

F 20895

# INFORMATIK BIOMETRIE und EPIDEMIOLOGIE IN MEDIZIN UND BIOLOGIE

Offizielles Organ  
der Deutschen Gesellschaft für  
Medizinische Informatik,  
Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V.

Persönliches Exemplar für Mitglieder  
der Deutschen Gesellschaft für  
Medizinische Informatik,  
Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V.,  
darf nicht in öffentlichen Bibliotheken  
eingestellt werden.

Gustav Fischer Verlag  
Verlag Eugen Ulmer Stuttgart

**Band 29**  
**Heft 1/1998**  
ISSN 0943-5581

# INFORMATIK BIOMETRIE und EPIDEMIOLOGIE

IN MEDIZIN UND BIOLOGIE

Gustav Fischer Verlag Jena  
Verlag Eugen Ulmer Stuttgart

Schriftleitung:  
Prof. Dr. Hans Geidel, Stuttgart  
Dipl.-Math. Joachim Vollmar, Mannheim

## Herausgeber

P. Bauer (Wien) · M. Blettner (Heidelberg) · J. Dudeck (Gießen) · U. Feldmann (Homburg) · H. Geidel (Stuttgart)  
R. Haux (Heidelberg) · W. Lehmacher (Köln) · J. Michaelis (Mainz) · W. Stucky (Karlsruhe) · H. Thöni (Hohenheim)  
J. Vollmar (Mannheim) · H.-E. Wichmann (München)

## Wissenschaftlicher Beirat

H. Becher (Heidelberg) · J. Berger (Hamburg) · W. van Eimeren (Neuherberg) · U. Ferner (Basel)  
I. Guggenmoos-Holzmann (Berlin) · H. Haußmann (Hohenheim) · H.-W. Hense (Münster)  
P. Jensch (Oldenburg) · K.-H. Jöckel (Essen) · C. O. Köhler (Heidelberg) · W. Köhler (Gießen)  
W. Maurer (Basel) · R. Mösges (Aachen) · O. Richter (Braunschweig) · H. Rundfeldt (Hannover)  
M. Schumacher (Freiburg) · S. Stiehl (Hamburg) · Th. Tolxdorff (Berlin) · H.-D. Unkelbach (Geisenheim)  
H. F. Utz (Hohenheim) · J. Wahrendorf (Heidelberg)

## Inhaltsverzeichnis 1/1998

Editorial		1
WILAS – Ein wissenschaftliches System zur labormedizinischen Anforderung und Spezialbefundung	Y. Ogurol et al.	3
Neuronal unterstützte Expertensysteme zur Liquoranalytik	T. O. Kleine, A. Ultsch	12
DIADOC: wissenschaftliche Qualitätssicherung in der Diabetologie	W. Moser, T. Diedrich, et al.	22
Informations- und wissensverarbeitende Funktionen in der Arzneimitteltherapie	T. Bürkle, H. U. Prokosch	31
Concept and Proposals for a Pharmacokinetic Database	T. Frankewitsch, D. Zellner, et al.	41
Evaluation medizinischer Diagnostik-Expertensysteme zur Wissensvermittlung	F. Puppe, B. Puppe, et al.	48
Analytische und explorative Retrievaltechniken	C. Spreckelsen, B. Euler, K. Spitzer	60
Interoperabilität zwischen medizinischen Anwendungssystemen	J. Ingenerf	69
Arbeitskreis Evaluation im MEDWIS-Programm	C. Ohmann, O. Boy, H. P. Eich	77
Konstruktion eines kausal-probabilistischen Netzes	D. Kirchert, U. G. Oppel, E. Salzsieder	84

## Redaktion

**Schriftleiter** (verantwortlich im Sinne des Presserechts): Prof. Dr. H. Geidel, c/o Verlag Eugen Ulmer, Postfach 700561, 70574 Stuttgart, Tel. 47 28 80. Verantwortlich für die Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V.: Dipl.-Volksw. Th. Banasiewicz, Herbert-Lewin-Straße 1, 50931 Köln, Tel. (0221) 4004-865.

**Verlag:** Vertrieb und Werbung: Gustav Fischer Verlag GmbH & Co. KG, Niederlassung Jena, PF 100537, D-07705 Jena; Tel. (03641) 626-3; Fax (03641) 6265-00; e-mail: office.j@gfischer.de. Herstellung und Anzeigen: Verlag Eugen Ulmer GmbH & Co., Wölflingstr. 41, 70599 Stuttgart, Tel. (0711) 45 07-0; e-mail: info@ulmer.de. Postcheckkonto Stuttgart 74 63-700, Zürich 80-47072, Wien 1083 662 Deutsche Bank AG, Stuttgart, Kto. 14/75 878, Südkontobank AG, Stuttgart, Kto. 741 371 006, Herstellung: Siegfried Märkisch, Verantwortlich für die Anzeigen: Dieter Böger, Lilien Sever, Tel. (0711) 45 07-144, z. Z. ist die Anzeigenpreisliste Nr. 10 gültig. Anzeigenschluß: am 20. der Monate Januar, April, Juli, Oktober.

**Druck:** Druckhaus „Thomas Müntzer“ GmbH, Neustädter Straße 1-4, 99947 Bad Langensalza, Telefon (03603) 81 33 81/82, 84 23 21/22/23.

**Abonnementsverwaltung:** SFG-Servicecenter Fachverlage GmbH, Zeitschriftenvertrieb: Barbara Dressler, Villengang 2 D-07745 Jena; Telefon: (03641) 62 64 44; Fax (03641) 62 64 43.

**Bezugshinweise:** Das Abonnement gilt bis auf Widerruf und wird auf Wunsch befristet. Die Lieferung der Zeitschrift läuft weiter, wenn sie nicht bis zum 31. 10. eines Jahres abbestellt wird.

**Erscheinungsweise:** (1997) 1 Jahrgang mit 4 Heften.

**Abopreise:** (1997) 1 Jahrgang 338,- DM / 2458,- ÖS / 324,50 sFr.; Einzelheftpreis 95,- DM / 694,- ÖS / 91,50 sFr. Alle Preisangaben verstehen sich zuzüglich Versandkosten.

**Vorzugspreis für Mitglieder der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft auf Anfrage beim Verlag.**

**Folgende Kreditkarten werden zur Zahlung akzeptiert:** Visa/Eurocard/Mastercard/American Express (bitte Kartennummer und Gültigkeitsdauer angeben).

**Bankverbindung:** Deutsche Bank AG Jena, Konto-Nr. 6284707, BLZ 820 700 00;

**Indexed in „Biological Abstracts“ und „Current Index to Statistics“.**

**Copyright:** Die in der Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt: 1.) Mit der Abgabe des Manuskripts versichert der Autor, daß er

allein befugt ist, über die urheberrechtlichen Nutzungsrechte an seinem Beitrag, einschließlich eventueller Bild- und anderer Reproduktionsvorlagen zu verfügen und daß der Beitrag keine Rechte Dritter verletzt. 2.) In Erweiterung von § 38 Abs. 1 UrhG räumt der Autor dem Verlag für die Dauer des Urheberrechts das räumlich und mengenmäßig unbeschränkte Recht der Vervielfältigung und Verbreitung (Verlagsrecht) beziehungsweise der unkörperlichen Wiedergabe der Beiträge ein, auch zur Verwertung außerhalb der Zeitschrift, für die er ursprünglich bestimmt war. Die Übertragung erfolgt auf die Dauer von fünf Jahren ausschließlich. 3.) Im Rahmen von Ziffer 2 räumt der Autor dem Verlag ferner die ausschließlichen Nutzungsrechte am Beitrag ein, so a) das Recht der Übersetzung in Fremdsprachen, das Recht zum ganzen oder teilweisen Vorabdruck und Nachdruck – auch in Form eines Sonderdrucks –, zur Übersetzung in andere Sprachen, zu sonstiger Bearbeitung und zur Erstellung von Zusammenfassungen (Abstracts), b) das Recht zur Veröffentlichung einer Mikrokopie-, Microfiche- und Microformausgabe, zur Nutzung im Wege von Bildschirmtext, Videotext und ähnlichen Verfahren, zur Aufzeichnung auf Bild- und/oder Tonträger und zu deren öffentlicher Wiedergabe, c) das Recht zur maschinenlesbaren Erfassung und elektronischen Speicherung auf einem Datenträger und in einer eigenen oder fremden Online-Datenbank, das Recht Teile des Beitrages (Beitragskopf mit Zusammenfassungen und Schlüsselwörter in deutsch und englisch) ins Internet zu stellen, zum Download in einem eigenen oder fremden Rechner zur Wiedergabe am Bildschirm, sei es unmittelbar oder im Wege der Datenfernübertragung, sowie zur Bereithaltung in einer eigenen oder fremden Online-Datenbank zur Nutzung durch Dritte, d) das Recht zu sonstiger Vervielfältigung, insbesondere durch fotomechanische oder ähnliche Verfahren und zur Nutzung im Rahmen eines sogenannten Kopierensandes auf Bestellung, e) das Recht zur Vergabe der vorgenannten Nutzungsrechte an Dritte im In- und Ausland sowie die von der Verwertungsgesellschaft WORT wahrgenommenen Rechte einschließlich der entsprechenden Vergütungsansprüche. Der Verlag wird über die Rechte gemäß Punkt 2 und 3a nur mit Zustimmung des Autors verfügen und sich um eine angemessene Honorierung bemühen. Fotokopien für den persönlichen Gebrauch dürfen nur von den einzelnen Beiträgen oder Teilen daraus als einzelne Kopien erstellt werden.

Printed in Germany  
© 1997 Verlag Eugen Ulmer Stuttgart; Gustav Fischer Verlag Jena

## Editorial

### Rohbauten oder Forschungsruinen: 5 Jahre BMBF-Förderschwerpunkt ‚Medizinische Wissensbasen‘

Seit 1992 förderte das Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie im Rahmen des Förderschwerpunktes ‚Medizinische Wissensbasen‘ (MEDWIS) die Entwicklung wissensbasierter Systeme in der Medizin. Ziel von MEDWIS war es der Bereitstellung medizinischen Wissens in der Bundesrepublik wesentliche Impulse zu verleihen und damit mittel- und langfristig die Voraussetzungen für einen breitflächigen Einsatz wissensbasierter Systeme in der medizinischen Versorgung zu schaffen. Mehr als 40 Vorhaben, entweder zusammengefaßt zu Verbunden oder als Einzelvorhaben, haben Wissensbasen entwickelt. Die Orientierung der Vorhaben auf ausgewählte medizinische Problemfelder hatte die Realisierung exemplarischer Anwendungen zum Ziel. Flankiert wurde die Tätigkeit der Vorhaben durch drei Arbeitskreise, die sich mit methodischen Problemen der Evaluation wissensbasierter Systeme, terminologischen Fragestellungen sowie der Repräsentation und der Verarbeitung unsicheren und zeitlichen Wissens befaßten. Die Koordination von MEDWIS übernahm das medis-Institut der GSF.

Die Planung von MEDWIS sah neben der Phase I, die der Projektierung des Förderschwerpunktes gewidmet war, drei weitere Phasen vor. Die 1992 begonnene und 1996 abgeschlossene Phase II hatte die Erstellung erster Demonstratoren zum Ziel. Diese sollten in Phase III unter Beteiligung industrieller Partner zu im klinischen Umfeld einsetzbaren Prototypen weiterentwickelt werden. Für den Zeitraum von 1999 bis zum Jahr 2000 war in Phase IV eine umfassende Evaluation der Systeme und die Realisierung marktreifer Produkte vorgesehen.

Bedingt durch einschneidende Mittelkürzungen im Forschungssektor konnte die Förderung der positiv begutachteten, für die Phase III vorgesehenen Projekte nicht wie geplant aufgenommen werden. Es war lediglich die Unterstützung einiger weniger Vorhaben in deutlich reduziertem Umfang möglich. Die von MEDWIS bislang erreichten synergistischen Effekte drohen mit dem Zerbrechen der über Jahre aufgebauten Kooperationsstrukturen zwischen den Vorhaben zu verpuffen. Auch besteht die Gefahr, daß die angestrebte katalytische Wirkung im Bereich der medizinischen Softwareindustrie durch die fehlende Berechenbarkeit der Förderpolitik in das Gegenteil verkehrt wird.

Die Frage ob sich aus den bislang realisierten Demonstratoren und Prototypen marktfähige Systeme entwickeln lassen oder ob wieder einmal Ruinen das Ergebnis staatlicher Forschungsförderung sind, hängt wesentlich davon ab, ob es gelingt die Resultate der Vorhaben in neue Projekte einzubringen. Von Seiten des Ministeriums und des Projektträgers wird nach wie vor die mittel- und langfristige Bedeutung wissensbasierter Systeme, z. B. für die Bereitstellung und Anwendung von Leitlinien oder die Umsetzung von Programmen zur Qualitätssicherung, gesehen. Eine Weiterförderung des Ausbaus der in MEDWIS erstellten Wissensbasen wird inzwischen wieder in Aussicht gestellt. Geplant ist dafür ein neuer direkt durch die Verwertungsinteressen der beteiligten Industriepartner geprägter Rahmen.

Das vorliegende Themenheft stellt sowohl eine Zwischenbilanz, nach der Beendigung der Phase II, als auch eine abschließende Darstellung des Förderschwerpunktes MEDWIS in seiner bisherigen Form dar. Bei der Auswahl der Arbeiten wurde versucht, eine zu den vorliegenden MEDWIS-Themenheften und Übersichtsarbeiten (vgl. [Themenheft MEDWIS 1992; Themenheft MEDWIS 1995; van Eimeren 1995]) komplementäre Sicht zu bilden, die dem Leser erlaubt, sich trotz der notwendigen Beschränkung auf wenige Vorhaben ein möglichst umfassendes Bild über das bislang in MEDWIS Erreichte zu machen.

Gerd Mann

Themenheft MEDWIS, 1992: Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie **23** (2).

Themenheft MEDWIS, 1995: Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie **26** (3).

van Eimeren, W., 1995: MEDWIS. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie **26** (1), 67–77.

## **WILAS – Ein wissensbasiertes System zur labormedizinischen Anforderung und Spezialbefundung**

### **WILAS – a knowledge based system for the request and for the interpretation of special findings in laboratory medicine**

Y. Ogurol, J. Zhao, M. B. Wischnewsky, M. Ivandić, W. Hofmann, W. G. Guder,  
C. Bepperling, R. Hehrmann, C. Plank, B. Pohl, H. Karch, M. Adamowicz,  
Chr. Trendelenburg

#### **1. Einleitung**

Die Labormedizin besitzt innerhalb der Medizin eine herausragende fachübergreifende Stellung im diagnostischen Prozeß, für prognostische Aussagen und zur Therapieüberwachung. Die Qualität des Zusammenspiels dieses Fachbereiches mit der Klinik hängt jedoch nicht nur von der Qualität der labormedizinischen Analytik ab, sondern auch von der Organisation der präanalytischen Phase (Anforderung, Probengewinnung und Transport) und der Qualität der analytischen und (labor-)medizinischen Beurteilung.

Der rasche Fortschritt des methodischen Wissens in der Labormedizin bringt eine ständige Erweiterung des Spektrums diagnostischer Möglichkeiten mit sich, insbesondere in der Spezialanalytik. Um eine optimale Ausnutzung der vorhandenen Möglichkeiten bei gleichzeitig knappen wirtschaftlichen Ressourcen zum Wohle des Patienten zu gewährleisten, erscheint es neben der problematischen Optimierung von Anforderung besonders wünschenswert, die Ergebnisse der Laboratoriumsmedizin dem klinischen Partner nicht nur in Form von reinen Meßdaten zur Verfügung zu stellen. Wichtige Informationen sollen gezielt vermittelt werden und durch fachspezifische Interpretation auf hohem Qualitätsniveau ergänzt werden.

Um den Experten zu entlasten und sein Wissen in standardisierter Form zugänglich zu machen, werden wissensbasierte Systeme zunehmend zur Unterstützung der labormedizinischen Spezialbefundung eingesetzt. Die implementierten Wissensbasen sollten dabei durch die Berücksichtigung von Stufenstrategien eine optimale diagnostische Vorgehensweise widerspiegeln. Die erstellten Befundvorschläge sollten nach Möglichkeit interaktiv auf das verwendete und durch die Literatur zugängliche Wissen verweisen.

Für ein flexibles Befundungssystem in der Spezialanalytik muß die einfache Erweiterbarkeit des angewandten Wissens und seine Adaption an spezifische Aufgaben auch ohne Programmierkenntnisse durch den Spezialisten gewährleistet sein, was die Entwicklung einer geeigneten Programmschale und Notationssprache zur medizinischen Labordiagnostik impliziert.

Ziel des Verbundvorhabens WILAS ist die Entwicklung eines transferierbaren wissensbasierten Multi-Agenten-Systems zur rationellen Anforderung und Befundinterpretation von Laboratoriumsuntersuchungen am Beispiel charakteristischer medizinischer Aufgabengebiete. Zum einen werden Indikationsstellung für Laboruntersuchungen und Randbedingungen für die Probeneinsendung (Präanalytik) behandelt. Der Einsender von Untersuchungsmaterial kann durch entsprechende Hinweise in den Befundberichten fallbezogen z. B. via Krankenhaus- bzw. Arztpraxis-Informationssysteme über geeignete Maßnahmen informiert werden. Die Präanalytik wird am Beispiel der Urinproteindifferenzierung behandelt (München-Bogenhausen, Teilprojekt 2). Die Anwendung von Schnittstellen in modularisierten Wissensbasen sowie eine integrierte Plausibilitätsprüfung werden am Beispiel eines Borreliose-Befundungssystems entwickelt und erprobt (Würzburg, Teilprojekt 3). Da die Verantwortlichkeit für die Befunderstellung auch bei Einsatz eines wissensbasierten Systems beim Laborarzt bleibt, müssen Mechanismen zur erleichterten Rechtfertigung und Erklärung der Befundberichte entwickelt werden. Diese Instrumente werden am Beispiel des Befundungssystems zur Schilddrüsenhormon-Diagnostik angewandt (Stuttgart, Teilprojekt 4). Zusätzlich begleitend wird eine für die labormedizinische Spezialbefundung optimierte Evaluationsstrategie entwickelt und am Beispiel der drei Befundungssysteme zur Hormondiagnostik, zur serologischen Diagnostik und zur Urinproteindiagnostik erprobt (Frankfurt-Höchst, Teilprojekt 5). Das Befundungssystem zur Schilddrüsenhormon-Diagnostik wurde in Kooperation mit der Fa. Boehringer-Mannheim evaluiert. Die Softwareentwicklung und das Projektmanagement erfolgt als Teilprojekt 1 (Bremen).

## 2. Wissensbasen für labormedizinische Spezialbefundungen

Für die drei labormedizinischen Teilbereiche Schilddrüsenhormon-Diagnostik, Urinproteindifferenzierung und Borreliose-Diagnostik wurden von den medizinischen Partnern Wissensbasen zur Erprobung des Systems in der Pro.M.D.-Notation [Bepperling 1994] erstellt.

### 2.1 Die wissensbasierte Befundungsschale Pro.M.D.

Pro.M.D. steht für Prolog-System zur Unterstützung medizinischer Diagnostik und beinhaltet u. a. sowohl eine Wissensrepräsentationssprache als auch eine sog. Expertensystemschale. Die Entwicklung von Pro.M.D. begann 1984. Die Zielsetzung war und ist eine ständige Verbesserung der labormedizinischen Spezialbefundung, die im Interesse der Qualität der medizinischen Diagnostik und im Interesse der medizinischen Aufgabenstellung des Fachgebietes liegt. Eine einfache Syntax und mächtige Konstrukte zur Strukturierung von medizinischem Wissen sind einige der Eigenschaften der Wissensnotation in Pro.M.D.

Klassische *Wenn-Dann-Regeln* sind die Grundkonstrukte der Wissensnotation in Pro.M.D. Die Ergebnisse der Wissensbasen werden in sog. *Ergebnis-Regeln* definiert, die optional mit einer Bedingung verknüpft sein können. Weitere sog. *Frage-Regeln* definieren das Layout der Eingabe und durch *Begriffs-Regeln* wird das Datenmodell der Wissensbasis definiert. Die Eingabemaske, das Datenmodell und die eigentliche Wissensbasis werden in der Pro.M.D.-Notation definiert.

Die mittlerweile weite Verbreitung des Pro.M.D.-Systems unter den medizinischen Partnern von WILAS, die ständige Weiterentwicklung und die gute Unterstützung der Anwender durch den Entwickler sind die wesentlichen Gründe für die Wahl dieses Systems für die Entwicklung der Wissensbasen. Für detaillierte Informationen über Pro.M.D. sei auf [Trendelenburg 1988] verwiesen.

## 2.2 Erstellung und Evaluierung eines wissensbasierten Systems zur Urineiweißdifferenzierung

Die quantitative Messung definierter Einzelproteine im Harn ermöglicht den Ausschluß und die Differenzierung von Proteinurien und Hämaturien. Aus dem Verhältnis bestimmter Markerproteine können tubulo-interstitielle von glomerulären und postrenalen Ursachen unterschieden werden. Diese Urinproteindifferenzierung stellt ein neues Konzept zur nichtinvasiven Diagnostik von Nierenerkrankungen dar [Hofmann 1992, 1993, 1994], das sich als aussagekräftige Strategie für Screeninguntersuchungen und Verlaufskontrollen mittlerweile zu einem Routineverfahren entwickelt hat. Im Rahmen einer diagnoseorientierten Wissensakquisition für ein Befundinterpretationssystem wurde zunächst eine Falldatenbank mit Ausscheidungsmustern aufgebaut. Auf dieser Grundlage wurde entsprechend der Strategie zur Urinproteindiagnostik eine modulare Wissensbasis entwickelt, die neben einer Plausibilitätskontrolle die abgestufte Befundinterpretation einer Hämaturie, Leukozyturie und Proteinurie anhand eines Teststreifens und sieben quantitativer Urinmeßgrößen erlaubt. Fakultativ kann auch die glomeruläre Filtrationsrate mit Hilfe von Serummeßgrößen eingeschätzt werden.

Als Methode der Wissensrepräsentation wurden Produktionsregeln gewählt, um eine rasche Umsetzung in einen Prototyp zu gewährleisten. Eine erste Wissensbasis wurde in Pro.M.D.-Notation gefaßt und von den WILAS-Projektgruppen Würzburg und Frankfurt getestet. Dabei zeigte sich, daß eine adäquate Beurteilung der komplexen multivariaten Proteinurienmuster mit Schwellenwerten in Regeln nicht zufriedenstellend abzubilden ist. Als alternative Methode zur Musterklassifizierung wurde nach der Prüfung eines Neuronalen Netzes und automatischer Verfahren zur Regelgenerierung schließlich ein erster Ansatz einer geometrischen Abstandsklassifikation in der Wissensbasis verwirklicht, der sich in einer Überprüfung anhand eines Testkollektivs einer linearen und quadratischen Diskriminanzanalyse überlegen zeigte [Ivandić 1996a].

Das entwickelte Regelwerk wurde als Pro.M.D.-Wissensbasis in das Multi-Agenten-System der Projektgruppe Bremen integriert. Das resultierende wissensbasierte System WILAS wurde gemeinsam zu einem lauffähigen Prototyp entwickelt und einer internen Evaluierung in München-Bogenhausen unterzogen. In einer Fragebogenstudie zeigte sich dabei, daß die Urineiweißdifferenzierung von den klinischen Einsendern als Bereicherung ihrer diagnostischen Möglichkeiten geschätzt wird und die wissensbasierte Befundung der Ausscheidungsmuster als Serviceleistung des Labors positiv angenommen wird [Ivandić 1996b]. Im Frühjahr 1996 wurde daraufhin in enger Zusammenarbeit mit dem MEDWIS-Arbeitskreis EVALUATION eine externe Evaluierung von WILAS an elf Kliniken mit je einem nephrologischen und einem labormedizinischen Partner im deutschsprachigen Raum eingeleitet.

Wie in der internen Überprüfung sollte das WILAS-System einerseits auf seine Benutzerfreundlichkeit und Routinetauglichkeit untersucht werden, andererseits sollte die Befundungsstrategie der Urineiweißdifferenzierung und ihre Implementierung in der Wissensbasis überprüft werden. Voraussetzung dafür war eine Standardisierung und Adaptation der Urinproteindiagnostik unter den Evaluationsteilnehmern mit Hilfe von zwei Ringversuchen, die von der Projektgruppe München als Vorbereitung durchgeführt wurden.

Die Fragestellungen der externen Evaluation wurden mit Hilfe eines „klinischen“ Fragebogens in einem fallbasierten prospektiven Ansatz sowie retrospektiv-summativ mit einem auf der ISO-Norm 9241/10 basierenden Fragebogen zur Softwareergonomie untersucht.

Die Diskussion der Studienergebnisse in einer Evaluatorenkonferenz zeigte, daß sowohl das ungelöste Problem der fehlenden Standardisierung in der Analytik als auch insbesondere eine einheitliche Definition der von Klinik und Labor verwendeten Terminologie als kritisch für den Einsatz wissensbasierter Systeme in der Labormedizin im allgemei-

nen zu betrachten sind. Der fehlende Goldstandard in der nephrologischen Diagnostik bei Fehlen einer Histologie ist im Falle der Urinproteindiagnostik ein zusätzliches Hemmnis, da die klinische Diagnose angesichts der Proteinurienmuster in manchen Fällen angezweifelt werden muß.

Die Benutzeroberfläche des WILAS-Systems wurde sehr unterschiedlich beurteilt, obwohl sich ein positiver Trend darstellte. Die Richtigkeit der erstellten Befundvorschläge wurde übereinstimmend insgesamt als gut bezeichnet. Eine Erweiterung der Wissensbasis um spezifische diagnostische Fragestellungen und um Verlaufsbeurteilungen wurde jedoch ebenso gefordert wie eine einsenderabhängige Befundauführlichkeit.

