

PARIS

Sachbericht zum Verwendungsnachweis

Personalized AF: Risk of Ischemic Stroke assessment

Projekt: PARIS – Personalized AF: Risk of Ischemic Stroke assessment
Partnerland: Deutschland
Institution: Universitäres Herz- und Gefäßzentrum
Institut/Klinik: Abteilung für Kardiologie

Verantwortliche

Teilprojektleitung: Renate B. Schnabel, Univ.-Prof. Dr. med.
Adresse: Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg Eppendorf
Martinistrasse 52
20246 Hamburg

Thema der

Förderung: PARIS – Personalized AF
Deutsch: Personalisierte Vorhofflimmerrisikobestimmung
für ischämischen Schlaganfall und Krankheitsverlauf Projektion
hin zu einem vereinheitlichten Machine Learning basierten
klinischen Index

Förderkennzeichen: 031L0239

Koordinator: Simula Research Laboratory AS, Norwegen (Kristian Valen-Sendstad)

Förderzeitraum: 36 Monate

Berichtszeitraum: 01.07.2020 -30.06.2023

Internationale

Partner: Dr. Kristian Valen-Sendstad, Norway
Dr. Maxime Sermesant, France

Abschlussbericht PARIS

I. Kurzbericht

Ziele

- **Ursprüngliche Aufgabenstellung sowie den wissenschaftlichen und technischen Stand, an den mit PARIS angeknüpft wurde**

Vorhofflimmern ist eine komplexe kardiale Erkrankung charakterisiert durch eine chaotische elektrische Aktivierung und damit Verlust der kontraktilen Funktion des Atriums, die eine hämodynamische Beeinträchtigung erzeugt, die zu einer Gerinnselbildung führen kann mit einem sechsfach erhöhten Schlaganfallrisiko. Vorhofflimmern hat mittlerweile in der alternden Bevölkerung epidemische Dimensionen erreicht (>6 Millionen betroffene Europäer). Bis 2060 werden 14 Millionen Patienten projiziert.¹ Das Schlaganfallrisiko kann durch eine therapeutische Antikoagulation signifikant reduziert werden auf Kosten eines deutlich erhöhten Blutungsrisikos. In der Praxis werden zur Risikoabschätzung und Entscheidungsfindung Risikoscores eingesetzt (e.g. CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED), die eine eingeschränkte Diskriminierungsfähigkeit besitzen. Die Risikoscores basieren auf veralteten, populationsbasierten Daten. Die Fülle verfügbarer, moderner patientenspezifischer Daten wird nicht ausreichend genutzt.

Durchführung

- **Ablauf des Vorhabens**

Am Standort des Universitätsklinikums Hamburg waren wir als einer von drei Projektpartnern für den klinischen Teil des Konsortiums verantwortlich. Wir haben sukzessive eine Übersicht über die klinische Variablenverfügbarkeit erstellt und eine Harmonisierung der Datensätze vorgenommen. Umfangreiche Bilddaten (Echo, cMRT, cCT) wurden offline ausgewertet. Elektrokardiographische (EKG) Variablen wurden manuell und digital ausgewertet. Eine Datenbank wurde etabliert und verstetigt. Parallel erfolgte eine Literaturübersicht und Zusammenstellung von publizierten Daten als Grundlage für eine Scoreentwicklung.

Für die Auswertung der nichtinvasiven kardialen Bildgebung und EKGs wurden Analysepläne erstellt, die Echo, cCT, EKG und zerebrale Veränderungen/Schlaganfall incl. kognitive Funktion assoziierten. Ein Vergleich mit existierenden Risikoscores erfolgte, der die verhältnismäßig niedrige Genauigkeit bisheriger Risikorechner herausstellte.

Gemeinsam mit den Projektpartnern wurden systemmedizinische Ansätze zur personalisierten Risikoreduktion basierend auf Flussmodellen diskutiert und Analysepläne erstellt. Computermodele wurden 1) auf klinische Bildgebungsdaten übertragen und 2) mit klinischen Variablen optimiert. Für die AI-basierte Modelle wurde eine klinische Implementierungsstrategie evaluiert. Eine Validierung anhand von zusätzlichen klinischen Daten wurde durchgeführt.

Kooperationsprojekt

- **Wesentliche Ergebnisse und Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen**

Das Projekt wurde getragen von einer engen Kooperation mit den Kollegen Dr. Kristian Valen-Sendstad, Simula Research Laboratory, Department of Computational Physiology, Norwegen und Dr. Maxime Sermesant, Inria, Frankreich und ihrer Expertise in Bildgebungsdaten und rechnergestützten Modellierungen. Ihre computerbasierten Modelle der Atrien haben einen hohen Grad an Genauigkeit erreicht und umfassen fortgeschrittene statistisch-mathematische Darstellungen der atrialen Morphologie und Bewegung ebenso wie detaillierte biophysikalische Modelle von Gewebe- und Flussdynamik. Ihre modellbasierten Werkzeuge für die Diagnose und Prädiktion waren weit in der Entwicklung aber bisher unzureichend validiert und getestet für eine individualisierte klinische Prädiktion. Mit PARIS gelang es uns in enger Kooperation, diese Lücke zu einem guten Teil zu schließen und klinische Variablen, Blutbiomarker und nichtinvasive Bildgebungsverfahren der klinischen Routine bei Patient:innen mit bekanntem klinischen Outcome zu nutzen, um ihre Computermodele zu optimieren und validieren. Hierzu wurde Artificial Intelligence anhand von Machine Learning Methoden in iterativen Prozessen eingesetzt. Das resultierende Entscheidungstool wurde in prospektiven klinischen Kohorten validiert, um individualisiert Schlaganfall und Blutungsrisiken in einem Fall-Kontroll Ansatz vorherzusagen. Das ambitionierte Ziel des Vorhabens war es somit, in Artificial Intelligence (AI) basierten, überwiegend Machine Learning, Methoden Biomarker (Blutbiomarker, zuletzt auch Genetik, Bildgebungsvariablen u.a.) mit dem Schlaganfallrisiko und Blutungskomplikationen zu korrelieren. Die neu entwickelten Scores wurden und werden weiter auf ihre Überlegenheit der aktuell genutzten Scores getestet mit dem Ziel, das individuelle Risiko für Blutungen zu reduzieren durch eine optimierte, personalisierte Behandlung und langfristiges klinisches Management.

- **Bezug des Vorhabens zu den förderpolitischen Zielen**

Das ERA-Net ERACoSysMed verfolgt das Ziel, die Systemmedizin in Europa weiter zu etablieren. Beim Förderinstrument „ERA-Net“ handelt es sich um eine von der EU-Kommission ins Leben gerufene und von Förderorganisationen der EU-Mitgliedstaaten getragene Initiative. Durch gemeinsame Aktivitäten soll die Forschung in wichtigen Themenbereichen europaweit koordiniert werden. Mit dem vorliegenden Projekt PARIS wurde ein moderner systemmedizinischer Ansatz nicht nur in der klinischen Forschung genutzt, sondern bis in die klinische Praxis vorangetrieben. In einem interdisziplinären Team wurde das Thrombogenität/ Schlaganfall vs. Blutungsrisiko bei Patient:innen mit Vorhofflimmern als komplexes Zusammenspiel unterschiedlicher biologischer Netzwerke in multiplen räumlichen, zeitlichen sowie biologischen Ebenen untersucht. Der systemmedizinische Ansatz in unserem interdisziplinären Team hat hier das Feld der medizinisch applizierten Systemmedizin signifikant vorangebracht und wesentlich zum optimierten Risikomanagement bei Patient:innen mit Vorhofflimmern beigetragen. Ob langfristig damit eine Reduktion von Schlaganfall- wie Blutungskomplikationen und damit eine Entlastung des Gesundheitssystems herbeigeführt werden kann, muss weiter evaluiert werden.

