

PD Dr. med. habil. Katja Akgün

Klinisches und immunologisches Profiling bei Multiple Sklerose Patienten – Auf dem Weg zur personalisierten Medizin

Kurzbeschreibung Abschlussarbeit:

Konzepte in der medizinischen Forschung befinden sich in einem deutlichen Wandel. Waren einst Arbeiten der Grundlagenforschung weit von der klinischen Medizin getrennt, so werden heute gezielt translationale Netzwerke geknüpft, um Wissenschaftler aus diesen scheinbar unterschiedlichen Expertisen zusammenzubringen. Doch wie können Informationen zu einzelnen Molekülstrukturen oder Signalwegen dabei helfen, diagnostische Maßnahmen zu unterstützen, prädiktive Marker zu etablieren oder gar gezielte Therapiestrategien zu entwickeln? Insbesondere die Betrachtung chronischer Erkrankungen erfordert in der klinischen Routine ein Umdenken: Nur ein „Übersetzen“ der molekularen Medizin in die klinische Routine wird es uns ermöglichen, Patientenversorgung relevant zu optimieren und das Outcome von unseren Patienten langfristig zu verbessern.

Besonders deutlich wird dies in der Behandlung der Multiplen Sklerose. Die Multiple Sklerose ist durch eine Störung des immunregulativen Netzwerkes charakterisiert, die zu einer autoreaktiven Entzündung in Strukturen des zentralen Nervensystems und zur chronischen Schädigungen neuronaler Strukturen führt, so dass Patienten Ausfallerscheinungen in Motorik, Sensorik, visuellem System, Koordination, Blasen- und Mastdarmfunktion entwickeln. Wurde die Multiple Sklerose vor einigen Jahren noch primär als T-Zell medierte Erkrankung verstanden, so ist es heute etabliert, dass eine Vielzahl zellulärer und humoraler Prozesse im Immunsystem pathophysiologisch beteiligt sind. Es handelt sich um eine höchst heterogene und komplexe Erkrankung, welche nicht nur durch eine reine Fehlregulationen auf immunologisch-zellulärer Ebene bedingt ist, sondern weit mehr ein Zusammenspiel komplexer Prozesse, die das Immunsystem, das Metabolom, die Genetik und Epigenetik umfassen. Kleinste Unterschiede sind dafür verantwortlich, warum Krankheitsverläufe so stark variieren und legen nahe, dass Behandlungsansätze individuell unterschiedlich wirken und daher selektiv für den individuellen Patienten ausgewählt werden müssen. Es erfordert einen patientenzentrierten Blick und patientenorientierte Untersuchungsansätze um die jeweilige wissenschaftliche Fragestellung in die klinische Anwendung zu übertragen.

Das Konzept der personalisierten Medizin stellt sich der Herausforderung eine patientenindividuelle Behandlung zu erzielen. Die vorliegende Habilitationsschrift befasst sich mit dem Ziel, auch bei einer so komplexen und unvorhersehbaren Erkrankung wie der Multiplen Sklerose den personalisierten Ansatz in der Behandlung der zu etablieren. Um den Weg der personalisierten Medizin gehen zu können, müssen Patienten zunächst entsprechend ihrer ganz individuellen krankheitsspezifischen Charakteristika differenziert werden. Erst die Analyse dieser Charakteristika in einzelnen Dimensionen erlaubt uns, bestimmte Patientengruppen zu stratifizieren. In der klinischen Routine findet diese umfangreiche Charakterisierung bisher kaum Anwendung da oft Strukturen und Werkzeuge fehlen, die dabei unterstützen, Patienten entsprechend ihrer erweiterten Eigenschaften zu

definieren. Es bedarf der Festlegung klinischer und paraklinischer Marker, die einfach anwendbar und effizient in die Arbeitsabläufe im Klinikalltag integrierbar sind und zeitgleich verlässliche Informationen zu dem Gesundheitszustand geben.

