

Künstliche Intelligenz

Transferlernen in der Biomedizin

PATRICK SIMON STUMPF, LISA-KATRIN SCHÄTZLE, ANDREAS SCHUPPERT
JOINT RESEARCH CENTER FOR COMPUTATIONAL BIOMEDICINE, RWTH AACHEN

Machine learning is commonly employed to extract meaningful information from large and complex data. In situations where only scant data is available, algorithms can leverage abundant data from a separate (unrelated) context to address the learning problem. Here, we present two recently developed biomedical applications that take advantage of transfer learning to bridge the gap from model systems to human: single-cell label transfer and drug response prediction in patients.

DOI: 10.1007/s12268-020-1459-2
© Die Autoren 2020

Der Erfolg künstlicher Intelligenz (KI) durchdringt inzwischen viele Bereiche des täglichen Lebens. So haben beispielsweise die persönlichen Assistenten auf dem Smartphone und zu Hause ein umfangreiches Funktionsspektrum erreicht, das über Spracherkennung auch komplexe Vorgänge

erleichtert, z. B. das Erstellen von Kalendereinträgen bis zur Übersetzung zwischen Sprachen.

Dahinter steht im Allgemeinen ein Algorithmus, der nicht allein von der Spracheingabe eines einzelnen Nutzers lernt, sondern von der Vielzahl an Nutzern, die täglich Millionen Mal den Sprachassistenten nutzen. Was man sich hier zunutze macht, ist ein Beispiel für Transferlernen (TL).

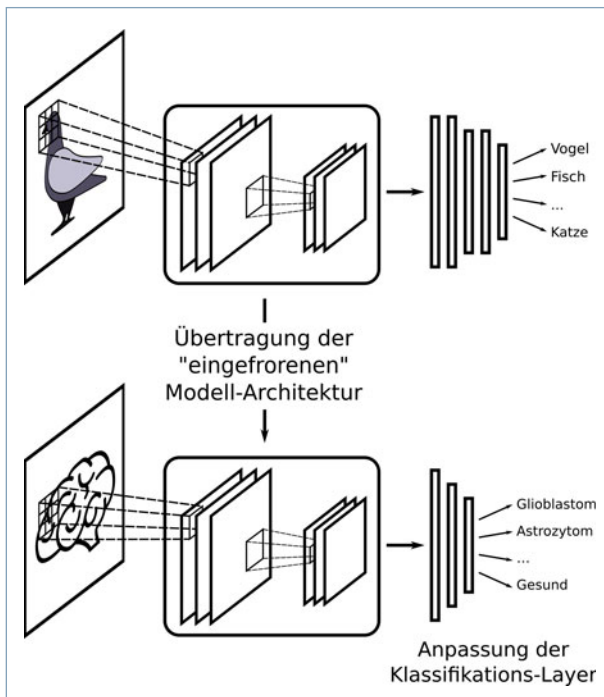
Der Algorithmus erlernt, mithilfe einer umfangreichen Datenbank, gesprochene Anweisungen in sinnvolle Suchmuster zu automatisiert verarbeitet werden können. Um auch einen neuen Nutzer gut zu verstehen, werden (mithilfe einiger weniger Eingaben des neuen Nutzers) Anpassungen im ursprünglich erlernten Modell vorgenommen. Zusammengefasst findet das maschinelle Lernen (ML) also in einer Ursprungsdomäne statt,

gefolgt von einer Anpassung an die Zieldomäne unter Nutzung weniger zusätzlicher Beispiele.