PARIS

Abschlussbericht

Personalized AF: Risk of Ischemic Stroke assessment

Projekt: PARIS – Personalized AF: Risk of Ischemic Stroke assessment
Partnerland: Deutschland
Institution: Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg Eppendorf
Institut/Klinik: Abteilung für Kardiologie

Verantwortliche

Teilprojektleitung: Renate B. Schnabel, Univ.-Prof. Dr. med.
Adresse: Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg Eppendorf
Martinistrasse 52
20246 Hamburg

Thema der

Förderung: PARIS – Personalized AF
Deutsch: Personalisierte Vorhofflimmerrisikobestimmung
für ischämischen Schlaganfall und Krankheitsverlauf Projektion
hin zu einem vereinheitlichten Machine Learning basierten
klinischen Index

Förderkennzeichen: 031L0239

Koordinator: Simula Research Laboratory AS, Norwegen (Kristian Valen-Sendstad)

Förderzeitraum: 36 Monate

Berichtszeitraum: 01.07.2020 -30.06.2023

Internationale

Partner: Dr. Kristian Valen-Sendstad, Norway
Dr. Maxime Sermesant, France

Abschlussbericht PARIS

I. Ausführlicher Bericht

Vorhofflimmern ist eine komplexe kardiale Erkrankung charakterisiert durch eine chaotische elektrische Aktivierung und damit Verlust der kontraktile Funktion des Atriums, die eine hämodynamische Beeinträchtigung erzeugt, die zu einer Gerinnselbildung führen kann mit einem sechsfach erhöhten Schlaganfallrisiko. Vorhofflimmern hat mittlerweile in der alternden Bevölkerung epidemische Dimensionen erreicht (>6 Millionen betroffene Europäer) mit jährlichen Gesundheitskosten von mehr als 13,5 Millionen EUR. Bis 2060 werden 14 Millionen Patienten projiziert.¹ Das Schlaganfallrisiko kann durch eine therapeutische Antikoagulation signifikant reduziert werden auf Kosten eines deutlich erhöhten Blutungsrisikos. In der Praxis werden zur Risikoabschätzung und Entscheidungsfindung Risikoscores eingesetzt (e.g. CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED), die eine eingeschränkte Diskriminierungsfähigkeit besitzen. Die Risikoscores basieren auf veralteten, populationsbasierten Daten. Die Fülle verfügbarer, moderner patientenspezifischer Daten wird nicht ausreichend genutzt. Computerbasierte Modelle der Atrien haben einen hohen Grad an Genauigkeit erreicht und umfassen fortgeschrittene statistisch-mathematische Darstellungen der atrialen Morphologie und Bewegung ebenso wie detaillierte biophysikalische Modelle von Gewebe- und Flussdynamik. Modellbasierte Werkzeuge für die Diagnose und Prädiktion sind in der Entwicklung aber bleiben bisher unzureichend validiert und getestet für eine individualisierte klinische Prädiktion. PARIS konnte diese Lücke teilweise schließen und klinische Variablen, Blutbiomarker und nichtinvasive Bildgebungsverfahren der klinischen Routine bei Patient:innen mit bekanntem klinischen Outcome nutzen, um solche Computermodelle zu optimieren und validieren. Hierzu wurde Artificial Intelligence anhand von Machine Learning Methoden in iterativen Prozessen eingesetzt. Das resultierende Entscheidungstool wurde in Prototyp-Form in prospektiven klinischen Kohorten validiert, um individualisiert Schlaganfall und Blutungsrisiken in einem Fall-Kontroll Ansatz vorherzusagen.

a. Ursprüngliches Ziel des Vorhabens

Das Ziel des Vorhabens war es, in Artificial Intelligence (AI) basierten (überwiegend Machine Learning) Methoden Biomarker (Blutbiomarker, zuletzt Genetik, Bildgebungsvariablen u.a.) mit dem Schlaganfallrisiko, Blutungskomplikationen und weiteren klinisch relevanten Endpunkten zu korrelieren. Die neu entwickelten Scores wurden auf ihre Überlegenheit zu den aktuell genutzten Scores getestet mit dem Ziel, das individuelle Risiko für Blutungen zu reduzieren durch eine optimiert personalisierte Behandlung und langfristiges klinisches Management.

b. Bezug des Vorhabens zu den förderpolitischen Zielen (z.B. Förderprogramm)

Das ERA-Net ERACoSysMed verfolgt das Ziel, die Systemmedizin in Europa weiter zu etablieren. Beim Förderinstrument „ERA-Net“ handelt es sich um eine von der EU-

Kommission ins Leben gerufene und von Förderorganisationen der EU-Mitgliedstaaten getragene Initiative. Durch gemeinsame Aktivitäten soll die Forschung in wichtigen Themenbereichen europaweit koordiniert werden. Mit dem vorliegenden Projekt PARIS wurde ein systemmedizinischer Ansatz nicht nur in der klinischen Forschung sondern bis beginnend in die klinische Praxis etabliert. In einem interdisziplinären Team wurde die Thrombogenität und das Schlaganfall vs. Blutungsrisiko bei Patient:innen mit Vorhofflimmern als komplexes Zusammenspiel unterschiedlicher biologischer Netzwerke in multiplen räumlichen, zeitlichen sowie biologischen Ebenen untersucht. Computermodelle, die durch iterative Optimierung klinisch generierte Daten integrieren simulieren biologische Netzwerke, um Fluss- und Gewebedynamik mit Fokus auf kardiale Vorhöfe und die zugrundeliegenden biologischen Prozesse zu verstehen. Dieser moderne Ansatz hat das Potential, Kliniker:innen die Diagnose eines pro-thrombogenen Vorhofs zu ermöglichen, die Risikoevaluation für Schlaganfälle zu erleichtern und Risiko-Benefit einer oralen Antikoagulation zur Schlaganfallprophylaxe besser abschätzen zu können. Damit wird das Patientenmanagement erleichtert und die Erkrankungsschwere durch Vermeidung zum Teil lebensbedrohlicher Komplikationen (Schlaganfall, schwere Blutung) vermindert. Ressourcen des Gesundheitssystems werden somit effektiver genutzt. Das Vorhaben baute auf intensiv phänotypisierten Datensets auf, die am UKE vorhanden sind. Neben klinischen, Krankenakten-, Ernährungs- und Umweltfaktoren waren umfassende Bildgebungsdaten verfügbar. Diese Daten wurden mit innovativen Methoden interpretiert und automatisiert als Entscheidungshilfen für Klinker:innen verfügbar und interpretierbar gemacht. Unsere Arbeiten konnten die Systemmedizin in der Kardiologie signifikant voranbringen, langfristig eventuell zum optimierten Risikomanagement bei Patient:innen mit Vorhofflimmern beitragen und damit das Gesundheitssystem entlasten.

c. Ursprüngliche wissenschaftliche und/oder technische Arbeitsziele des Vorhabens

Kernziel des BMBF-Programmansatzes „ERA-Net ERACoSysMed“ ist es, Krankheiten, zu denen auf Populationsebene das Vorhofflimmern eine epidemische Dimension gewonnen hat, wirksamer bekämpfen zu können. Im Programm werden daher disziplin- und länderübergreifend die Forschungsaktivitäten koordiniert vernetzt. Die Ausrichtung der systemmedizinischen Forschung bedingt die Zusammenarbeit der Grundlagenforschung mit der klinischen Forschung. Durch die enge Vernetzung wird ein schneller Transfer von Forschungsergebnissen in den klinischen Alltag ermöglicht (Translation).