### 2.3 Befundungssystem für die Lyme-Borreliose-Diagnostik

Die Labordiagnostik der Lyme-Borreliose basiert überwiegend auf serologischen Untersuchungsergebnissen. Der hohe Zuwachs an Wissen über die Pathogenitätsmechanismen und den Ablauf der Erkrankung ließ es sinnvoll erscheinen, dieses Wissen in die Routinebefundung in Form eines wissensbasierten Befundungssystems einzubringen und damit einen Beitrag zur Standardisierung zu leisten [Plank 1997a, Pohl 1995, Plank 1995].

Das vorliegende Einzelwissen wurde mit Hilfe von Fallkollektiven, Literaturstudien und kombinatorischen Überlegungen zu einer Gesamtsystematik für die Befundung von Borreliosefalldaten aus Serumproben zusammengefaßt. Die hohe Komplexität, die sich durch die Integration unterschiedlicher Methoden, klinisch-anamnestischer Angaben und diagnostisch relevanter Zusatzgrößen ergab, wurde durch kombinatorische Verknüpfungen in methodenunabhängiger Form reduziert. Dieses sehr hohe Abstraktionsniveau kann in Abhängigkeit von der individuellen Befundkonstellation im Befundungsprozeß wieder aufgelöst werden. In der im Rahmen des Wilas II-Projektes erstellten Wissensbasis zur Borreliosediagnostik wurde besonderes Augenmerk auf die Darstellung von Westernblotuntersuchungen und deren computergestützte Interpretation gelegt. Spezifische Bandenmuster können methodenunabhängig abgefragt werden und erlauben eine vom Krankheitsstadium abhängige Interpretation [Moskophidis 1995, Dressler 1993, Zöller 1991].

Die Befundberichte sind in ihrer inhaltlichen, wie formalen Struktur und ihrer Ausführlichkeit den vom Empfänger festgelegten Bedürfnissen und der Komplexität der jeweiligen Befundkonstellation angepaßt. Neben den Patienten- und Labordaten, der Ergebnisdarstellung und der Befundbeurteilung ist zusätzlich die Ausgabe von Erläuterungstexten, Literaturstellen, Methodenangaben und laborinternen Angaben möglich [Plank 1995].

Um eine gute Pfleg- und Erweiterbarkeit des Borreliose-Befundungssystems und dessen Anpassung an verschiedene Laborumgebungen zu gewährleisten, wurde ein modularer Systemaufbau aus 3 laborabhängigen Unterwissensbasen zur Methodendarstellung und Oberflächengenerierung und 4 laborunabhängigen Dateien zur Ergebnisverknüpfung und Befundinterpretation gewählt. Exemplarisch wurden für die Eingabe und die Verknüpfung Regeln zur Plausibilitätskontrolle eingeführt und deren Ergebnisausgabe im Befundbericht verankert. Für zwei reale Laborumgebungen in Würzburg und in Frankfurt und eine Entwicklungsumgebung wurde ein Prototyp des Systems in der Pro.M.D.-Schale, Version 7.5 [Pohl 1988, Trendelenburg 1990] entwickelt und technisch evaluiert [Bludau 1995, Ohmann 1996]. Anschließend wurde das Borreliosebefundungssystem in die WILAS Systemumgebung eingebunden. Um dem Anwender die Arbeit mit dem Befundungssystem zu erleichtern, wurde zum System eine ausführliche Beschreibung erstellt und das verarbeitete Hintergrundwissen in Form von HTML-Dateien dargestellt. Dieses Wissen liegt somit in netzfähiger Form [Plank 1997b] vor und kann im Rahmen einer direkten Erklärungsfunktion in Zukunft auch an das Befundungssystem angeschlossen werden.

## 2.4 Erklärungskomponente der Schilddrüsenhormon-Diagnostik

Da die Verantwortlichkeit für die Befunderstellung auch beim Einsatz eines wissensbasierten Systems beim Laborarzt bleibt, müssen Mechanismen zur erleichterten Rechtfertigung und Erklärung der Befundberichte entwickelt werden. Diese Instrumente wurden am wissensbasierten System zur Interpretation von Schilddrüsenhormonwerten entwickelt und angewandt. Dem Benutzer wird dadurch pathophysiologisches und klinisch-chemisches Wissen (Tiefenwissen) fallbezogen zur Verfügung gestellt.

In einer medizinischen Klinik mit einer angeschlossenen Schilddrüsenambulanz und einem Laboratorium zur Bestimmung der Schilddrüsenhormonparameter verfügen die Beteiligten über entsprechende Erfahrungen zur Interpretation auch komplexer Hormonwertkonstellationen [Hehrmann 1991] sowie medizininformatische Kenntnisse aus den vorausgegangenen Arbeiten zur Erstellung eines wissensbasierten Befundungssystems zur Schilddrüsenhormon-Diagnostik [Bepperling 1994].

Geplant war in drei Arbeitspaketen neben der Erhebung des pathophysiologischen, klinisch-chemischen und endokrinologischen Wissens die Erstellung eines fallunabhängigen Erklärungssystems, das neben dem bestehenden wissensbasierten Ansatz zur Schilddrüsenhormon-Befundung auch fallbezogene medizinisch relevante Erklärungsinhalte darstellen kann.

Die bisher verwendeten Erklärungssysteme erlauben bei dem verwendeten wissensbasierten System (Pro.M.D.) eine detaillierte Darstellung der Schlußfolgerung, nicht aber der pathophysiologischen Zusammenhänge. Grundlage der Weiterentwicklung der Wissensbasis war die Pro.M.D.-Version der Interpretationskomponente des Thyrolab 2.0.<sup>®</sup> [Bepperling 1994, Eckert 1994]. Die Erklärungsinhalte beruhen auf der Fachliteratur über Schilddrüsenhormon-Testverfahren und -Diagnostik aus den Jahren 1956 bis 1996.

Die Wissensbasis wurde gemäß den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaft (Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie; Veröffentlichung in Vorbereitung) aktualisiert. Zusätzlich erfolgte eine Erweiterung der Wissensbasis zur Interpretation der Schilddrüsen-Antikörper (TSH-Rezeptor-Antikörper, Mikrosomale Antikörper, Thyreoglobulin-Antikörper), so daß nicht nur eine Hormonbefund-Interpretation, sondern auch eine Diagnostik von Schilddrüsenkrankheiten möglich wurde. Das gesamte System wurde an ausgesuchten Fällen in der Schilddrüsenambulanz des Diakonissenkrankenhauses Stuttgart validiert.

In Anlehnung an die Inhalte der Wissensbasis konnte eine Beschreibung der Domäne entworfen und als HTML-Dokument realisiert werden. Hier werden die zur Interpretation von Schilddrüsenhormonwerten komplizierenden Faktoren wie klinische Fragestellung, Medikation, Begleiterkrankungen, Therapien, Autoantikörper und die Eigenheiten der einzelnen Testverfahren übersichtlich beschrieben. Literaturangaben verweisen über Hyperlinks auf die beschriebenen Abstracts der einzelnen Artikel. Dieses fallunabhängige, mit einem ausführlichen Index versehene, Dokument erlaubt bei strittigen Befundinterpretationen eine fundierte Information über die relevanten Zusammenhänge der Faktoren zur Befundinterpretation, welche die Entscheidung beeinflussen.

Durch eine prototypische Erweiterung der Wissensbasis um spezielle Erklärungstexte in HTML-Format konnte die gewünschte Verbindung von individuellen problematischen Befundkonstellationen mit ausgesuchten (patho)physiologischen, klinisch-chemischen und endokrinologischen Inhalten der Domänenbeschreibung durch Hyperlinks hergestellt werden. Durch diese Verbindung wurde gleichzeitig auch der Zugriff auf, den einzelnen Befund betreffende, Literatur möglich.

Der Nutzen nach Erweiterung der exemplarischen Erklärungstexte für die gesamte Schilddrüsenwissensbasis entspricht der gewünschten tiefergehenden Befundung, die von der Evaluationsgruppe Frankfurt (Teilprojekt 5) als Verbesserungsvorschlag geäußert wurde.

## 2.5 Klinische und technische Evaluation

Eine praktikable, aussagekräftige Evaluationsstrategie für die klinische Evaluation wissenschaftlicher, labormedizinischer Befundungssysteme wurde in der internen klinischen Pilotstudie erprobt und verfeinert. Aus dieser Studie ergaben sich eine Reihe von Empfehlungen für die Durchführung klinischer Evaluationsstudien [Bludau 1995].

### Multizentrische Evaluationsstudie:

Im Rahmen der multizentrischen klinischen Evaluationstudie wurden die Auswirkungen des Einsatzes des wissenschaftlichen Befundungssystems zur Schilddrüsenhormon-Diagnostik Thyrolab 2.0<sup>®</sup> [Eckert 1994] auf Strukturqualität und Prozeßqualität in verschiedenen deutschsprachigen Laboratorien untersucht [Ohmann 1996]. In unterschiedlichen Laborumgebungen wurde die Integrierbarkeit des Systems und dessen Akzeptanz seitens der Laborärzte, sowie die Akzeptanz der vom Befundungssystem erstellten Interpretationen seitens der Einsender evaluiert.

Für die Teilnahme an der Evaluationsstudie wurden 20 Laboratorien aus ganz Deutschland ausgewählt. Die multizentrische Studie dauerte von Anfang Mai 1996 bis Ende März 1997 und gliederte sich in die 3 Phasen Einführungs-, Erhebungs- sowie Kontroll- und Auswertungsphase.

### Ergebnisse der multizentrischen Evaluationsstudie:

Eine direkte Anbindung an die Labor-EDV für die Zeit der Studie war in 2 Teilnehmerlaboratorien realisierbar. In den restlichen Laboratorien wurden die Patientendaten manuell eingegeben. Während der Einführungs- und Erhebungsphase schieden 12 Labors wegen mangelnder Compliance seitens der Einsender, aufgrund des hohen Aufwandes der Studienbetreuung oder wegen anderer interner Gründe aus. Die hier vorgestellten Studienergebnisse beziehen sich auf die Erhebung der Daten der 8 verbliebenen Studienteilnehmer, wovon nur bei 6 Laboratorien die Einsender-Fragebögen eingesetzt wurden (1 großes Privatlabor, 7 große Laboratorien, über 1 Million Untersuchungen/Jahr; 3 Universitätskrankenhäuser).

Die Einführung der Anamnesebögen hatte aus der Sicht der befragten Laborärzte keinen positiven Einfluß auf den Informationsfluß zwischen Einsender und Labor. Eher positiv beurteilten die befragten Laborärzte die vom System generierten Befunde. Trotzdem hatte das Befundungssystem keinen meßbaren positiven Effekt auf die Dauer der Befundung in den vier Laboratorien, die schon vor der Studie ihre Befunde computergestützt interpretiert hatten. Unter den acht befragten Laborärzten war nur einer der Meinung, aus den Befundinterpretationen des Systems einige neue wichtige Hinweise über die Schilddrüsenhormon-Diagnostik erhalten zu haben. Die Benutzerfreundlichkeit des Systems wurde von den befundenden Laborärzten positiv beurteilt. Die genaue Dokumentation der Benutzerprobleme und Kommentare enthielt viele wertvolle Anregungen und Verbesserungsvorschläge für das Befundungssystem [Bludau 1995].

Die multizentrische Studie zeigte auch, daß eine deutliche Mehrheit der Einsender der Meinung war, keine zusätzlichen Hinweise aus den vom Befundungssystem generierten Befunden erhalten zu haben, trotzdem sprach sich ein großer Anteil der Einsender weiterhin für interpretierte Befunde aus.

Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der internen Vorstudie und den jetzt erhaltenen Ergebnissen zeigt u. a. den hohen Einfluß der lokalen Betreuungsintensität auf das Gesamtergebnis. Eine Standardisierung der lokalen Betreuungsintensität bei derartigen multizentrischen Studien läßt sich nur mit einem sehr hohem Aufwand erreichen.

Zusammenfassend zeigte die Evaluationsstudie, daß für eine weitere Systemintegration und eine breite Akzeptanz des Systems ein Anschluß an die Labor-EDV, ein wesentlich

kürzerer Verbesserungszyklus seitens der Systementwickler und eine möglichst schon bestehende gute medizinische Kommunikation zwischen Einsender und Labor notwendig sind.

### 3. Transferierbare Systemarchitektur in WILAS

WILAS beruht auf einer Multi-Agenten-Architektur, die primär für medizinische Wissensverarbeitung konzipiert ist. Diese Architektur beinhaltet spezialisierte Agenten (sog. *Intra-Agenten*) für die Bereiche Datenhaltung (Datenbank-Agenten), Datenerfassung (Sensor-Agenten), Datenvisualisierung (Präsentations-Agenten) und Dateninterpretation (Inferenz-Agenten), sowie einen **Kommunikationsmanager**, welcher die Kommunikation zwischen den Agenten regelt.

Eine Menge von Intra-Agenten bildet eine sog. *Agentengesellschaft*, die selbst wiederum einen sog. *Inter-Agenten* (im folgenden als *WILAS-Agenten* bezeichnet) darstellt. Jede Agentengesellschaft verfügt über einen *Intra-Kommunikationsmanager*, über den sämtliche Kommunikation zwischen den einzelnen Intra-Agenten abläuft.

Diese Systemarchitektur und die freie Konfigurierbarkeit jedes einzelnen Intra-Agenten gewährleisten u. a. ein hohes Maß an *Transferierbarkeit*. So kann das System z. B. durch den Austausch von Datenbank-Agenten bzw. Sensor-Agenten an unterschiedliche (Krankenhaus-)Informationssysteme bzw. Meßgeräte angepaßt werden. Auch die Mög-

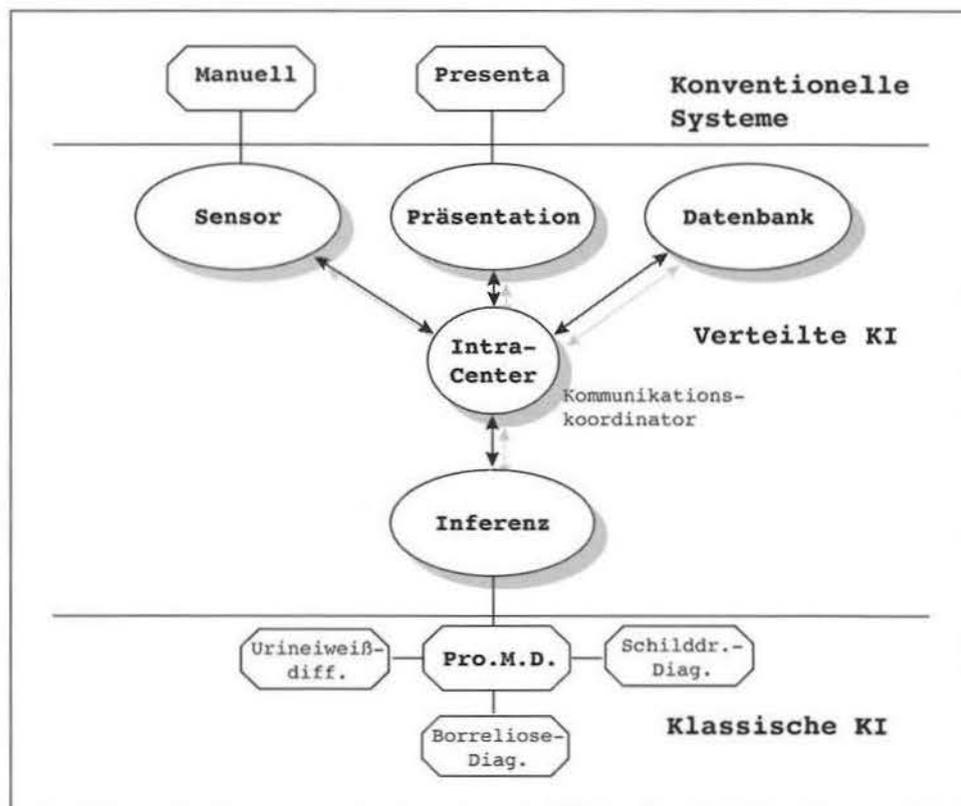


Abbildung 1: Systemarchitektur (WILAS-Agent)

lichkeit des stufenweisen Ausbaus durch Hinzunahme von mehreren WILAS-Agenten wird die Flexibilität des Systems und damit die Anwendungsfeldbreite nochmals erhöht. Die Kommunikation der WILAS-Agenten erfolgt über den sog. *Inter-Kommunikationsmanager*, der als Vermittler zwischen den Intra-Kommunikationsmanagern der WILAS-Agenten fungiert. Dieses Konzept erlaubt u. a. die Integration verschiedener MEDWIS-Projekte und schafft damit auch eine Infrastruktur für die Phase 4 Evaluation.

Der Intra-Kommunikationsmanager (im folgenden mit *Intra-Center* bezeichnet) spielt die zentrale Rolle in der Architektur eines WILAS-Agenten. Sämtliche Kommunikation zwischen den einzelnen Intra-Agenten muß über den Intra-Center ablaufen, wodurch eine Unabhängigkeit der Intra-Agenten untereinander erreicht wird. Dieses System-Design wurde unter dem Gesichtspunkt der Transferierbarkeit für die Domäne Medizin entwickelt. Es ergeben sich dadurch aus Sicht der Informatik folgende Vorteile:

- Transferierbarkeit,
- Skalierbarkeit,
- Parallelität und
- Kooperative Anwendung mehrerer unterschiedlicher Agenten, u. a. Inferenz-Agenten mit unterschiedlichen Methoden und Modellen wissensbasierter Systeme.

Ein Schwerpunkt des vorgestellten Systementwurfs liegt in der Bereitstellung eines *intelligenten Subsystems*, das für die Interpretation von Patientendaten zuständig ist und das mit einer für medizinische Wissensverarbeitung konzipierten *Wissensrepräsentations-sprache* ausgestattet ist. Die Systemarchitektur von WILAS erlaubt die gleichzeitige Verwendung mehrerer Inferenz-Agenten und damit die Integration unterschiedlicher Wissensbasen. Im Rahmen von WILAS wurde Pro.M.D. als weiterer Inferenz-Agent in das WILAS-System integriert.

#### 4. Ausblick

Ziel der Weiterentwicklung von WILAS ist der routineorientierte Ausbau wissensbasierter Befundungstechnologien für die labormedizinische Spezialbefundung. Dies beinhaltet:

- die Integration der Befundungssysteme in die lokale Labor-EDV, in Klinikinformationssysteme (KIS) und in überregionale Verbundnetze,
- die Anpassung der Analyseverfahren an das vom Befundungssystem geforderte Methodenspektrum
- Überarbeitung der zur Wissensrepräsentation verwendeten Notationssprachen unter dem Gesichtspunkt der Standardisierung und Wiederverwendbarkeit
- Erweiterung der Wissensmodellierung mit unsicherem Wissen (z. B. Semibekanntem Daten) und temporalem Wissen (z. B. Dynamischen Modellen) unter Berücksichtigung von Kosten/Nutzen-Bewertungen sowie
- Schaffung einer Rahmenstruktur (z. B. ein Inter-Kommunikations-Protokoll) in enger Zusammenarbeit mit anderen MEDWIS-Vorhaben und Projekten

#### 5. Literatur

- BEPPERLING, CHR., HEHRMANN, R., HAAS, H., HOTZ, G., OLBRICHT, TH., SCHMIDT, R., MINDER, E., POHL, B., TRENDLENBURG, CHR. (1994): Ein wissensbasiertes System zur Befundung von Schilddrüsenhormonwerten: Studie in fünf Kliniklaboratorien zur Bewertung und Optimierung des Systems Pro.M.D.-SD, Lab Med, **18**: 564–571.
- BLUDAU, H. B. (1995): Zur Problematik der klinischen Evaluation von wissensbasierten Befundungssystemen in der Laboratoriumsmedizin am Beispiel der Schilddrüsenhormon-

- befundung sowie der Hepatitis- und der EBV-Serologie, Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg.
- BLUDAU, H. B., COLHOUN, O., TRENDELENBURG, CHR. (1995): Qualitätssicherung wissenschaftlicher Befundungssysteme im Bereich der Laboratoriumsmedizin: Empfehlungen zur klinischen Evaluation, *Klinisches Labor*; **41**: 971–977.
- DRESSLER, F., WHALEN, J. A., REINHARDT, B. N., STEERE, A. C. (1993): Western Blotting in the Serodiagnosis of Lyme Disease. *J Infect Dis.*; **167**: 392–400.
- ECKERT, M., BEPPERLING, CHR. (1994): Thyrolab – Technische Anforderungen an ein wissenschaftliches Befundungssystem für den Routineeinsatz, *Lab Med*, **18**: 572–576.
- HEHRMANN, R., BEPPERLING, CHR., HAAS, H., KORT, C., POHL, B., TRENDELENBURG, CHR. (1991): Klinische Voraussetzungen und Anforderungen an ein wissenschaftliches System zur Schilddrüsenhormonbefundung, *Lab Med*, **15**: 591–597.
- HOFMANN, W., REGENBOGEN, C., EDEL, H., GUDER, W. G. (1994): Diagnostic strategies in urinalysis, *Kidney Int. Suppl.* **47**, 111–114.
- HOFMANN, W., ROSSMÜLLER, B., GUDER, W. G., EDEL, H. H. (1992): A New Strategy for Characterizing Proteinuria and Haematuria from a Single Pattern of Defined Proteins in Urine, *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* **30**, 707–712.
- HOFMANN, W., SEDLMEIR-HOFMANN, C., IVANDIC, M., SCHMIDT, D., GUDER, W. G., EDEL, H. (1993): Befundung von Urin-Protein-Mustern auf der Basis klinisch gesicherter Patientenkollektive. Typische Beispiele mit Textbefunden, *Lab Med*, **17**, 502–512.
- IVANDIC, M., HOFMANN, W., GUDER, W. G. (1996): Development and Evaluation of a Urine Protein Expert System, *Clin. Chem.*, **42** (8), 1214–1222.
- IVANDIC, M., HOFMANN, W., GUDER, W. G. (1996): Eine Akzeptanzstudie zur Befundinterpretation in der labormedizinischen Spezialdiagnostik am Beispiel der Urineiweißdifferenzierung, *Klinische Chemie Mitt.*, **27** (6) 159–165.
- MOSKOPHIDIS, M., LUTHER, B. (1995): Wertigkeit des Immunoblots in der Serodiagnose der Lyme-Borreliose. *Lab Med*, **19**: 231–237.
- OHMANN, C. (1996): Leitfaden zur Evaluierung von Wissensbasen.
- PLANK, C., POHL, B., KARCH, H. (1995): Entwicklung eines wissenschaftlichen Befundungssystems für die serologische *Borrelia burgdorferi* Diagnostik (Abstract). *Immunität und Infektion, Supplementum 1/95* vom Oktober 1995 im Pflaum Verlag, München.
- PLANK, C., POHL, B., KARCH, H., HEESEMANN, J. (1997): Computergestützte Interpretation von Untersuchungsergebnissen zur Diagnostik der Lyme-Borreliose. (*J Lab Med*, **21**: 267–272).
- PLANK, C., POHL, B.: Hintergrundwissen zur wissenschaftlichen Befundung von Testergebnissen in der Lyme-Borreliose Serologie. Internet-URL: <http://www.dgkc.de/refs/wbs.htm>.
- POHL, B. und TRENDELENBURG, CHR. (1988): Pro.M.D.-A diagnostic expertsystem shell for clinical chemistry test result interpretation, *Meth Inform Med*, **27**, 3: 111–117.
- POHL, B., LEITRITZ, L., PLANK, C., HEESEMANN, J. (1995): Einsatzmöglichkeiten wissenschaftlicher Computersysteme in der Mikrobiologie (Abstract). *Immunität und Infektion, Supplementum 1/95* vom Oktober 1995 im Pflaum Verlag, München.
- TRENDELENBURG, CHR. und POHL, B. (1990): Pro.M.D. Medizinische Diagnostik mit Expertensystemen; eine Einführung mit Disketten für die Expertensystemschale Pro.M.D., 3. Ausgabe, Thieme-Verlag, Stuttgart.
- ZÖLLER, L., BURKHARD, S., SCHÄFER, H. (1991): Validity of Western Immunoblot band Patterns in the serodiagnosis of Lyme Borreliosis. *J Clin Microbiol*, **29**: 174–182.