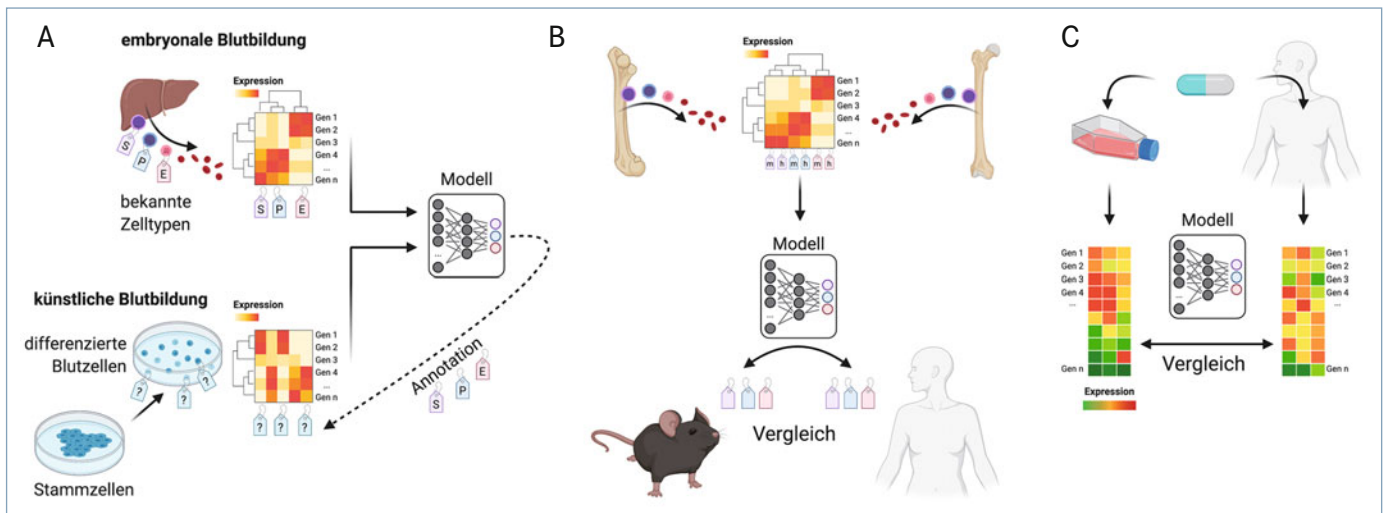
Im Bereich der Biomedizin sind bildgebende Verfahren populär. Um aus Bildern Informationen zu extrahieren, können Algorithmen zur Bilderkennung von Abbildungen lernen, die zunächst nichts mit dem Anwendungsbereich der Medizin zu tun haben (z. B. Bilder von Objekten und Personen). Mithilfe von TL können die dadurch erworbenen Fähigkeiten genutzt werden, um komplexere medizinische Zusammenhänge zu erlernen. Dazu wird die Modellarchitektur minimal angepasst, damit sie sich für die neue Fragestellung eignet. Bei künstlichen neuronalen Netzwerken kann dies häufig allein durch den Austausch der künstlichen Neuronen in der letzten Netzwerkschicht erreicht werden [1]. Gleichzeitig werden jedoch der Hauptteil des Modells und seine Parameter eingefroren, also nicht weiter verändert. Lediglich die Parameter der ersetzten, letzten Schicht werden mithilfe von (meist nur wenigen) Beispielen aus der Zieldomäne neu trainiert (**Abb. 1**).

Von Bedeutung ist hier, dass das Modell nicht die Trainingsbeispiele memoriert, sondern systematisch komplexe Merkmale (z. B. Gewebestrukturen oder Zelltypen) zu erkennen lernt, die sich wiederum aus weniger komplexen Merkmalen (z. B. Linien oder Schattierungen) zusammensetzen. Diese Merkmale werden nicht vom Menschen festgelegt, sondern vom Modell selbst erlernt. Dieses Lernen von Merkmalen ist die Grundlage für den Erfolg von TL, da sich die so erworbenen Fähigkeiten universell anwenden lassen [1].

Ein Beispiel für den Erfolg dieser Methode wurde bereits 2017 von A. Esteva und Kollegen vorgelegt [2]. Hier wurde ein Modell genutzt, das zunächst von 1,28 Millionen Bildern aus 1.000 Kategorien (von Tieren und Objekten) trainiert wurde. Anschließend wurde das Modell so angepasst, dass 2.032 Typen von Hautkrebs unterschieden werden konn-



▲ Abb. 1: Konzept des Transferlernens. Anhand ausführlicher Datenbanken in einem allgemeinen Anwendungsbereich, wie z. B. der Klassifizierung von Tierarten, wird eine Modellarchitektur trainiert, die dazu dient, systematisch Informationen aus Bildern zu extrahieren, um eine automatische Klassifizierung vorzunehmen. Um das Modell anschließend bei der Klassifizierung von Hirntumoren einsetzen zu können, wird der Großteil der Modellarchitektur unverändert übernommen und nur die obersten Ebenen des Modells werden an die neue Zieldomäne angepasst. Durch diesen Trick des Transferlernens sind in der Zieldomäne nur wenige Trainingsdaten notwendig, um ein aussagekräftiges Modell zu entwickeln.



