung von Störungen des REM-Schlafes und des Vegetativums von Patienten erlaubt und zur Frühdiagnose geeignet ist (Diehl und Haubrich 2013). Hierzu wird entsprechende Sensorik in Kombination mit einer nutzerfreundlichen App verwendet, die die aufgezeichneten Daten visualisiert und weitere relevante Parameter über den Gesundheitszustand der Patienten erfragt. Erstmals kommt in der Untersuchung der REM-Schlaf-assoziierten Verhaltensstörungen ein Gyroskop Sensor zu Einsatz. Um Vorhersagen über den Erkrankungsverlauf bzw. die Differenzierung schwerer oder atypischer Verlaufsförmungen der Parkinson-Erkrankung zu ermöglichen, kommen im PCompanion Methoden der Datenverarbeitung wie Data Mining, Complex Event Processing und Machine Learning zum Einsatz. Dieses integriert die Analyse von vegetativen Funktionen, Schlaf, Bewegung und kognitiven Funktionen. Nutzer/innen erhalten direktes Feedback/Interpretation der Beobachtungen, Test-Ergebnisse und Trends im Verlauf der Erkrankung.

Die Gesamtarchitektur (siehe Abb. 12.5) sieht eine ganzheitliche Versorgungskette vor, die Hausarzt, Facharzt und Klinik sowie die telemedizinische Betreuung über den

Abb. 12.5 PCompanion-Gesamtarchitektur bestehend aus Sensorik, App sowie Datenendpunkt zur Errechnung des digitalen Biomarkers. (Quelle: Eigene Darstellung 2019)

Partner MVB gleichermaßen berücksichtigt. Entlang der Versorgungskette entstehen eine Vielzahl an Daten, welche zur Errechnung des digitalen Biomarkers herangezogen werden können.

Die App (siehe Abb. 12.6) stellt einen zentralen Zugriffspunkt für den Patienten dar. Die Konzeption und Umsetzung von Interaktionskonzepten erfolgt, geleitet durch das Institut für Arbeitswissenschaften (IAW) der RWTH Aachen, entlang eines nutzerorientierten und partizipativen Design-Ansatzes. Beim fortgeschrittenen Parkinson-Stadium kommt es zu motorischen Einschränkungen, die das Bedienen einer App erschweren könnten. Die optimale Handhabung der PCompanion-App wird anhand

Abb. 12.6 Umfang der PCompanion-App. (Quelle: Eigene Darstellung 2019)

einer bedienerfreundlichen App, adaptiver, interaktiver Benutzungsschnittstellen sowie der nutzerzentrierten Datenvisualisierung realisiert. Die PCompanion-App unterstützt somit:

- Bei der ergonomischen Visualisierung der zeitbezogenen Sensorwerte und Unterstützung der Interpretation für die Parkinson-Patienten.
- In der Berücksichtigung der anthropometrischen Maße und Räume für die Anwendung der Sensortechnik bei älteren Menschen in unterschiedlichen Stadien der Parkinsonerkrankung
- Bei der Durchführung empirischer Labor- und Feldstudien zur Entwicklung von Interaktionsprozessen die auf die mentale Repräsentation der Parkinson-Patienten abgestimmt sind.

Die fortschreitende Erkrankung entwickelt sich über einen längeren Zeitraum hinweg schleichend. Erste Anzeichen bleiben oft unbemerkt. Zwar treten einige Symptome bekanntermaßen bereits Jahre vor der Diagnose auf, aber es gibt keine spezifische Früherkennung. Der Parkinson Companion schließt eine Lücke im Screening und Monitoring der Parkinsonerkrankung und stellt eine Innovation im Bereich mobiler neurodegenerativer Diagnostik für das Parkinson-Syndrom dar. Im Bereich der Frühdiagnose bietet das im Projekt entwickelte Sensorsystem die Möglichkeit der Identifikation und Untersuchung subjektiv schwer wahrnehmbarer Frühsymptome direkt im Alltag der Patienten und stellt somit eine realistische Chance zur Früherkennung der Erkrankung und dadurch auch zur Steigerung der Lebensqualität von Parkinsonerkrankten dar.