**Korrespondenzadresse:** Yildiray Ogurol, KI-Labor, FB 3, Universität Bremen, Postfach 330440, D-28334 Bremen, Tel.: +49-421-218-2208, Fax: +49-421-218-2720, e-mail: yildiray@zeit.uni-bremen.de

## Neuronal unterstützte Expertensysteme zur Liquoranalytik

### Expert Systems, Neural Assisted, for the Analysis of Cerebrospinal Fluid

T. O. Kleine<sup>1</sup>), A. Ultsch<sup>2</sup>)

#### Zusammenfassung

*Im Rahmen des vom BMBF in den Jahren 1995 bis 1997 geförderten Projektes NELA (Neuronal unterstützte Expertensysteme zur Liquoranalytik) wurde der Prototyp eines neuronal unterstützten, wissensbasierten Systems zur labormedizinischen Spezialbefundung von entzündlichen Krankheiten des menschlichen Nervensystems für die Liquoranalytik erstellt. Zentraler Punkt war dabei der Vergleich zwischen einer herkömmlichen, manuellen Wissensakquisition von Expertenwissen und einer Extraktion von symbolischem Wissen aus selbstorganisierenden Neuronalen Netzen. Es zeigte sich hierbei, daß in einem quantitativen Vergleich die automatische Wissensakquisition mit der manuellen durchaus vergleichbar ist, gelegentlich etwas besser als die manuelle abschneidet. Bei der qualitativen Evaluation der Expertensystemregeln wurden in den neuronal erzeugten Wissensbasen weitere Parameter entdeckt, die bisher vom Experten nicht berücksichtigt wurden. Die manuell und automatisch erzeugten Wissensbasen wurden in ein Konsultationssystem integriert, welches als ein komplexer, konfigurierbarer Prototyp eines wissensbasierten Systems für die Liquordiagnostik im Labor bereits eingesetzt wurde.*

#### Stichworte

*Neuronale Netze, maschinelle/manuelle Wissensakquisition, Liquoranalytik, Notfall-/Basisprogramm*

#### Summary

*In the project NELA (Neuronal supported Expert Systems for analysis of cerebrospinal fluid (CSF)) a prototype of a knowledge-based system was developed using neural network technology for the laboratory diagnosis of inflammatory diseases of the central nervous system in CSF. Main topic was the comparison between a manually acquired*

<sup>1</sup>) Med. Zentrum für Nervenheilkunde, Funktionsbereich Neurochemie, der Universität Marburg mit der Arbeitsgruppe LEUKO (Mitarbeiter: W. Pietzuch, Dr. J. Simon)

<sup>2</sup>) Fachbereich Mathematik, Neuroinformatik und künstliche Intelligenz, der Universität Marburg mit der Arbeitsgruppe REGINA (Mitarbeiter: S. Farsch, D. Korus, G. Guimaraes).

knowledge base and a knowledge base extracted from a visual representation of self organizing neuronal networks (U-Matrix). The performance of neuronal acquired knowledge base was quantitatively slightly better than that of the manual knowledge base. In the neuronal generated expert system rule conditions, that have been unknown to the expert so far, have been detected by a special learning algorithm called sig\*. Manual and neuronal knowledge bases have been integrated into a complex, reconfigurable prototype of a knowledge based system for CSF analysis, which has been in practical use in a laboratory.

**Key words**

Neural Networks, machine/manual knowledge acquisition, cerebrospinal fluid diagnosis, emergency/basis program.

**Einleitung**

Die Analyse von Liquor cerebrospinalis („Gehirnflüssigkeit des Menschen“) ist z. Z. der einzige labormedizinische Weg, das menschliche Zentralnervensystem (ZNS) routinemäßig zu untersuchen [KLEINE 1984, 1989] (Abb. 1).

Im Vergleich zur Labordiagnostik der Krankheiten anderer Organe ist die Liquordiagnostik komplex, weil Zell- und Blutparameter gleichzeitig in Liquor- und Blutproben bestimmt werden müssen, um den Anteil an Bestandteilen, welche die Blut-Hirn-Schranke passieren, von denen, die im ZNS und Liquor gebildet werden, zu diskriminieren. Zur

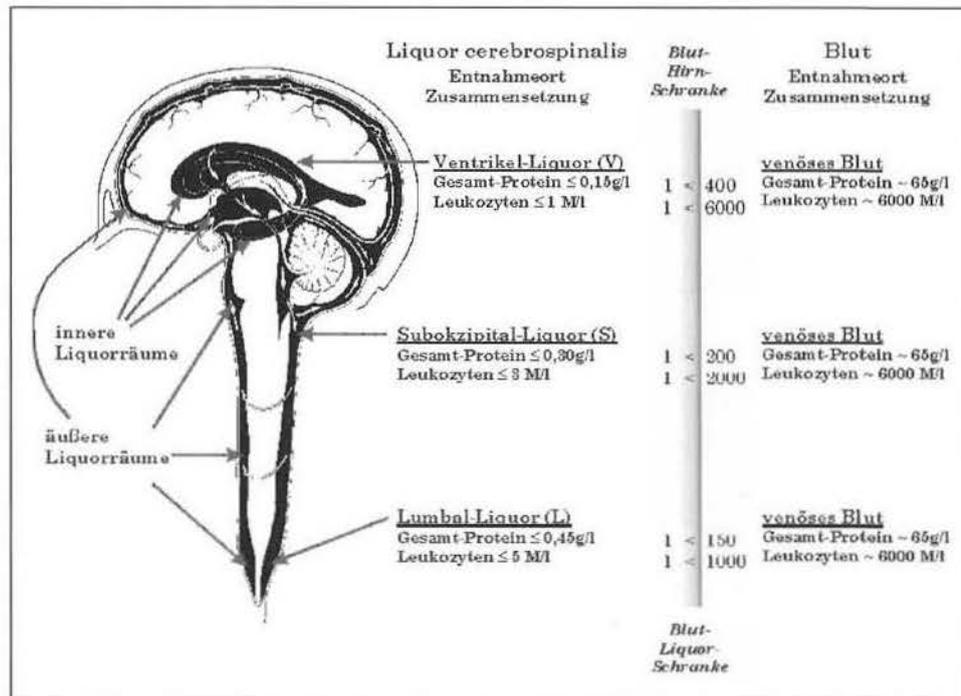


Abbildung 1: Komplexität der Liquordiagnostik: Konzentrationsverhältnisse der Analyte im Blut und Liquor cerebrospinalis in Bezug auf die Blut-Hirn- bzw. Blut-Liquor-Schranke

Erlangung einer möglichst hohen Effizienz der Liquordiagnostik und um ihre Kosten zu minimieren, findet die Diagnosefindung in mehreren Schritten statt [KLEINE 1984, 1989]:

**Notfalldiagnostik** mit wenigen Laborparametern, um schnell die wichtigsten Krankheiten des Zentralnervensystems (ZNS) erkennen zu können;

**Basisdiagnostik** ergänzt die Notfalldiagnostik mit weiteren Laborparametern, um die Labordiagnosen des ersten Programmes zu bestätigen und auszubauen;

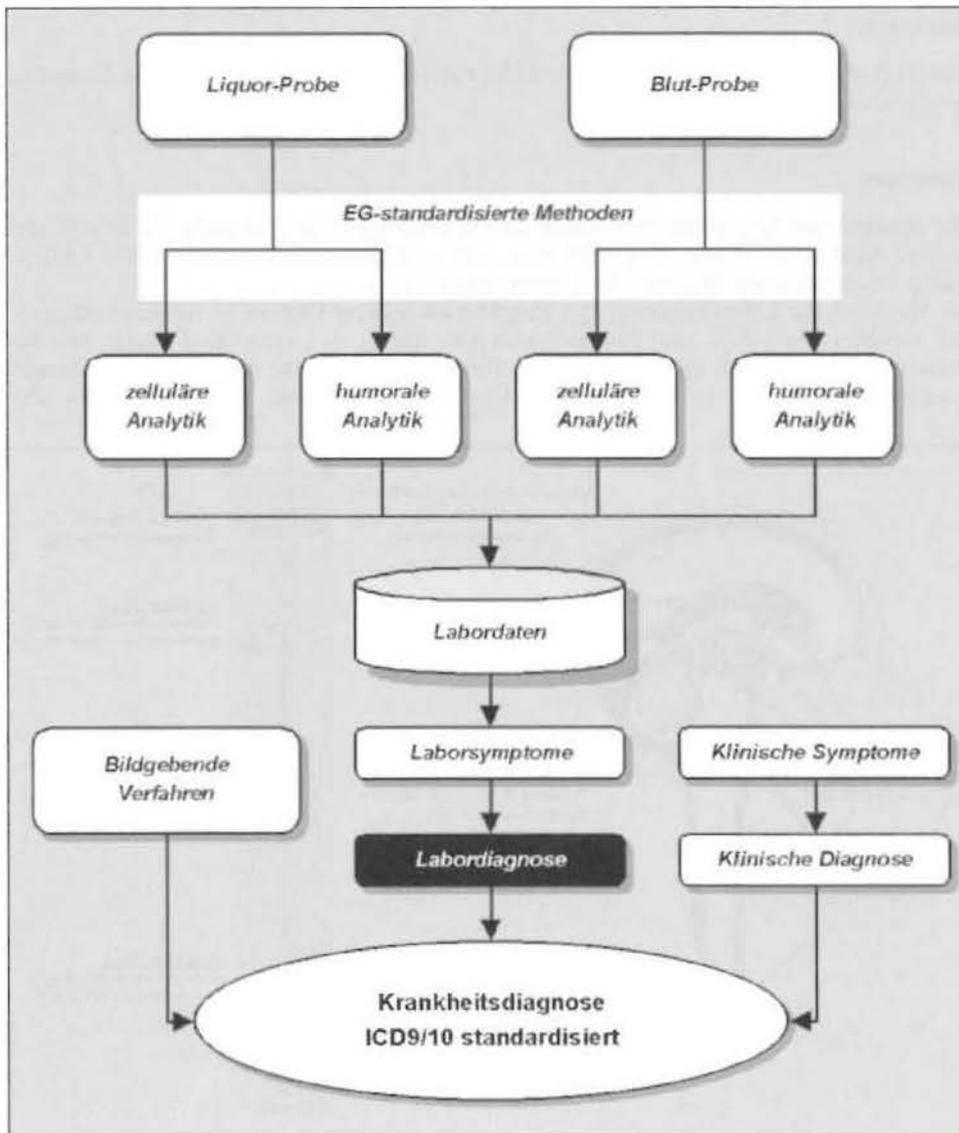


Abbildung 2: Komplexität der Liquordiagnostik: Erstellung einer Krankheitsdiagnose bei der Liquordiagnostik

**Erweiterte Liquordiagnostik** mit kosten- und zeitintensiven Laborparametern spezifiziert und differenziert die Labordiagnosen der beiden ersten Programme.

#### Aufstellung von Diagnosen in der Liquoranalytik

Die **Laborparameter** wurden aus den zugehörigen klinisch-chemischen Meßgrößen [GREILING 1995] der zellulären und humoralen Analytik erstellt, zu deren Gewinnung EG standardisierte, klinisch-chemische Methoden und Verfahren [KLEINE 1986, 1996] eingesetzt wurden, die einer ständigen Qualitätskontrolle unterliegen.

Bei der Diagnosefindung durch den Liquorexperten wurden anhand der Laborparameter zunächst Laborsymptome (z. B. „Pleozytose“) diagnostiziert, die aus den abnormalen Meßwerten (hier Vermehrung der Leukozytenzahl) eines oder mehrerer Laborparameter abgeleitet wurden („Leitsymptome“). Durch Evaluierung der Laborsymptome mit weiteren Laborparametern wird eine **Labordiagnose** (hier: „ZNS-Entzündung“) gestellt.

Um eine **Krankheitsdiagnose** zu verifizieren, die nach dem ICD-9/ICD-10 Code verschlüsselt wurde (hier: „bakt. Meningitis o.n.A.“, ICD9-Code 320.9), wurden die klinische Diagnose und die Ergebnisse bildgebender Verfahren neben der Labordiagnose benötigt (Abb. 2).

#### Material und Methoden

##### Labordaten

Zur Erstellung patientenorientierter **Falldatenbanken** wurden die Labordaten mit einer selbst erstellten Benutzerschnittstelle erhoben und auf Plausibilität überprüft. Die Übernahme von elektronisch vorliegenden Datenbeständen wurde automatisiert. Als Datenbanksystem wurde MICROSOFT ACCESS™ gewählt, da es sich als sehr flexibel bei der Programmierung erwies [BENSE 1995] und über einen eigenen GUI-Builder verfügt. Aus den Felddatenbanken wurde durch den Liquorexperten ein Datensatz von mehr als 700 Patientenfällen mit 25 Laborparametern und folgenden 5 Labordiagnosen ausgewählt: „Kontrollen“, „akute bakterielle Meningitis“, „akute abakterielle Meningitis“, „Blutung in die Liquorräume“ und „artifizielle Blutung“. Auf jede Labordiagnose fielen zwischen 29 und 300 Fälle. Die Daten wurden in Entwicklungsdaten und Bewertungsdaten aufgeteilt. Den Vorgaben der Evaluierung von medizinischen Wissensbasen entsprechend [OHMANN 1996] enthielten die **Entwicklungsdaten** 533 ausgewählte Musterfälle der Labordiagnosen. Sie wurden benutzt, um die Wissensbasen zu entwickeln und zu optimieren. Die **Bewertungsdaten** enthielten 194 praxisnahe Fälle mit Mehrfachdiagnosen, um den Anforderungen der Laborroutine gerecht zu werden. In einem zweiten Schritt wurde das Parameterspektrum nahezu verdoppelt und das Diagnosespektrum erweitert.

#### Erstellung von drei verschiedenen Wissensbasen

Eine solide statistische Vorverarbeitung der Daten mit Erkennen von Fehlstellen, Ausreißern sowie Korrelationen und verschiedenartige Transformationen waren als Voraussetzung für die Anwendung von Regelgenerierungsmechanismen und zum Anlernen der Neuronalen Netze unbedingt erforderlich. Zur Erstellung der Regelbasis aus Entwicklungsdaten wurden drei verschiedene und sich ergänzende Wege beschritten, um Wissensvergleiche zu ermöglichen:

**Weg A:** Akquisition von Expertenwissen direkt aus der Problemdomäne für die **manuelle Wissensbasis** (Abb. 3): Anhand der Laborparameter eines Krankheitsfalles wurden

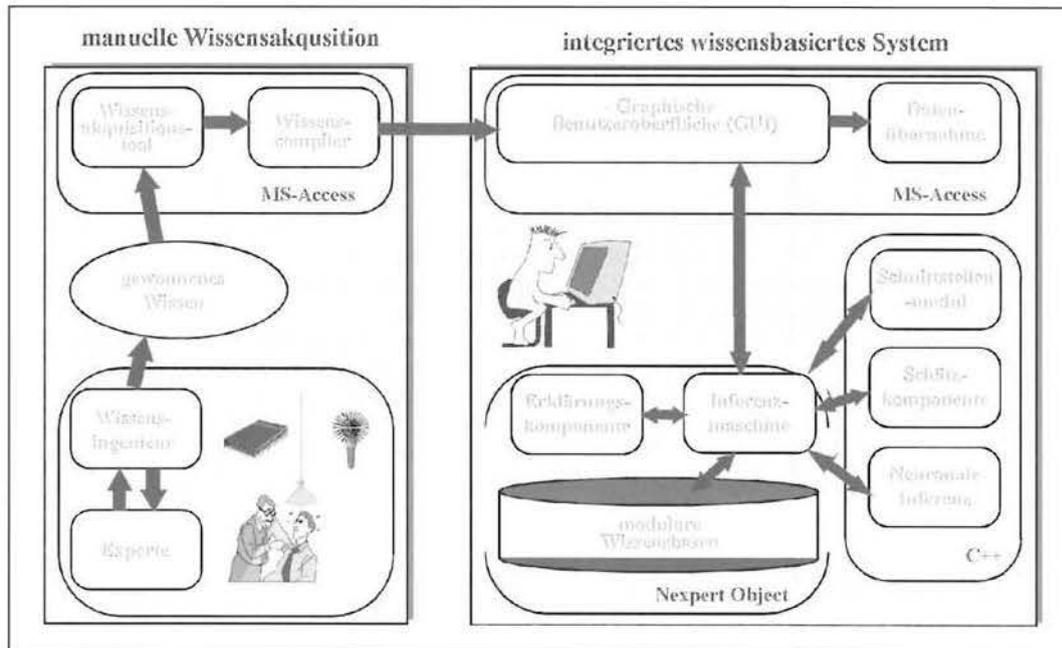


Abbildung 3: Werkzeuge der manuellen Wissensakquisition

vom Liquorexperthen **Laborsymptome** und Leitsymptome diagnostiziert und durch Evaluierung dieser Symptome mit weiteren Laborparametern Labordiagnosen gestellt. Hierbei wurde auch Wissen aus medizinischen Lehrbüchern, statistischen Analysen und Fallstudien verwendet.

**Weg B:** Gewinnung von Regeln aus **automatisch gewonnenem Wissen:** Aus den subsymbolischen Meßdaten der verschiedenen Falldatenbanken wird symbolisches Wissen mit dem Machine Learning Algorithmus namens **sig\*** [ULTSCH 1993a, 1994] generiert. Dabei erzeugt **sig\***, anders als herkömmliche Algorithmen, Beschreibungsregeln, in denen die signifikanten Parameter zur Beschreibung von Merkmalen verwendet werden. **sig\*** erzeugte zwei Arten von Regeln: Charakterisierungsregeln, welche die Haupteigenschaften eines Strukturmerkmals modellierten, und Differenzierungsregeln, mit denen Strukturmerkmale voneinander unterschieden wurden.

**Weg C:** Gewinnung von Regeln aus von einem **Neuronalen Netz** klassifizierten Meßdaten: Die verwendeten selbstorganisierenden Neuronalen Netze hatten die Eigenschaft, in einem unüberwachten Lernverfahren komplexe, hochdimensionale Datenstrukturen auf ein zweidimensionales Gitter unter Erhaltung topologischer Merkmale abzubilden. Ein Visualisierungsverfahren (**U-Matrix-Methode**) [ULTSCH, 1993b] ermöglichte es, die gelernten Strukturen sichtbar und damit interpretierbar zu machen. (Abb. 4). Die Implementierung dieser Netze auf schnellen Parallelrechnern erlaubte es in kürzerer Zeit eine größere Zahl von Patientendatensätzen zu bearbeiten, als es durch den Experten möglich war.

Abb. 4 zeigt die Visualisierung eines selbstorganisierenden neuronalen Netzes mittels der U-Matrix-Methode von Liquordaten des Entwicklungsdatsatzes am Beispiel eines Kohonen-Recalls für einen Fall von akuter abakterieller Meningitis. Die Zahlen entsprechen Fällen von 0: Kontrollen; 1: akuter bakterieller Meningitis; 2: akuter abakterieller Me-

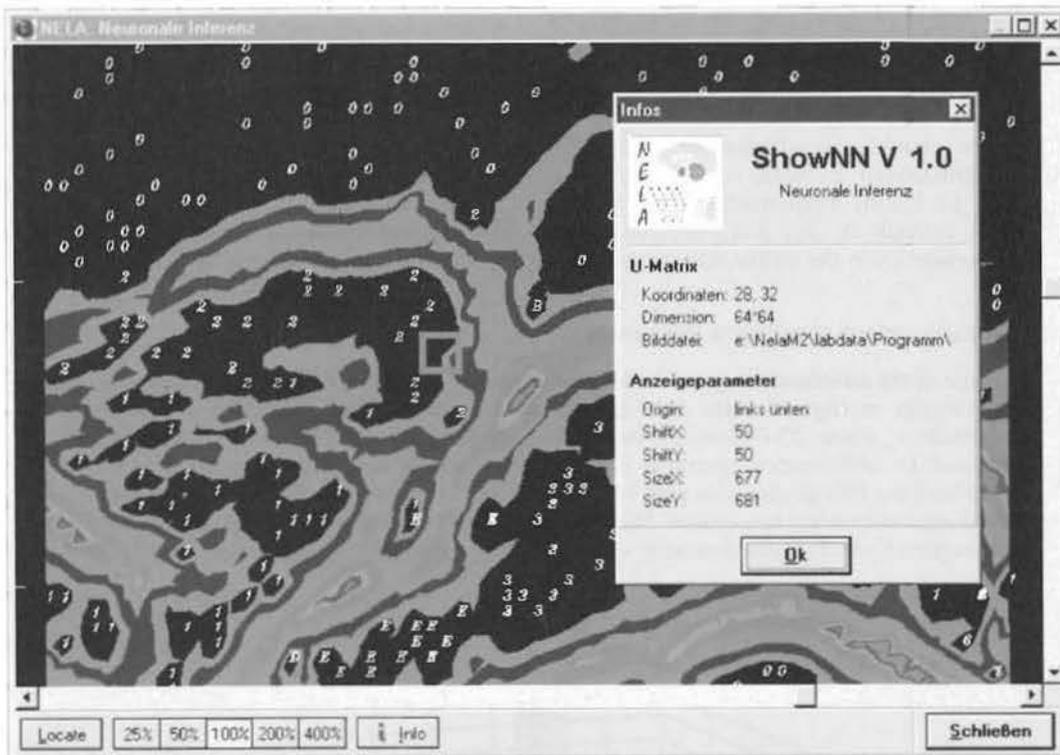


Abbildung 4: U-Matrix Visualisierung für selbstorganisierende Neuronale Netze

ningitis; 3: artifizierlicher Blutung; E: Mehrfachdiagnosen. Die Daten zur Charakterisierung eines Falles von akuter abakterieller Meningitis im neuronalen Netz sind im Recall-Fenster angezeigt.

## Ergebnisse und Diskussion

### Die manuelle akquirierte Wissensbasis

Die **erste manuell erstellte Wissensbasis** benutzte 24 formale Hypothesen und bestand aus 121 Regeln, von denen 84 Regeln zur Steuerung des Interferenzprozesses verwendet wurden und 37 Regeln das eigentliche medizinische Wissen repräsentierten. Die Labor-diagnosen wurden wie folgt etabliert: Zunächst wurden Schätzfaktoren für die Möglichkeit eines positiven Ergebnisses jeder Hypothese berechnet. Jede Hypothese wurde über gewichtete Alternativen, gewichtete Parameterbedingungen und gewichtete Hypothesenbedingungen bewertet. Jede Parameterbedingung bestand aus einem Parameterwert, einem Operator und zwei Operanden, die als Bewertungsfunktion gemäß der Dempster-Shafer-Theorie ausgewertet wurden. Als Operanden wurden u. a. alters- und geschlechtsabhängige Normalbereiche verwendet. Es hat sich gezeigt, daß die Anwendung von Schätzfaktoren keine nennenswerten Vorteile gegenüber der klassischen Regeldarstellung mit „harten“ Entscheidungsgrenzen boten.

### Die zweite manuell erstellte Wissensbasis

Deshalb wurde in einer zweiten manuellen Wissensbasis ein modulares Wissensmodell entwickelt, in dem medizinisches Wissen (Modul M), Laborwissen (Modul L) und Wissen zur Steuerung des Systems (Modul P) separat gehandhabt wurden. Die drei Module waren unabhängig voneinander lauffähig. Die eingeschränkte Verwendung von Sprachkonstruktionen innerhalb der eingesetzten Expertensystem-Shell SMART ELEMENTS garantiert die leichte Portierbarkeit auch für andere Inferenzmaschinen. Die zweite Wissensbasis enthielt in den drei Modulen an die 250 Regeln und zeigte eine ähnlich gute Performanz wie die zweite automatisch generierte Wissensbasis (s. u.).

### Die automatisch akquirierte Wissensbasis

Für die **erste automatisch generierte Wissensbasis** wurden von **sig\*** fünf Charakterisierungsregeln erzeugt, die den fünf Labordiagnosen der ersten manuellen Wissensbasis entsprachen, sowie 20 Differenzierungsregeln für den Parametersatz des Notfallprogrammes und 18 Differenzierungsregeln für den Parametersatz des Basisprogrammes. Um die operationalen Fähigkeiten von **sig\*** separat von den strukturerkennenden Fähigkeiten von selbstorganisierenden neuronalen Netzen zu prüfen, wurden die Labordiagnosen des Liquorexperthen als Strukturmerkmale verwendet. Die automatisch generierten Regeln zeig-

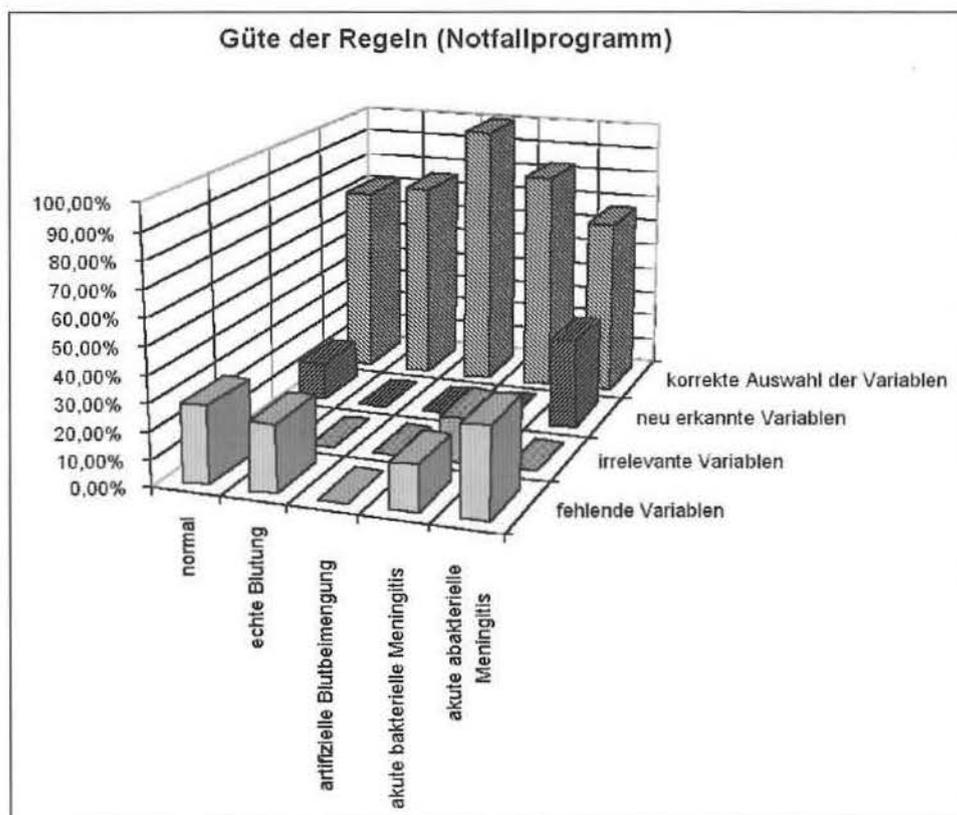


Abbildung 5: Qualitative Gütermittlung der vom Regelgenerierungsverfahren **sig\*** erzeugten Regeln für das Notfall-Liquor-Programm.

