microRNA als prognostischer Biomarker

Herzinfarkt-Diagnose: Schnell und eindeutig dank Künstlicher Intelligenz

Kommt man mit Schmerzen in der Brust in die Notaufnahme, ist schnelles Handeln gefragt, um einen Herzinfarkt auszuschließen oder die überlebenswichtige Therapie einzuleiten. Dies ist allerdings trotz vieler Fortschritte noch nicht optimal: Tests können Stunden dauern oder falsch-positiv sein. Forschende am Heidelberger Universitätsklinikum haben nun mit KI einen Ansatz dargestellt, in dem microRNAs einer Blutprobe die spezifische Diagnose "akutes Koronarsyndrom" stellen können.

Beklemmungen oder Schmerzen in der Herzgegend können vielfältige Ursachen haben. Sie können beispielsweise durch Erkrankungen von Wirbelsäule, Magen-Darm-Trakt oder Lunge ausgelöst werden, aber auch Anzeichen für eine Durchblutungsstörung des Herzens sein – einen Herzinfarkt oder dessen Vorstufe instabile Angina pectoris, akutes Koronarsyndrom (ACS) genannt.

Herzinfarkt-Diagnostik kann dauern und ist nicht immer eindeutig

Eine instabile Angina pectoris lässt sich häufig nicht mit einem EKG erkennen.
© Jair Lázaro / Unsplash

Um einen Herzinfarkt oder seine Vorstufe zu diagnostizieren, besteht das gängige Verfahren für Betroffene, die mit solchen Beschwerden in die Notaufnahme kommen, zunächst in einer Elektrokardiografie (EKG), aber auch in der Analyse des Biomarkers Troponin im Blut. Dieser Marker spielt eine wichtige Rolle in den gesunden Abläufen der Herzmuskelkontraktion und wird bei einer Schädigung des Organs vermehrt ins Blut ausgeschüttet. Hier kann die Konzentration innerhalb kurzer Zeit mithilfe hochsensitiver Testsysteme gemessen werden. Diese Troponin-Bestimmung gilt deshalb bis heute als labordiagnostischer Goldstandard zur Untersuchung eines Herzinfarkts.

Probleme dabei sind allerdings, dass es dauern kann, bis das Troponin im Blut ansteigt, was die Diagnose verzögert, oder dass dieser Wert aus anderen Gründen erhöht ist und daher mehrere Blutentnahmen in Abständen benötigt werden, um eine Kinetik festzustellen. Zudem gibt es auch Fragestellungen, bei denen der Test an seine Grenzen stößt: Im Fall von ACS treten zwar herzinfarkttypische Symptome auf, allerdings sind häufig weder EKG noch Troponin wegweisend. Unterzieht man die Erkrankten allerdings einer Katheteruntersuchung, kann sich bereits eine starke Verengung der Gefäße ergeben – also höchste Zeit, therapeutisch zu handeln.

Rasch und sicher zum Ergebnis mit miRNA

Deshalb haben Forschende am Universitätsklinikum Heidelberg schon vor Jahren damit begonnen, nach Alternativen zu suchen. Mit Erfolg: Die Medizinerin Dr. med. Elham Kayvanpour hat im Team von Prof. Dr. med. Benjamin Meder am Institut für Cardiomyopathien Heidelberg (ICH.) und der Klinik für Kardiologie, Pulmologie und Angiologie des Universitätsklinikums Heidelberg mithilfe von KI einen Ansatz entwickelt, mit dem durch Konzentrationsbestimmung bestimmter microRNAs (miRNAs) ein akuter Herzinfarkt, insbesondere ACS rasch und sicher erkannt werden kann.

„Schon lange interessiert sich unsere Arbeitsgruppe für diagnostische und prognostische Biomarker in der Kardiologie, bereits 2011 haben wir die Relevanz von microRNA in der Regulation von Herz-Kreislauferkrankungen erkannt und veröffentlicht[1)]“, berichtet Kayvanpour. „Damals haben wir eine genomweite Studie durchgeführt, die ergab, dass bei Patienten mit akutem

Herzinfarkt im Vergleich zu Gesunden über 100 verschiedene microRNAs fehlreguliert sind, sodass wir vermuteten, dass dieser RNA-Typus ein wertvoller neuer Biomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen sein könnte."

Neuronale Netze berechnen Wahrscheinlichkeit für akutes Koronarsyndrom

Daraufhin begannen die Forschenden, die miRNA-Typisierung als Alternative zur Troponin-Bestimmung zu entwickeln. „Wir haben rund 2.500 miRNAs untersucht, klinische Parameter dokumentiert und in Zusammenhang gesetzt", erklärt die Kardiologin. „Aber wir haben schnell gemerkt, dass diese Daten nicht mehr mit normalen statistischen Verfahren zu verarbeiten waren. Deshalb kamen wir auf die Idee, die Komplexität der microRNA mithilfe KI zu untersuchen und abzubilden. Und haben eine eigene Methode entwickelt, um zu einer KI-gestützten Diagnose zu kommen. Die neuronalen Netze, die der KI zugrunde liegen, berechnen mit Daten der entsprechenden miRNA-Gruppe, ob ein akutes Koronarsyndrom vorliegt."

M. Sc. David Lehmann, KI-Experte des Instituts ergänzt: „Für unsere Untersuchungen wurde ein Datensatz aus klinischen Parametern mit dem Input aus miRNA-Konzentrationen im neuronalen Netz so lange trainiert und die Gewichtung angepasst, bis alles mit der realen Diagnose übereinstimmte. Wir können zwar nicht sagen, warum einzelne miRNAs in bestimmten Datensätzen relevant sind, aber uns ist es vor allem wichtig, in kürzester Zeit zur richtigen Diagnose zu kommen. Die Pathomechanismen müssen natürlich in folgenden Studien erforscht werden."