Dementsprechend werden mit Hilfe der Förderung der Konsortiumsmitglieder bestehende Kompetenzlücken der eingebundenen Partnerinstitutionen durch internationale Kooperation gezielt geschlossen und die Entwicklung von systemmedizinischen Konzepten im Sinne eines „Breeding Grounds“ für die Translation gefördert. Hierzu haben sich Partner mit thematischer Fokussierung auf Prävention und Therapie des ischämischen Schlaganfalls bei Vorhofflimmern gefunden und ihre Forschungspläne aufeinander abgestimmt. Die Ergebnisse der

gemeinsamen Arbeit werden unter ERACoSysMed (inter-)national vertreten, publiziert und verwertet.

d. Arbeitsplanung und Aufgabenstellung

Die folgende Arbeitsplanbeschreibung umfasst die jeweiligen Aufgaben und daraus resultierenden Arbeiten mit Fokus auf den Partner UKE.

Das Gesamtziel des Projekts war es, einen breitseitig anwendbaren Score für Schlaganfall und Blutungsrisiko zu entwickeln, der erstmalig umfassend mechanistische Prozesse der Gerinnungsbildung bei Vorhofflimmerpatienten zur Risikostratifizierung nutzt, sowie die Prädiktion von Krankheitsverläufen im Sinne fortschreitender mechanischer Veränderungen an Simulationen in klinischen Kohorten überprüft. Um Kriterien der klinischen Anwendbarkeit zu erfüllen, wurden die Projektziele und entsprechende Arbeitspakete eng nach dem Schema der American Heart Association formuliert. Hauptaufgabe von UKE war die Generierung von zuverlässigen klinischen Daten, projektspezifischer Auswertung von Bildgebungsdaten und die Validierung und Entwurf von Implementierungsstrategien für den klinischen Alltag. Die Stärke dieses Partners lag in der klinisch-epidemiologischen Expertise und dem Vorhandensein von realen Patient:innen, die komplementär zum bioinformatischen Know-How der Projektpartner ist. Das klinische Projekt am UKE bildete das Rückgrat des gesamten Konsortiums.

e. Projektziele mit wesentlicher Beteiligung des UKE

Folgende Projektziele wurden vom UKE erreicht

- Zusammenstellung zweier Fall-Kontroll-Studien und zusätzlicher Nutzung prospektiver Kohorten für Überlebenszeitanalysen unter Aufarbeitung relevanter Bildgebungsparameter und Biomarker in existenten Kohorten.
- Berechnung der in der Praxis aktuell genutzten Risikoscores für Schlaganfall und Blutung in den lokalen Kollektiven.
- Assoziation neuer Variablen unter besonderer Berücksichtigung von Bildgebungsdaten mit zerebraler Funktion (i.e. kognitiver Funktion, Demenz) und Schlaganfall unter Nutzung von Artificial Intelligence und Machine Learning Methoden auf klinischer, Biomarker inklusive Bildgebungs- und elektrokardiographischer Ebene.
- Implementierung und retrospektive Verifizierung der durch die Partner entwickelten Werkzeuge unter Nutzung von Machine Learning Methoden in einer Fall-Kontroll-Studie.
- Prospektive Validierung der Ergebnisse in einer unabhängigen Fall-Kontroll-Studie unter Nutzung von Machine Learning Methoden.
- Langfristige Entwicklung eines Konzepts zur Nutzung und klinischen Implementierung.

Es ergibt sich damit keine relevante Abweichung von der in der Vorhabenbeschreibung antizipierten Projektzielen von Seiten des UKE.

- **Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde**

Das Projekt wurde als BMBF-gefördertes Teilprojekt im Rahmen des europäischen ERA-CoSysMed Programmes durchgeführt. Beim Förderinstrument „ERA-Net“ handelt es sich um eine von der EU-Kommission ins Leben gerufene und von Förderorganisationen der EU-Mitgliedstaaten getragene Initiative, die Systemmedizin in Europa weiter zu etablieren.

- **Planung und Ablauf des Vorhabens**

Die Planung des Vorhabens wurde bereits mit den Projektpartnern Dr. Kristian Valen-Sendstad, Simula Research Laboratory und Dr. Maxime Sermesant, Inria, im Detail während der Antragsstellung ausgearbeitet und konnte nach Beginn der Förderperiode eingehalten werden.

In gemeinsamer Absprache mit den Mitarbeitern, welche dem Projekt zugeordnet waren sowie mit den entsprechenden Verbundpartnern wurde die Strategie für die Analysen diskutiert und in Analyseplänen festgehalten. Anhand der Ergebnisse der Analysen wurden in Abhängigkeit der Pilotdaten weitere Replikationsstrategien entworfen und/oder Modelle für die funktionelle Untersuchung selektiert und untersucht.

Es wurden weitere, mögliche Kooperationspartner angesprochen (e.g. U. Schotten, Maastricht) und gemeinsam mit diesen deren bereits vorhandenen Ressourcen und Expertisen zum Fortgang des Projektes genutzt.

Nach erfolgten Analysen und Untersuchungen wurden die Ergebnisse in Manuskripten zur Veröffentlichung zusammengefasst.

- **Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde**

Am Universitären Herzzentrum Hamburg hatte die Arbeitsgruppe bereits folgende Daten erhoben, Ressourcen etabliert und Zugang zu den entsprechenden Daten, Imaging und Biomaterialien: Wir konnten eine Prävalenz von Vorhofflimmern um die 3% in der Bevölkerung mittleren Alters nachweisen mit einer signifikanten Zunahme über die letzten 50 Jahre. In multiplen Settings haben wir dazu beigetragen, anhand von klinischen Variablen, Biomarkern, einschließlich genomweiter Genetik, und echokardiographischen Daten Vorhofflimmern und seine Komplikationen vorherzusagen. Tatsächlich erreichten unsere bisherigen Scores (z.B. <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/atrial-fibrillation-10-year-risk/>) lediglich moderate diskriminatorische Eigenschaften und konnten nur um die 70% des attributablen Risikos erklären. Deshalb waren wir auf der Suche nach Parametern, die die biologischen Prozesse besser abbilden und exaktere Hinweise auf das Vorliegen atrialer Veränderungen ermöglichen. Hierzu wurden diverse prospektive Beobachtungsstudien aufgelegt, die sowohl Patienten mit hohem Risiko, d.h. Patienten mit stattgehabtem Schlaganfall, Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern aber auch populationsbasierte Kohorten beinhalten. Um die atriale Morphologie und Funktion näher zu beschreiben, erfolgte ein extensives Biobanking mit der Sammlung multipler blutbasierter Biomarker, DNA, omics Daten aber auch Bildgebungsdaten (Echokardiographie inklusive Doppler Echokardiographie, kardiales und zerebrales MRT). Diese Daten standen damit zur Analyse im Rahmen des PARIS Projektes zur Verfügung. Insbesondere boten die umfangreichen Bildgebungsdaten die Voraussetzung zur Modellintegration mit computerbasierten Flüssigkeitsdynamikberechnungen und prospektive Assoziation mit Schlaganfällen und zerebralen Veränderungen.

Wir hatten bis dato mit klassischen statischen Modellen gerechnet und uns methodisch Möglichkeiten zur Optimierung von Selektionsmodellen gewidmet. In Kooperation mit den Projektpartnern boten sich nun Artificial Intelligence mit Machine Learning Ansätzen an, die lokalen Daten in großem Umfang zu integrieren und klassifizieren.