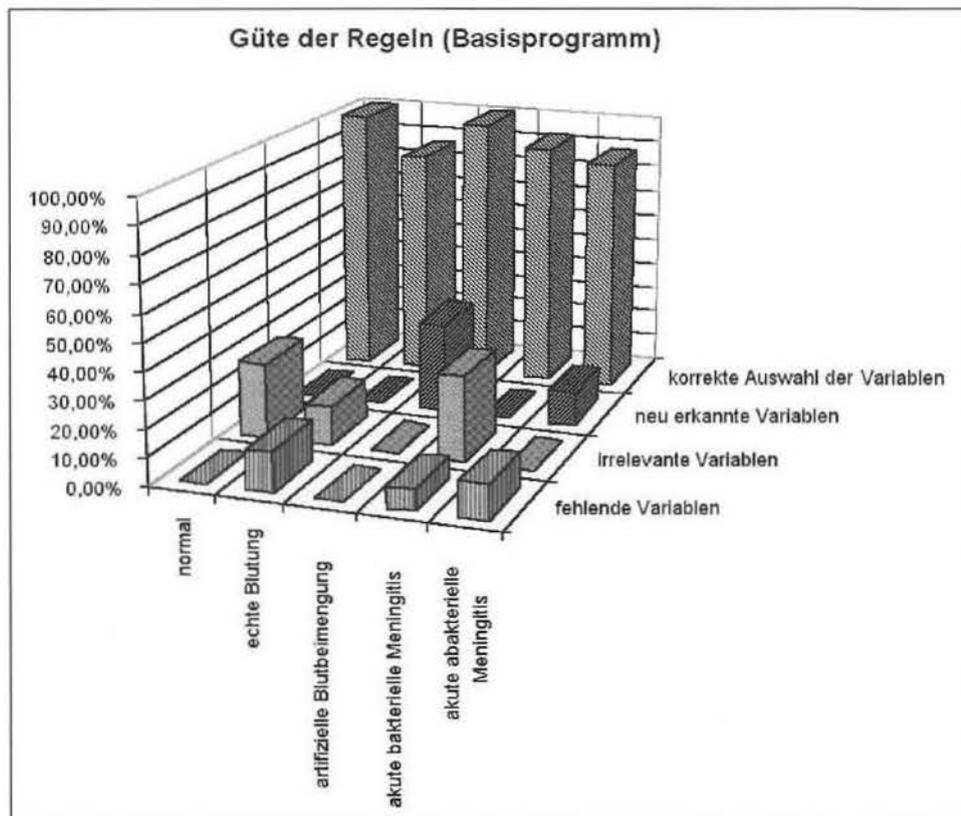


Abbildung 6: Qualitative Güteermittlung der vom Regelgenerierungsverfahren **sig\*** erzeugten Regeln für das Liquor-Basis-Programm.

ten eine beachtliche Präzision bezüglich der genauen Wiedergabe des Domänenwissens und waren somit mit der Diagnosefindung durch den Liquorexperthen vergleichbar: Der **quantitative Vergleich** der Gütemaße „nons“, Akkuratess, Sensitivität und Spezifität zeigte, daß die automatische Wissensakquisition mit der manuellen durchaus vergleichbar war und erstere sogar etwas besser abschnitt.

Zusätzlich wurde eine **qualitative Evaluation** der Parameterauswahl des Notfall- und Basisprogrammes vorgenommen, um das Regelsystem in dieser Expertensystemtechnologie in Bezug auf Verständlichkeit, Einfachheit und Konsistenz zu überprüfen, wobei die im Rahmen des MEDWIS Arbeitskreises „Evaluation“ als relevant bezeichneten Konsistenzüberprüfungen der Wissensbasis [OHMANN 1996] durch den erstellten Fragebogen weitgehend berücksichtigt wurden (Abb. 5, 6).

Bei der qualitativen Evaluation der Parameterauswahl in Bezug auf „irrelevante“, „fehlende“ und „neue“ Parameter hat **sig\*** weitere Parameter entdeckt, die bisher vom Experten nicht berücksichtigt wurden, da dieses Regelgenerierungsverfahren mehr an der Wirklichkeit, also an den Daten, orientiert war, während der Liquorexperte zusätzlich pathobiochemische und andere theoretische Aspekte berücksichtigte. Es wurde eine Übereinstimmung von 80% für das Notfallprogramm und von 93% für das Basisprogramm zwischen den vom Experten und den vom **sig\***-Verfahren identifizierten Parametern erreicht. Damit erfaßte das **sig\***-Verfahren fast vollständig das medizinische Wissen.

Die **zweite automatisch generierte Wissensbasis** enthielt die gleichen Labordiagnosen wie in der zweiten manuellen Wissensbasis. Ihre quantitativen Performanzwerte zeigten eine Akkuratessse von 91%, eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von >99% mit einem prädiktiven Wert von 98%, die alle besser als diejenigen der ersten automatisch generierten Wissensbasis lagen.

### Das koordinierte Gesamtsystem NELA

Die manuell und automatisch erzeugten Wissensbasen wurden in das Konsultationssystem SMART ELEMENTS [BENSE 1995] integriert und durch einen indirekten Wissenser-

The screenshot shows the 'Lab-Data' application window. It features a menu bar (Datei, Bearbeiten, Datensätze, Fenster, ?) and a toolbar with various icons. The main area is divided into several sections:

- Krankenhäuser, Patienten, Programme, Basisdaten, Literaturverzeichnis:** A list of navigation options on the left side.
- Laborbefunde:** A central panel containing:
  - Datum:** 01.01.85, **Zeit:** 10:34, **Auftrags-Nr.:** [empty]
  - Probetyp, -subtyp:** CSF-Punktat, lumbal; **Menge:** [empty]
  - Programm:** Parameterauswahl D1 HB
  - Patient:** PID: 850796, Geb.-datum: 01.01.24, Name: [empty]
  - Krankenhaus und Station:** Krankenhaus: [empty], Code: [empty], Station: [empty]
  - Besonderheiten:** [empty]
  - Ergebnisse:** A table with columns 'Parameter', 'Ergebnis', and 'Meßmeth., -verf.'.
 

Parameter	Ergebnis	Meßmeth., -verf.
Leukozyten [M/l]	3 .	ph. Zählkammer
Erythrozyten [M/l]	2918 .	
Hämoglobin entzellt	+++ .	
L-Lactat i.L. [mmol/l]	1 .4	rolenzymatisch
Glucose i.L. [mg/dl]	70 .	ph. Hexokinase
Glucose i.Pl. [mg/dl]	83 .	ph. Hexokinase
Glucose i.Pl./Glucose i.L. [%]	118,5714	
Gesamtprotein i.L. [g/l]	0 .4	hemisch, Bürel
Gesamtprotein i.S. [g/l]	68 .	hemisch, Bürel
rel. Präalbumin i.L. [%]	6 .5	elektrophorese
rel. Albumin i.L. [%]	49 .6	elektrophorese
rel. Albumin i.S. [%]	52 .7	elektrophorese
alpha1-Globulin i.L. [%]	5 .3	elektrophorese
alpha1-Globulin i.S. [%]	6 .2	elektrophorese
alpha2-Globulin i.L. [%]	3 .8	elektrophorese
alpha2-Globulin i.S. [%]	11 .4	elektrophorese
  - Diagnose:** 4
- Plausibilitätsregeln:** A separate window at the bottom showing 'Liquor-Elektrophoreogramm-Summe'.

At the bottom of the window, it says 'Formularansicht' and 'NF'.

Abbildung 7: Primär-Maske des Prototyps NELA 0/1.

werb mit Hilfe des Experten erweitert. Eine im System integrierte Interferenzkomponente erlaubte den direkten Zugriff auf die angelegten Neuronalen Netze (Abb. 4). Als Interferenzmaschine diente „NEXPERT OBJECT™“, welches plattformunabhängig ist und kommerziell zur Verfügung stand. Der transparente Zugriff auf die manuell, automatisch und neuronal akquirierten Wissensbasen wurde durch die Integration der Interferenzmaschine von SMART ELEMENTS über ein in C++ entwickeltes Schnittstellenmodul in das in Microsoft Access™ entwickelte Benutzerinterface mit der GUI-Schnittstelle geschaffen (Abb. 3): damit wurden diese Wissensbasen evaluiert. Der Einsatz kommerzieller Werkzeuge bei der Entwicklung von NELA ermöglichte mit geringem personellen Aufwand die Erstellung eines komplexen, konfigurierbaren Prototyps des wissensbasierten Systems für die Liquordiagnostik (Abb. 7), der in unserem Labor bereits eingesetzt wurde.

**Zusammengefaßt** bietet der hier entwickelte Ansatz eine optimale Ausnutzung der im NELA-Projekt erstellten manuell, automatisch und neuronal akquirierten Wissensbasen. Zusammen mit der integrierten Erklärungskomponente wird dem Arzt im Liquorlabor ein Werkzeug zur Verfügung gestellt, das den natürlichen Entscheidungsprozeß bei der Befundung von Krankheitsfällen beschleunigt und absichern hilft. Wir erhoffen uns durch die aus den drei Wissensbasen zu entwickelnde bewertende Beurteilung von Krankheitsfällen eine weitere Verbesserung der Diagnosefindung im NELA-Projekt, da in die drei Wissensbasen unterschiedliches medizinisches Wissen eingebracht und verschiedenartig evaluiert werden kann.

### Danksagung

Gefördert durch den Bundesminister für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie (BMBF) im MEDWIS-Vorhaben Az. 103/1/2.

### Literatur

- [1] BENSE, H., BODROW, W. (1995): Objektorientierte und regelbasierte Wissensverarbeitung, Spektrum, Akademischer Verlag, Heidelberg.
- [2] GREILING, H., GRESSNER, A. M. (1995): Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, Schattauer Verlag Stuttgart, 3. Auflage, 1995.
- [3] KLEINE, T. O. (1984): In: (Thomas, L. ed.) Labor und Diagnose, Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg, 937–65.
- [4] KLEINE, T. O. (1989): In: Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie: (Greiling, H. und Gressner, A. M. eds.), Schattauer Verlag Stuttgart, 2. Aufl. 859–93.
- [5] KLEINE, T. O., HACKLER, R., SIMON, J., LEHMITZ, R., BAUDNER, S. (1996): Standardization of immunoassays for measuring cerebrospinal fluid (CSF) proteins with CRM 470: Consequences to formulae for calculation of intrathecal IgG, IgA and IgM production. *J. Lab. Med.*; **20**, 306–8.
- [6] OHMANN, C., BELENKI, G., OTTERBECK, F. (1996): Leitfaden zur Evaluierung von Wissensbasen, Vers. 4, MEDWIS-Arbeitskreis „Evaluation“, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf.
- [7] ULTSCH, A. (1993a): In: Information and Classification, (Opitz, O. et al.; eds) Springer Verlag, Berlin, 301–6.
- [8] ULTSCH, A. (1993b): In: Information and Classification, (Opitz, O. et al.; eds) Springer Verlag, Berlin, 307–13.
- [9] ULTSCH, A. (1994): New Approaches in Classification and Data Analysis (Diday, A. et al.; eds), Springer Verlag, Heidelberg, 445–54.

**Korrespondenzadressen:** Prof. Dr. T. O. Kleine, Philipps-Universität Marburg, Med. Zentrum für Nervenheilkunde, Rudolf-Bultmann-Str. 8, 35039 Marburg.  
Prof. Dr. A. Ultsch, Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Mathematik und Informatik, Hans-Meerwein Straße, 35032 Marburg.

## DIADOQ: wissensbasierte Qualitätssicherung in der Diabetologie

### DIADOQ: Knowledge-based quality assurance in diabetes care

W. Moser<sup>1)</sup>, T. Diedrich<sup>2)</sup>, V. Böhm<sup>1)</sup>, G. Köhler<sup>2)</sup>, K. Böhmer<sup>3)</sup>, B. Liesenfeld<sup>4)</sup>,  
K. Nimmermann<sup>1)</sup>, U. G. Ooppel<sup>5)</sup>, M. Förster<sup>6)</sup>, T. Waschulzik<sup>1)</sup>, G. Müller<sup>6)</sup>,  
E. Salzsieder<sup>7)</sup>, T. Koschinsky<sup>2)</sup>, R. Engelbrecht<sup>1)</sup>, F. A. Gries<sup>2)</sup>

#### Kurztitel

*Wissensbasierte Qualitätssicherung*

#### Short Title

*Knowledge-Based Quality Assurance*

#### Zusammenfassung

Das MEDWIS-Projekt DIADOQ<sup>8)</sup> hat zum Ziel, die Qualität der Betreuung von Diabetikern mit Hilfe von Wissensbasen zu sichern. Basierend auf kausal-probabilistischen (CPN) und künstlichen neuronalen Netzen (NN) wurden wissensbasierte Module entwickelt, die Entscheidungsunterstützung für komplexe klinische Fragestellungen in der Diabetologie zur Verfügung stellen. Der praktische Einsatz dieser Module erfordert deren Integration in die ärztliche Routinebetreuung. Im Rahmen von DIADOQ wurde ein klinisches Dokumentationssystem für Diabetesambulanzen, sowie diabetologische Schwerpunktpraxen entwickelt, das die Integration dieser Module zur Qualitätssicherung unterstützt.

<sup>1)</sup> GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, MEDIS – Institut für Medizinische Informatik und Systemforschung

<sup>2)</sup> DFI – Diabetes Forschungsinstitut, Düsseldorf

<sup>3)</sup> Universität Erlangen-Nürnberg, 4. Medizinische Klinik der Stadt Nürnberg, Nürnberg

<sup>4)</sup> Diabeteszentrum München-Bogenhausen, München

<sup>5)</sup> Mathematisches Institut der Ludwig Maximilians Universität, München

<sup>6)</sup> Institut für Medizinische Informatik und Biometrie, Dresden

<sup>7)</sup> Institut für Diabetes, Karlsburg

<sup>8)</sup> MEDWIS Projekt 74 DIADOQ – Optimierte Betreuung durch wissensbasierte Qualitätssicherung: Diabetes mellitus  
Das DIADOQ Konsortium umfaßt die folgenden Partner: Diabetes Forschungsinstitut Düsseldorf (Koordinator), Düsseldorf; Medis-Institut der GSF, Neuherberg; Institut für Diabetes, Karlsburg; 4. Med. Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg, Nürnberg; Institut für Medizinische Informatik und Biometrie, Dresden; Diabeteszentrum München-Bogenhausen, München; Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim; Mathematisches Institut der Ludwig Maximilians Universität, München.

**Stichworte**

*Wissensbasen, maßnahmen- und problemorientierte Dokumentation, Diabetes mellitus, Qualitätssicherung*

**Summary**

*The MEDWIS-project DIADOQ aims at assuring the quality of Diabetes care by means of knowledge bases. Using Causal-Probabilistic Networks (CPN) and Artificial Neural Networks (NN) knowledge-based modules have been developed providing decision support in complex medical situations. The application of these modules requires their integration into routine care. DIADOQ has developed a medical record system for outpatient clinics and diabetes specialists supporting the integration of these modules to facilitate quality assurance.*

**Key words**

*knowledge bases, problem-oriented and act-based medical record, Diabetes mellitus, quality assurance*

**1. Einleitung**

Das medizinische Wissen für eine optimale Betreuung von Patienten mit Diabetes mellitus ist zu weiten Teilen verfügbar und z. B. in Konsensuspapieren der europäischen Fachgesellschaften publiziert [3]. Bei seiner konsequenten Anwendung ist davon auszugehen, daß Spätkomplikationen des Diabetes (z. B. Mikroangiopathien) weitgehend vermeidbar sind.

Das MEDWIS-Projekt DIADOQ versteht sich als ein Baustein in dem Netz vielfältiger Aktivitäten zur Qualitätssicherung beim Management des Diabetes [5]. DIADOQ verfolgt das Ziel, die Sicherung der Prozeßqualität der ärztlichen Versorgung mit Hilfe von Wissensbasen zu unterstützen.

Um die Qualität der Diabetikerbetreuung zu sichern, werden bereits heute in laufenden Projekten (z. B. DiabCare [11]) Outcome-Indikatoren der Betreuung wie Blutglukosekonzentration oder HbA<sub>1c</sub> überwacht und mit denen anderer Institutionen oder mit anerkannten Standards verglichen. Mit Hilfe des Feedbacks dieser Vergleiche wird versucht, eine Verbesserung der Qualität der überwachten Einrichtung zu erzielen. Auch sind bereits, vor allem für komplexe Fragestellungen (z. B. Insulindosis-Anpassung [6]), Wissensbasen entwickelt worden, die jedoch selten eine Anbindung an die medizinische Dokumentation besitzen. Komplementär zu diesen Ansätzen stellt DIADOQ den Versuch dar, den Ablauf des Betreuungsprozesses direkt zu unterstützen und die Wissensbasen in die Routineabläufe und damit in ein medizinisches Dokumentationssystem zu integrieren.

In den folgenden Abschnitten wird der in DIADOQ verfolgte Ansatz zur wissensbasierten Qualitätssicherung der Betreuung von Patienten mit Diabetes mellitus erläutert. Zunächst wird auf Inhalt und Struktur der für spezifische Probleme in der Diabetikerbetreuung entwickelten Wissensmodule eingegangen. Anschließend wird die Konzeption und Implementierung eines maßnahmen- und problemorientierten Dokumentationssystems beschrieben und dargelegt, auf welche Art die Wissensbasen in die Dokumentation und damit den Ablauf des Betreuungsprozesses integriert sind. Schließlich wird der Stand der Evaluation des Systems dargestellt und ein Ausblick auf die weiteren Arbeiten in DIADOQ gegeben.

## 2. Medizinische Wissensmodule

Daß die Versorgungsqualität von Patienten mit Diabetes mellitus verbesserungsbedürftig ist, liegt nicht allein an Wissensdefiziten, sondern vielfach an der Umsetzung des Wissens in praktisches Handeln. Nach allgemeiner Einschätzung läßt sich durch eine bessere Umsetzung des vorhandenen Wissens in die Patientenversorgung die Prognose sowie die sozialmedizinische Belastung durch den Diabetes wesentlich verbessern.

Während sich Überwachungsfunktionen (z. B. „Blutdruck einmal pro Quartal kontrollieren“) oft durch einfache Regeln darstellen lassen, werden für komplexe Entscheidungssituationen Wissensmodule benötigt, die eine große Anzahl von Merkmalen, potentiellen Ursachen und möglichen Lösungswegen verarbeiten können. In DIADOQ wurden folgende Problemstellungen bearbeitet:

- Diagnose des Sekundärversagens der Therapie mit oralen Antidiabetika bei Typ-II-Diabetikern
- Differentialdiagnose der diabetischen Nephropathie
- Prognose der diabetischen Nephropathie bei Typ-I-Diabetes
- Prognose der Retinopathie diabetischer Schwangerer

Für die Konstruktion der Wissensbasen wurden Ansätze mit kausal-probabilistischen (CPN) und neuronalen Netzen (NN) verfolgt. Während CPN überwiegend Wissen nutzen, das von medizinischen Experten direkt bereitgestellt wird, benötigen NN überwiegend indirektes Wissen in Form von (in der Regel großen) Fallsammlungen. Entsprechend unterschiedlich sind daher auch die Anwendungsbereiche und Konstruktionsschritte für CPN und NN in DIADOQ [4, 10].

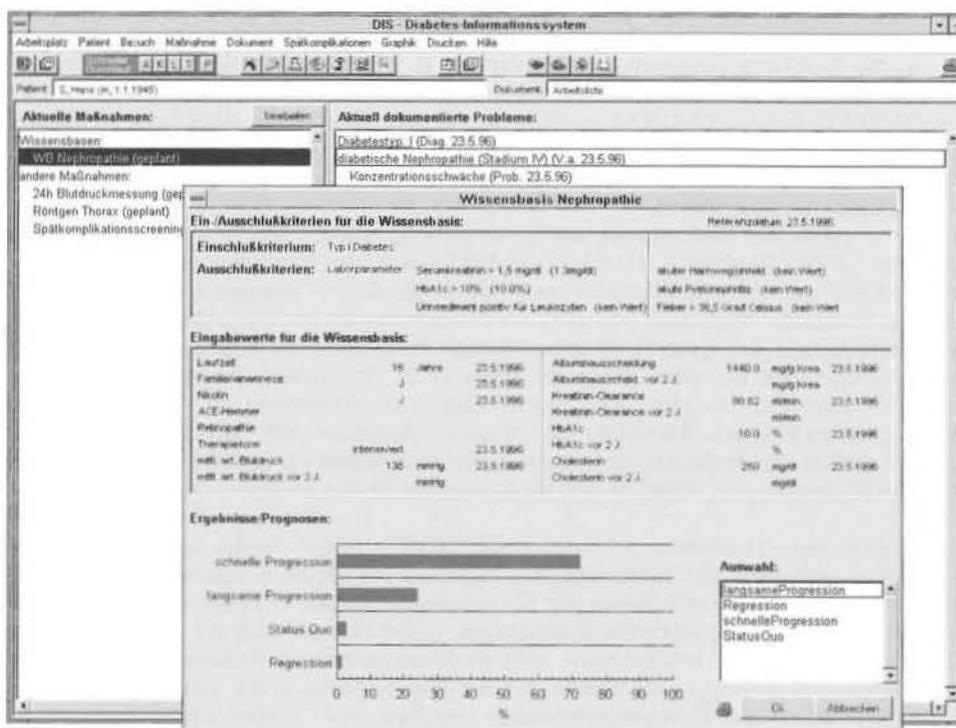


Abbildung 1: Wissensbasis „Prognose der diabetischen Nephropathie bei Typ-I-Diabetes“

Um die mit unterschiedlichen Formalismen implementierten Wissensbasen gemeinsam einsetzen zu können, ist eine einheitliche Beschreibung der jeweiligen Aufgaben, die von den Wissensbasen übernommen werden sollen, notwendig. In DIADOQ wird jede Wissensbasis als ein standardisiert aufgebautes Modul betrachtet und unter einer einheitlichen Benutzeroberfläche präsentiert (Abb. 1). Auf dieser werden zunächst Einschluß- und Ausschlußkriterien für die Verwendung der jeweiligen Wissensbasis angezeigt. Diese Kriterien beschreiben den medizinischen Kontext, für den die jeweilige Wissensbasis intendiert ist. Wird ein Einschlußkriterium nicht erfüllt oder trifft ein Ausschlußkriterium zu, wird die Wissensbasis nicht aktiviert. Den zweiten Komplex bilden diejenigen Patientendaten, die als Eingangsgrößen in die Berechnungen der Wissensbasis eingehen. Diese Daten kann der Arzt beim Aufruf der Wissensbasis entweder direkt eingeben, oder sie werden automatisch aus der Routinedokumentation übernommen. Die eigentliche Wissensbasis ist für den Benutzer nicht direkt sichtbar. Nur das Ergebnis des Inferenzprozesses wird angezeigt und in der elektronischen Krankenakte des jeweiligen Patienten vermerkt.

### 3. Kontrolliertes Vokabular

Um die Bedeutung und Verwendung der in DIADOQ benutzten medizinischen Begriffe zu normieren, wurde kontinuierlich ein Begriffswörterbuch gepflegt. Ein Benutzer einer Wissensbasis kann sich so über die Intention der in den Wissensbasen vorkommenden Begriffe informieren und Erläuterungen zu Ausdrücken wie z. B. „Familienanamnese positiv“ finden.

Darüber hinaus wird auch ein Formalismus benötigt, der eine standardisierte Beschreibung medizinischer Sachverhalte erlaubt, in der auch die logischen Beziehungen der verwendeten Begriffe zueinander abgebildet werden [8]. Damit können z. B. Eingangs- und Ausgangsgrößen der Wissensbasen mit Begriffen der klinischen Dokumentation des Patienten in Beziehung gesetzt werden. Ausgangspunkt für die Definition des in DIADOQ verwendeten kontrollierten Vokabulars bildet der EURODIABETA-Datensatz, der in Europa einen De-facto-Standard für die Beschreibung des Gesundheitszustands eines Patienten mit Diabetes mellitus darstellt [2]. Der verwendete Formalismus zur Modellierung dieses Vokabulars basiert auf der Frame-Notation und umfaßt mehr als 2000 Begriffe.

### 4. Medizinische Dokumentation

Der praktische Einsatz wissensbasierter Systeme in der Medizin erfordert deren Integration in die ärztliche Routinebetreuung. Die Einbindung in medizinische Dokumentationssysteme, die den Mehraufwand für die Verwendung der Wissensbasen reduzieren, weil die eingehenden Daten bereits im Rahmen der Routinedokumentation erfaßt wurden, ist notwendig.

Unzureichende Möglichkeiten in bestehenden medizinischen Dokumentationssystemen zur strukturierten Dokumentation Diabetes-relevanter Befunde sowie fehlende Möglichkeiten zur Dokumentation des Behandlungskontextes (z. B. Zuordnungsmöglichkeiten von Befunden zu Patientenproblemen) gaben den Ausschlag, in DIADOQ ein eigenes Dokumentationssystem für den Bereich der Diabetesambulanzen sowie der diabetologischen Schwerpunktpraxen zu entwickeln [7].

Das konzeptuelle Modell der medizinischen Dokumentation in DIADOQ basiert auf einer Erweiterung der „Clinical View of the Common Basic Specification“, welche im Rahmen des COSMOS-Projektes [1] entwickelt wurde.