▲ Abb. 2: Anwendungen des Transferlernens in der Biomedizin. **A**, Um künstlich erzeugte Blutzellen zu charakterisieren, haben A. Fidanza *et al.* [6] ein Modell trainiert, auf Grundlage von Genexpressionsdaten Blutzellen aus der embryonalen Leber zu erkennen. Das so trainierte Modell ist nun in der Lage, in der Petrischale gewonnene Blutzellen zu annotieren. **B**, In einem ähnlichen Ansatz dient ein ebenfalls auf Grundlage von Genexpressionsdaten trainiertes Modell zum Vergleich von Blutzellen aus dem Knochenmark der Maus mit denen des Menschen. Quantitative Auswertung des Transferlernens ermöglicht die Einschätzung der Ähnlichkeit von Zelltypen zwischen Maus und Mensch. **C**, Ausgehend von Experimenten in der Zellkultur kann der Effekt von Wirkstoffen in einem Modell abgebildet werden und für die Vorhersage der Wirkung im Menschen herangezogen werden. Abbildung erstellt mit BioRender.com.

ten. Letztendlich konnte das Modell mithilfe von nur 129.000 Bildbeispielen von Hautläsionen Vorhersagen treffen, die an die Genauigkeit von menschlichen Experten heranreicht. Inzwischen wurden im Bereich der medizinischen Bilderkennung sogar Modelle präsentiert, die in ausgewählten Aspekten die Fähigkeiten von Experten übersteigen [3].

Das Prinzip des TL ist jedoch nicht beschränkt auf die Auswertung von bildgebenden Verfahren, sondern lässt sich auch auf andere Bereiche übertragen. Aus dem Bereich Biomedizin stellen wir hier zwei weitere wichtige Anwendungsbereiche vor und ordnen diese am Ende perspektivisch ein.

Transferlernen von Zellidentitäten

Neue Methoden der Einzelzellsequenzierung ermöglichen die detaillierte Erforschung von Geweben und Organismen auf der Ebene der Zelle [4]. Die dadurch anfallenden, immensen Datenmengen (insbesondere die hohe Anzahl an Messungen, typischerweise viele Tausende) und die Komplexität dieser Daten erfordern Methoden aus dem Bereich der KI, um biologische Zusammenhänge besser zu verstehen [5].

Eine Verknüpfung dieser Daten mit dem TL-Ansatz ist sinnvoll, da man sich so die wachsende Menge publizierter Daten (der Ursprungsdomäne) zunutze machen kann, um neue Daten (aus der Zieldomäne) besser zu verstehen. Ein Beispiel für eine solche

Verknüpfung – um aus Stammzellen gewonnene Blutzellen zu charakterisieren (**Abb. 2A**) – wurde von A. Fidanza und Kollegen in der Fachzeitschrift *Blood* vorgestellt [6].

Die Blutzellen wurden in der Zellkultur künstlich hergestellt aus reprogrammierten Stamm(iPS)-Zellen, welche sich durch die Fähigkeit zur vielfachen Vermehrung auszeichnen und sich bei geeigneter Stimulation in alle Zelltypen des menschlichen Körpers verwandeln. Dadurch können iPS-Zellen als Ersatz für funktionsuntüchtige Zellen herangezogen werden. Diese iPS-Zellen ähneln den embryonalen Stammzellen und die Stimulation der Zellen wurde den bekannten Signalen der frühen Entwicklung der blutbildenden Gewebe nachempfunden.