Literatur:

- Schnabel RB, Johannsen SS, Wild PS, Blankenberg S. [Prevalence and risk factors of atrial fibrillation in Germany : data from the Gutenberg Health Study]. *Herz*. 2015;40:8-15.
- Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, Seshadri S, Wolf PA, Vasani RS, Benjamin EJ, Levy D. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386:154-162.
- Schnabel RB, Aspelund T, Li G, Sullivan LM, Suchy-Dicey A, Harris TB, Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Levy D, Kannel WB, Wang TJ, Kronmal RA, Wolf PA, Burke GL, Launer LJ, Vasani RS, Psaty BM, Benjamin EJ, Gudnason V, Heckbert SR. Validation of an atrial fibrillation risk algorithm in whites and african americans. *Arch Intern Med*. 2010;170:1909-1917.
- Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, Sullivan LM, Pencina MJ, Meigs JB, Tofler GH, Selhub J, Jacques PF, Wolf PA, Magnani JW, Ellinor PT, Wang TJ, Levy D, Vasani RS, Benjamin EJ. Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community. *Circulation*. 2010;121:200-207.
- Camen S, Ojeda FM, Niiranen T, Gianfagna F, Vishram-Nielsen JK, Costanzo S, Soderberg S, Vartiainen E, Donati MB, Lochen ML, Pasterkamp G, Magnussen C, Kee F, Jousilahti P, Hughes M, Kontto J, Mathiesen EB, Koenig W, Palosaari T, Blankenberg S, de GG, Jorgensen T, Zeller T, Kuulasmaa K, Linneberg A, Salomaa V, Iacoviello L, Schnabel RB. Temporal relations between atrial fibrillation and ischaemic stroke and their prognostic impact on mortality. *Europace*. 2019.
- Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njolstad I, Vartiainen E, Sans S, Pasterkamp G, Hughes M, Costanzo S, Donati MB, Jousilahti P, Linneberg A, Palosaari T, de GG, Bobak M, den Ruijter HM, Mathiesen E, Jorgensen T, Soderberg S, Kuulasmaa K, Zeller T, Iacoviello L, Salomaa V, Schnabel RB. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017;136:1588-1597.
- Jagodzinski A, Johansen C, Koch-Gromus U, Aarabi G, Adam G, Anders S, Augustin M, der Kellen RB, Beikler T, Behrendt CA, Betz CS, Bokemeyer C, Borof K, Briken P, Busch CJ, Buchel C, Brassen S, Debus ES, Eggers L, Fiehler J, Gallinat J, Gellissen S, Gerloff C, Girdauskas E, Gosau M, Graefen M, Harter M, Harth V, Heidemann C, Heydecke G, Huber TB, Hussein Y, Kampf MO, von dem KO, Konnopka A, König HH, Kromer R, Kubisch C, Kuhn S, Loges S, Lowe B, Lund G, Meyer C, Nagel L, Nienhaus A, Pantel K, Petersen E, Puschel K, Reichenspurner H, Sauter G, Scherer M, Scherschel K, Schiffner U, Schnabel RB, Schulz H, Smeets R, Sokalskis V, Spitzer MS, Terschuren C, Thederan I, Thoma T, Thomalla G, Waschki B, Wegscheider K, Wenzel JP, Wiese S, Zyriax BC, Zeller T, Blankenberg S. Rationale and Design of the Hamburg City Health Study. *Eur J Epidemiol*. 2019.
- Bohnen S, Avanesov M, Jagodzinski A, Schnabel RB, Zeller T, Karakas M, Schneider J, Tahir E, Cavus E, Spink C, Radunski UK, Ojeda F, Adam G, Blankenberg S, Lund GK, Muellerleile K. Cardiovascular magnetic resonance imaging in the prospective, population-based, Hamburg City Health cohort study: objectives and design. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20:68.
- Ojeda FM, Muller C, Bornigen D, Tregouet DA, Schillert A, Heinig M, Zeller T, Schnabel RB. Comparison of Cox Model Methods in A Low-dimensional Setting with Few Events. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2016;14:235-243.

• Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Das Projekt wurde getragen von einer engen Kooperation mit den Kollegen Dr. Kristian Valen-Sendstad, Simula Research Laboratory, Department of Computational Physiology, Norwegen und Dr. Maxime Sermesant, Inria, Frankreich und ihrer Expertise in Bildgebungsdaten und rechnergestützten Modellierungen. Ihre computerbasierten Modelle der Atrien haben einen hohen Grad an Genauigkeit erreicht und umfassen fortgeschrittene statistisch-mathematische Darstellungen der atrialen Morphologie und Bewegung ebenso wie detaillierte biophysikalische Modelle von Gewebe- und Flusssdynamik. Ihre modellbasierten Werkzeuge für die Diagnose

und Prädiktion waren weit in der Entwicklung aber bisher unzureichend validiert und getestet für eine individualisierte klinische Prädiktion. Mit PARIS gelang es uns in enger Kooperation, diese Lücke zu einem guten Teil zu schließen und klinische Variablen, Blutbiomarker und nichtinvasive Bildgebungsverfahren der klinischen Routine bei Patient:innen mit bekanntem klinischen Outcome zu nutzen, um ihre Computermodelle zu optimieren und validieren. Hierzu wurde Artificial Intelligence anhand von Machine Learning Methoden in iterativen Prozessen eingesetzt. Das resultierende Entscheidungstool wurde in prospektiven klinischen Kohorten validiert, um individualisiert Schlaganfall und Blutungsrisiken in einem Fall-Kontroll Ansatz vorherzusagen. Das ambitionierte Ziel des Vorhabens war es somit, in Artificial Intelligence (AI) basierten, überwiegend Machine Learning Methoden Biomarker (Blutbiomarker, zuletzt auch Genetik, Bildgebungsvariablen u.a.) mit dem Schlaganfallrisiko und Blutungskomplikationen zu korrelieren. Die neu entwickelten Scores wurden und werden weiter auf ihre Überlegenheit der aktuell genutzten Scores getestet mit dem Ziel, das individuelle Risiko für Blutungen zu reduzieren durch eine optimiert personalisierte Behandlung und langfristiges klinisches Management.

- **Verwendung der Zuwendung und des erzielten Ergebnisses im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele**

Teilprojekt UKE

Die im Projektplan vorgegebenen Ziele konnten innerhalb des Förderzeitraums erfüllt werden. Wenngleich die Arbeiten überwiegend durch den Projektpartner UKE ausgeführt wurden, war eine enge Interaktion mit den internationalen Projektpartnern notwendig, um abgestimmt das PARIS Gesamtprojekt voranzubringen.

1) Datenharmonisierung, Erstellen Fall-Kontroll-Kollektiv, prospektive Kohorte

In diesem Arbeitspaket wurden die multilevel Daten in repräsentativen klinischen Kohorten mit entsprechenden Informationen zu Risikofaktoren und Komorbiditäten generiert. Es standen eine Kohorte mit Patient:innen nach Schlaganfall zur Verfügung (200 Patient:innen), eine Kohorte mit Patient:innen mit hohem Risiko für Vorhofflimmern/manifestem Vorhofflimmern (1000 Patient:innen), eine populationsbasierte Kohorte. Zunächst wurde eine Übersicht über die Variablenverfügbarkeit erstellt sowie ein Harmonisierungsansatz etabliert, um Daten im Format, das durch die Partner genutzt und auf die Artificial Intelligence-basierten Algorithmen angewendet werden konnten, zur Verfügung zu stellen.

Für sehr komplexe Analysen wurden à priori Patient:innen nach vorgegebenen Kriterien ausgewählt und in einem Fall-Kontroll-Ansatz analysiert, bevor eine mögliche Ausweitung und Verallgemeinerung auf die gesamte Kohorte erfolgen konnte und weiter fortgeführt wird. Die Bildgebungsdaten standen den Konsortialpartnern lokal in Hamburg anonymisiert für Analysen zur Verfügung. Eine kontinuierliche Datenintegration mit Qualitätskontrolle und Plausibilitätsüberprüfung fand statt und Strukturen zur Verstetigung der Kohortenressourcen wurden etabliert.