Umfangreiche immunologische und molekulare Laboranalysen, die Etablierung und der Einsatz neuartiger klinischer Parameter und die Anwendung und Entwicklung digitaler Marker und innovativer Dokumentations- und Management-Technologien fanden im Rahmen der Habilitationsarbeit Anwendung. Das Ziel der Arbeit ist, durch ein detailliertes klinisches und immunologisches Profiling, die Erarbeitung der für den personalisierten Behandlungsansatz erforderlichen und relevanten Biomarker, die Prüfung ihrer Anwendung und Umsetzbarkeit im klinischen Alltag und die Definition von Konzepten, wie diese in der medizinischen Routine ihren Einsatz finden können.

Botschaft und Begründung der Bewerbung:

Ich bin ein „Vollblut Clinician Scientist“ und lebe und liebe den Dialog zwischen Klinik und Wissenschaft jeden Tag aufs Neue. Mein Ansporn sind die täglichen Herausforderungen in der Patientenversorgung. Mich motivieren die Ziele, die wir uns in der klinischen und molekularen Forschung stecken. Die Multiple Sklerose ist eine äußerst variable Systemerkrankung des Immun- und zentralen Nervensystems. Patienten präsentieren sich mit Beschwerden in den unterschiedlichsten Funktionsbereichen und haben sehr verschiedene Bedürfnisse hinsichtlich Therapie, Beratung und sozialpsychologischer Betreuung. Es erfordert große Erfahrung und besonderes Feingefühl, sich diesen Wünschen individuell zu widmen und diese kompetent zu managen. Die Multiple Sklerose ist eine chronische Erkrankung mit der unsere Patienten ein Leben lang konfrontiert sind. Es liegt in meiner Verantwortung als behandelnde Ärztin, diesen Patienten lebensbegleitend als Berater zur Seite zu stehen, immer weiter ein Verständnis zu ihrer Erkrankung zu formen und so Compliance zu sichern. Die Multiple Sklerose ist in ihrer Komplexität eine Herausforderung. Zahlreiche innovative Diagnostik- und Therapiestrategien stehen heute zur Verfügung und drängen weiterhin auf den Markt. Es erfordert Fachwissen sowohl im Bereich der Neurologie als auch Immunologie, um Pathogenese und Wirkmechanismen zu verstehen und so eine geeignete „personalisierte“ Therapie für den richtigen Patienten zu wählen und dabei zeitgleich Sicherheitsprobleme möglichst zu minimieren. Es ist mein Anspruch, diese Expertise gezielt einzusetzen und so meinen Patienten die bestmögliche Behandlung zu garantieren.

Entwicklung, Innovation und Lehre sind grundlegende Voraussetzungen um Prozesse in der Medizin zu optimieren und die Patientenversorgung zu verbessern. Für mich sind wissenschaftliches Arbeiten und klinische Tätigkeit untrennbar miteinander verbunden. Die Arbeiten im Neuroimmunologischen Labor erlauben mir, neuroimmunologische Erkrankungen auf immunologischer und molekularer Ebene zu verstehen und mir ein großes Verständnis von der Pathogenese über die Erkrankungen selbst bis hin zu den Wirkmechanismen neuartiger Therapieansätze zu bilden. Klinische Wissenschaft ist auf den ersten Blick patientenorientierter als die molekulare Wissenschaft. Tatsächlich sind beide Ansätze eng miteinander verknüpft: Erkenntnisse zum Zusammenspiel von Molekülstrukturen und Zellen können helfen diagnostische und therapeutische Schritte abzuleiten. Zeitgleich gibt die Klinik vor, wo ein Bedarf an Biomarkern besteht und welche Anforderungen diese erfüllen müssen, um in der Praxis zu bestehen.

Viele wichtige Erkenntnisse zu chronisch entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems stammen aus dem Tiermodell. Die Übertragbarkeit dieser Erkenntnisse in das humane System bzw. die Ableitung patientenindividueller Entscheidungen ist jedoch nur begrenzt möglich. Anwendungsorientierte patientennahe Wissenschaft in der Neuroimmunologie muss individuelle Charakteristika der Patienten und zeitgleich die Vielschichtigkeit und Komplexität der Erkrankung berücksichtigen. An diesem Punkt setzt meine Habilitationsschrift an, um innovative Biomarker zu definieren, die im Sinne einer kombinierten klinischen, bildgebenden, immunologischen und digitalen Phänotypisierung dabei unterstützen, Patienten zu stratifizieren und gezielt individuellen Behandlungspfaden zuzuordnen. In der Besonderheit meiner Funktion, zeitgleich Anforderungen und Bedarf aus Patientenversorgung, klinischer und molekularer Wissenschaft zu verstehen, ist es mir möglich, Anspruch und Umsetzbarkeit realistisch abzuwiegen. Dies ermöglicht es bei dem Ziel nach einer individuellen Phänotypisierung zielgerichtet und praxisrelevant vorzugehen, um aus der Patientenversorgung heraus anwendungsorientierte Marker zu definieren. Ich bin davon überzeugt, dass diese Verbindung von Klinik und Wissenschaft dazu beiträgt, unseren Patienten eine bessere Medizin zu ermöglichen.