Um nun festzustellen, welche Zelltypen aus dieser Stimulation hervorgehen, wurde ein Modell darin trainiert, Zelltypen aus der menschlichen Entwicklung anhand von Genexpressionsprofilen zu erkennen (**Abb. 2A**). Das so spezialisierte Modell konnte direkt auf die aus der Zellkultur stammenden Daten angewendet werden und ermöglichte die Übertragung von bekannter biologischer Annotation aus der Ursprungsdomäne (der Embryonalentwicklung) auf die Zieldomäne (der Entwicklung von Blutzellen in der Zellkultur) (**Abb. 2A**).

Diese Form des Informationstransfers funktioniert sogar auch dann, wenn Blutzellen aus dem Knochenmark der Maus mit

denen des Menschen verglichen werden (**Abb. 2B**), wie wir kürzlich zeigen konnten [7]. Des Weiteren konnten die trainierten Modelle auch vergleichend eingesetzt werden. Der Erfolg der Übersetzung durch das Modell kann demnach annähernd für die Ähnlichkeit der Gewebe und der darin enthaltenen Zelltypen herangezogen werden (**Abb. 2B**). Im Vergleich mit den Modellen, die keinen Informationstransfer nutzen, kann man herausfinden, welcher Zugewinn bei der Sensitivität oder Präzision des Modells durch das vorherige Lernen von Genexpressionsprofilen der Mauszellen erreicht wird [7]. Dieser Zugewinn kann nun als Maß für die Gemeinsamkeiten zwischen dem Modellorganismus (Ursprungsdomäne) und dem Menschen (Zieldomäne) genutzt werden. Eine solche Anwendung kann unter Umständen eine Translation vom Tier zum Menschen erleichtern und dadurch helfen, den langwierigen Prozess der Medikamentenentwicklung zu vereinfachen.

Transferlernen bei der Modellierung von Medikamentenwirkungen

Auch im Bereich der personalisierten Medizin, die für die Behandlung komplexer Krankheiten, z. B. Krebs, genomische Signaturen mathematisch mit der Wirkung verschiedener Medikamente verknüpft, spielt das TL eine wichtige Rolle (**Abb. 2C**). Aufgrund technischer und ethischer Aspekte ist die zum Lernen zur Verfügung stehende Pati-

entenkohorte nämlich sehr klein und deckt nicht den Bedarf eines völligen *de novo*-Lernens. Ein typischer Ansatz der Onkologie ist es daher, die Modellentwicklung in eine Domäne auszulagern, in der ausreichend große Datenmengen generiert werden können: In umfangreichen Studien werden Krebszelllinien unter kontrollierten Laborbedingungen mithilfe von Hochdurchsatz-Methoden genomisch charakterisiert und auf ihr Antwortverhalten gegenüber zahlreichen Krebsmedikamenten überprüft. Durch verschiedene Effekte, z. B. durch die fehlende Tumormikroumgebung sowie durch das fehlende Immunsystem in zweidimensionalen Zellkulturen, ist die Fähigkeit von Zelllinien, die Prozesse in einem lebenden Menschen abzubilden, jedoch beschränkt. Um mit den in Zelllinien-Experimenten gewonnenen Modellstrukturen auf Therapieerfolge in Patienten schließen zu können, sind daher Transfermethoden erforderlich.

Angelehnt an vorhergehende Studien von P. Geeleher *et al.* [8] versucht das am JRC-COMBINE entwickelte Software-Paket FORESEE [9] einen Transfer herbeizuführen, indem es die Datenverteilungen zwischen Zelllinien- und Patientenproben aufeinander abstimmt. Da die zugrunde liegenden Daten aus dem gleichen Merkmalsraum stammen – sowohl die Zelllinien-Trainingsdaten als auch die Patienten-Zieldaten werden anhand der Gene des menschlichen Genoms charakterisiert – spricht man dabei von *Domain Adaptation*, einer Subkategorie des Transferlernens. Für die Abstimmung der Datenverteilungen greift FORESEE auf Methoden zurück, die typischerweise zur Korrektur von Batch-Effekten eingesetzt werden. Letztere sind Verzerrungseffekte in von verschiedenen Messungen stammenden Daten, die auf nicht-biologischen Faktoren beruhen. Dieser Schritt der Homogenisierung ist in einen modular aufgebauten Workflow integriert, der einzelne funktionale Elemente des mathematischen Modells flexibel anpassen kann. Somit kann der Raum der TL-Methoden systematisch gescannt werden, um die essenziellen Unterschiede zwischen der Modellierbarkeit von Zelllinien und der von Patienten herauszuarbeiten und diese Einsichten bei Therapieentscheidungen zu berücksichtigen. In einer Studie zu den Herausforderungen von TL-Modellen für Krebs-