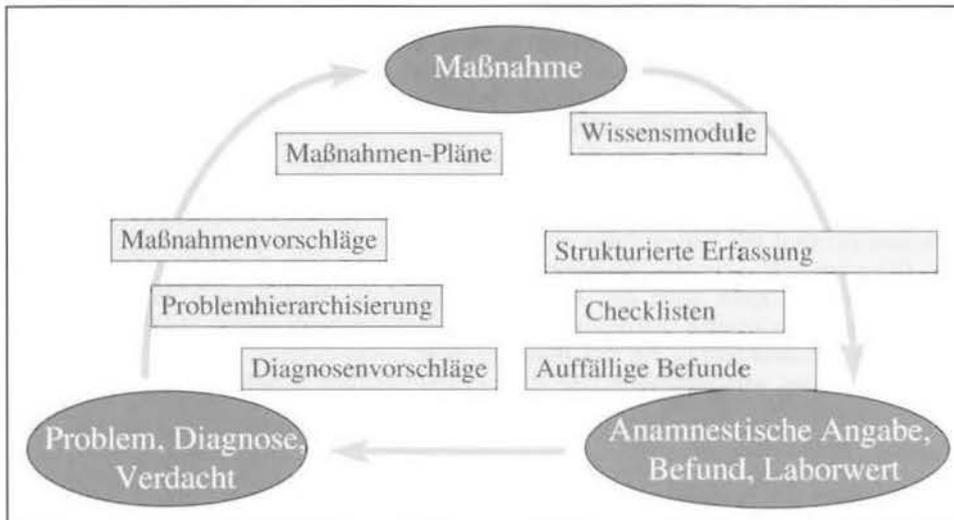


Abbildung 2: Unterstützte Abläufe bei der Dokumentation in DIADOQ

Die durch die Dokumentation unterstützten medizinischen Abläufe lassen sich folgendermaßen beschreiben (Abb. 2): die Durchführung einer Anamnese und körperlichen Untersuchung sowie die während der Betreuung angeordneten und durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, z. B. eine Änderung des Therapieplans, werden

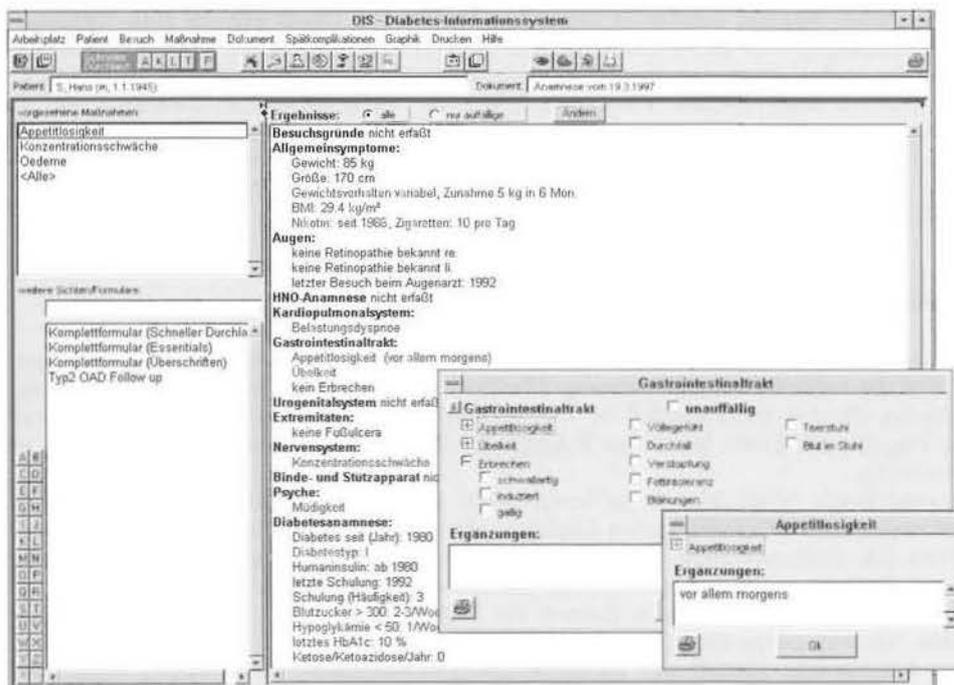


Abbildung 3: Strukturierte Erfassung der Anamnese

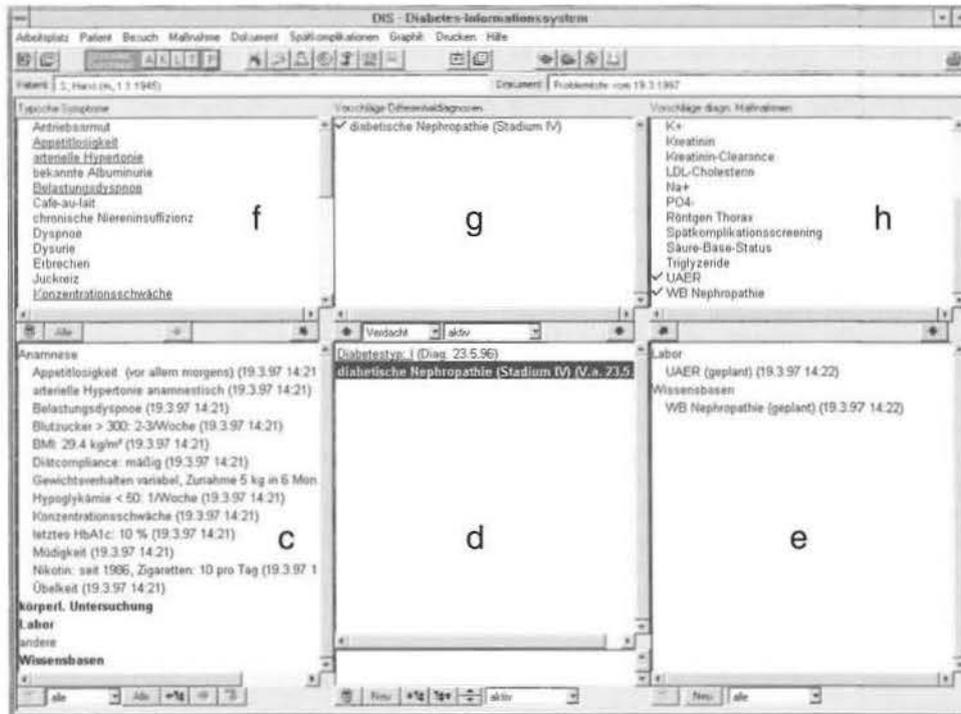


Abbildung 4: Planung diagnostischer Maßnahmen/Problemliste (Erläuterung der Ziffern im Text)

dokumentiert. Die Durchführung von Maßnahmen führt zu Fakten (anamnestische Angaben, Laborwerte etc.), die in Dokumenten erfaßt und den zugrundeliegenden Maßnahmen zugeordnet werden. Symptome, auffällige Befunde und daraus abgeleitete (Verdachts-)diagnosen erfordern eine diagnostische Abklärung bzw. eine therapeutische Intervention. Dies führt zur Planung weiterer Maßnahmen.

Die Dokumentation dieses Prozesses in DIADOQ ermöglicht es, vor dem Hintergrund der vorliegenden medizinischen Probleme in der Krankengeschichte die ergriffenen Maßnahmen zu bewerten und ihre Durchführung zu unterstützen.

Das DIADOQ-Dokumentationssystem sieht zu Beginn der Betreuung des Patienten die Durchführung einer Anamnese und einer körperlichen Untersuchung vor. Die Ergebnisse dieser Maßnahmen werden über Eingabemasken strukturiert erfaßt (Abb. 3).

Bei der Auswahl der Eingabemasken hat der Arzt eine hohe Flexibilität. Er kann verschiedene Einstiegsformulare auswählen, sich Formulare selbst zusammenstellen oder auch in einer alphabetischen Liste ein bestimmtes Symptom bzw. einen Befund auswählen. Es sind auch Ergänzungen als Freitext möglich. Einen Überblick über das aktuelle Dokument erhält der Arzt, indem aus den strukturiert eingegebenen Daten eine textuelle Darstellung generiert wird, die nach jeder Eingabe aktualisiert wird (in der Abb. 3 im Hintergrund).

Die Organisation der Probleme eines Patienten innerhalb einer Problemliste [12] ermöglicht dem Arzt eine aktuelle und kompakte Übersicht über den Gesundheitszustand des Patienten (Abb. 4). Die z. B. in der Anamnese erhobenen auffälligen Symptome werden in (①) aufgelistet. Sie können als Probleme in die Problemliste (②) übernommen und ggf. (Verdachts-)diagnosen zugeordnet werden. Bezogen auf ein Problem oder eine (Verdachts-)diagnose werden Maßnahmen zur diagnostischen Abklärung geplant (③).

Die geplanten Maßnahmen werden in einer Arbeitsliste (Abb. 1, Hintergrund) vermerkt, und der Arzt wird bei ihrer Durchführung unterstützt, indem z. B. beim Ausfüllen einer Laboranforderung die geplanten Maßnahmen bereits automatisch markiert sind oder beim Abschluß einer Follow-up-Anamnese der Arzt eine Warnmeldung erhält, wenn geplante Maßnahmen nicht durchgeführt wurden.

### 5. Integration von Wissensbasen in die med. Dokumentation

Zwei der in DIADOQ entwickelten Wissensmodule (NN „Sekundärversagen“ und CPN „Prognose der Nephropathie“) wurden bisher in das DIADOQ-Dokumentationssystem integriert. Im folgenden wird am Beispiel des Moduls zur Prognose der diabetischen Nephropathie erläutert, auf welche Art wissensbasierte Entscheidungsunterstützung in die medizinische Dokumentation und damit den Ablauf der Diabetes-Behandlung integriert werden kann.

Mit Hilfe von KADS-Inferenzmodellen wurden Abläufe in eine Folge von Inferenzschritten zerlegt und diejenigen Schritte bei der Durchführung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen identifiziert, deren Durchführung mit Hilfe von Wissensbasen unterstützt werden kann [9]. Im Rahmen der Planung diagnostischer Maßnahmen können beispielsweise folgende Handlungsschritte identifiziert werden:

- Selektion eines Problems des Patienten, welches diagnostischer Abklärung bedarf;
- Aufstellung möglicher Differentialdiagnosen (Hypothesen) zur Abklärung der Problemursachen;
- Bewertung der Hypothesen im Kontext der Befunde und Probleme des Patienten;
- Auswahl diagnostischer Maßnahmen zur Bestätigung bzw. zum Ausschluß der Hypothesen.

Umgesetzt am Beispiel des Moduls zur Prognose der diabetischen Nephropathie heißt das:

- In der Problemliste werden auffällige Symptome des Patienten (①) als abzuklärende Probleme identifiziert.
- Diese und andere Symptome bzw. Befunde ergeben einen Verdacht auf eine diabetische Nephropathie im Stadium IV (②).
- Dieser Verdachtsdiagnose zugeordnete Befunde sowie die Ergebnisse der bereits in ihrem Kontext durchgeführten diagnostischen Maßnahmen werden angezeigt.
- Für die markierte Verdachtsdiagnose (⑤) zeigt das System eine Liste typischer Symptome an. Alle bei einem Patienten vorkommenden Symptome werden unterstrichen dargestellt. In (④) werden für ausgewählte Probleme in (②) weitere diagnostische Vorschläge angezeigt. Alle Vorschläge des Systems basieren dabei auf einem im Projekt aufgebauten elektronischen Lehrbuch.
- Die Durchführung der Maßnahme „Wissensbasis Nephropathie“ wird wie jede andere Maßnahme behandelt (③, ⑥).
- Beim Aufruf der Maßnahme „Wissensbasis Nephropathie“ aus der Arbeitsliste (Abb. 1) werden die Eingangsgrößen für die Wissensbasis automatisch aus der laufenden Dokumentation abgeleitet, und die Wissensbasis kann direkt gestartet werden.
- Das Ergebnis der Wissensbasis geht als neues Faktum in die Problemliste ein, das der Verdachtsdiagnose diabetische Nephropathie (Stadium IV) zugeordnet wird. Die Verdachtsdiagnose selbst wird nicht automatisch bestätigt oder verworfen. Die Wissensbasis liefert nur einen weiteren Baustein für die Entscheidungsfindung.

Durch die Integration der Wissensmodule und des elektronischen Lehrbuchs in die Dokumentation ändert sich nicht der Ablauf der Planung diagnostischer Maßnahmen. Die einzige Änderung für den Benutzer besteht darin, daß er für bestimmte Inferenzschritte, die er bisher alleine durchführen mußte, Unterstützung durch eine Wissensbasis erhält.

## 6. Aktueller Stand und Ausblick

Das dem Dokumentationssystem in DIADOQ zugrundeliegende problem- und maßnahmenorientierte Modell der medizinischen Dokumentation ermöglicht es, die im Rahmen des Betreuungsprozesses angeordneten Maßnahmen, sowie deren Ergebnisse und Begründungen, zu dokumentieren. Dies ist Voraussetzung, um gezielt die Durchführung dieses Prozesses zu unterstützen und zu überwachen. Mit den bisher in DIADOQ entwickelten Wissensbasen können hierbei vor allem zumeist als schwierig und/oder fehleranfällig empfundene Entscheidungssituationen unterstützt werden.

Eine erste Version des Dokumentationssystems wurde bei den medizinischen Partnern des Projekts installiert. Die Evaluation des Systems unter den Bedingungen einer Diabetesambulanz wird gerade in den Einrichtungen der DIADOQ-Partner durchgeführt. Dabei ergaben sich neue Anforderungen an das System, die zum Teil bereits integriert sind. Die insgesamt 50 Erfassungsformulare wurden überarbeitet, wobei ca. 80% der Inhalte unverändert bleiben konnten.

Darüber hinaus wurde das System bisher 30 niedergelassenen Ärzten, die schwerpunktmäßig Diabetiker betreuen, vorgestellt und die Akzeptanz durch Interviews und Fragebögen erfaßt. Erste Ergebnisse zeigen, daß eine strukturierte klinische Dokumentation, wie sie in DIADOQ ermöglicht wird, als sinnvoll und notwendig erachtet wird und auch die Mehrzahl der Ärzte bereit sind, das System einzusetzen. Die Funktionalität eines solch komplexen Systems muß jedoch den jeweiligen Bedingungen einer Praxis bzw. Ambulanz anpaßbar sein. Es werden vereinfachende „Sichten“ auf das Gesamtsystem gefordert, die einen schnelleren Zugang bieten, aber gleichzeitig erlauben, bei Bedarf in die Einzelheiten zu gehen. Auf der Grundlage der aktuellen Implementierung des DIADOQ-Systems wurde daher ein Vorschlag für einen „schnellen Durchgang“, der aus 5 Eingabefeldern (jeweils ein Formular für Anamnese, körperliche Untersuchung, Laboranforderung, Therapieplanung und Gesundheits-Paß Diabetes) besteht, erarbeitet. Um eine allgemeine Einsetzbarkeit des Systems zu gewährleisten, wird bezüglich des Inhalts dieser Formulare ein breiter Konsens angestrebt. In Nordrhein-Westfalen konstituiert sich zur Zeit ein Qualitätszirkel niedergelassener Diabetologen, der u. a. zum Ziel hat, einen solchen Konsens zu erarbeiten. Eine weitere Forderung an das DIADOQ-System ist natürlich eine Kopplung an bestehende Praxismanagementsysteme, um Abrechnung, Arztbriefschreibung etc. effizient zu unterstützen. Die Kooperation mit einem führenden Praxisssystemhersteller wird zur Zeit aufgebaut.

Die direkte Abbildung des Betreuungsprozesses bietet nicht nur die Möglichkeit zur Unterstützung von Einzelentscheidungen durch Wissensbasen. Sie bildet darüber hinaus die Grundlage dafür, ganze Maßnahmenabläufe, wie sie z. B. in den Konsenspapieren der Fachgesellschaften empfohlen wurden, in die Dokumentation zu integrieren. Statt wie bisher, einzelnen Problemen nur einzelne Maßnahmen zuzuordnen, können ihnen dann vollständige Maßnahmenpläne gestützt auf Leitlinien zur Diagnose, Therapie und zum Monitoring zugeordnet werden, deren Einhaltung durch das System überwacht werden kann. Die Integration von Leitlinien in das DIADOQ-Dokumentationssystem wird eine zentrale Aufgabenstellung in der nächsten Phase von DIADOQ sein.

## Danksagung

Die in diesem Artikel vorgestellten Arbeiten stellen nur einen Ausschnitt der im gesamten Projekt geleisteten Arbeit dar. Die Integration der einzelnen Komponenten in einem Gesamtsystem wäre ohne die wertvolle Arbeit jedes einzelnen Partners im Projekt nicht möglich gewesen. Wir danken daher an dieser Stelle allen, die am Projekt DIADOQ beteiligt sind oder waren.

Wir danken auch dem BMBF und der GSF, welche die Durchführung des Projektes DIADOQ im Rahmen des Forschungsschwerpunkts MEDWIS ermöglichten.

## Literatur

- [1] COSMOS (1993): The Clinical View of the Common Basic Specification: The COSMOS Project Clinical Process Model Version 2.0. NHS Information Management Centre, Birmingham, England.
- [2] EURODIABETA (1990): Information Technology for Diabetes Care in Europe: The EURODIABETA Initiative. *Diabetic Medicine*, 7, 536–560.
- [3] EUROPEAN NIDDM POLICY GROUP (Ed.) (1993): A Desktop Guide for the Management of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM). Kirchheim, Mainz, Deutschland.
- [4] FÖRSTER M., WASCHULZIK T., KIRCHNER K., MOSER W., BÖHM V., BRAUER W., ENGELBRECHT R., KOSCHINSKY T., ENTENMANN G., DIADOQ (1995): Förderschwerpunkt Wissensbasen in der Medizin (MEDWIS): Erstellung einer Wissensbasis für die Diagnose des Sekundärversagens mittels Neuronaler Netze unter Verwendung einer strukturierten Entwicklungsmethode für Feedforwardnetze (SENN). *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie*, 26(3), 198–214.
- [5] GRIES F. A. (1997): Umsetzung der St.-Vincent-Deklaration in Deutschland. *Diabetes und Stoffwechsel*, 6, 34–36.
- [6] HEILESEN O. K., ANDREASSEN S., ANDERSEN S. K. (1993): Implementation of a Learning Procedure for Multiple Observations in a Diabetes Advisory System Based on Causal Probabilistic Networks. In: Andreassen S., Engelbrecht R., Wyatt J. (Eds.) *Technology and Informatics 10, Artificial Intelligence in Medicine*, IOS Press, Amsterdam, 63–74.
- [7] HENRICH H. R., PIWERNETZ K., SÖNKSEN P. H., JÄHRIG D., REACH G., FISCHER U. (1993): The feedback between monitoring and improvement of quality of diabetes care. *Diabetes & Metabolism*, 19(1), 70–73.
- [8] LINNARSON R., WIGERTZ O. (1989): The Data Dictionary – A Controlled Vocabulary for Integrating Clinical Databases and Medical Knowledge Bases. *Methods of Information in Medicine*, 28, 78–85.
- [9] MOSER W., BÖHM V., BÖHMER K., ENGELBRECHT R., BRENNER H. H. (1995): Integrated Development of a Knowledge-based CPR System for Quality Assurance in Diabetes Outpatient Clinics. In: Greens A. G., Peterson H. E., Protti D. J. (Eds.): *Proc. of the 8th World Congress on Medical Informatics (MEDINFO)*, Vancouver, Canada; North Holland, 236–239.
- [10] OPPEL U. G., FISCHER U., HEPP K. D., HERFURTH S., HIERLE A., LIESENFELD B., LÜDDEKE H.-J., SALZSIEDER E., SELL C. (1995): Kausal-probabilistische Expertensysteme im MEDWIS-Projekt DIADOQ. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie*, 26(3), 215–228.
- [11] PIWERNETZ K., MASSI-BENEDETTI M., VERMEI D., KÖCK C. M., DE LEIVA A., LANDGRAF R. (1993): DiabCare Thinkshop „Quality network Diabetes“. *Diabetes, Nutrition & Metabolism*, 6, 107–122.
- [12] WEED L. L. (1991): *Knowledge Coupling*. Springer Verlag, New York, USA.

**Korrespondenzadresse:** Wolfgang Moser, GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH, MEDIS – Institut für Medizinische Informatik und Systemforschung, Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg, e-mail: moser@gsf.de

## Informations- und wissensverarbeitende Funktionen in der Arzneitherapie: Komponentenbasierte Integration in ein KIS

T. Bürkle, H. U. Prokosch

### Zusammenfassung

*Der vorliegende Artikel beschreibt die in Gießen im Verbundprojekt WAIN geleisteten Arbeiten, die dazu beitragen, die Arzneimitteltherapie durch mehr Information zu unterstützen und durch erste wissensverarbeitende Funktionen einen Beitrag zur Qualitätssicherung in der Medikamentenverordnung zu leisten. Als Verbundprojekt von 3 Partnern, der Intensivmedizin in Ulm, der Nephrologie in Ulm und der Informatik und Intensivmedizin in Gießen zielte das Projekt WAIN auf die Erarbeitung einer Wissensbasis für ein allgemeines Arzneimittel-Informationssystem. Der Schwerpunkt der Gießener Arbeiten lag dabei auf der Integration informations- und wissensverarbeitender Funktionen in ein Krankenhausinformationssystem. Dazu wurde ein komponentenbasierter Ansatz gewählt. Folgende Komponenten wurden entwickelt: MDD-GIPHARM, ein medizinisches Data Dictionary als Grundlage eines medizinischen Informationssystems, Med-A, ein neuartiges strukturiertes Arzneiverordnungsmodul für den Einsatz auf Intensivstationen, KIS-Mon, ein vollständig in ein Krankenhausinformationssystem integriertes Modul zum Einsatz wissensverarbeitender Funktionen, und Arden-ED, ein komplexes Werkzeug zur Erstellung, Bearbeitung, Speicherung und Verwaltung von Logikmodulen in Arden Syntax.*

### Stichworte

*Wissensbasierte Funktionen, Arzneiverordnung, Krankenhausinformationssystem*

### Abstract

*This article presents research which has been performed in the framework of MEDWIS (medical knowledgebases in medicine, a program of the German Research Ministry) at the University of Gießen in order to support drug therapy by enhanced information and a first set of knowledge based monitoring functions which ensure a high quality of therapeutic regimen. The work was performed within the MEDWIS-project WAIN (a German acronym for knowledge base for a generic drug information system) and involved three participating partners: the departments of intensive care medicine as well as nephrology in Ulm University and the Institute of Medical Informatics in Gießen University.*

*In Gießen the main emphasis was the full integration of information and knowledge processing functions into a hospital information system. We selected a component-based approach consisting of the following components: MDD-GIPHARM, a medical data dictionary forms the base of the medical information system. Med-A is the drug therapy documentation module used on the intensive care unit, KIS-Mon is the monitor application, which has been integrated into the hospital information system to evoke knowledge based functions and Arden-ED is an advanced tool for design, editing, storing and retrieval of logic modules in Arden syntax.*

### Key words

*knowledge based functions, drug therapy support, hospital information system*

### 1. Einleitung

Ausgehend von Krankenhauskommunikationssystemen, die zunächst vor allem schnellere, elektronische Kommunikationswege im klinischen Alltag zu etablieren helfen, wurde in neueren Arbeiten [1, 2, 3, 4] gezeigt, daß schon durch die Online-Verfügbarkeit klinischer Informationsquellen wie Medikamenteninformationen [2, 3] oder Medline-Literaturstellen [1, 4] eine weitergehende Unterstützung der klinischen Tätigkeit erzielt werden kann. Dies gilt in besonderem Maße, wenn, wie in der Arbeit von CIMINO [1], die Informationen kontextabhängig bei bestimmten Dokumentationstätigkeiten zur Verfügung gestellt werden können. PROKOSCH [5] beschreibt in seinem Referenzmodell zur Integration informations- und wissensverarbeitender Funktionen in KIS genau diese Schritte und erwähnt, daß in einer weitergehenden Stufe des Referenzmodells zusätzlich die Integration entscheidungsunterstützender und entscheidungsüberwachender Funktionen in das klinische Informationssystem zu realisieren ist. Die direkte positive Auswirkung von im Hintergrund automatisch ablaufenden Monitoringfunktionen auf das ärztliche Verhalten wurde in verschiedenen Studien belegt [6, 7].

Versuche zur DV-Unterstützung der Arzneimitteltherapie wurden bereits früh unternommen [8, 9, 10]. Meist waren derartige Funktionen in umfassende Krankenhausinformationssysteme integriert (vgl. z. B. [11]). Erfolgreich waren solche Systeme vor allen Dingen in den USA, wo bereits seit Jahren die verordneten Medikamente von Pharmazeuten in Bereichsapotheken als Einzeldosen vorbereitet wurden (sogenanntes Unit Dose System). Bereichsapotheken stellen ein geeignetes Umfeld für DV-Arbeitsplätze dar, die Dokumentation der Verordnung wird in diesem Falle von den Pharmazeuten per DV erfaßt. Man kann die Medikamentenbevorratung in Stationsschränken vermeiden, eine transparentere Therapie erzielen und die Verordnung wird zweimal von Mitarbeitern mit pharmazeutischem Fachwissen überprüft, nämlich vom verordnenden Arzt und vom ausgebenden Pharmazeuten. Wo es die baulichen Gegebenheiten erlaubten wurden solche Verordnungspraktiken auch an anderen Orten erfolgreich eingeführt [12, 13].

