

Anaesthesiologie 2023 · 72:191–194
<https://doi.org/10.1007/s00101-023-01251-x>
Angenommen: 2. Januar 2023
Online publiziert: 25. Januar 2023
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2023



Der digitale Zwilling für die perioperative Medizin – ein spannender Blick in die Zukunft klinischer Forschung

Christian Niklas¹ · Tobias Hölle² · Martin Dugas¹ · Markus A. Weigand² · Jan Larmann²

¹ Institut für Medizinische Informatik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

² Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Begriffserklärung

Das Konzept des digitalen Zwillings hat in den letzten Jahren in vielen Ingenieursdisziplinen (z. B. Raumfahrt, Maschinenbau, Städtebau) Verbreitung gefunden [1]. Der digitale Zwilling, als virtuelle Repräsentation physischer Entitäten und Prozesse, erregt aber auch in der Medizin zunehmend Aufmerksamkeit [2]. Dabei ist zum besseren Verständnis des Themenfeldes zunächst eine Begriffserklärung auch mit Bezug auf das generelle Feld des maschinellen Lernens (ML) nötig, welches gemeinhin mit sog. künstlicher Intelligenz assoziiert wird. Durch Fortschritte im Bereich von ML und besonders der „tiefen“ Modellarchitekturen („deep ML“) können beliebig komplexe Muster in Daten zur Vorhersage von zukünftigen Ereignissen abgeleitet werden („random function approximator“). Gerade bei der Anwendung in der Medizin sind jedoch „Blackbox“-Systeme [3, 4], d. h. Vorhersagen ohne eine für ärztliche Behandler nachvollziehbare Begründung, in die Kritik geraten [5]. Daher gewinnt das Thema „explainable ML“, bei dem Modelle oder zumindest deren Vorhersagen anhand menschenlesbarer Parameter erklärbar bleiben, zunehmend an Bedeutung.

Abseits von klassischem „deep ML“ wurden im klinischen Kontext seit Langem Versuche unternommen, anhand von physikalisch-physiologischen Computermodellen („first principle models“) behandlungsrelevante Zustände zu simulieren und so klinische Vorhersagen zu treffen. Hierbei kann zwischen einem traditionellen, hypothe-

sengetriebenen Simulationsmodell, welches Vorhersagen auf Basis von manuell vorselektierten Anfangsannahmen tätigt, und dem aus Daten abgeleiteten digitalen Zwilling [6] unterschieden werden. Moderne Methoden zur Herleitung eines digitalen Zwillings machen sich „deep ML“ zunutze. Dadurch sollen der Kuratierungs- und Kalibrierungsaufwand von klassischen Simulationsmodellen reduziert und zugleich die Genauigkeit verbessert werden. Die Interpretierbarkeit der Simulationsmodelle bleibt im Sinne der „explainable ML“ erhalten [7]. Exemplarisch für methodische Ansätze sind hier die Arbeiten aus dem Creative Machines Lab [8], die „physics-informed neural networks“ (PINN) [9], „sparse identification of nonlinear dynamics (SINDy)“ [10] oder „neural ordinary differential equations“ [11] zu nennen. All diese Methoden der angewandten Mathematik verfolgen den Ansatz, datengetrieben mechanistische Zusammenhänge abzuleiten, die durch die Messungen beschrieben werden [7].

Vorarbeiten im Bereich Anästhesiologie

Seit mehr als 2 Jahrzehnten werden Simulationsmodelle allgemein im Bereich der anästhesiologischen Aus- und Weiterbildung ähnlich zu einem Flugsimulator für Piloten eingesetzt [12]. Am Computer simulierte (*in silico*) Beobachtungen werden zunehmend aber auch für spezielle (patho-)physiologische Szenarien entwickelt, wie z. B. jene zur kindlichen Apnoetoleranz [13]. Am Beispiel dieser