patienten konnte mithilfe von FORESEE demonstriert werden, dass Modelleinstellungen, die eine Vereinfachung des Gesamtmodells anstreben, z. B. die Dimensionsreduktion des Feature-Raums oder der Einsatz von penalisierten linearen Modellen, die Robustheit von Modellen in der klinischen Anwendung fördern [10].

Ausblick

Grundsätzlich ist TL universell einsetzbar und wir erwarten, dass darauf beruhende Ansätze für das Verständnis von Krankheiten hilfreich sein werden, die aufgrund der geringen Verfügbarkeit von biologischem Material schwierig zu erforschen sind. Die hier vorgestellten Methoden beruhen auf Genexpressionsdaten, die derzeit in großen Mengen zur Verfügung stehen. Es ist jedoch auch vorstellbar, dass Modelle auf Grundlage einer einfach verfügbaren Art von Daten erstellt werden, um sie anschließend auf eine weitere Ebene intrazellulärer Information anzupassen (z. B. Proteinexpressionsdaten), die möglicherweise weniger umfangreich oder detailliert verfügbar sind. Eine sehr wichtige Rolle kommt hierbei auch dem freien Austausch von Modellen zwischen Forschungsgruppen zu sowie Datenbanken, die diesen Austausch erleichtern [11]. Insgesamt ist der Erfolg des Informationstransfers immer daran gebunden, wie sehr sich Ursprungs- und Zieldomäne tatsächlich ähneln. Demnach können aus der Qualität des Transfers selbst wichtige Schlüsse gezogen werden, die weitere Gebiete der Forschung eröffnen. ■

Literatur

- [1] Goodfellow I, Bengio Y, Courville A (2016) Deep Learning. MIT Press
- [2] Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J *et al.* (2017) Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 542:115–118
- [3] Liu X, Faes L, Kale AU *et al.* (2019) A comparison of deep learning performance against health-care professionals in detecting diseases from medical imaging: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Dig Health* 1:e271–e297
- [4] Zhu C, Preissl S, Ren B (2020) Single-cell multimodal omics: the power of many. *Nat Methods* 17:11–14
- [5] Lähnemann D, Köster J, Szczurek E *et al.* (2020) Eleven grand challenges in single-cell data science. *Genome Biol* 21:1–35
- [6] Fidanza A, Stumpf PS, Ramachandran P *et al.* (2020) Single cell analyses and machine learning define hematopoietic progenitor and HSC-like cells derived from human PSCs. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood.2020060229>
- [7] Stumpf PS, Du D, Imanishi H *et al.* (2019) Mapping biology from mouse to man using transfer learning. *bioRxiv* 2019.12.26.888842

- [8] Geeleher P, Cox NJ, Huang RS (2014) Clinical drug response can be predicted using baseline gene expression levels and in vitro drug sensitivity in cell lines. *Genome Biol* 15:R47
- [9] Turnhoff LK, Hadizadeh Esfahani A, Montazeri M *et al.* (2019) FORESEE: a tool for the systematic comparison of translational drug response modeling pipelines. *Bioinformatics (Oxford, England)* 35:3846–3848
- [10] Schätzle LK, Hadizadeh Esfahani A, Schuppert A (2020) Methodological challenges in translational drug response modeling in cancer: A systematic analysis with FORESEE. *PLOS Comput Biol* 16:1–23
- [11] Avsec Ž, Kreuzhuber R, Israeli J *et al.* (2019) The Kipoi repository accelerates community exchange and reuse of predictive models for genomics. *Nature Biotechnol* 37:592–600

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.



Patrick Simon Stumpf, Lisa-Katrin Schätzle und Andreas Schuppert (von oben nach unten)

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Andreas Schuppert
Joint Research Center for
Computational Biomedicine
RWTH Aachen
Pauwelsstraße 19
D-52074 Aachen
schuppert@combine.rwth-aachen.de