2) Nichtinvasive kardiale Bildgebung, Elektrokardiographie (EKG)

Dieses Arbeitspaket fokussierte überwiegend auf die Patientencharakterisierung und prospektive Assoziation von kardialen Bildgebungsdaten und elektrokardiographischen Phänotypen und zerebralen Veränderungen. Es wurde zunächst eine Literaturübersicht erstellt zu kardialer Bildgebung bei Schlaganfall, um

den damaligen Wissensstand systematisch aufzuarbeiten. Danach wurden Analysepläne zur Assoziation von atrialer Morphologie und Funktion anhand von umfassenden Bildgebungsdaten (Echokardiographie, kardiales MRT) und elektrokardiographischen Variablen und zerebralen Veränderungen (kognitive Funktion, Demenz, Schlaganfall) erstellt. Zerebrale Veränderungen werden bildmorphologisch und klinisch (stattgehabter Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke) ausgewertet.

Die vorhandenen Bildgebungsvariablen mussten offline mit spezieller Software auf atriale Funktion und Morphologie ausgewertet werden. Dies geschah in enger Absprache mit den Kooperationspartnern. Es wurde eine Quantifizierung der atrialen (und ventrikulären) Architektur und Funktion vorgenommen einschließlich Strain Imaging und Hämodynamik in >200 transösophagealen und transthorakalen Echos (EPIQ CVx, TomTec Software) sowie MR tomographische Untersuchungen bei >2000 Teilnehmer:innen (3 Tesla, SIEMENS MAGNETOM Aera; Softwareprogramme Horos, Auswertesoftware Medis Suite MR). Im Verlauf wurde auf Kardio-CT Daten gewechselt, da die MRT Daten keine ausreichende Auflösung der Strukturen erlaubten. Elektrokardiographisch wurden sowohl 12-Kanal EKGs als auch hochauflösende EKGs (Schiller Medical), Alive Cor 1-Kanal EKGs, 7-Tage Holter EKGs (Schiller Medical, Novacor) ausgewertet. Neue Parameter zu atrialer Funktion und Flusssdynamik, die in Machine Learning Modellen identifiziert wurden, wurden auf ihre Assoziation mit zerebralen Veränderungen hin untersucht.

3) Vergleich existierender Risikoscores mit einem systemmedizinischen Ansatz zur personalisierten Risikoreduktion

Anhand klassischer Risikoscores zur Schlaganfall/Blutungsrisikobestimmung sowie weiterer vorhandener klinischer und Biomarkerdaten untersuchten wir Individuen mit und ohne Vorhofflimmern auf ihr vorhergesagtes Schlaganfallrisiko und verglichen es mit dem tatsächlichen Risiko. Als moderne Parameter wurden Vorhofflimmersubtypen, Risikofaktoren einschließlich kardiovaskulärer Biomarker, hämostaseologischer Biomarker, sozioökonomischer Status, Umwelt-, Verhaltens- und Lebensstilfaktoren sowie häufige Komorbiditäten in die Analysen mit einbezogen.

In der Pilotphase wurden klinische Faktoren zur Schlaganfall-/Blutungsprädiktion herangezogen. Klinische Modelle wurden anhand der vorliegenden Daten optimal kalibriert. Nach Ergebnisdiskussion mit den Partnern wurden umfassende Modelle basierend auf klinischen Faktoren erstellt, die durch den zusätzlichen Einsatz von verfügbaren Bildgebungsvariablen erweitert wurden. Hinzu kamen des Weiteren zuletzt genetische Informationen von genom-weiten Daten sowie N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid und Troponinmessungen. Das optimale Set an Variablen wurde selektiert und in einen klinischen Score integriert. Dieser diente als Grundlage für die Entwicklung und Implementierung von Artificial Intelligence-basierten Modellen.

Im finalen Schritt wurden die aktuell genutzten Scores (CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED), die optimierten klinische Scores, die Scores mit selektierten Bildgebungsvariablen mit den Machine Learning-optimierten Modellen, die exaktere Morphologie und Hämodynamik beinhalten, verglichen in Bezug auf Diskriminierung (C-Statistik), Sensitivität/Spezifität, positiver/negativer prädiktiver Wert, Kalibrierung (Hosmer-Lemeshow) und Anwendbarkeit für eine personalisierte Entscheidungsfindung. Die optimalen Modelle wurden in interdisziplinärer Ergebnisdiskussion ausgewählt.

4) Validierung

In einem Proof-of-Concept Ansatz wurde/wird (Arbeiten sind andauernd) in einem zweiten Fall-Kontroll Kollektiv prospektiv eine Validierung und Optimierung durchgeführt. Es erfolgte die Validierung der Flussmodelle sowie Validierungsanalysen der neu entwickelten Modelle anhand klinisch verfügbarer Variablen. Insbesondere wurden die anhand der ersten Fall-Kontroll-Gruppe trainierten Machine Learning Algorithmen getestet. Sie basieren auf den medizinischen EKG/Bildgebungsdaten. Die neu erlernten Algorithmen (deep learning, neural networks) wurden bei unabhängigen Individuen der Ausgangskohorten getestet. Eine primäre Validierung erfolgte statistisch über die Bestimmung von Model Fit, Kalibrierung und Reklassifizierung. Die prädiktive Wertigkeit der computer-basierten Modelle, die biomedizinische Daten und Machine Learning Applikationen beinhalten, wurden zudem auf ihre externe Validität hinsichtlich des Wissenszugewinns und der zusätzlichen Information zum Progress der Erkrankung in Langzeitdaten evaluiert. Letzteres wird aktuell weiterbearbeitet, da diese Arbeiten, wie antizipiert, über die aktuelle Projektlaufzeit hinaus andauern.

Final erfolgt die Bewertung der klinischen Anwendbarkeit der Modelle gemeinsam mit allen Partnern unter maßgeblicher Beteiligung des UKE mit klinisch-epidemiologischer Expertise. Eine frühzeitige Vorbereitung und Einreichung von Publikationen konnte erfolgreich durchgeführt werden. Früher als im Zeitplan erhofft, sind erste Publikationen erschienen.

Die wesentlichen Ziele des Vorhabens konnten somit innerhalb des vorgegebenen Zeitplans erreicht werden.

- **Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises**

Die Förderung im Projekt umfasste die Personalstellen, Verbrauchsmaterialien, sowie Reisekosten.

Personalausgaben (0824)

Es wurde die Stelle eines Nachwuchswissenschaftlers im Bereich Epidemiologie/Biometrie mit Eingruppierung E13 entsprechend Aufgabenstellung und Qualifikation für das Projekt besetzt - Die Stelle wurde zu 100% über den Projektzeitraum von 36 Monaten benötigt, konnte aber erst zum 01.10.20 besetzt werden und die Mittel wurden somit für 33 Monate genutzt . Die nicht benötigten Mittel wurde in 0835 Vergabe von Aufträgen umgewidmet.

Der Aufgabenbereich umfasst alle APs. Es wurden Datenmanagement und –analysen durchgeführt, insbesondere eine fehlerfreie Datenbankerstellung und datenschutzkonformer Datentransfer waren notwendig. Die Erstellung von statistischen Analyseplänen sowie die Bearbeitung und statistische Auswertung von großen medizinischen Datensätzen mit Hilfe einer statistischen Programmiersprache war notwendig. Es bestand zudem die Möglichkeit, über das Know-How der Konsortialpartner, Artificial Intelligence Methoden am UKE auf- und auszubauen. Es wurden wissenschaftliche Publikationen unterstützt neben der sorgfältigen Dokumentation von Forschungsergebnissen. Im Vergleich zum englischen Originalantrag fielen die Personalkosten für die Stelle deutlich höher aus. Sie mussten deshalb angepasst werden.