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Arbeit wird deutlich, dass durch eine Simulation valide Aussagen auf einer Datenbasis getroffen werden können, die aus ethischen Gründen nicht im Rahmen von klinischen Studien erhoben werden können. Ein weiteres bekanntes Beispiel von Simulation in der klinischen Anwendung ist das pharmakokinetische-pharmakodynamische „Multi-compartment“-Modell (PK/PD). Durch dieses können Vorhersagen zu Medikamentenkonzentrationen im Blut für Pharmaka getroffen werden. Die Technologie wurde bereits über kommerziell verfügbare „Target-controlled-infusion“(TCI)-Pumpen in die klinische Routineversorgung eingeführt [14, 15]. Anhand dieser und anderer kardiovaskulärer Beispielszenarien [16, 17] lässt sich die Validität von Simulationsansätzen für Fragestellungen der Anästhesiologie belegen. Für einen echten digitalen Zwilling in der perioperativen Medizin werden im Vergleich zu Simulationsmodellen besonders hohe Anforderungen an valide Datenressourcen gestellt. Die z.T. hochauflösenden, multimodalen Primärquellen (z.B. Biosignale aus dem Patienten-Monitoring, Medikations- oder Labordaten), die demografischen Variablen sowie die definierten und standardisierten klinischen Interventionen, welche an vielen Standorten bereits digital erfasst werden, bilden eine Grundlage zur Anwendung der datenintensiven Methoden, wie sie kaum ein anderer klinischer Kontext bereithält. Die aufgezeichneten klinischen Interventionen bzw. die hochfrequent erfassten Auswirkungen auf den Patienten stellen eine strukturierte „Auslenkung“ der Physiologie dar, welche für die Erforschung von digitalen Zwillingen in der Klinik von entscheidender Bedeutung sein kann.

Einsatzgebiete des digitalen Zwillings in der anästhesiologischen und intensivmedizinischen Forschung wurden bereits erfolgreich aufgezeigt. So wurde z.B. ein komplexes poroelastisches Lungenmodell basierend auf Bildgebung und Gerätedaten angepasst. Auf dieser Grundlage konnte eine Beatmung patientenindividualisiert durchgeführt werden [18]. In diesem Zusammenhang wurden aktuell auch Rekrutierungsdynamiken in der Lunge einer 50-jährigen Patientin mit „acute respiratory distress syndrome“(ARDS) analysiert [19]. Im intraoperativen Kontext

wurde ein gängiges Simulationsmodell für die Herzauswurfleistung anhand von Echokardiographiedaten auf reale Patienten personalisiert [20]. Im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie konnten gewöhnliche Differenzialgleichungsmodelle, angereichert durch klinisches Expertenwissen, eine mechanistische Vorhersage zu individuellen klinischen Verläufen von COVID-19-Patienten unter Dexamethasontherapie treffen [21]. Anhand der genannten Beispiele wird deutlich, dass der digitale Zwilling in der perioperativen Medizin bei einer Vielzahl an Therapie- und Prognosesituationen Anwendung finden kann.

Technischer Bedarf

Bei der Entwicklung, Validierung und breite klinische Einsetzbarkeit von digitalen Zwillingen bestehen noch erhebliche Hürden. Diese wurden jüngst auch für das Feld der kardiovaskulären Medizin systematisch aufgezeigt [2]. So stehen in Deutschland der klinischen Anwendung aktuell methodisch-translational wie auch infrastrukturelle Herausforderungen im Krankenhaus entgegen. Im Rahmen von „Proof-of-concept“-Studien muss neben den methodischen Kompetenzen aus Informatik und Ingenieurwissenschaften auch die medizinisch-fachliche Expertise eingebracht werden, um Outcome-orientierte und anwendungsnahe Fragestellungen für digitale Zwillinge zu entwickeln. Die im nächsten Schritt notwendige klinische Validierung wirft wiederum Fragen zur Bewertung von völlig neuen Messgrößen wie digitalen Biomarkern oder Zuverlässigkeitsmaßen von Modellvorhersagen auf. Diese bedürfen langfristig einer Einordnung entlang klinischer Rationale und anhand geeigneter klinischer Studien, um etwaige Behandlungsvorteile durch die Anwendung von digitalen Zwillingen evidenzbasiert darzulegen.