Der digitale Biomarker (siehe Datenverarbeitungskette in Abb. 12.7) dient in einem ersten Schritt der Klassifikation, inwiefern ein Patient neurologisch auffällig ist.

Abb. 12.7 Datenverarbeitungskette des digitalen Biomarkers zur Identifikation einer neurologischen Störung, basierend auf dem REM-Schlafverhalten. (Quelle: Eigene Darstellung 2019)

Hierbei wird noch nicht unterschieden, welcher neurodegenerative Defekt (Parkinson, Demenz, etc.) vorliegt. Durch die klinische Studie werden Schlafdaten und Daten des vegetativen Nervensystems im Rahmen des Projekts erhoben. Zum Trainieren und Testen der Daten werden diese getrennt und anschließend folgt die Vorverarbeitung. Zur Erkennung von RBD ist zunächst das Extrahieren der REM-Schlafphase wichtig. Des Weiteren werden aus dem Polysomnographen die Sensoren zur Muskelaktivität betrachtet (Kinn-, Arm- und Bein-EMG). Die einzelnen Aktivitäten der REM werden annotiert. Zur Merkmalsextrahierung wird ein Schiebefensterverfahren verwendet. Für jedes Fenster werden Merkmale generiert und anschließend kann das Modell trainiert werden. Die Testdaten werden ebenfalls vorverarbeitet und die Merkmale werden generiert. Anschließend können die Testdaten auf das Modell gegeben werden, sodass klassifiziert wird, ob RBD oder non-RBD vorliegt. Das gleiche Verfahren wird auch auf den Daten des vegetativen Nervensystems angewendet. Bei der Klassifikation wird differenziert zwischen vegetativen Störungen und keinen Auffälligkeiten. Wenn bei dem Patienten RBD und auch vegetative Störungen festgestellt werden, weist der Patient eine Neurodegeneration auf. Wenn nur vegetative Störungen oder RBD festgestellt wird, ist eine Wahrscheinlichkeit an einer neurodegenerativen Erkrankung zu leiden vorhanden. Es müssen jedoch weitere Tests durchgeführt werden, um eine klare Aussage darüber erhalten zu können.

Bei einer festgestellten Neurodegeneration müssen zusätzliche Tests wie die Sprache und Bewegung durchgeführt werden, um zu differenzieren, ob es sich um Parkinson, Demenz oder Parkinson mit Demenz handelt.

12.5 Schlussbetrachtung

Mobilität und Gesundheit ist mehr als die Nutzung von Apps. Im Sinne des pervasive sensings, also der allgegenwärtigen Erfassung versorgungsrelevanter Daten, beschreibt mHealth ein Ökosystem aus Lösungen (Apps, Sensoren, etc.), welche mobil und nahe am Patienten sind. Die Stärke der kontinuierlichen Datenerfassung nutzen zu können, bedarf jedoch einer strukturierten Auseinandersetzung mit Verfahren der Datenverarbeitung. Daten haben das Potenzial das „neue Blut“ zu sein, welches mithilfe der digitalen Biomarker analysiert wird. Erkannte Muster können als Entscheidungsunterstützung in therapeutischen Prozessen dienen. Gerade die longitudinale Erfassung bietet im Vergleich zu den klassischen Biomarkern Chancen für ein höheres Maß der Personalisierung von Therapien.