Vergabe von Aufträgen (0835)

N/A

Hier müsstest Du kurz den Genotypisierungsauftrag kurz beschreiben. Insgesamt wurden Mittel in Höhe von 38.776,87 € in diese Pos. umgewidmet. (26.787,53 € aus Personal, 6.508,97 € aus Dienstreisen und 5.479,37 € aus Investitionen) Im ursprünglichen AZA war für diese Pos. keine Mittel vorgesehen.

Verbrauchsmittel (0838)

N/A

0843 Verbrauchsmaterial, Geschäftsbedarf

N/A

Reisekosten (0846)

Innereuropäische Reisekosten fielen für die persönlichen Treffen der Konsortialpartner an. Vom UKE werden der Nachwuchswissenschaftler sowie die PI reisen. Für den Nachwuchswissenschaftler soll ggf. zudem die Möglichkeit zu kurzen Aufenthalten bei den Partnern zu Zwecken des Trainings und Wissenstranfers möglich sein.

Je nach Ergebnisstand werden Auslandsreisen beantragt, zu folgenden Kongressen:

- Jährlicher Kongress der European Society of Cardiology 2021, London, Großbritannien, 6 Tage, Hotelkosten 250 EUR pro Tag, Teilnahmegebühr 750 EUR
- Jährlicher Kongress der European Society of Cardiology 2022, Barcelona, Spanien, 6 Tage, Hotelkosten 250 EUR pro Tag, Teilnahmegebühr 750 EUR

Gegenstände/Investitionen (0850)

Da spezielle Softwareprogramme zur klinischen Bilddatenevaluation (DICOM Dateien und große MRT Daten) nur auf einem Mac Rechner laufen, wurde ein entsprechendes Gerät mit 16 GB Arbeitsspeicher, Graphikkarte und ausreichendem Festplattenspeicher angeschafft, das nicht Teil der Grundausstattung ist.

Sonstige Kosten für das Datenmanagement, sowohl für den Datentransfer, inklusive für die Aufrechterhaltung der Serverstrukturen und Publikationskosten wurden durch Hausmittel finanziert.

• Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Vorhofflimmern ist eine der häufigsten Herzrhythmusstörungen mit hoher Morbidität und Mortalität aufgrund des erhöhten Schlaganfallrisikos und somit signifikanten Auswirkungen auf das Gesundheitswesen. Außer einigen wenigen etablierten Risikofaktoren ist nur wenig über weitere Indikatoren des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern bekannt. Insbesondere wird das Blutungsrisiko unter Antikoagulation nicht adäquat berücksichtigt. Der Verbesserung der Risikovorhersage durch Integration der gesamten zur Verfügung stehenden Information inklusive neuartiger computerberechneter Modelle der Vorhoffunktion können unsere Arbeiten mit einer effektiver Risikostratifizierung von Patient:innen mit Vorhofflimmern auf das Schlaganfallrisiko hin dienen. Lassen sich diese etablieren, kann eine effektive und

effiziente Schlaganfallprophylaxe stattfinden mit entsprechenden Auswirkungen auf das Gesundheitssystem. Die interdisziplinären Untersuchungen zum Schlaganfall- vs. Blutungsrisiko, welche im Rahmen dieses Projektes durchgeführt wurden, haben unser Verständnis des Schlaganfallrisikos bei Patient:innen mit Vorhofflimmern signifikant erweitert und ggf. neue bzw. personalisierte Therapiemöglichkeiten aufgezeigt.

- **Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans**

Die erzielten Ergebnisse sind/werden vor allem in wissenschaftliche Publikationen und Präsentationen auf Kongressen gemündet/münden. Wenngleich eine klinische Implementierung noch nicht durchgeführt werden kann, wurde ein erhebliches Potential an Daten und Wissen akkumuliert, das zukünftigen Projekten, (inter-) nationalem Austausch und Publikationen interdisziplinär - medizinisch-klinisch-wissenschaftlich beitragen wird.

Weiterhin werden Daten und Expertise zu Positionspapieren mit internationaler Anerkennung beitragen. Mit einem der Projektpartner ist eine weitere internationale Kooperation in Planung. Die Kooperationen und Modelloptimierung inklusive anstehender Publikationen laufen nach Ende der Förderphase aktuell weiter.

- **Während der Durchführung des Vorhabens dem Zuwendungsempfänger bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen**

Während der Projektlaufzeit wurden Publikationen zur Relevanz der Genetik des Schlaganfallrisikos und Blutungsrisikos bei Vorhofflimmern veröffentlicht, auf die das Projekt angepasst wurde:

1. Baylis RA, Smith NL, Klarin D and Fukaya E. Epidemiology and Genetics of Venous Thromboembolism and Chronic Venous Disease. *Circulation research*. 2021;128:1988-2002.
2. Georgakis MK, Parodi L, Frerich S, Mayerhofer E, Tsvigoulis G, Pirruccello JP, Slowik A, Rundek T, Malik R, Dichgans M, Rosand J and Anderson CD. Genetic Architecture of Stroke of Undetermined Source: Overlap with Known Stroke Etiologies and Associations with Modifiable Risk Factors. *Annals of neurology*. 2022;91:640-651.
3. Debette S and Markus HS. Stroke Genetics: Discovery, Insight Into Mechanisms, and Clinical Perspectives. *Circulation research*. 2022;130:1095-1111.
4. Mishra A, Malik R, Hachiya T, Jürgenson T, Namba S, Posner DC, Kamanu FK, Koido M, Le Grand Q, Shi M, He Y, Georgakis MK, Caro I, Krebs K, Liaw YC, Vaura FC, Lin K, Winsvold BS, Srinivasasainagendra V, Parodi L, Bae HJ, Chauhan G, Chong MR, Tomppo L, Akinyemi R, Roshchupkin GV, Habib N, Jee YH, Thomassen JQ, Abedi V, Cárcel-Márquez J, Nygaard M, Leonard HL, Yang C, Yonova-Doing E, Knol MJ, Lewis AJ, Judy RL, Ago T, Amouyel P, Armstrong ND, Bakker MK, Bartz TM, Bennett DA, Bis JC, Bordes C, Børte S, Cain A, Ridker PM, Cho K, Chen Z, Cruchaga C, Cole JW, de Jager PL, de Cid R, Endres M, Ferreira LE, Geerlings MI, Gasca NC, Gudnason V, Hata J, He J, Heath AK, Ho YL, Havulinna AS, Hopewell JC, Hyacinth HI, Inouye M, Jacob MA, Jeon CE, Jern C, Kamouchi M, Keene KL, Kitazono T, Kittner SJ, Konuma T, Kumar A, Lacaze P, Launer LJ, Lee KJ, Lepik K, Li J, Li L, Manichaikul A, Markus HS, Marston NA, Meitinger T, Mitchell BD, Montellano FA, Morisaki T, Mosley TH, Nalls MA, Nordestgaard BG, O'Donnell MJ, Okada Y, Onland-Moret NC, Ovbiagele B, Peters A, Psaty BM, Rich SS, Rosand J, Sabatine MS, Sacco RL, Saleheen D, Sandset EC, Salomaa V, Sargurupremraj M, Sasaki M, Satizabal CL, Schmidt CO, Shimizu A, Smith NL, Sloane KL, Sutoh Y, Sun YV, Tanno K, Tiedt S, Tatlisumak T, Torres-Aguila NP, Tiwari HK, Trégouët DA, Trompet S, Tuladhar AM, Tybjaerg-Hansen A, van Vugt M, Vibo R, Verma SS, Wiggins KL, Wennberg P, Woo D, Wilson PWF,