Bei den infrastrukturellen Herausforderungen erscheint weder die breite Verfügbarkeit von (hochauflösenden) Daten aus dem Versorgungskontext noch die entsprechende Rechen- und Speicherkapazität zu Entwicklung und Validierung der Modelle in den Kliniken als gegeben. Auch Standards zur Gewährleistung von Interoperabilität und zur Datenhaltung ent-

sprechend den FAIR-Prinzipien [22] sind für die spezifischen Modelle und Daten weitgehend nicht definiert. Ein Verweis sei hier auf Arbeiten aus der Systembiologie gegeben, in der vonseiten der Grundlagenwissenschaften eine Standardisierung von Simulationsmodellen wie auch der dafür notwendigen Datenressourcen zur Steigerung von Interoperabilität und Reproduzierbarkeit vorangetrieben wird [23]. Auch die Bereitstellung von Forschungsdaten außerhalb der klinischen IT-Infrastruktur, um nicht-klinische Wissenschaften für klinisch-informatische Kooperationen einzubeziehen, ist noch mit vielen offenen Fragen verbunden.

Visionen

Für die patientenzentrierte Ausrichtung des Forschungsfeldes der perioperativen digitalen Zwillinge und die Beantwortung der offenen Fragen zur Methodentranslation ist der Beitrag der Fachbereiche Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerzmedizin von entscheidender Bedeutung. Interdisziplinäre, klinisch-informatische Kooperationen profitieren von formalisiertem Vorwissen der Fachdisziplin hinsichtlich relevanter physiologischer Vorgänge, der Bewertung von multiparametrischen Messungen aus Sensoren und den Prozesskenntnissen im perioperativen Umfeld, welche sich in Daten aus Informationssystemen widerspiegeln. Nur durch dieses Domänenwissen kann eine praxisorientierte Umsetzung der neuen Technologie gewährleistet werden.

Das translationale Potenzial von modernen Computersimulationen zeigt sich an Bestrebungen, diese zur Entwicklung und zur Zulassung neuer Arzneimittel und Medizinprodukte in klinischen *In-silico*-Studien einzusetzen. Dadurch soll die Belastung von Probanden bei den klinischen Studienphasen reduziert werden [24–26]. Resultate aus Vorhaben zu Integration und Harmonisierung medizinischer Daten (z.B. Medizininformatik-Initiative (MII), Netzwerk Universitätsmedizin (NUM), Nationale Forschungsdateninfrastruktur für personenbezogene Gesundheitsdaten (NFDI4health)) sollen in Zukunft als geschützter Raum für Datenwissenschaften in der Medizin dienen. Im breiten Produktivbetrieb könnten dort,