Dagegen ist es in vielen europäischen Ländern wie England, Italien, Deutschland, oder auch der Schweiz üblich, daß Medikamente vom Arzt verordnet und von Pflegekräften ohne pharmazeutische Ausbildung vorbereitet und dem Patienten zugeteilt werden. Gerade hier bietet es sich an, mit Hilfe von DV-Funktionen wichtige Arzneinformationen im DV-System verfügbar zu machen und durch Monitoringfunktionen eine weitere Kontrollinstanz der Arzneiverordnung zu schaffen, um beispielsweise vor Unverträglichkeiten, Dosisüberschreitungen oder unerwünschten Arzneimittelinteraktionen zu warnen.

Problematisch ist jedoch bereits die strukturierte, vollständige und zeitnahe DV-Erfassung der Verordnungen. Häufig werden Änderungen der medikamentösen Therapie wäh-

rend der Visite angesetzt, bei der meist keine Möglichkeit besteht, Daten direkt im Rechner zu erfassen. Die DV-Erfassung der Therapie darf jedoch keinesfalls zu einer Zusatzbelastung von ärztlichem und pflegerischem Personal führen, da sonst die Akzeptanz gefährdet ist. In den USA hat man teilweise zu Gunsten der Akzeptanz auf eine Dateneingabe durch medizinisches Personal am Computer verzichtet, dort werden die handschriftlichen Aufzeichnungen zeitnah von speziellen Dokumentationskräften in die DV eingegeben [14]. Dank neuerer und benutzerfreundlicherer Bedienungsflächen, unterstützt durch bettseitige oder mobile Eingabemedien [15], kann man heute jedoch auch Ärzte und Pflegekräfte direkt während ihrer Tätigkeit per DV unterstützen.

Ein DV-gestütztes medizinisches Informationssystem kann dabei folgende Aufgaben übernehmen: Es unterstützt die Kommunikation sowohl innerhalb der Abteilung als auch abteilungsübergreifend. Es verwaltet und speichert Patienteninformationen im sogenannten „elektronischen Krankenblatt“. Es kann, wie bereits erwähnt, informatives Wissen speichern und anbieten und schließlich auch, basierend auf gespeichertem Wissen, mit Empfehlungs- und Überwachungsfunktionen das medizinische Handeln beeinflussen.

Im den folgenden Abschnitten werden die einzelnen Komponenten vorgestellt, die notwendig waren, um derartige Funktionen in das Gießener Krankenhausinformationssystem WING [16] zu integrieren. Dazu zählen: ein flexibles Medizinisches Data Dictionary zur strukturierten Abbildung von Arzneimittelinformationen, ein in das Krankenhausinformationssystem integriertes Arzneiverordnungsmodul zur strukturierten Erfassung von Einzelverordnungen, ein Event Handler, der zusammen mit einer Anzahl modularer Entscheidungsfunktionen die Monitorkomponente darstellt, sowie ein Editor für die Erstellung und Verwaltung von modularen Entscheidungsfunktionen.

## 2. Strukturierte Abbildung von Arzneimittelinformationen: Das Medizinische Data Dictionary MDD-GIPHARM

Data Dictionaries als Grundlage medizinischer Informationssysteme wurden bereits von verschiedenen Autoren vorgestellt [17, 18, 19, 20]. Frühe Data Dictionaries enthielten oft nur eine sequentielle Liste erlaubter Begriffe und Konzepte, die mit Codenummern versehen waren. Neuere Data Dictionary-Konzepte berücksichtigen jedoch weit mehr Aspekte und können nach PROKOSCH [21] wie folgt charakterisiert werden:

- Sie beinhalten einen zentralen Thesaurus für ein kontrolliertes Vokabular
- Sie ermöglichen Verknüpfungen zwischen Begriffen in Form von semantischen Netzen
- Sie erlauben Abbildungsmöglichkeiten zwischen dem eigenen Vokabular und externen internationalen Nomenklaturen und Wissensquellen.

Das Data Dictionary MDD-GIPHARM [22] als eine der zentralen Komponenten des MEDWIS-Projektes WAIN bildet die Basis für alle weiteren Gießener Entwicklungen.



Abbildung 1: Die Basistabellen von MDD-GIPHARM und ihre Verknüpfungen

Es erlaubt die komplette Abbildung eines semantischen Netzes, basierend auf drei Basistabellen (siehe Abbildung 1). Die Objektetabelle stellt den Hauptindex des kontrollierten Vokabulars dar und enthält alle im Vokabular definierten Begriffe als sogenannte Objekte. Hier können jeweils neben dem Objektnamen auch Kürzel und Langtexte sowie eine Objektbeschreibung abgelegt werden. Die Relationentabelle enthält die Beschreibungen aller Beziehungsarten, die zwischen den Begriffen bestehen können. In der dritten Tabelle, der sogenannten Beziehungstabelle, werden die angelegten semantischen Beziehungen jeweils als Quadrupel der Art <Objekt\_1> steht in Beziehung <Beziehung> zu <Objekt\_2> im Kontext <Kontext> beschrieben.

Innerhalb des semantischen Netzes wurden Präparat-Wirkstoff-Beziehungen (Beziehungsart <enthält>), und Wirkstoff-Wirkstoffgruppen-Beziehungen (Beziehungsart <gehört\_zu>) angelegt, sowie die beispielhafte Verknüpfung mit Pharmakokinetikdaten [23] und Arzneimittelmonographien realisiert. Dazu wurden etwa 13000 Präparate, ca 1100 Wirkstoffe und ungefähr 50000 Beziehungen in MDD-GIPHARM aufgenommen. Zwei typische Beispiele für Verbindungen des semantischen Netzes, die in der Beziehungstabelle definiert wurden, sind die Beziehungen <Lasix 500 mg Tbl> <enthält> <Furosemid> im Kontext <Rote Liste> oder <Furosemid> <ist\_ein> <Wirkstoff> im Kontext <Rote Liste>. Ein Navigationsmodul erlaubt beliebige Suchvorgänge im angelegten semantischen Netz und dadurch die freie Abfrage der gespeicherten deskriptiven Informationen (Abbildung 2).

Ein solches Navigationsmodul kann bereits, ähnlich wie das in Gießen für solche Zwecke genutzte elektronische Buch [2], direkt zur Bereitstellung von Arzneimittelinformationen benützt werden. Wir konnten zudem in einer prototypischen Beispielanwendung demonstrieren, daß bei Verwendung des Data Dictionary solche Informationen auch kontextabhängig unmittelbar während der Verordnung zur Verfügung gestellt werden könnten.

Funktionsauswahl      Suchrichtung =>      <- Suchrichtung

Kontextsuche      Objekt 1 => ? => ?      ? <= ? <= Objekt 2

ohne Kontext      Objekt 1      Relation      Objekt 2

	Lasix Inf.lsg.konz.	enthält	Furosemid
--	---------------------	---------	-----------

Informationen zum aktivierten Objekt, Monographie:

§ HAUPTWIRKUNG

§ 1 WIRKUNGSMCHANISMUS

Schleifen diuretika sind Carbonanionen und werden als Saccharanionen im proximalen Tubulus aktiv sezerniert. Sie erreichen in der Henle'schen Schleife große Konzentrationen. Dort blockieren sie von der Lumenseite aus rasch und reversibel den Natrium - / Kalium - / Chlorid - Carrier und auf diese Weise die Natrium - / Kalium - / Chloridabsorption besonders im aufsteigenden Ast der Henle'schen Schleife. (4,5,6,7,8,19)

Abbildung 2: Das Navigationsmodul des Data Dictionary: gezeigt wird die Beziehung <Lasix Infusionslösung> <enthält> <Furosemid>, sowie die Verknüpfung mit der Wirkstoffmonographie zu Furosemid

### 3. Med-A: Ein in das Gießener Krankenhausinformationssystem integriertes Therapieprogramm zur strukturierten Erfassung der Einzelmedikation

Voraussetzung sowohl für kontextsensitive Informationsbereitstellung während der Therapie als auch für den Einsatz von wissensverarbeitenden Funktionen ist die direkte Interaktion mit dem verordnenden Arzt und die strukturierte patientenbezogene Dokumentation der Arzneitherapie. In der medizinischen Intensivstation des Klinikums Gießen war bereits seit längerem eine auf Freitexteingabe beruhende DV-Dokumentationshilfe an bettseitigen DV-Arbeitsplätzen im Einsatz. Mit Hilfe von Rapid Prototyping und in engem Kontakt mit den Nutzern wurde ein neues Verordnungsmodul entwickelt, welches verschiedene Kriterien zu erfüllen hatte:

- Es mußte auf dem Data Dictionary MDD-GIPHARM aufsetzen und möglichst strukturierte Einzeltherapiedaten zu jedem angesetzten Medikament liefern
- Für bestimmte Situationen mußte jedoch gleichzeitig die Dokumentation unstrukturierter, ja sogar nicht medikationsbezogener Informationen möglich sein
- Die Bedienung mußte einfach sein
- Das Modul mußte schnell sein (Eingabe eines kompletten strukturierten Therapieplanes in ca. 2 Minuten während der Visite)

Abbildung 3 zeigt beispielhaft einen Verordnungsbildschirm des neuen Verordnungsmoduls Med-A. Dieser besteht aus vier Bereichen: Dem Bildschirmkopf zur Identifikation und Auswahl des jeweiligen Patienten, dem Hauptbereich, in dem die aktuell angesetzte Medikation angezeigt wird, einer Verordnungshitliste, die die schnelle Auswahl eines neuen Medikamentes unterstützt und dem Arbeitsbereich, in dem die Medikationsparameter (Dosis, Verordnungszeiten und -häufigkeiten) einer Anordnung eingegeben werden.

Med-A befindet sich seit November 1995 im Routineeinsatz. Bisher wurden mit diesem Verordnungsmodul mehr als 90000 Einzelverordnungen für über 650 Patienten erfaßt. Mehrere Zusatzmodule erlauben die tabellarische Darstellung von Therapieplänen über mehrere Tage und die Anzeige nach unterschiedlichen Selektionskriterien. Das Ver-

Pn: MEDS		IV-Verordnung		Form: MEDW018		17.04.97 15:37:14	
Stat: 9411682		Intensivstation		Med. Kl. Medizinische Klinik		Tel: 3681	
Name: Bl		Aufnahme: 17-04-1997 00:00		Entlassung:		BKZ: STAT: 0	
===== IV-Medikation fuer 17.04.1997 =====				= Auswahlliste S 1 / 4 =			
	n	* Dosis	Medikament	Tag	SF 1	Antra Amp	
F 1	3	x 1.00	Zienam g	1	# SF 2	Aspirol mg	
F 2	1	x 240.00	Gernebcin mg	1	# SF 3	Augmentan g	
F 3	3	x 500.00	Clont mg	18	SF 4	Azactam mg	
F 4	1	x 1.00	Zantic Amp		SF 5	Bactrim Amp	
F 5	4	x 2.00	Bromuc Amp		SF 6	Baypen g	
					SF 7	Beloc mg	
					SF 8	Bromuc Amp	
					SF 9	Cefobis g	
					SF10	Ciprobay g	
					SF11	Clont mg	
					SF12	Combactam g	
					SF13	Decortin H mg	
					SF14	Diamox Amp	
					SF15	Diazepam mg	
Seite ==> 1 / 3							
F14	6	x 80.00	Lasix mg				
Kommentar:							
F12-speichern F13-drucken F14-akt-Med-loeschen F15-blaettern-li F11-Infusion							
Daten vom 17.04.1997 11:03 werden angezeigt							
BLOCK							

Abbildung 3: Das neue Arzneiverordnungsmodul Med-A

<b>MEDIZINISCHE-KLINIK - INTENSIVSTATION</b>				
<b>THERAPIEPLAN</b> gedruckt am: 08.07.1996 11:20			Seite: 01	
Name: BAxxxx, Fexxxx			Aktualisiert: 07-07-1996 15:19	
<b>i.v.</b>	<b>Tag</b>	<b>oral</b>	<b>Infusion</b>	
3 x 4 Baypen g	(2)	2 x 1 Tyklid Tabl	2 x 15000 Heparin IE	
3 x 1 Combactam g	(2)		2 x 100 Dopamin mg	
4 x 2 Bromuc Amp			2 x 1 Lidocain g	
2 x 1 Zantic Amp			- Insulin IE/h Perf.	
1 x 100 Aspisol mg			- Fentanyl / Dormicum	
6 x 40 Lasix mg a.A.			2 x 500 Aminoplasmal 10% ml	
			+ 2 x 20 NaPO4 mVal	
			2 x 250 Lipovenoes 20% ml	
			+ 1 x 1 Cernevit Amp	
			2 x 500 Glucose 40% ml	
			+ 2 x 30 Insulin IE	
			+ 2 x 60 KCL mVal	
Kreatinin ist hoch : am 7. 7.1996 7:00 Wert 2.200 mg /dl				
==> Bei Patient mit patid 518442 wurde aber 3 x 1.00 Combactam g			angesetzt	
Kalium ist hoch : am 7. 7.1996 13:30 Wert 5.710 mg /dl				
==> Bei Patient mit patid 518442 wurde aber 2 x 60.00 KCL mVal			angesetzt	

Abbildung 4: Ein gedruckter Therapieplan mit Warnmeldungen

ordnungsmodul wird genutzt, um den Therapieplan jedes Patienten täglich auszudrucken.

Trotz der Möglichkeiten der Freitextdokumentation konnten wir mit diesem Modul erzielen, daß ca 85% der verordneten Medikamente in der Patientendatenbank direkt auf Eintragungen aus dem Data Dictionary basieren.

#### 4. KIS-Mon: Ein vollständig in die KIS-Umgebung integrierter Event-Monitor für wissensbasierte Funktionen

Auf diesen Vorstufen aufbauend wurde ein zunächst noch einfach strukturierter Event Handler in das Krankenhausinformationssystem integriert [24], der die datengesteuerte Triggerung eines ersten Sets wissensverarbeitender Funktionen ermöglicht. Ein solcher Monitor kann später aufgrund von verschiedenen Ereignissen, wahlweise daten-, zeit- oder ereignisgesteuert unterschiedliche modular aufgebaute Monitoring-Module aktivieren. Erste derartige Monitoring Module existieren unter anderem zur Warnung bei Elektrolytentgleisung, Arzneimittelüberdosierung oder Nierenfunktionsverschlechterung. Seit Dezember 1996 werden die von den Monitoring-Modulen erzeugten Warnhinweise im Routinebetrieb auf Station ausgegeben. Die Ausgabe erfolgt in Form von Hinweisen unter dem gedruckten Therapieplan (siehe Abb. 4).

#### 5. Arden-ED, ein Editor für die bequeme Erstellung und Verwaltung von Monitoring-Modulen

Das in wissensbasierten Funktionen eingesetzte Wissen muß vor Ort durch das betroffene medizinische Personal sichtbar und veränderbar sein, da solches Fachwissen schnellen Veränderungen unterliegt und neue Therapieformen zeitnah in den Monitoring-Mo-

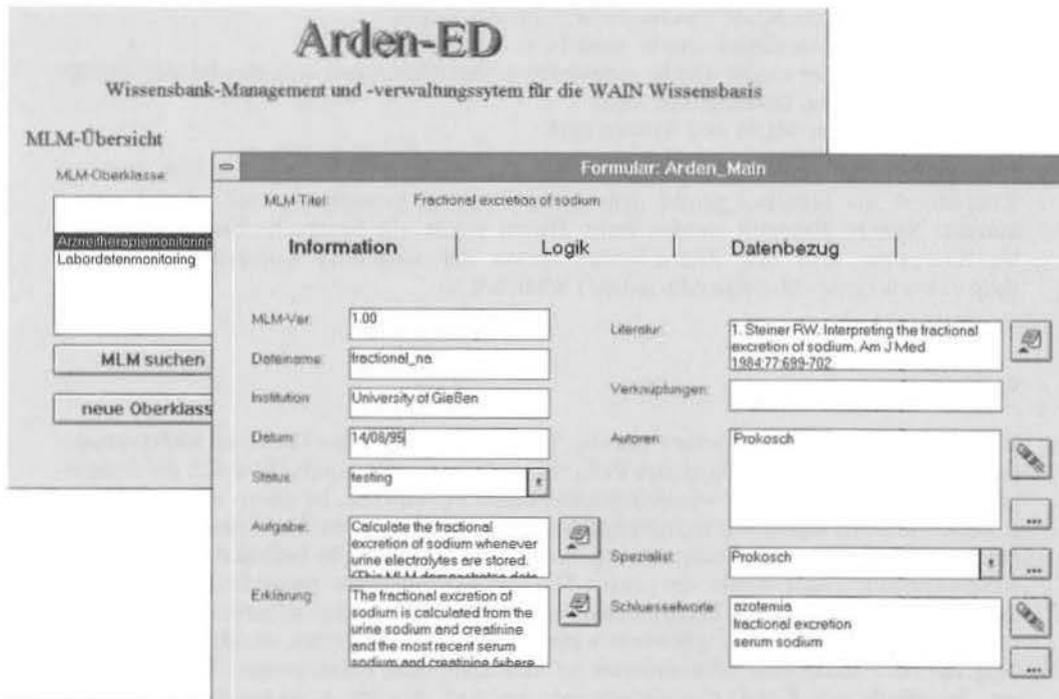


Abbildung 5: Ein Arden Modul wird zur Bearbeitung ausgewählt; Bearbeitung der Slots der Informations-Kategorie im Editor

dulen berücksichtigt werden müssen. Größere Informationssysteme mit regelbasierten Ansätzen können dabei mehrere hundert Entscheidungs-Module umfassen. Es wurde daher ein benutzerfreundlicher Editor für regelbasiertes Wissen geschaffen, der die Abspeicherung, Bearbeitung und Gruppierung von Arden-Syntax Modulen ermöglicht. Arden-Syntax stellt den einzigen in nennenswertem Ausmaß verbreiteten Standard für die Darstellung medizinischen Wissens dar [25]. Die Syntax erlaubt verschiedene Triggerformen, die Abbildung auf die institutionsspezifische Datenstruktur und die Formulierung von darauf basierenden modularen Entscheidungsregeln in sogenannten Medizinischen Logik Modulen (MLM) [26]. Allerdings ist die Syntax für technische Laien nicht sehr benutzerfreundlich. Zwar kann ein Mediziner ohne Programmierkenntnisse die Inhalte eines solchen MLMs relativ problemlos lesen und verstehen, das eigenständige Niederschreiben seines Wissens gemäß der vorgegebenen Syntax erweist sich in der Regel aber als großes Problem. Aus diesem Grund wurde im WAIN-Projekt ein auch für den technischen Laien geeignetes, einfach zu bedienendes Werkzeug zur Bearbeitung von MLMs entwickelt.

Die Arden -Syntax Module können hier in einer dreistufigen Klassenhierarchie angeordnet werden. Sowohl zur Verwaltung der MLMs, als auch zur Verwaltung von strukturierten Auswahllisten innerhalb des Editors wird das MDD-GIPHARM verwendet. Abbildung 5 zeigt im Hintergrund die Auswahl eines Arden Moduls aus dem Bereich der Niereninsuffizienzüberwachung und illustriert im Vordergrund, wie in einfachen und überschaubaren Bildschirmmasken die verschiedenen sogenannten Slots eines Arden Modules bearbeitet werden können. Die Bearbeitung eines MLMs erfolgt in vier Schritten:

1. Eingabe aller den MLM beschreibenden Informationen
2. Eingabe der Wissensbank-Logik gemäß der Arden Syntax
3. Verknüpfung der in der Logik verwendeten Variablennamen mit den lokalen institutionsspezifischen Datenbankinhalten.
4. Speicherung des MLM und Syntaxcheck

Das MLM wird in einer MDD-gestützten Datenbankstruktur abgespeichert und auf Knopfdruck als Textdatei gemäß dem Arden-Standard zusammengebaut, so daß es auf korrekte Syntax überprüft werden kann. Hierzu wurde ein Syntaxchecker integriert, der als Shareware über den Arden-Syntax Server der Columbia University New York (<http://www.cpmc.columbia.edu/arden/>) erhältlich ist.

## 6. Diskussion

Ziel des beschriebenen Projektes war die Weiterentwicklung des Gießener Krankenhausinformationssystemes im Sinne des Referenzmodells von Prokosch [5] durch die Integration von informations- und wissensverarbeitenden Funktionen. In einem Zeitrahmen von 3 Jahren wurden hierzu die technischen Voraussetzungen geschaffen. Erste wissensverarbeitende Funktionen zur Unterstützung der Arzneimitteltherapie befinden sich heute im Routineeinsatz. Dazu wurde ein ganzes Set von Komponenten entwickelt, die den Weg für die verschiedensten zukünftigen Erweiterungen eröffnen. Ein modernes Data Dictionary mit allen Abbildungsmöglichkeiten eines semantischen Netzes erlaubt die Verknüpfung der verschiedensten Informationen zu Medikamenten, Laborwerten, Therapieformen etc. Innerhalb des Krankenhausinformationssystemes wurden Komponenten zur Dokumentation und Abfrage von Arzneitherapie integriert, die über dieses Data Dictionary ohne Neuprogrammierung flexibel an neue Anforderungen angepaßt werden können. Informationsverarbeitende Funktionen waren parallel dazu bereits im Einsatz [2, 3], doch bietet der gewählte Dictionary-Ansatz als wesentlichen Vorteil für die Zukunft auch die Möglichkeit, diese Informationen kontextabhängig zur Verfügung zu stellen. Ein Event Handler wurde geschaffen, der bereits jetzt in der Lage ist, im Routinebetrieb modulare Monitoringfunktionen zu steuern und ablaufen zu lassen, und der das Potential bildet, auf dem ein Clinical Event Monitor zur zentralen Steuerung aller wissensverarbeitenden Funktionen des Krankenhausinformationssystemes entstehen kann. Ein benutzerfreundlicher Editor erlaubt die problemlose Erstellung, Verwaltung und Überprüfung solcher modularer wissensbasierter Funktionen und bietet den Vorteil, daß diese auch mit anderen Institutionen in einer standardisierten Form ausgetauscht werden können. Für die Zukunft ist die Implementation eines institutionsspezifischen Compilers geplant, der es ermöglicht, die im Editor bearbeiteten Arden-Module direkt in ablauffähige Monitoring-Module innerhalb des Krankenhausinformationssystemes umzusetzen.

Die Gießener Arbeiten realisieren in höchstem Maße die Anforderungen an Modularität, Änderbarkeit und Nutzerfreundlichkeit der Wissensbasis. Deskriptives Wissen ist innerhalb des Data Dictionary frei definierbar und Logikmodule können jederzeit nach Belieben zu und abgeschaltet werden. Aufbauend auf dem derzeitigen Event Handler soll in Zukunft ein leistungsfähiger Clinical Event Monitor (vgl. z. B. [27]) entstehen, der im Sinne einer zentralen Drehscheibe für den Anstoß wissensbasierter Funktionen für alle Arten klinischer Daten genützt werden kann.

Der Routineeinsatz von wissensbasierten Funktionen, für die wir, wie wir meinen, eine solide technische Plattform geschaffen haben, hängt stark von der Akzeptanz durch die klinischen Nutzer ab. Das Arzneiverordnungsmodul Med-A wird seit November 1995 routinemäßig in der medizinischen Intensivstation des Klinikums der Universität Gießen genützt, wissensbasierte Funktionen sind seit März 1996 im Probebetrieb und seit De-

zember 1996 für die klinischen Nutzer freigeschaltet. Sie müssen für einen längerfristigen Einsatz jedoch noch besser auf die lokale Situation angepaßt werden [28]. Diese schrittweise Vorgehensweise wird von den Ärzten der medizinischen Intensivstation akzeptiert. Die Kooperation zur Erweiterung und Anpassung der Wissensbasis ist bisher positiv.

Nach unseren Erfahrungen setzt der erfolgreiche Einsatz wissensbasierter Informationen die individuelle Abstimmung des Vorgehens mit einzelnen Bereichen der Klinik, die Festlegung lokaler Schwerpunkte, und die Etablierung einer guten Zusammenarbeit mit interessierten Fachkräften aus den Abteilungen voraus, um gemeinsam das Einsatzspektrum und auch die Einsatzgrenzen wissensbasierter Funktionen festzulegen. In jedem Fall wird auch eine Feinabstimmung der Monitoring-Module notwendig. Erste Ansätze wurden in Gießen in der Arzneimitteltherapie gemacht und geben Anlaß zu guten Hoffnungen für die Zukunft.

Gefördert mit Mitteln des BMBF im Rahmen des GSF Forschungsschwerpunktes MED-WIS im Vorhaben WAIN.