Xu H, Yang Q, Yoon K, Millwood IY, Gieger C, Ninomiya T, Grabe HJ, Jukema JW, Rissanen IL, Strbian D, Kim YJ, Chen PH, Mayerhofer E, Howson JMM, Irvin MR, Adams H, Wassertheil-Smoller S, Christensen K, Ikram MA, Rundek T, Worrall BB, Lathrop GM, Riaz M, Simonsick EM, Kõrv J, França PHC, Zand R, Prasad K, Frikke-Schmidt R, de Leeuw FE, Liman T, Haeusler KG, Ruigrok YM, Heuschmann PU, Longstreth WT, Jung KJ, Bastarache L, Paré G, Damrauer SM, Chasman DI, Rotter JI, Anderson CD, Zwart JA, Niiranen TJ, Fornage M, Liaw YP, Seshadri S, Fernández-Cadenas I, Walters RG, Ruff CT, Owolabi MO, Huffman JE, Milani L, Kamatani Y, Dichgans M and Debette S. Stroke genetics informs drug discovery and risk prediction across ancestries. *Nature*. 2022;611:115-123.

Diese Publikationen waren Grund für die Umwidmung von Geldern zur Genotypisierung der klinischen Proben, um genetische Information adäquat, d.h.. entsprechend dem aktuellen Wissensstand integrieren zu können. Siehe auch unter wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises.

• Erfolgte Veröffentlichungen der Ergebnisse

Publikationen

1: Kany S, Al-Taie C, Roselli C, Pirruccello JP, Borof K, Reinbold C, Suling A, Krause L, Reissmann B, Schnabel RB, Zeller T, Zapf A, Wegscheider K, Fabritz L, Ellinor PT, Kirchhof P. Association of genetic risk and outcomes in patients with atrial fibrillation: interactions with early rhythm control in the EAST-AFNET4 trial. *Cardiovasc Res*. 2023 Jun 2;cvad027. doi: 10.1093/cvr/cvad027. Epub ahead of print. PMID: 37264683.

2: Palmu J, Börschel CS, Ortega-Alonso A, Markó L, Inouye M, Jousilahti P, Salido RA, Sanders K, Brennan C, Humphrey GC, Sanders JG, Gutmann F, Linz D, Salomaa V, Havulinna AS, Forslund SK, Knight R, Lahti L, Niiranen T, Schnabel RB. Gut microbiome and atrial fibrillation-results from a large population-based study. *EBioMedicine*. 2023 May;91:104583. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104583. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37119735; PMCID: PMC10165189.

3: Börschel CS, Ortega-Alonso A, Havulinna AS, Jousilahti P, Salmi M, Jalkanen S, Veikko S, Niiranen T, Schnabel RB. Inflammatory proteomics profiling for prediction of incident atrial fibrillation. *Heart*. 2023 Jun 14;109(13):1000-1006. doi: 10.1136/heartjnl-2022-321959. PMID: 36801832; PMCID: PMC10314054.

4: Fabritz L, Connolly DL, Czarnecki E, Dudek D, Guasch E, Haase D, Huebner T, Zlahoda-Huzior A, Jolly K, Kirchhof P, Obergassel J, Schotten U, Vettorazzi E, Winkelmann SJ, Zapf A, Schnabel RB; Smart in OAC—AFNET 9 investigators. Smartphone and wearable detected atrial arrhythmias in Older Adults: Results of a fully digital European Case finding study. *Eur Heart J Digit Health*. 2022 Nov 1;3(4):610-625. doi: 10.1093/ehjdh/ztac067. PMID: 36710894; PMCID: PMC9779806.

5: Pecha S, Ismaili D, Geelhoed B, Knaut M, Reichensperner H, Eschenhagen T, Schnabel RB, Christ T, Ravens U. Resting membrane potential is less negative in trabeculae from right atrial appendages of women, but action potential duration does not shorten with age. *J Mol Cell Cardiol*. 2023 Mar;176:1-10. doi: 10.1016/j.jmcc.2023.01.006. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36681268.

- 6: Toprak B, Brandt S, Brederecke J, Gianfagna F, Vishram-Nielsen JKK, Ojeda FM, Costanzo S, Börschel CS, Söderberg S, Katsoularis I, Camen S, Vartiainen E, Donati MB, Kontto J, Bobak M, Mathiesen EB, Linneberg A, Koenig W, Løchen ML, Di Castelnuovo A, Blankenberg S, de Gaetano G, Kuulasmaa K, Salomaa V, Iacoviello L, Niiranen T, Zeller T, Schnabel RB. Exploring the incremental utility of circulating biomarkers for robust risk prediction of incident atrial fibrillation in European cohorts using regressions and modern machine learning methods. *Europace*. 2023 Mar 30;25(3):812-819. doi: 10.1093/europace/euac260. PMID: 36610061; PMCID: PMC10062370.
- 7: Börschel CS, Geelhoed B, Niiranen T, Camen S, Donati MB, Havulinna AS, Gianfagna F, Palosaari T, Jousilahti P, Kontto J, Vartiainen E, Ojeda FM, den Ruijter HM, Costanzo S, de Gaetano G, Di Castelnuovo A, Linneberg A, Vishram-Nielsen JK, Løchen ML, Koenig W, Jørgensen T, Kuulasmaa K, Blankenberg S, Iacoviello L, Zeller T, Söderberg S, Salomaa V, Schnabel RB. Risk prediction of atrial fibrillation and its complications in the community using hs troponin I. *Eur J Clin Invest*. 2023 May;53(5):e13950. doi: 10.1111/eci.13950. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36602448.
- 8: Jensen M, Suling A, Metzner A, Schnabel RB, Borof K, Goette A, Haeusler KG, Zapf A, Wegscheider K, Fabritz L, Diener HC, Thomalla G, Kirchhof P. Early rhythm-control therapy for atrial fibrillation in patients with a history of stroke: a subgroup analysis of the EAST-AFNET 4 trial. *Lancet Neurol*. 2023 Jan;22(1):45-54. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00436-7. PMID: 36517170.
- 9: Surendra K, Nürnberg S, Bremer JP, Knorr MS, Ückert F, Wenzel JP, Bei der Kellen R, Westermann D, Schnabel RB, Twerenbold R, Magnussen C, Kirchhof P, Blankenberg S, Neumann J, Schrage B. Pragmatic screening for heart failure in the general population using an electrocardiogram-based neural network. *ESC Heart Fail*. 2023 Apr;10(2):975-984. doi: 10.1002/ehf2.14263. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36482800; PMCID: PMC10053173.
- 10: Walther C, Wenzel JP, Schnabel RB, Heydecke G, Seedorf U, Beikler T, Borof K, Nikorowitsch J, Schrage B, Blankenberg S, Twerenbold R, Zeller T, Magnussen C, Aarabi G. Association between periodontitis and heart failure in the general population. *ESC Heart Fail*. 2022 Dec;9(6):4189-4197. doi: 10.1002/ehf2.14150. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36101477; PMCID: PMC9773719.
- 11: Neumann FA, Jagemann B, Makarova N, Börschel CS, Aarabi G, Gutmann F, Schnabel RB, Zyriax BC. Mediterranean Diet and Atrial Fibrillation: Lessons Learned from the AFHRI Case-Control Study. *Nutrients*. 2022 Sep 1;14(17):3615. doi: 10.3390/nu14173615. PMID: 36079872; PMCID: PMC9459737.
- 12: Schnabel RB, Marinelli EA, Arbelo E, Boriani G, Boveda S, Buckley CM, Camm AJ, Casadei B, Chua W, Dargès N, de Melis M, Desteghe L, Diederichsen SZ, Duncker D, Eckardt L, Eisert C, Engler D, Fabritz L, Freedman B, Gillet L, Goette A, Guasch E, Svendsen JH, Hatem SN, Haeusler KG, Healey JS, Heidbuchel H, Hindricks G, Hobbs FDR, Hübner T, Kotecha D, Krekler M, Leclercq C, Lewalter T, Lin H, Linz D, Lip GYH, Løchen ML, Lucassen W, Malaczynska-Rajpold K, Massberg S, Merino JL, Meyer R, Mont L, Myers MC, Neubeck L, Niiranen T, Oeff M, Oldgren