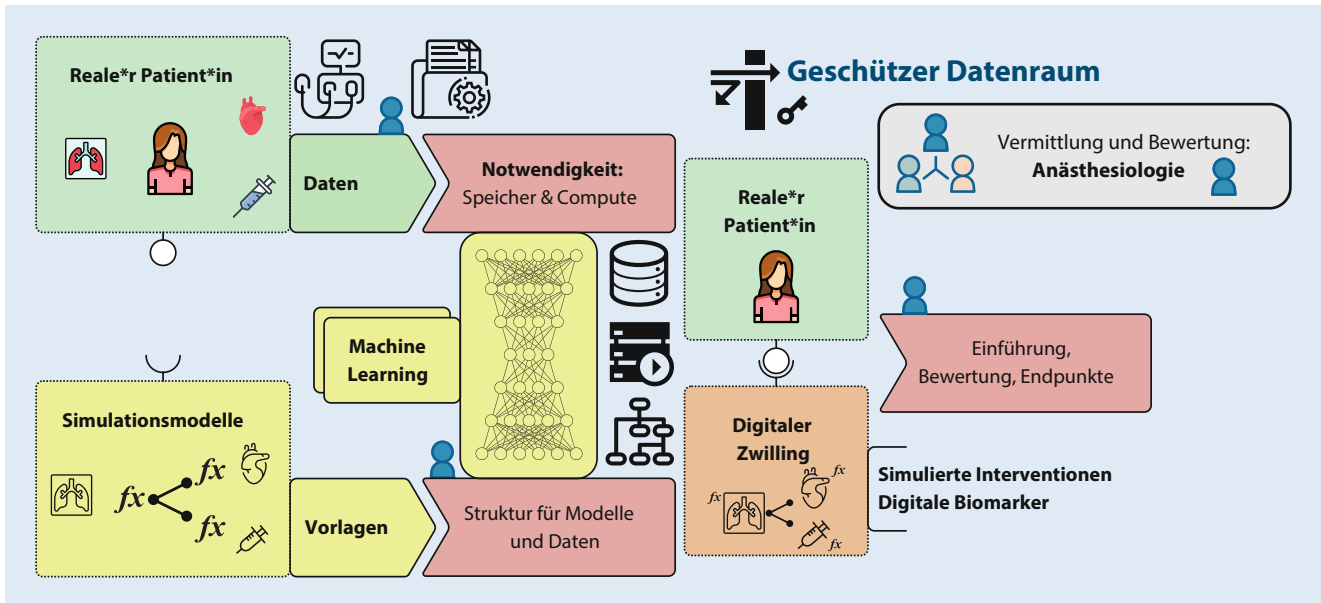


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung des methodischen Rahmens zur Entwicklung und Einführung eines digitalen Zwillings in der perioperativen Medizin. Die Markierung mit der blauen Figur zeigt Kernaufgaben für medizinisch-fachliche Expertise aus der Anästhesiologie auf. Der technische Bedarf ist in rot hinterlegt

durch Zusammenführung von klinischen, epidemiologischen und grundlagenwissenschaftlichen Daten, populationsbasierte Simulationen für *In-silico*-Studien und methodische Grundlagen für digitale Zwillinge entwickelt werden.

Um die verschiedenen Schritte der Entwicklung eines patientenindividuellen digitalen Zwillings im anwendungsnahen Kontext zu ermöglichen, müssen die angesprochenen infrastrukturellen Hürden jedoch auch im öffentlichen Krankenhaussektor überwunden werden. Dabei muss der Planung und Finanzierung skalierbarer, geschützter Datenräume in einer sicheren Dateninfrastruktur gebührend Rechnung getragen werden. Dadurch können in der (perioperativen) Medizin eine sinnvolle Überprüfung und Bewertung der personalisierten digitalen Zwillinge für die unmittelbare Versorgung gewährleistet werden. Auch die nachhaltige Speicherung und Konzeption der strukturierten Datenhaltung, besonders für die hochauflösenden Datenarten, müssen im Sinne eines Standardisierungsprozesses weiter vorangetrieben werden. Dadurch kann zukünftig ein praktischer Einsatz von digitalen Zwillingen auch über die Grenzen von einzelnen Medizintechnikherstellern hinaus ermöglicht werden. Der gesamte Prozess wird in **Abb. 1** vereinfacht dargestellt.

Klinisch-informatische Forschungsvorhaben zum digitalen Zwillings und die Integration von entwickelten Anwendungen in klinische Prozesse sollten durch Personal mit dualen Kompetenzen begleitet werden, um die erfolgreiche Umsetzung zu gewährleisten. Daher besteht Bedarf für vorausschauenden Qualifikation von medizinischem Personal und der Planung entsprechender Stellen für dieses. Hierzu bedarf es, neben geschützter Zeit zur Bearbeitung derartig komplexer Zusatzaufgaben, auch systematischer Ausbildungskonzepte, die idealerweise bereits auf multiprofessionelle Kommunikation zwischen klinischer Anästhesiologie und Datenwissenschaften abzielen.

Durch gezielte Adressierung dieser Themen könnte die Anästhesiologie ihre Kompetenzen in den klinischen Translationsprozess einer Technologie einbringen, welche andere Wissenschaftsfelder bereits revolutioniert und die für die Anwendung im perioperativen Kontext ideal erscheint.

Korrespondenzadresse

Christian Niklas

Institut für Medizinische Informatik,
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 130.3, 69120 Heidelberg,
Deutschland
Christian.Niklas@med.uni-heidelberg.de

Interessenkonflikt. C. Niklas gibt Beratungshonorare durch CGM Clinical sowie Aktien von CGM Clinical an. Er hat nichtrepräsentative Mitgliedschaften im VPHi/Avicenna Alliance, der DGDM, der Data Science Section der ESICM sowie im Arbeitskreis Digitale Medizin der DGAI. T. Hölle gibt keine Interessenkonflikte an. M. Dugas gibt Förderungen durch die DFG und das BMBF sowie eine repräsentative Rolle in der Zertifikatskommission Medizinische Informatik der GMDS an. M. A. Weigand gibt Zuwendungen für Vorlesungen, Präsentationen, Manuskripterstellung oder Fortbildungsveranstaltungen von MSD, Pfizer, Shionogi, Eumedica, Biotest, Sobi, Gilead und Coulter an. Zudem gibt er Mitgliedschaft in einem Datenüberwachungskomitee (DSMB) oder Firmenbeirat (Advisory Board) bei MSD, Shionogi, Gilead, Sobi, Coulter sowie leitende oder treuhänderische Funktion in Deutschen Sepsis Gesellschaft an. J. Larmann erhielt Fördermittel durch das Ministerium Wissenschaft Forschung und Kunst Baden-Württemberg, die B. Braun Stiftung und die Heidelberger Stiftung Chirurgie. Er erhielt Zuwendungen für Vorlesungen, Präsentationen, Manuskripterstellung oder Fortbildungsveranstaltungen von der Philips Medizin-Systeme Böblingen GmbH.