Eine Herausforderung ist jedoch die Verifizierbarkeit sowie Validierbarkeit digitaler Biomarker. Der Entscheidungsweg eines digitalen Biomarkers muss zu jeder Zeit nachvollziehbar gemacht werden können. Gerade bei lernenden Algorithmen ist dies jedoch zumeist nicht möglich, sind Entscheidungen versteckt in einem sich stetig weiterentwickelnden neuronalen Netz. Auch der Determinismus kann hierdurch verloren gehen. Die durch die Bundesregierung angestoßene KI-Forschung erfragt deshalb ver-

stärkt Lösungsansätze, um diesen Herausforderungen begegnen zu können. Denn, es ist unbestritten, dass durch das Zusammenführen der wachsenden Datenmengen unter Einbezug der Künstlichen Intelligenz deutliche Mehrwerte für die Patientenversorgung entstehen können.

Literatur

- Akman, C. I., Montenegro, M. A., Jacob, S., Eck, K., Chiriboga, C., & Gilliam, F. (2009). Seizure frequency in children with epilepsy: Factors influencing accuracy and parental awareness. *Seizure*, 18(7), 524–529. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2009.05.009>.
- Bahcall, O. (2015). Precision medicine. *Nature*, 526(7573), 335. <https://doi.org/10.1038/526335a>.
- Becker, S., Kribben, A., Meister, S., Diamantidis, C. J., Unger, N., Mitchell, A., & van Ooijen, Peter M. A. (2013). User profiles of a smartphone application to support drug adherence experiences from the iNephro project. *PloS one*, 8(10), e78547–e78547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078547>.
- Becker, S., Miron-Shatz, T., Schumacher, N., Krocza, J., Diamantidis, C., & Albrecht, U.-V. (2014). mHealth 2.0: Experiences, possibilities, and perspectives. *JMIR mHealth and uHealth*, 2(2), e24. <https://doi.org/10.2196/mhealth.3328>.
- Blum, D. E., Eskola, J., Bortz, J. J., & Fisher, R. S. (1996). Patient awareness of seizures. *Neurology*, 47(1), 260–264. <https://doi.org/10.1212/WNL.47.1.260>.
- Delude, C. M. (2015). Deep phenotyping: The details of disease. *Nature*, 527(7576), 14 EP. <https://doi.org/10.1038/527S14a>.
- Diehl, R. R., & Haubrich, C. (2013). Autonome Funktionsstörungen. *Nervenheilkunde*, 32(04), 177–178. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1628496>.
- Doppler, K., Eentschke, H.-M., Schulmeyer, L., Vadasz, D., Janzen, A., Luster, M., Höffken, H., Mayer, G., Brumberg, J., Booi, J., Musacchio, T., Klebe, S., Sittig-Wiegand, E., Volkmann, J., Sommer, C., & Oertel, W. H. (2017). Dermal phospho-alpha-synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica*, 133(4), 535–545. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1684-z>.
- Dorsey, E. R. (2017). A digital journal for a digital era. *Digit Biomark*, 1(1), 1–3. <https://doi.org/10.1159/000458512>.
- Flores, M., Glusman, G., Brogaard, K., Price, N. D., & Hood, L. (2013). P4 medicine: How systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Personalized Medicine*, 10(6), 565–576. <https://doi.org/10.2217/pme.13.57>.
- Fuentes-Arderiu, X. (2013). What is a biomarker? It's time for a renewed definition. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 51(9), 1689–1690. <https://doi.org/10.1515/ccclm-2013-0240>.
- Houta, S., Bisgin, P., & Dulich, P. (2019). Machine Learning Methods for Detection of Epileptic Seizures with Long-Term Wearable Devices eTELEMED 2019, In The Eleventh International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine, IARIA (Athens, Greece, 2019), 108–113.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79(4), 368–376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>.
- Kerling, F., Mueller, S., Pauli, E., & Stefan, H. (2006). When do patients forget their seizures? An electroclinical study. *Epilepsy & Behavior (E&B)*, 9(2), 281–285. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.05.010>.