#### Literatur

- [1] CIMINO J. J., et al. The Medline Button. In: Frisse M. E. (Hrsg.) SCAMC 1992 Proceedings AMIA. McGraw-Hill, New York (1992) 81–85.
- [2] BRUMHARD M. and PROKOSCH H.-U., Die elektronische Arzneimittelliste – Neue Wege zur Informationsbereitstellung im Gießener Universitätsklinikum. *Krankenhauspharmazie* **17**, 4 (1996) 129–133.
- [3] PROKOSCH H.-U. et al., One-Stop-Information-Shopping: Do we meet the information needs of the hospital staff? In: Barahona P. et al. (Hrsg.) MIE 1994 Proceedings, (1994) 362–365.
- [4] HAUX, R., et al, Zugriff auf medizinisches Wissen über klinische Arbeitsplatzsysteme und medizinische Wissensserver: Erfahrungen und Konsequenzen für das Management von Krankenhausinformationssystemen. In: Trampisch, H. J., Lange, S. (Hrsg.) *Medizinische Forschung – Ärztliches Handeln*. MMV München (1995) 334–340.
- [5] PROKOSCH H.-U., Ein Referenzmodell zur Charakterisierung informations- und wissensverarbeitender Funktionen innerhalb von Krankenhaus-Informationssystemen. In: Kunath H. et al. (Hrsg.) *Medizin und Information*. MMV München (1994) 44–48.
- [6] EVANS R. S. et al. Evaluating the Impact of Computer-based Drug Monitoring on the Quality and Cost of Drug Therapy. In: Prokosch, H. U. and Dudeck, J. (Hrsg.) *Hospital Information Systems: Design and Development Characteristics; Impact and Future Architecture*. Elsevier Science, Amsterdam (1995) 201–220.
- [7] PROKOSCH H.-U. und McDONALD C. The Effect of Computer Reminders on the Quality of Care and Resource Use. In: Prokosch, H. U. and Dudeck, J. (Hrsg.) *Hospital Information Systems: Design and Development Characteristics; Impact and Future Architecture*. Elsevier Science, Amsterdam (1995) 221–239.
- [8] HULSE R. K. et al. Computerized Medication Monitoring System. *American Journal of Hospital Pharmacy* **33** (1976) 161–164.
- [9] WHITE K. S. et al. Application of a Computerized Medical Decision-Making Process to the Problem of Digoxin Intoxication. *Journal of the American College of Cardiology* **3** (1984) 571–576.
- [10] SPEEDIE S. M. et al. MENTOR: Integration of an Expert System with a Hospital Information System. In: Stead W. W. (Hrsg.) SCAMC 1987 Proceedings AMIA. IEEE Computer Society Press (1987) 220–224.
- [11] EVANS R. S. The HELP System: A Review of Clinical Applications in Infectious Diseases and Antibiotic Use. *MD Comput.* **5** (1991) 282–315.
- [12] WIECZOREK D, et al. One year of experience with EDP-support for drug therapy at Gießen University Hospital. In: Reichert A. et al. (Hrsg.) MIE 93–11th Congress Proceedings, Israel. Freund Publishing House Ltd (1993) 322–325.
- [13] HABERMANN E. Arzneimitteltherapie in einem Klinikum. *PZ* **2** (1990) 9–16.

- [14] McDONALD C. J., et al. The Regenstrief Medical Record System: 20 Years of Experience in Hospitals, Clinics, and Neighborhood Health Centers. *MD Computing* 4 (1992) 206–217.
- [15] GRANT A.M., et al. Evaluation of the Newton Pen-Pad as a Tool for Collecting Clinical Research Data at the Bed-side. In: Cimino J. J. (Hrsg.) SCAMC 1996 Proceedings AMIA. Hanley & Belfus, Philadelphia, (1996) 738–741.
- [16] PROKOSCH H.-U. et al. WING – Entering a New Phase of Electronic Data Processing at the Gießen University Hospital. *Methods of Information in Medicine* 30 (1991) 289–298.
- [17] LINNARSON R. und WIGERTZ O. The Data Dictionary – A Controlled Vocabulary for Integrating Clinical Databases and Medical Knowledge Bases. *Methods of Information in Medicine* 28 (1989) 78–85.
- [18] MICHEL A. et al. Concepts for a Medical Data Dictionary. In: Barber, B. et al. (Hrsg.) MED-INFO 89 Proceedings. North-Holland, Amsterdam, 805–808.
- [19] Cimino J. J. et al. Designing an Introspective, Multipurpose, Controlled Medical Vocabulary. In: Kingsland III, L. C. (Hrsg.) SCAMC 1989 Proceedings. AMIA (1989) 513–518.
- [20] HUFF, S. M. et al. Medical Data Dictionary for Decision Support Applications. In: Stead W. W. (Hrsg.) SCAMC 1987 Proceedings. AMIA (1987) 310–317.
- [21] PROKOSCH H.-U. et al. Standards for Data Dictionaries. In: Bakker, A. R. et al. (Hrsg.) Hospital Information Systems: Scope-Design-Architecture. Elsevier, Amsterdam, (1992) 189–195.
- [22] PROKOSCH H. U. et al. MDD-GIPHARM: Design and Realization of a Medical Data Dictionary for Decision Support Systems in Drug Therapy. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 26, 3 (1995) 250–261.
- [23] KELLER, F., et al. Pharmacokinetic Database for a General Drug Information System. submitted to: *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie*.
- [24] BÜRKLE T. et al. Steps Towards Integration of Knowledge Based Functions into a Hospital Information System. In: Brender et al. (Hrsg.) MIE 1996 Proceedings. IOS-press Amsterdam (1996) 286–290.
- [25] HRIPCSAK G. et al., Rationale for the Arden Syntax. *Computers and Biomedical Research* 27 (1996) 194–221.
- [26] HRIPCSAK G. et al., The Arden Syntax for Medical Logic Modules. In: Miller R. A. (Hrsg.) SCAMC 1990 Proceedings. AMIA (1990) 200–204.
- [27] HRIPCSAK G. et al., Design of a Clinical Event Monitor. *Computers and Biomedical Research* 29 (1996) 194–221.
- [28] BÜRKLE T. et al. Knowledge Based Functions for Routine Use at a German University Hospital Setting: The Issue of Fine Tuning. In: Masys R. (Hrsg) Proceedings 1997 Annual Fall Symposium of the AMIA (formerly SCAMC). Hanley + Belfus Inc. Philadelphia (1997) 61–65.

Anschrift des ersten Verfassers: Thomas Bürkle, Universitätsklinikum Gießen, Institut für Med. Informatik, Heinrich-Buff-Ring 44, 35392 Gießen

## Concept and Proposals for a Pharmacokinetic Database

Thomas Frankewitsch, Dietmar Zellner, Steffen Simon, Michael Giehl, David Czock,  
Frieder Keller<sup>\*)</sup>

University Hospital, Medical Department, Division of Nephrology

### Summary

*A database with drug information can serve different functions. We started to build up a pharmacokinetic database exemplary aiming at a drug dosage adjustment to patients with renal impairment. The most general concept of pharmacokinetics must be the theoretical basis. Two processes are pertinent to all drugs: distribution and elimination. The total body clearance of a drug is the product of at least two parameters representing distribution and elimination processes. According to the general concept, published parameters for 1,573 drugs could be recorded in structured form by an input module. The complete database contains 15,397 records on 30 assigned pharmacokinetic parameters. The information is retrieved and referenced from 2,383 original publications. By a programmed meta-analytic algorithm the statistical measures for the central value and variance are calculated from the pooled values of primary records for 6,601 pharmacokinetic parameters. The statistically standardized parameters are extracted and provided with the output module.*

### Key words

*Database, Pharmacokinetics, Dosage Adjustment*

### Introduction

A pharmacokinetic database can support different applications (PROKOSCH 1995). Since 1959 it is known that impaired kidney function is the main cause leading to alterations in individual pharmacokinetics (KUNIN 1967). We projected a database to adjust drug dosage to individuals with renal impairment. Concept and methods developed for dosage adjustment to renal impairment will also cope with other applications.

### Methods

Structure and content of the knowledge on drugs are basically universal. Method of acquisition and focus of inquiry can differ. Up to now the required knowledge on drugs

<sup>\*)</sup> "This work was supported by the BMBF within the GSF research co-operation as part of the MEDWIS project WAIN"

has been made accessible only in an unstructured form rather than in a relational database (DE ZEGHER 1994). A fundamental prerequisite is a general and unifying concept that classifies the data to be acquired (MOORMAN 1994). A general structure is able to supply all functionalities of a drug information system (FRANKWITSCH 1996).

**Pharmacokinetic Concept:** Presently, there is no consensus which parameters describe drug kinetics best (BENET 1996). First we looked, therefore, for a general and unifying concept of pharmacokinetics valid for all drugs. The clearance is the necessary parameter, but only together with distribution and elimination parameters it is also sufficient for a unifying pharmacokinetic concept. Clearance is the mathematical function of corresponding distribution and elimination parameters (KELLER 1995).

$$CL = 0.693 VD/T^{1/2}$$

$$CL = V_{ss}/MRT$$

Considering the general concept each drug can be characterized specifically, for example by particular items for protein-binding, multi-compartment kinetics, saturable Michaelis-Menten kinetics, reduced bioavailability. The drug clearance depends on the creatinine clearance ( $CCR$ ) as a clinical measure for renal function.

$$CL = CL_{anur} + a \cdot CCR$$

$$a = (CL_{norm} - CL_{anur})/CCR_{norm}$$

The published linear correlations between drug clearance and renal function, are not suitable for individual predictions since the regression functions are statistically most unreliable at clinically most important extremes (KELLER 1993). Thus, the extreme values of the parameters for normal renal function ( $CL_{norm}$ ) and functional anuria ( $CL_{anur}$ ) must be documented and statistically validated. In analogy to the clearance, the extremes for the other parameters are recorded. If we know either two of the three parameters ( $CL$ ,  $VD$ ,  $T^{1/2}$ ) for normal renal function and for anuria, the third parameter (e.g. half-life) can be estimated for each specific stage of renal impairment. The drug concentration curve depends on the respective pharmacokinetic parameters and time ( $t$ ).

$$C = C_0 \exp(-0.693 t/T^{1/2})$$

Individual drug dosage cannot be adjusted by means of pharmacokinetics exclusively, but pharmacodynamic parameters have to be provided too. According to the sigmoid  $E_{max}$ -model and the Hill equation, pharmacodynamics can be characterized by two parameters: the concentration producing the half-maximum effect ( $EC_{50}$ ), and the Hill-coefficient ( $H$ ).

$$E = E_{max} C^H / (EC_{50}^H + C^H)$$

$$C_{target} = E EC_{50} / (E_{max} - E)^{1/H}$$

The concentration producing the intended effect is the target concentration ( $C_{target}$ ) for dosage adjustment.

**Database Design:** We started from the structure of a relational data base. Primary data of the source (values for pharmacokinetic parameters, authors, title, journal, year, volume, pages) are recorded (Table 1). The primary keys of the pharmacokinetic records are "generic", "literature", "pharmacokinetic parameter".

Acquiring data from literature, a major problem occurs because of variability and inhomogeneity of different designs of studies. So we had to set up criteria to build

Table 1: Symbols and definitions of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters recorded with the input module

	Symbol	Definition
<b>Pharmacokinetic Parameter</b>		
Clearance	CLtot	total drug clearance
	CLtot/F	clearance after oral dosage
	CLrenal	renal clearance
Distribution	VD	volume of distribution
	VD/F	volume after oral dosage
	Vss	steady-state volume
	Vss/F	volume after oral dosage
Elimination	$T^{1/2}_{kin}$	dominant half-life of elimination kinetics
	$T^{1/2}_z$	terminal half-life
	MRT	mean residence time
	REN_FR	fraction eliminated by renal route
	FR_ELIM	fraction eliminated by extracorporal procedures
	V_MAX	maximum metabolism capacity
	KM	Michaelis constant
Other	F	bioavailability
	$Tabs^{1/2}$	absorption half-life
	Ka	absorption rate constant
	PB %	plasma binding
	MWG	molecular weight
<b>Pharmacodynamic Parameter</b>		
Sigmoid Model	E <sub>max</sub>	maximum effect
	Hill-coeff	Hill coefficient
	EC50	concentration producing half-maximum effect
	IC50	EC50 of adverse effect
	Dose-EC50	dose producing half-maximum effect
	Dose-IC50	Dose producing half maximum adverse effect
Kinedynamics	$T^{1/2}_{dyn}$	dynamic half-life
	MRT <sub>dyn</sub>	dynamic mean time
	C_MIN	'target' trough level
	C_MAX	'target' peak level
	C_SS	average steady-state concentration

reasonable, clinically relevant patient groups for data recording (Table 2). Looking at the linear dependency of parameters from renal function we set the criterion according to the extreme ranges. We set as "normal" on one side the group with full kidney function. As "anuria" on the other side we defined a creatinine clearance less than 5 ml/min.

Other factors influencing pharmacokinetics produced further categories. Such categories are hepatic failure, age (neonates, or >65 years) as well as the special condition of renal replacement therapy (hemodialysis, hemofiltration, peritoneal dialysis). Those needs resulted in an additional key "group" to structure parameters. Another problem to be solved is different units published in various papers. SI-units are not used consistently.

Table 2: Classification of patient groups according to renal function, age, hepatic failure and extracorporal elimination

Type		Declaration
Organ Function	norm	normal renal function
	anur	functional anuria
	Liver	hepatic failure
	Aged	>65 years
	Neonate	neonatal
Extracorporal elimination	HD	intermittent hemodialysis
	HF	hemofiltration
	HP	hemoperfusion
	HPFD	combined hemo-perfusion -filtration -dialysis
	PE	plasma exchange
	CVHF	continuous hemofiltration
	CHD	continuous hemodialysis
	CAPD	continuous peritoneal dialysis
	ECMO	membrane oxygenation
	Hybrid	combined effect of intermittent and continuous elimination

Concentrations are reported partly in "Mol" or "g/l" units. So we had to integrate a conversion algorithm handling difficult situations such as to change each parameter to standard SI unit. We documented volumes and clearances to a standard body weight of 65 kg. Another difficulty not easy to solve is the interaction between drugs. Presently we handle this problem by marking such cases as attributes in the name list. The assumed standard administration is intravenous bolus. Oral or other applications are noted separately. Prodrugs have no effect as their active derivatives; different metabolites are active, etc. At last we provided space for free text to fix contingent comments to parameters or drugs.

**Data Recording:** We built up the input module using a commercial database (Access<sup>®</sup> Microsoft). Preliminary tests using another software (dBase<sup>®</sup> Borland) showed unfeasible limits in performance at increasing quantity of data. A major problem occurred when we were converting our former data already existing in text format (Word<sup>®</sup> Microsoft). Numerical values were semi-automatically transferred and provided a basic structure of the database. The matrix there did not allow to trace back the referred publication. To use also this data pool, we made an addition reference tool "generic" to "literature".

Minimizing input errors, checks and verification tests looked for consistency: Appropriate parameters already present provided warnings if input values exceeded the confidence intervals. In case of only one value the warning limits were fixed at the  $\pm 50\%$  of the value.

**Meta-analysis:** From the input module data pass over to the main data base. Published data of certain drugs can correspond excellently or differ considerably as well. The published literature usually does not provide the primary and individual data, nor are consistent standards applied for presenting the processed ones. A meta-analysis of pooled data is required. Up to now, however, there is no common accepted standard procedure of combining published pharmacokinetic data. As a robust and first hand solution, there is the nonparametric median with 95% confidence interval applicable

type	value	dimension	95% confidence limits	standard deviation
Normal	1.5714	h	1.1418 - 2.1626	0.4967
Analog	1.8714	h	1.1799 - 2.5629	0.7477

Figure 1: The screen-shot of the output module with pharmacokinetic parameters for lidocain

(KELLER 1993). If normal distribution is apparent or can be achieved by transformations, meta-analysis is realized by the two-stage mean ( $M$ ) together with weighted ( $\sigma_w$ ) standard deviation of  $k$  statistical estimates (ZELLNER 1996).

$$M = \left( \sum_i^k \mu_i n_i / \sigma_i^2 \right) / \left( \sum_i^k n_i / \sigma_i^2 \right)$$

$$\sigma_w^2 = (1/(n-k)) \sum_i^k (n_i - 1) \sigma_i^2$$

Though data have to be moved by way of ASCII interface, statistical meta-analysis is performed in C++ programming to improve performance.

**Data Access:** The output module provides user access to the results after meta-analytically standardizing. Starting from the name list, and passing the documented parameters, lists of values are obtained with statistical estimates. For verification of all acquired data we indicated the sources (publications) responsible to a certain statistical value. The complete references give the user access to the roots of our data. Drug information systems in normal text mode do not provided this facility (FRANKEWITSCH 1996). The output module is realized with the same database (Access<sup>®</sup> Microsoft). Reasons were the user friendly surface, wide spread hardware platforms, free of charge run-time

version, and therefore easy distribution. Integrated interfaces communicate via clipboard and allow for "object linking and embedding" (OLE) with other programs and systems.

## Results

With the input module, data are acquired in a controlled and structured form providing 30 slots for pharmacokinetic parameters. The complete and primary database consists of 15,397 records covering 1,573 drugs. This knowledge has been extracted from 2,383 publications. The original publications are collected in a physical literature archive, and are refereed to within the system as citations. The output module comprises statistically transformed values with their confidence intervals for 6,601 pharmacokinetic parameters of the 1,537 drugs.

## Discussion

Knowledge about drugs can be obtained from publications, textbooks and electronic information systems. This knowledge is of little use for individual dosage adjustment, if it is not available in an informatically structured database. Otherwise, applying algorithms needs manual input of data and parameters. Our database is built up from a general and unifying pharmacokinetic concept. Considering this concept, pharmacokinetic parameters of every drug in the published literature were recorded and stored in a common structure. Outliers are not eliminated, but announced to the user as additional information. Our future problem is the elimination of errors (ZELLNER 1996).

After indoor certification, outdoor tests will be crucial to evaluate the benefit of the system. This will be accomplished by drug dosage recommendations in clinical practice. Explicit calculations are required for identification of the target drug level ( $C_{\text{target}}$ ) that is required for calculating the final dosage adjustments to the individual renal function. Two of the three parameters ( $CL$ ,  $VD$ ,  $T^{1/2}$ ) must be provided at least as sufficient conditions for explicit target level estimates.

## Literature

- BENET, LZ, OEIE, S, SCHWARTZ, JB. (1996): Design and optimisation of dosage regimens: pharmacokinetic data. In (Ed.) Hardman, JG, Limbird, LE, Molinoff, PB, Ruddon, RW, Gilman, AG. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill, New York 1707–1792.
- DE ZEGHER, I, VENOT, A, MILSTEIN, C, SÉNÉ, B, DE CAROLIS, B, PIZZUTILO, S. (1994): OPADE: optimisation of drug prescription using advanced informatics. *Computer Methods Programs Biomed* **45**: 131–136.
- FRANKWITSCH, T, ZELLNER, D, KELLER, F. (1996): Elektronische Arzneimittelinformationssysteme. *Münch Med Wochenschr* **138**: 140–143.
- KELLER, F, ERDMANN, K, GIEHL, M, BÜTTNER, P. (1993): Nonparametric meta-analysis of published data on kidney function dependence of pharmacokinetic parameters for the aminoglycoside netilmicin. *Clin Pharmacokinet* **25**: 71–79.
- KELLER, F, FRANKWITSCH, T, ZELLNER, D, SIMON, S. (1995): Unifying concept of pharmacokinetics derived from drug distribution and elimination in renal failure. *Int J Clin Pharm Ther* **33**: 546–549.
- KUNIN, CM. (1967): A guide to use of antibiotics in patients with renal disease. *Ann Intern Med* **67**: 151–158.
- MOORMAN, PW, VAN GINNEKEN, AM, VAN DER LEI, J, VAN BEMMEL, JH. (1994): A model for structured data entry based on explicit descriptive knowledge. *Meth Inform Med* **33**: 454–463.

- PROKOSCH, HU, BÜCKLE, T, STORCH, J, STRUNZ, A, MÜLLER, M, DUDEK, J, DIRKS, B, KELLER, F. (1995): MDD-GIPHARM: Design and realisation of a medical data dictionary for decision support systems in drug therapy. *Inform Biomed Epidemiol Med Biol* **26**: 250–261.
- ZELLNER, D, FRANKEWITSCH, T, SIMON, S, KELLER, F. (1996): Statistical analysis of heterogeneous pharmacokinetic data from the literature. *Europ J Clin Chem Clin Biochem* **34**: 585–589.
- ZELLNER D, SCHROM T, FRANKEWITSCH T, GIEHL M, KELLER F. (1996): Structured data entry for reliable acquisition of pharmacokinetic data. *Methods Inform Med* **35**: 261–264.

### **Acknowledgement**

We thank Mrs. M. Miltrup for reliable data input.

Address for Correspondence: Prof. Dr. F. Keller, Division of Nephrology, Medical Department, University Hospital, Robert Koch Strasse 8, D-89070 Ulm, Tel.: +49 73 15024341, Fax.: +49 73 159354, e-mail: frieder.keller@medizin.uni-ulm.de

## Evaluation medizinischer Diagnostik-Experten- systeme zur Wissensvermittlung<sup>1</sup>

Frank Puppe\*, Bernhard Puppe\*\*, Bettina Reinhardt\*, Stefan Schewe\*\*\*,  
Hans-Peter Buscher\*\*\*\*

### Zusammenfassung

*Diagnostische Übungen mit vielen Computer-simulierten Patientenfällen sind eine mächtige Lerntechnik für die medizinische Ausbildung. Der Entwicklungsaufwand läßt sich beträchtlich verringern, wenn die Fallsimulationen aus konkreten Falldaten und allgemeinem Expertenwissen generiert werden. Dieser Beitrag beschreibt die Ergebnisse zweier Evaluationen derartiger Trainingsprogramme für die Rheumatologie und Hepatologie, die mit dem Diagnostik-Shell-Baukasten D3 entwickelt wurden. Als zusätzliches Lernmedium und zum Selbststudium wurden sie von Medizin-Studenten und Ärzten in der Facharztausbildung überwiegend positiv bewertet, eignen sich jedoch nicht als Ersatz für einen Dozenten.*

### Stichworte

*Medizinische Diagnostik, Expertensysteme, computer-basiertes Training, Intelligente Tutorssysteme, Rheumatologie, Hepatologie.*

### Summary

*Diagnostic studies with many computer simulated patients are a powerful learning technique for medical education. The development effort can be greatly reduced, if the patient simulations can be generated from cases and general diagnostic expert knowledge. This paper reports the results from two evaluations of such training programs for rheumatology and hepatology. They were developed with the diagnostic tool kit D3. They were rated well by medical students and physicians in their internship as additional learning technique and for self studies, but not considered as possible substitute for a teacher.*

<sup>1</sup>) Dieser Beitrag basiert im wesentlichen auf dem Abschlußbericht „Entwicklung und Evaluation medizinischer Diagnostik-Expertensysteme zur Wissensvermittlung“ zum BMBF-Projekt MEDWIS A47 der Autoren.

<sup>\*</sup>) Universität Würzburg, Lehrstuhl für Informatik VI, Am Hubland, D-97074 Würzburg.

<sup>\*\*</sup>) Medizinische Klinik der Universität Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2, D-97080 Würzburg.

<sup>\*\*\*</sup>) Medizinische Poliklinik der Universität München, Pettenkoferstr. 8a, D-80336 München.

<sup>\*\*\*\*</sup>) DRK-Kliniken Berlin-Köpenick, Salvador-Allende Straße 2-8, D-12559 Berlin.

**Key words**

*Medical diagnosis, expert systems, computer based training, intelligent tutoring systems, rheumatology, hepatology.*

**1. Einleitung**

Ein noch weitgehend ungenutztes Potential medizinischer Expertensysteme liegt in der Wissensvermittlung. Mögliche Tutorfunktionen umfassen:

1. Im Handbuchmodus dient es als Nachschlagewerk. Da das Wissen gut strukturiert ist, kann es übersichtlich in Tabellen und Diagrammen dargestellt, mit unterstützenden Texten und Bildern angereichert und assoziativ gelesen werden.
2. Im Beratungsmodus kann der Tutand die hypothetisch-deduktive Problemlösungsmethode des Diagnosesystems nachvollziehen. Es zeigt für einen konkreten Problemfall jeweils seine Zwischen- und Endergebnisse und die zur weiteren Klärung erforderlichen Untersuchungen automatisch an, und begründet all das auf Wunsch.
3. Im Experimentiermodus kann der Tutand einen Fall variieren, um die Auswirkungen einzelner Symptome auf die Liste der Verdachtsdiagnosen zu betrachten. Umgekehrt kann er auch die typische Symptomatik verschiedener Diagnosen in einem Modell studieren.
4. Im Trainingsmodus löst der Tutand selbständig reale oder in einer Falldatenbank vorgegebene Fälle und wird dabei vom Expertensystem kritisiert. Es kann nicht nur seine Abschlußdiagnose kommentiert werden, sondern auch der Diagnostikprozeß, d. h. seine jeweiligen Verdachtsdiagnosen und seine zu deren Abklärung indizierten Tests.

Während die erste Funktion von einem einfachen Hypertext-System und die zweite und dritte Funktion von einem Expertensystem erfüllt wird, muß zur Realisierung der vierten Funktion das Expertensystem um tutorielle Algorithmen erweitert werden. In Kap. 2 und 3 gehen wir kurz auf die Wissensrepräsentation und die tutorielle Komponente des Shell-Baukastens D3 ein. Die Hauptziele der beiden Evaluationen des Rheumatologie- und Hepatologie-Trainers, die in Kap. 4 beschrieben werden, betreffen die Akzeptanz des neuen Mediums in der Routine-Ausbildung und die Frage, ob ein Wissenszuwachs meßbar ist (vgl. [9]). Das zugrundeliegende Lernparadigma ist der Konstruktivismus [1], da der Tutand in einer relativ freien Umgebung selbständig vom Computer präsentierte Patientenfälle lösen muß und dabei keine implizite Hilfestellung durch Multiple-Choice Fragen bekommt. Eine Übersicht über intelligente Tutorsysteme findet sich z. B. in [10]; Aspekte des Zusammenspiels von Experten- und Tutorsystemen werden u. a. in [2, 3, 6] diskutiert.

**2. Wissensrepräsentation**

Während der Shellbaukasten D3 [5] verschiedene diagnostische Wissensrepräsentationen und Problemlösungsmethoden bereitstellt (von Entscheidungsbäumen über statistische, fallbasierte und heuristische zu überdeckender und funktionaler Diagnostik), wurde in den hier diskutierten Anwendungsgebieten überwiegend die heuristische Diagnostik gewählt. Ein wichtiger Grund dafür ist, daß medizinisches Wissen zur Diagnostik vieler Krankheiten oft als heuristische n-von-m Regeln formuliert ist, d.h. zur Herleitung der Krankheit müssen eine bestimmte Anzahl aus einer Liste von Befunden zutreffen. Solche Diagnosekriterien sind z. B. in der Rheumatologie sehr verbreitet. Sie lassen sich in D3 auch in verschachtelter Form abbilden, z. B. wenn mindestens 2 und höchstens 3

von 8 Hauptkriterien und mindestens 2 von 4 Nebenkriterien zutreffen, dann sei eine Diagnose verdächtig. Die Kriterien können direkt vom Benutzer erfragte Symptome, mit ähnlichen Regeln hergeleitete Symptominterpretationen oder auch andere Diagnosen sein.