Literatur

1. Tao F, Qi Q (2019) Make more digital twins. *Nature* 573:490–491. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-02849-1>
2. Coorey G, Figtree GA, Fletcher DF et al (2022) The health digital twin to tackle cardiovascular disease—a review of an emerging interdisciplinary field. *Npj Digit Med*. <https://doi.org/10.1038/s41746-022-00640-7>
3. Topol EJ (2019) High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med* 25:44–56. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7>
4. Gordon L, Grantcharov T, Rudzicz F (2019) Explainable artificial intelligence for safe Intraoperative decision support. *JAMA Surg*. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.2821>
5. Watson DS, Krutzinna J, Bruce IN et al (2019) Clinical applications of machine learning algorithms: beyond the black box. *BMJ* 364:l886. <https://doi.org/10.1136/bmj.l886>
6. Van der Horn E, Mahadevan S (2021) Digital twin: generalization, characterization and implementation. *Decis Support Syst* 145:113524. <https://doi.org/10.1016/j.dss.2021.113524>
7. Alber M, Buganza Tepole A, Cannon WR et al (2019) Integrating machine learning and multiscale modeling—perspectives, challenges, and opportunities in the biological, biomedical, and behavioral sciences. *Npj Digit Med* 2:115. <https://doi.org/10.1038/s41746-019-0193-y>
8. Bongard J, Lipson H (2007) Automated reverse engineering of nonlinear dynamical systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:9943–9948. <https://doi.org/10.1073/pnas.0609476104>
9. Pang G, Karniadakis GE (2020) Physics-informed learning machines for partial differential equations: Gaussian processes versus neural networks. *S* 323–343 https://doi.org/10.1007/978-3-030-44992-6_14
10. Champion K, Lusch B, Kutz NJ et al (2019) Data-driven discovery of coordinates and governing equations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116:22445–22451. <https://doi.org/10.1073/pnas.1906995116>
11. Chen RTQ, Rubanova Y, Bettencourt J et al Neural Ordinary Differential Equations. *arXiv cs*. <https://arxiv.org/abs/1806.07366>. Zugegriffen: 16. Jan. 2020 (Published Online First: 19 June 2018)
12. Schwid HA (1987) A flight simulator for general anesthesia training. *Comput Biomed Res* 20:64–75. [https://doi.org/10.1016/0010-4809\(87\)90019-X](https://doi.org/10.1016/0010-4809(87)90019-X)
13. Hardman JG, Wills JS (2006) The development of hypoxaemia during apnoea in children: a computational modelling investigation. *Br J Anaesth* 97:564–570. <https://doi.org/10.1093/bja/ael178>
14. Masui K, Upton RN, Doufas AG et al (2010) The performance of compartmental and physiologically based recirculatory pharmacokinetic models for propofol: A comparison using bolus, continuous, and target-controlled infusion data. *Anesth Analg* 111:368–379. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181bdcf5b>
15. Jeleazcov C, Ihmsen H, Schmidt J et al (2008) Pharmacodynamic modelling of the bispectral index response to propofol-based anaesthesia during general surgery in children. *Br J Anaesth* 100:509–516. <https://doi.org/10.1093/bja/aem408>
16. Zenker S, Rubin J, Clermont G (2007) From inverse problems in mathematical physiology to quantitative differential diagnoses. *PLoS Comput Biol* 3:2072–2086. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0030204>
17. Kleen M, Habler O, Zwissler B et al (2002) Chaos—No randomness in cardiac physiology. *Eur Surg Res* 34:176–180. <https://doi.org/10.1159/000048906>
18. Roth CJ, Becher T, Frerichs I et al (2017) Coupling of EIT with computational lung modeling for predicting patient-specific ventilatory responses. *J Appl Physiol* 122:855–867. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00236.2016>
19. Geitner CM, Becher T, Frerichs I et al (2022) An approach to study recruitment/derecruitment dynamics in a patient-specific computational model of an injured human lung. 1–20. <http://arxiv.org/abs/2212.01114>. Zugegriffen: 05. Dez. 2022
20. Le Gall A, Vallée F, Pushparajah K et al (2020) Monitoring of cardiovascular physiology augmented by a patient-specific biomechanical model during general anesthesia. A proof of concept study. *PLoS ONE* 15:e232830. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232830>
21. Qian Z, Zame WR, Fleuren LM et al (2021) Integrating expert ODEs into neural ODEs: pharmacology and disease progression. <http://arxiv.org/abs/2106.02875>. Zugegriffen: 17. Jun. 2021
22. Wilkinson MD, Dumontier M, Aalbersberg IJ et al (2016) The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Sci Data* 3:160018. <https://doi.org/10.1038/sdata.2016.18>
23. Waltemath D, Golebiewski M, Blinov ML et al (2020) The first 10 years of the international coordination network for standards in systems and synthetic biology (COMBINE). *J Integr Bioinform*. <https://doi.org/10.1515/jib-2020-0005>
24. Viceconti M, Pappalardo F, Rodriguez B et al (2021) In silico trials: Verification, validation and uncertainty quantification of predictive models used in the regulatory evaluation of biomedical products. *Methods* 185:120–127. <https://doi.org/10.1016/j.jymeth.2020.01.011>
25. Musuamba FT, Skottheim Rusten I, Lesage R et al (2021) Scientific and regulatory evaluation of mechanistic in silico drug and disease models in drug development: building model credibility. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 10:804–825. <https://doi.org/10.1002/psp4.12669>
26. Pappalardo F, Wilkinson J, Busquet F et al (2022) Toward A regulatory pathway for the use of in Silico trials in the CE marking of medical devices. *IEEE J Biomed Health Inform* 26:5282–5286. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2022.3198145>