Nächste Ziele und Vorhaben:

Ich möchte auch in Zukunft den universitären Dreiklang aus hochwertiger Patientenversorgung, innovativer Forschung und engagierter Lehre in meinem Berufsalltag leben. Mein Ziel ist es am Wissenschaftsstandort Dresden einen relevanten Beitrag zur verbesserten Versorgung von Patienten mit Neuroimmunologischen Erkrankungen zu leisten.

Das Multiple Sklerose Zentrum Dresden an der Universitätsklinik Car Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden zählt zu den größten Multiple Sklerose Zentren Deutschlands. Neben einer umfangreichen fachlichen Expertise und einem ausgezeichnet geschulten pflegerischen und ärztlichen Personal profitieren Patienten auch von einer langjährigen wissenschaftlichen und Studienerfahrung. Wir sind in einem engagierte Team im Rahmen innovativer Projekte und Konzepte darum bestrebt den Fokus auf den Patient zu lenken und Erkenntnisse in Wissenschaft und Forschung in die Patientenversorgung zu übertragen. Mit dieser Struktur sind wir am Multiple Sklerose Zentrum Dresden Vorbild für zahlreichen andere Arbeitsgruppen in Deutschland.

Eine Besonderheit am Wissenschaftsstandort Dresden ist darüber hinaus der Austausch und das Vernetzen mit engagierten Ärzten und Wissenschaftlern auch fachfremder Disziplinen, welches einen neuen Blickwinkel auf gemeinsame Fragestellungen eröffnet und vollkommen neue Ansätze für Problemlösungsstrategien für unsere Patienten aufzeigt. Dies soll in den kommenden Jahren weiter intensiviert und Kooperationsprojekte angestoßen werden. Das Konzept der personalisierten Medizin verfolgt die Ziele optimierter Therapieresponse und verbessertem Outcome für Patienten bei optimierter Sicherheit. Die folgenden Jahre möchte ich an die aktuellen beschriebenen Projekte anknüpfen. Die Einführung neuartiger klinischer als auch laborchemischer Biomarker muss etabliert, in den Alltag integriert und validiert werden: Neben den Eigenschaften

krankheitsspezifischer verlässlicher Marker müssen diese einfach anzuwenden und kosteneffizient bestimmbar sein. Prozesse wie Standardisierung, Automatisierung und digitales Management der Laborprozesse spielen in diesem Zusammenhang eine höchst relevante Rolle. Personalisierte Therapie wird nur durchsetzbar, wenn wir innovative Informationstechnik und Analyseplattformen schaffen, die uns in der Interpretation der individuellen Patientendaten unterstützen. Die Aufgabe zukünftiger Projekte ist die Ausweitung digitaler Strukturen und das Einbeziehen von Strategien der künstlichen Intelligenz und des Machine Learning.

Erst diese Funktionen ermöglichen es, die standardisierte Erhebung von Patientendaten zu visualisieren und zu integrieren, mit Hilfe von Simulationen und Modellrechnungen individuelle Profile und Prognosen zu quantifizieren und Algorithmen zu entwickeln, aus denen sich individuelle Therapie- und Behandlungsempfehlungen ableiten lassen.

Schließlich ist die Erweiterung und Übertragung dieser Inhalte auf weitere Neuroimmunologische Erkrankungen neben der Multiplen Sklerose vorgesehen. Es ist unsere Aufgabe, auch für diese seltenen und speziellen Erkrankungen das Konzept der personalisierten Hochschulmedizin zu nutzen, um für betroffene Patienten Anlaufstelle zu sein und eine optimierte Versorgung zu etablieren.