J, Potpara TS, Psaroudakis G, Pürerfellner H, Ravens U, Rienstra M, Rivard L, Scherr D, Schotten U, Shah D, Sinner MF, Smolnik R, Steinbeck G, Steven D, Svennberg E, Thomas D, True Hills M, van Gelder IC, Vardar B, Palà E, Wakili R, Wegscheider K, Wieloch M, Willems S, Witt H, Ziegler A, Daniel Zink M, Kirchhof P. Early diagnosis and better rhythm management to improve outcomes in patients with atrial fibrillation: the 8th AFNET/EHRA consensus conference. *Europace*. 2023 Feb 8;25(1):6-27. doi: 10.1093/europace/euac062. PMID: 35894842; PMCID: PMC9907557.

13: Lamprecht R, Rimmele DL, Schnabel RB, Heydecke G, Seedorf U, Walther C, Mayer C, Struppek J, Borof K, Behrendt CA, Cheng B, Gerloff C, Debus S, Smeets R, Beikler T, Blankenberg S, Zeller T, Karakas M, Thomalla G, Aarabi G. Cross-sectional analysis of the association of periodontitis with carotid intima media thickness and atherosclerotic plaque in the Hamburg City health study. *J Periodontal Res*. 2022 Aug;57(4):824-834. doi: 10.1111/jre.13021. Epub 2022 Jun 8. PMID: 35675038.

14: Ohlrogge AH, Brederocke J, Ojeda FM, Pecha S, Börschel CS, Conradi L, Rimkus V, Blankenberg S, Zeller T, Schnabel RB. The Relationship Between Vitamin D and Postoperative Atrial Fibrillation: A Prospective Cohort Study. *Front Nutr*. 2022 May 10;9:851005. doi: 10.3389/fnut.2022.851005. PMID: 35619954; PMCID: PMC9127673.

15: Schnabel RB, Witt H, Walker J, Ludwig M, Geelhoed B, Kossack N, Schild M, Miller R, Kirchhof P. Machine learning-based identification of risk-factor signatures for undiagnosed atrial fibrillation in primary prevention and post-stroke in clinical practice. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022 Dec 13;9(1):16-23. doi: 10.1093/ehjqcco/qcac013. PMID: 35436783; PMCID: PMC9745664.

16: Camen S, Csengeri D, Geelhoed B, Niiranen T, Gianfagna F, Vishram-Nielsen JK, Costanzo S, Söderberg S, Vartiainen E, Börschel CS, Donati MB, Løchen ML, Ojeda FM, Kontto J, Mathiesen EB, Jensen S, Koenig W, Kee F, de Gaetano G, Zeller T, Jørgensen T, Tunstall-Pedoe H, Blankenberg S, Kuulasmaa K, Linneberg A, Salomaa V, Iacoviello L, Schnabel RB. Risk Factors, Subsequent Disease Onset, and Prognostic Impact of Myocardial Infarction and Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2022 Apr 5;11(7):e024299. doi: 10.1161/JAHA.121.024299. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35322680; PMCID: PMC9075452.

17: Brady PF, Chua W, Nehaj F, Connolly DL, Khashaba A, Purmah YJV, Ul-Qamar MJ, Thomas MR, Varma C, Schnabel RB, Zeller T, Fabritz L, Kirchhof PF. Interactions Between Atrial Fibrillation and Natriuretic Peptide in Predicting Heart Failure Hospitalization or Cardiovascular Death. *J Am Heart Assoc*. 2022 Feb 15;11(4):e022833. doi: 10.1161/JAHA.121.022833. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35112889; PMCID: PMC9245805.

18: Assum I, Krause J, Scheinhardt MO, Müller C, Hammer E, Börschel CS, Völker U, Conradi L, Geelhoed B, Zeller T, Schnabel RB, Heinig M. Tissue-specific multi-omics analysis of atrial fibrillation. *Nat Commun*. 2022 Jan 21;13(1):441. doi: 10.1038/s41467-022-27953-1. PMID: 35064145; PMCID: PMC8782899.

- 19: Aittokallio J, Kauko A, Vaura F, Salomaa V, Kiviniemi T; FinnGen; Schnabel RB, Niiranen T. Polygenic Risk Scores for Predicting Adverse Outcomes After Coronary Revascularization. *Am J Cardiol*. 2022 Mar 15;167:9-14. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.11.046. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34998506.
- 20: Kotin J, Walther C, Wenzel U, Zyriax BC, Borof K, Schnabel RB, Seedorf U, Jagodzinski A, Heydecke G, Lamprecht R, Smeets R, Beikler T, Aarabi G. Association between periodontitis and metabolic syndrome in the Hamburg City Health Study. *J Periodontol*. 2022 Aug;93(8):1150-1160. doi: 10.1002/JPER.21-0464. Epub 2022 Jan 27. PMID: 34967009.
- 21: Rehm M, Rothenbacher D, Iacoviello L, Costanzo S, Tunstall-Pedoe H, Fitton CA, Söderberg S, Hultdin J, Salomaa V, Jousilahti P, Palosaari T, Kuulasmaa K, Waldeyer C, Schnabel RB, Zeller T, Blankenberg S, Koenig W; BiomarCaRE Consortium. Chronic kidney disease and risk of atrial fibrillation and heart failure in general population-based cohorts: the BiomarCaRE project. *ESC Heart Fail*. 2022 Feb;9(1):57-65. doi: 10.1002/ehf2.13699. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34825788; PMCID: PMC8788046.
- 22: Schnabel RB, Wallenhorst C, Engler D, Blankenberg S, Pfeiffer N, Spruenker NA, Buettner M, Michal M, Lackner KJ, Münzel T, Wild PS, Martinez C, Freedman B; Gutenberg Health Study investigators. Refined atrial fibrillation screening and cost-effectiveness in the German population. *Heart*. 2022 Mar;108(6):451-457. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318882. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34376487; PMCID: PMC8899485.
- 23: Morseth B, Geelhoed B, Linneberg A, Johansson L, Kuulasmaa K, Salomaa V, Iacoviello L, Costanzo S, Söderberg S, Niiranen TJ, Vishram-Nielsen JKK, Njølstad I, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Løchen ML, Zeller T, Blankenberg S, Ojeda FM, Schnabel RB; MORGAM consortium. Age-specific atrial fibrillation incidence, attributable risk factors and risk of stroke and mortality: results from the MORGAM Consortium. *Open Heart*. 2021 Jul;8(2):e001624. doi: 10.1136/openhrt-2021-001624. PMID: 34341095; PMCID: PMC8330568.
- 24: Rohla M, Pecun L, Cemin R, Patti G, Siller-Matula JM, Schnabel RB, Huber K, Kirchhof P, De Caterina R. Reclassification, Thromboembolic, and Major Bleeding Outcomes Using Different Estimates of Renal Function in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the PREFER-in-AF and PREFER-in-AF Prolongation Registries. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2021 Jun;14(6):e006852. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006852. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34078099.