Burger | Egger | Heschl | Huber | Isser | Pimiskern | Rauter | Schiefer
**Erste Hilfe in den Bergen.
 Unfälle und Notfälle beim
 Wandern, Bergsteigen und
 Klettern.**

**Springer Berlin, Heidelberg 2021,
 171 S., 86 Abb., (ISBN: 978-3-662-62497-5), 19,90 EUR**

Die Autoren des Buches sind erfahrenen Bergrettungsärzten und Bergrettern aus Österreich. Das komplette Spektrum der Verletzungen und Erkrankungen, die im alpinen Gelände bei Bergsteigern, Wanderern oder Klettern auftreten können, wird abgedeckt: vom Sonnenstich, über den Schlangenbiss bis hin zu schweren Verletzungen und dem Lawinenunfall - angereichert durch praktische Tipps zum Packen der Rucksackapotheke, und Tricks beispielsweise zum Schienen von Finger-Verletzungen, zum Schienen des Unterarms mit der Jake des Patienten oder dem Entfernen von Ringen an den Fingern nach Handverletzung. Das Buch liest sich trotz der Vielzahl der Autoren „wie aus einem Guss“ ohne unnötige Wiederholungen.

Zielpublikum des Buches

Das Buch umfasst – wie der Titel sagt – nur die „Erste Hilfe“. Es behandelt also nicht die Versorgung durch den professionellen (Berg-)Rettungsdienst, vielmehr ist es auf interessierte Bergsportler, die sich optimal auf mögliche medizinische Notfälle im alpinen Gelände vorbereiten will, ausgerichtet. Ideal geeignet ist das Buch sicher auch für die medizinische Ausbildung angehender Hochtourenführer oder Wanderleiter. Medizinisches Fachpersonal kann das Buch auch nutzen, um sich grob orientierend auf Bergmedizinurse vorzubereiten. Für ein Bestehen der Kurse reicht jedoch die Tiefe der behandelten Themen allein nicht aus. Dennoch fand ich persönlich – selbst als langjährig erfahrener Arzt mit viel Erfahrung im alpinen Gelände – die Lektüre kurzweilig, interessant und insbesondere die gezeigten „Tricks“ zur behelfsmäßigen Schienung von Frakturen haben mich beeindruckt und zeugen von der umfassenden Erfahrung des Autorenteam.

Priv.-Doz. Dr. Jürgen Knapp, Bern