Die Ärztin Dr. med. Elham Kayvanpour forscht am Heidelberger Universitätsklinikum an einer Möglichkeit, das akute Koronarsyndrom mithilfe von microRNA-Markern rasch diagnostizieren zu können.
© Universitätsklinikum Heidelberg

Infobox: MicroRNA

Bei der microRNA (miRNA) handelt es sich um sehr kurze, hoch konservierte, aber nicht codierende Ribonukleinsäure-Abschnitte aus nur wenigen – in der Regel zwischen 18 und 24 – Nukleotiden, die eine wichtige Rolle bei der Regulation von Genen spielen, also deren Ablesen aktivieren oder unterdrücken. Sie ermöglichen es damit eukaryontischen Zellen, komplizierte Genexpressionskaskaden in einer Vielzahl von biologischen Prozessen zu steuern, z. B. bei der Proliferation, Differenzierung, Apoptose oder Stressreaktion. Gegenwärtig sind mehrere Tausend verschiedene miRNAs bekannt, von denen jedoch die wenigsten wirklich wichtig für die Zelle zu sein scheinen.

Im Herz-Kreislauf-System sind miRNAs nicht nur an einer gesunden Entwicklung des Herzens und der Gefäße beteiligt, sondern spielen auch eine wesentliche Rolle bei Erkrankungen. Denn bei einer Erkrankung wird das Regulationsnetzwerk der Zelle aktiviert, zu dem auch die miRNAs gehören: In diesem Fall sind andere miRNAs aktiv und damit nachweisbar als im gesunden Zustand.

Nukleinsäure-Biomarker als Test am Patientenbett

M. Sc. David Lehmann ist KI-Experte am ICH. und hat die Computermodelle für die microRNA-Tests mit entwickelt.
© Universitätsklinikum Heidelberg

Die miRNAs sind dank moderner Labormethoden einfach und zuverlässig zu analysieren. „Noch bis vor Kurzem konnte man diese nur per PCR einzeln messen und nicht so viele Untersuchungen auf einmal machen", sagt Kayvanpour. „Heute analysieren wir viele Proben parallel auf Microarrays oder nutzen NGS (Next-Generation-Sequencing). Durch NGS können wir auch schon sehr feine Sequenzunterschiede auseinanderhalten und würden sogar viele neue Typen entdecken können. Dank der Hochdurchsatztechnologien kann man nun ganze Transkriptome von Patienten untersuchen."

Aus den Untersuchungen der Forschenden ergaben sich vor allem zwei zukünftig konkret nutzbare Ergebnisse: Zum einen konnten 34 miRNAs aus der Literatur und eigenen Arbeiten validiert werden, die eindeutig mit einem Herzinfarkt assoziiert waren.[2)] Zum anderen ergaben sich zehn miRNAs, die sich in Kombination besonders gut als kardiovaskuläre Biomarker für ACS eignen. „Ziel wäre, diese einmal als Bedside-Test anwenden zu können. Davon sind wir im Moment noch ein Stück weg", so Kayvanpour. „Aber wir hoffen, dass die miRNAs in Kombination mit Troponin die Spezifität erhöhen und die Zeit zur Diagnose von ACS verkürzen können, denn wir brauchen nur eine einzige Probe statt sequenzieller Blutentnahmen." Die Heidelberger Studie ist eine der Ersten, die KI dazu nutzt, um miRNA-Profile zur Diagnose von Herz-Kreislauf-Erkrankungen auszuwerten.

Wie geht es weiter?

In den nächsten Wochen und Monaten wird man damit beschäftigt sein, die miRNA zur Differenzialdiagnose zu nutzen. „Mit den Troponin-Tests könnte auch jemand auffällig sein, der gerade eben einen Marathon gelaufen ist, und auch andere Erkrankungen können oft nicht gut genug unterschieden werden", so die Ärztin. „Die miRNA-Analyse kann uns aber auch in solchen Fällen frühe und eindeutige Ergebnisse bringen. Diesen Marker nun zu etablieren, daran müssen wir noch arbeiten und natürlich prüfen, wie wir die Tests zu den Patienten bringen können."

Auch am KI-Aspekt der Analysen wird noch weiter gefeilt: „Wir möchten anderen Ärzten die Möglichkeit geben, unsere KI zu nutzen", berichtet Lehmann. „Und wir wollen den Ansatz auch zur Diagnose anderer Herzerkrankungen etablieren; außerdem als Werkzeug zur Prognose einer Erkrankung oder um eine medikamentöse Therapie anzupassen."

Literatur

1) Benjamin Meder et al. (2011): MicroRNA signatures in total peripheral blood as novel biomarkers for acute myocardial infarction. Basic Res Cardiol (2011) 106:13–23, DOI 10.1007/s00395-010-0123-2.

2) Elham Kayvanpour et al. (2021): MicroRNA neural networks improve diagnosis of acute coronary syndrome (ACS). J Mol Cell Cardiol.2021 Feb;151:155-162. DOI 10.1016/j.yjmcc.2020.04.014

Fachbeitrag

13.01.2022
Dr. Petra Neis-Beeckmann
© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Dr. Elham Kayvanpour
Institut für Cardiomyopathien Heidelberg
Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
Universitätsklinik Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
E-Mail: elham.kayvanpour(at)med.uni-heidelberg.de

- Universitätsklinikum Heidelberg - Molecular Genetic Laboratory
- Institut für Kardiomyopathien Heidelberg (ICH.)
- Informatics for Life Consortium

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers

Künstliche Intelligenz in der Medizin: Assistenz für die menschlichen Sinne

Diagnostik | Herz | Sequenzierung | Biomarker | neuronales Netzwerk | Blut | RNA | microRNA | Künstliche Intelligenz