- Kreuzer, J. (2009). *Alltagstaugliche Sensorik: Kontinuierliches Monitoring von Körperkern-temperatur und Sauerstoffsättigung*. Dissertation, Technische Universität München.
- Meister, S. (2019). Digitale Biomarker. HCM-Magazin (Hrsg.). <https://www.hcm-magazin.de/digitale-biomarker/150/31919/387992>. Zugegriffen: 15. Juni 2019.
- Meister, S., Deiters, W., & Becker, S. (2016). Digital health and digital biomarkers – Enabling value chains on health data. *Current Directions in Biomedical Engineering*, 2(1), 577–581. <https://doi.org/10.1515/cdbme-2016-0128>.
- Meister, S., Deiters, W., Becker, S., Mann, T., Becker, S., & Simson, U. (2014). Pervasive Sensing and Analysis: mHealth and its need for Information Logistics Solutions, J. C. v. Augusto & K.-H. Wolf (Hrsg). Eindhoven (6th International Workshop on Intelligent Environments Supporting Healthcare and Well-being).
- National Institutes of Health. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 69(3), 89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>.
- Pagan, F. L. (2012). Improving outcomes through early diagnosis of Parkinson's disease. *The American journal of managed care*, 18(7), 176–182.
- Poochikian-Sarkissian, S., Tai, P., del Campo, M., Andrade, D. M., Carlen, P. L., Valiante, T., & Wennberg, R. A. (2009). Patient awareness of seizures as documented in the epilepsy monitoring unit. *Canadian Journal of Neuroscience Nursing*, 31(4), 22–23.
- Prashanth, R., Dutta Roy, S., Mandal, P. K., & Ghosh, S. (2016). High-Accuracy detection of early parkinson's disease through multimodal features and machine learning. *International Journal of Medical Informatics*, 90, 13–21. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2016.03.001>.
- Wang, T., Azad, T., & Rajan, R. (2016). The Emerging Influence of Digital Biomarkers on Healthcare. RockHealth. <https://rockhealth.com/reports/the-emerging-influence-of-digital-biomarkers-on-healthcare/>. Zugegriffen: 15. Juni 2019.

Dr. Sven Meister ist Abteilungsleiter am Fraunhofer-Institut für Software- und Systemtechnik und verantwortet das wissenschaftliche Feld „Digital Health“. Gemeinsam mit den über 20 MitarbeiterInnen und wissenschaftlichen Hilfskräften werden neue Formen der Mensch-Technik-Interaktion (Apps, Sprachassistentensysteme, ChatBots) erforscht, KI-basierte Algorithmen zur Gesundheitsdatenverarbeitung entworfen sowie standardisierte Datenplattformen auf Basis von IHE und HL7 entworfen. Herr Meister ist (Co-)Autor von über 60 Publikationen und Leiter des Medical Data Space der IDSA, Mitglied im DGBMT Fachausschuss Informationsmanagement in der Medizin, des Bitkom AK Health sowie der MedEcon Ruhr. Zudem ist er im Vorstand von SMITH der Medizininformatik-Initiative.

Salima Houta ist wissenschaftliche Mitarbeiterin am Fraunhofer-Institut für Software- und Systemtechnik und Projektleiterin des Projekts EPItect. Zu ihren Forschungsschwerpunkten gehört die syntaktische sowie semantische Modellierung von Datenstrukturen sowie IuK-Systemen unter Anwendung von IHE, HL7 und diversen Taxonomien (SNOMED CT, LOINC, etc.). Des Weiteren erforscht Frau Houta den Einsatz von Datenverarbeitungsketten zur Optimierung der Informationsversorgung (Informationslogistik) zur Verbesserung von digitalen Versorgungsinfrastrukturen.

Pinar Bisgin ist wissenschaftliche Mitarbeiterin am Fraunhofer-Institut für Software- und Systemtechnik und Projektleiterin des Projekts PCompanion. Frau Bisgin setzt sich insbesondere mit dem Forschungsschwerpunkt der Künstlichen Intelligenz auseinander. Im Fokus steht der Aufbau validierbarer Datenverarbeitungsketten im Sinne digitaler Biomarker.

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.