Das Wissen zur Dialogsteuerung wird unabhängig von der diagnostischen Auswertung repräsentiert. Dazu werden zusammengehörige Fragen zu einer Frageklasse zusammengefaßt, z.B. „Familienanamnese“, „Gelenkbeschwerden“ oder „Röntgen-Thorax“. Frageklassen werden durch Routine-Indikation (z. B. Wenn Brustschmerz, dann mache EKG und Röntgen-Thorax) oder zur Klärung von Verdachtsdiagnosen indiziert. Eine Frageklasse besteht aus Standardfragen, die immer gestellt werden, sowie Folgefragen, die nur in Abhängigkeit der Beantwortung anderer Fragen sinnvoll sind.

Das Wissen wird mit einer vollständig grafischen Wissenserwerbskomponente in Formularen, Hierarchien, Tabellen und Graphen eingegeben, die es den Medizinern ermöglicht, weitgehend selbständig ihre Wissensbasen aufzubauen und zu testen [4]. Wenn ein Testfall vom Diagnosesystem richtig gelöst wurde, kann er für tutorielle Zwecke benutzt werden. Im Gegensatz zu hypertextbasierten Trainingssystemen, bei denen für die Aufbereitung jedes einzelnen Falles ein annähernd gleich großer Aufwand entsteht, können so – eine funktionsfähige Wissensbasis vorausgesetzt – in kurzer Zeit sehr viele Trainingsfälle erzeugt werden. Es ist auch ad hoc möglich, einen neu in der Klinik aufgenommenen Patienten als Trainingsfall aufzubereiten, da dazu nur dessen Falldaten eingegeben werden müssen, was besonders für das Einsatzszenario des Rheumatologie-Trainers (Kap. 4.1) notwendig ist. Im folgenden skizzieren wir kurz eine tutorielle Beispielsitzung.

### 3. Tutorielle Beispielsitzung

Im Trainingsmodus von D3 wird im Vergleich zum Beratungsmodus die Rolle von System und Benutzer vertauscht. Während im Beratungsmodus der Benutzer Symptome eingibt und das System weitere Tests vorschlägt und Diagnosen herleitet, präsentiert das System im Trainingsmodus die Symptome eines Falles, wohingegen der Benutzer weitere Tests vorschlägt und Diagnosen verdächtig bzw. bestätigt. Diese Benutzereingaben werden vom System aufgrund der Interpretation seiner Wissensbasis kommentiert. Die beiden folgenden Abbildungen illustrieren die Symptompräsentation und die Diagnoseauswahl und -kritik der Trainingskomponente am Beispiel des Neurologie-Trainers [6]<sup>2</sup>.

Zunächst werden dem Benutzer die Symptome aus Anamnese und Untersuchungsbefund präsentiert. Sie sind in einer „Klapphierarchie“ angeordnet, um den vorhandenen Bildschirmplatz ökonomisch auszunutzen (Abb. 1). Anschließend kann der Benutzer einen Diagnoseverdacht äußern (Knopf „Diagnose“ in Abb. 1) oder technische Untersuchungen anordnen (Knopf „Untersuchungen“ in Abb. 1). Die neuen Symptome werden in der Klapphierarchie hinzugefügt, so daß der Benutzer im nächsten Zyklus seine Hypothesen revidieren und weitere Untersuchungen anfordern kann. Die Diagnosen werden aus einer hierarchisch strukturierten, vollständigen Diagnosehierarchie ausgewählt (Abb. 2). Die Auswahl der Untersuchungen erfolgt analog. Ihre Kritik erfolgt durch Vergleich der Benutzereinschätzung der Diagnose (verdächtig oder bestätigt) mit der Systembewertung, in die jeweils nur die Symptome eingehen, die der Benutzer bisher angefordert hat (Abb. 2). Zwischendurch oder nach Kenntnis aller Symptome soll der Benutzer seine gewählten Diagnosen begründen, indem er die zu deren Herleitung wichtigen Symptome auswählt, was ebenfalls kommentiert wird.

<sup>2</sup> Der Neurologie-Trainer ist ein verbreitetes, von Prof. Poeck mit D3 erstelltes fallbasiertes Trainingsprogramm. Es ist über einen Gutschein im Lehrbuch „Poeck, K.: Neurologie, Springer, 9. Auflage, 1994“ verfügbar und wurde über 3000 Mal angefordert und verschickt.

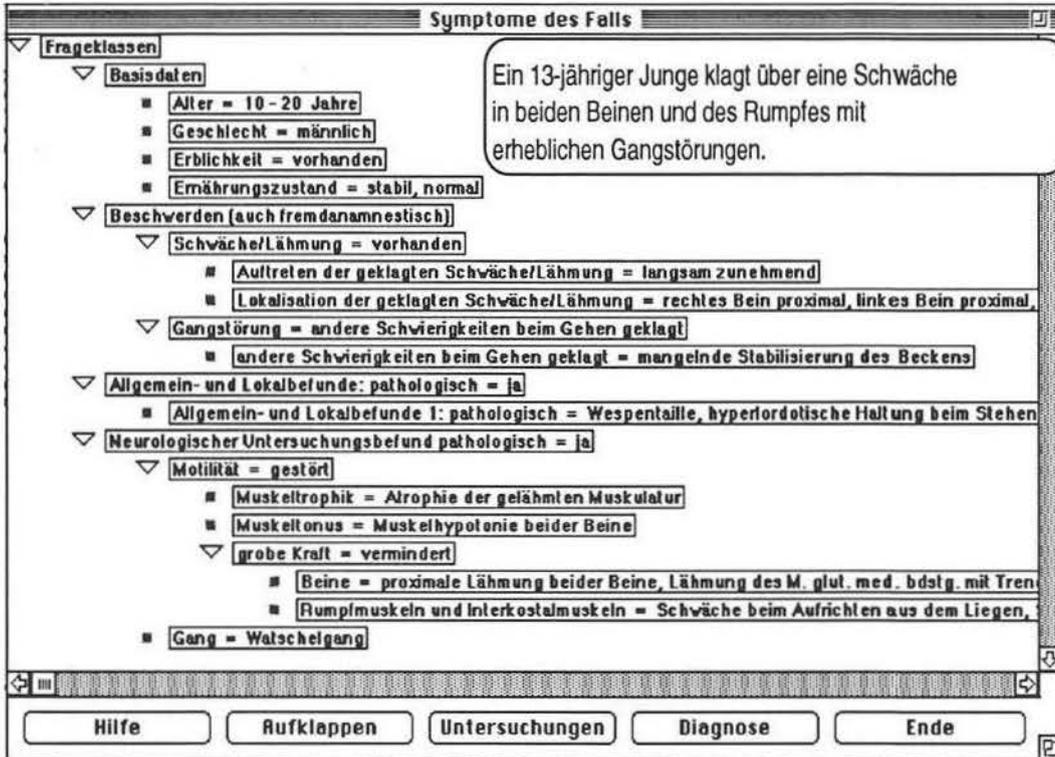


Abbildung 1: Beispiel aus dem Neurologie-Trainer mit Präsentation der Symptome aus Anamnese und Untersuchungsbefund



Abbildung 2: Auswahl einer Verdachtsdiagnose durch den Benutzer mit Feedback vom System

#### 4. Evaluationsergebnisse

Im folgenden werden die Ergebnisse von zwei umfassenden Evaluationsstudien eines rheumatologischen und hepatologischen Trainingssystems (Rheuma-Trainer und HEPA-CADS) beschrieben. Beide Systeme wurden mit dem Shell-Baukasten D3 erstellt, deren grundsätzliche Benutzerführung daher analog zu dem in Kap. 3 skizzierten neurologischen Beispiel ist.

##### 4.1 Evaluation des Rheuma-Trainers

Die Wissensbasis des Rheuma-Trainers von Prof. Schewe (LMU München) deckt die ca. 70 wichtigsten rheumatischen Erkrankungen ab und wurde bezüglich ihrer diagnostischen Genauigkeit ausführlich und positiv evaluiert [8]. Zunächst wird das tutorielle Einsatzszenario vorgestellt und anschließend werden die Ergebnisse erläutert und diskutiert. Eine ausführliche Beschreibung findet sich in [7].

##### *Einsatzszenario*

Im Wintersemester 1994/95 wurde eine erste Evaluation an 22 Studenten des 8. Semesters durchgeführt, der im nächsten Semester eine gleichartige folgte. Immer war der Einsatz des Computerprogramms als Teil der Gesamtausbildung in einen Pflichtkurs für Innere Medizin in Gruppen von 2 bis 3 Studenten integriert. Dieser Kurs fand an jedem Dienstag und Mittwoch des Semesters in den unterschiedlichsten Fachgebieten der Inneren Medizin statt. Ähnlich wie bei den anderen Fachgebieten wurde auch im Rheumateil den Studenten am ersten Tag ein aktueller Patient aus der Rheumatologie vorgestellt, bei dem diese selbständig Anamnese und Untersuchung durchführen sollten. Das Ergebnis der studentischen Bemühungen und der diagnostischen Vorstellungen wurde anschließend ausführlich mit einem Dozenten besprochen. Am 2. Tag der Woche wurde der gleiche Patient mit all seinen anamnestischen Daten, den Untersuchungsbefunden, den Ergebnissen von Labor und Röntgenbildern usw. auf dem Rechner demonstriert und wiederum einschließlich der Handhabung des Programmes mit dem Dozenten besprochen. Anschließend bekamen die Studenten auf dem Rechner einen zweiten, klinisch ähnlichen Fall präsentiert – ausgewählt aus einer Datenbank von 1017 Rheumafällen –, den sie am Rechner hinsichtlich seiner Diagnose selbständig lösen sollten. In gleicher Form wurde der Kurs eine Woche später mit den gleichen Studenten durchgeführt. Vor und nach jedem zweitägigen Kurs wurden multiple-choice und frei zu beantwortende Fragen zum Wissensstand der Studenten gestellt. In Ergänzung dieser Wissenstests wurden die Studenten nach jedem Kurs mit Einsatz des Rechners zu Ihrer Motivation und Meinung zu dem Lernprogramm, zu denkbaren Einsatzmöglichkeiten usw. befragt.

##### *Ergebnisse*

Die Beurteilung der Anfänger-Version des Computerlernprogrammes von 41 Studenten (22 Studenten im Wintersemester 94/95 und 19 Studenten im Sommersemester 95) zeigte folgende Ergebnisse (nur ein Teil der Ergebnisse des 50 Items enthaltenden Fragebogens ist angegeben, Mittelwerte Standardabweichung, Minimum, Maximum):

Zur Lernmotivation:

Frage: »Halten Sie den Einsatz von computergestützten Lernsystemen im Studium für sinnvoll?«,

Bewertung:  $7.95 \pm 1.72$ ; min 2, max 10

Frage: »Wie zufrieden sind Sie mit dem Computerprogramm hinsichtlich: Freude beim Arbeiten damit?«,

Bewertung:  $7.03 \pm 2.06$ ; min 2, max 10

Frage: »Glauben Sie, daß Sie mit diesem Computerprogramm sinnvoll lernen können?«,

Bewertung:  $6.93 \pm 2.30$ ; min 2, max 10

Zu folgenden Feststellungen wurden von den Studenten Bewertungen abgegeben:

Feststellung: »Das Programm ist geeignet,«

»einen Lehrer zu ersetzen«	$1.82 \pm 1.61$ ; min 1, max 8,
»einen Lehrer zu unterstützen«	$6.87 \pm 2.24$ ; min 1, max 10,
»meine diagnostischen Fähigkeiten zu schulen«	$6.82 \pm 2.15$ ; min 1, max 10,
»mir bei speziellen diagnost. Problemen zu helfen«	$6.93 \pm 2.70$ ; min 1, max 10,
»Zum Selbststudium«	$7.61 \pm 2.40$ ; min 2, max 10,
»mir Praxisbezug zu vermitteln«	$4.62 \pm 2.71$ ; min 1, max 9.

Eine eindeutige Bevorzugung des Selbststudiums wird von den Studenten angegeben:

Frage: »Wo würden Sie ein solches Computerprogramm am meisten nutzen (Verfügbarkeit vorausgesetzt)?«

Computer der Uni selbständig:  $5.63 \pm 2.73$ ; min 1, max 10

Computer alleine zu Hause:  $7.50 \pm 2.67$ ; min 1, max 10

Computer mit Kommilitonen:  $3.74 \pm 2.70$ ; min 1, max 10

Ersatz für praktische Kurse:  $1.44 \pm 1.18$ ; min 1, max 7

Ergänzung zum Kurs:  $7.05 \pm 2.78$ ; min 1, max 10

Bei der Zufriedenheit der Studenten zeigen sich starke und schwache Seiten des Programms:

Frage: »Wie zufrieden sind Sie mit dem Computerprogramm hinsichtlich:«

»Verständlichkeit des Textes«	$7.43 \pm 1.61$ ; min 4, max 10
»Anregung zum Weitermachen«	$6.86 \pm 2.06$ ; min 2, max 10
»Freude beim Arbeiten damit«	$7.03 \pm 2.06$ ; min 2, max 10
»Graphische Gestaltung«	$5.67 \pm 2.31$ ; min 2, max 10
»Eigenerklärung des Programms«	$6.27 \pm 2.18$ ; min 2, max 10

Die Selbstbeurteilung der Studenten bezüglich des Zugewinns an Wissen auf einer Skala von 1 (keine rheumatologischen Kenntnisse) bis 10 (gute rheumatologische Kenntnisse) zeigte:

	Wintersemester 94/95	Sommersemester 95
Vor dem Kurs (0. Tag):	$3,86 \pm 1,83$	$3,11 \pm 1,15$
Nach 2-tägigem Kurs (2. Tag):	$6,09 \pm 1,04$	$5,16 \pm 1,26$
Nach einer Woche Pause (10. Tag):	$4,41 \pm 1,30$	$3,05 \pm 1,36$
Nach 2-tägiger Kursfortsetzung (12. Tag):	$6,14 \pm 1,25$	$6,09 \pm 1,04$

### Diskussion

Studenten im fortgeschrittenen Stadium ihrer Ausbildung beurteilen den Rheuma-Trainer im großen und ganzen sehr positiv. Sie sind motiviert, damit zu arbeiten und zeigen klar die Einsatzmöglichkeiten eines derartigen Systems auf. Im Vordergrund liegt das Selbststudium. Dagegen werden isoliert angebotene Computer-Lernsysteme in Kliniken oder Universitäten, die nicht in die normale Studentenausbildung integriert sind, von Ihnen offensichtlich abgelehnt. Lernprogramme können weder Lehrer noch bestimmte Kurse ersetzen. In unserem Szenario wurde das Lernprogramm nicht in Konkurrenz sondern in Ergänzung zum Buch eingesetzt, und es bestehen Hinweise darauf, daß die Studenten durch das Computersystem dazu motiviert wurden, ein Lehrbuch in die Hand zu nehmen. Anders wäre das Ergebnis des Abschlußtests am jeweiligen Semesterende nicht zu verstehen, welches in einem schwierigeren rheumatologischen Fall, welcher nur bei einzelnen während des Kurses gezeigt und besprochen wurde, gleich gute Ergebnisse gefunden wurden wie in einem einfachen klinischen Fall der Inneren Medizin, der zu den ständig zu lösenden Problemen des Arztes zählt.

Schwieriger sind die Ergebnisse der Messungen des Wissens zu interpretieren. Sowohl bei der subjektiven Selbsteinschätzung der Studenten als auch bei der objektiven Messung des Studienerfolgs mit MC-Fragen zeigen die Kursanstrengungen, relativ unabhängig von der Art des Computereinsatzes während des Kurses, jeweils einen deutlichen Wissenszuwachs, der sich innerhalb von einer Woche jedoch auch wieder abschwächt, um dann durch den erneut dargebotenen Kurs – allerdings mit anderem rheumatologischen Inhalt – wieder anzusteigen. Insgesamt ist ein Wissenszuwachs über die 12 Tage zu beobachten, der zwar in Wellen verläuft, jedoch stetig ansteigt. Der oben erwähnte Abschlußtest deutet einen vergleichsweise guten Lernerfolg an.

Nicht zu verschweigen sind selbstverständlich die auch von den Studenten gesehenen Schwachstellen des Computerprogramms. Neben der zum Zeitpunkt der Evaluation noch fehlenden Multimedia-Illustration, der noch auszubauenden Erklärungskomponente des Systems, ist insbesondere auf die monierte Praxisrelevanz hinzuweisen, die entweder auf eine deutliche Unterschätzung des Faches Rheumatologie für den späteren Wirkungsbereich hinweist oder aber anzeigt, daß die Studenten der Meinung sind, daß sie das, was sie später für die Erkennung und Behandlung von Rheumapatienten brauchen, nicht mit dem System lernen. Hier mag eine Rolle spielen, daß das Lernsystem Rheuma ein reines Diagnose-Unterstützungssystem darstellt und auf einzelne Therapien oder Therapiestrategien nicht eingeht.

Auf die gegenüber einer großen Zahl von Lernprogrammen in der Medizin offensichtlichen Vorteile des Rheuma-Trainers muß hingewiesen werden. Mit dem System sind alltägliche, in der Klinik vorkommende Fälle für den Unterricht aufzubereiten und Ärzten zu ihrer Fort- und Weiterbildung zur Verfügung zu stellen. Mittlerweile besteht eine Datenbank von 1017 Patienten mit Rheumaproblemen, die mit dem Computer-Expertensystem Rheuma diagnostiziert wurden. Damit ist die Möglichkeit gegeben, aus diesem Datenschatz genau die Fälle auszuwählen, die für die Vermittlung bestimmter Wissensaspekte von Bedeutung sind. Es werden keine artefiziellen Patienten für den Unterricht aufbereitet, in die alle nur denkbaren Wissensinhalte eines Fachgebietes gepackt werden, sondern Fälle der täglichen Praxis.

Nach den Erfahrungen der vorliegenden Studie ist die Weiterentwicklung des Computer-Lernprogramms in folgender Weise notwendig: Durch ständigen routinemäßigen Einsatz im Studentenunterricht müssen die Studenten an das Lernsystem herangeführt werden und gleichzeitig das Computerprogramm verbessert und auf die Bedürfnisse der Studenten abgestimmt werden. Die für die Diagnoseunterstützung des niedergelassenen Nicht-Rheumatologen entwickelte Wissensbasis muß für Lehrzwecke geändert werden: internationale Standards, soweit sie definiert wurden, und Diagnosekriterien müssen den Stu-

denen als solche mitgeteilt, die Bestandteile der Standards müssen im Computerprogramm umgesetzt sein. Zusätzliche Erklärungsbereiche durch Multi-Media-Anwendungen in Bild und Ton, durch Verweise auf passende Teile in Standard-Lehrbüchern und auf Literatur müssen ergänzt werden.

Weiterhin ist eine zusätzliche Anwendung bei der ärztlichen Fortbildung wie z.B. in Qualitätszirkeln zur Qualitätsverbesserung der rheumatologischen Versorgung anzustreben. Hier wird zukünftig die Einbeziehung von Kosten-Nutzen-Aspekten in der Lehre der Diagnostik von Bedeutung, wobei nicht nur die Wiedergabe der Kosten implementiert wird, sondern auch die Frage nach einer rationellen diagnostischen Vorgehensweise im Sinne eines „coaching“ geplant ist.

#### 4.2 Evaluation des Hepatologie-Trainers HEPA-CADS

##### *Einsatzszenario*

Der Hepatologie-Trainer von Prof. Buscher wurde entwicklungsbegleitend von einem nicht an der Implementierung beteiligten Arzt auf medizinisch-sachliche Richtigkeit, Vollständigkeit der Symptomerhebung und Konsistenz der Wissensbasis überprüft. Dazu wurden die einzelnen Frage- und Diagnoseformulare und die Dialog- und Diagnostikregeln einzeln geprüft. Die Funktionsweise der Regeln wurde zudem im Kontext einer Konsultation beurteilt. Fehler wurden sofort korrigiert, so daß die zur Prüfung verwendeten klinischen und exemplarischen Fälle schließlich korrekt gelöst wurden. In einem Zwischenstadium der Entwicklung wurden prospektiv über 100 klinische hepatologische Fälle mit Hilfe des Programms gelöst; und die Programmlösungen wurden mit der klinischen Enddiagnose verglichen. Dabei zeigte es sich, daß unter den vom Programm als wahrscheinlich angegebenen Diagnosen in jedem Fall auch die klinische Enddiagnose vorhanden war. Der Lösungsweg, der vom Programm beschritten wurde, entsprach in jedem Fall auch dem, der klinisch beschritten worden war. Eindeutig falsche diagnostische Fahrten wurden vom Programm nicht vorgeschlagen.

Mit dem in dieser Weise getesteten Programm wurde eine vorläufige Evaluation auf seine tutoriellen Eigenschaften durchgeführt. Ziel war es, die Akzeptanz dieses neuen Lernmediums bei Ärzten verschiedenen Ausbildungsstadiums festzustellen. Als Probanden dienten Freiwillige an den DRK-Kliniken Köpenick. Sie wurden in drei Gruppen eingeteilt:

- I. *Gruppe: Studenten im Praktischen Jahr:* 36 wurden angesprochen, die sich auch zur Mitarbeit bereit erklärten, von denen 32 (88,8%) tatsächlich mitgearbeitet haben. Von den 32 haben 7 aus technischen Gründen nur die theoretischen Fragen beantwortet; 25 haben in vollem Umfang mitgearbeitet und alle Fragebögen beantwortet.
- II. *Gruppe: Ärzte im Praktikum und Ärzte in Weiterbildung zum Facharzt mit bis zu 3 Jahren ärztlicher Tätigkeit:* 22 wurden angesprochen, wovon 3 kein Interesse zeigten und 4 aus zeitlichen Gründen nicht mitarbeiteten, so daß 15 (68,2%) teilnahmen.
- III. *Gruppe: Ärzte über 3 Jahre praktische Tätigkeit:* 18 wurden angesprochen, wovon 3 kein Interesse bekundeten und 4 aus zeitlichen Gründen nicht teilnehmen konnten, so daß 11 (61,1%) uneingeschränkt mitarbeiteten.

Die drei Gruppen unterschieden sich in ihren Erwartungen an ein Computer-unterstütztes Lernprogramm in folgender Weise: Die Gruppen I und II wünschen Lernen anhand klinischer Fälle, eine fallbezogene Darstellung des zu vermittelnden Wissens, eine Tutorfunktion sowie eine differenzierte Darstellung der Diagnosen, Differentialdiagnosen und Symptome. Die Gruppe III wünscht dagegen ein Lernprogramm mit Funktion als Erinnerer im Sinne eines Drill- oder Testprogrammes.

*Ergebnisse*

Die folgenden beiden Tabellen fassen wichtige Aussagen der Testpersonen nach einer Sitzung mit HEPA-CADS zusammen, wobei die Gruppe I in zwei Teilgruppen (Testpersonen ohne Heimcomputer = Ia und mit Heimcomputer = Ib) unterschieden wurde, sofern sich deren Aussagen deutlich unterschieden. In den Tabellen werden die Anzahl der positiven Antworten für eine Alternative (a) und die Gesamtheit der Antworten (b) in der Form a/b dargestellt.

Die Arbeit mit einem Computer ist für mich eher		langweilig 1	— 2	anregend 3
	Ia	1/8	4/8	3/8
	Ib		3/16	<b>13/16</b>
	II	1/15	5/15	<b>9/15</b>
	III	2/11	4/11	5/11
Glauben Sie, daß Sie mit diesem Lernprogramm sinnvoll lernen könnten?		nein 1	2	ja 3
	I	2/24	6/24	<b>16/24</b>
	II	4/15	1/15	<b>10/15</b>
	III	4/11	3/11	4/11
Glauben Sie, daß Sie sich mit einem fallbezogenen Lernprogramm eher mit Interesse als mit einem klinischen Lehrbuch beschäftigen würden?		nein 1	2	ja 3
	I	5/23	3/23	<b>15/23</b>
	II	7/15	3/15	5/15
	III	5/11	1/11	5/11
Würden Sie sich gerne noch einmal mit diesem Programm beschäftigen wollen?		nein 1	2	ja 3
	I	1/24	5/24	<b>18/24</b>
	II	2/15	1/15	<b>12/15</b>
	III	2/11	1/11	<b>8/11</b>

Das Programm ist geeignet,		nein		ja
		1	2	
mir wesentliche Begriffe der Hepatologie plausibel zu machen ?	I	5/24	6/24	<b>13/24</b>
	II	1/15	6/15	<b>8/15</b>
	III	2/10	2/10	<b>6/10</b>
mein Wissen zu vertiefen?	I		3/24	<b>21/24</b>
	II		4/15	<b>11/15</b>
	III	2/11	3/11	6/11
mir Praxisbezug zu vermitteln?	I	5/25	4/25	<b>16/25</b>
	II	8/15	1/15	6/15
	III	<b>5/11</b>	4/11	2/11
Faktenwissen zu erlernen?	I	5/25	8/25	<b>12/25</b>
	II	3/14	3/14	<b>8/14</b>
	III	3/10	4/10	3/10
selbständiges Denken zu schulen?	Ia	2/8	3/8	3/8
	Ib		1/17	<b>16/17</b>
	II	4/15	6/15	5/15
	III	4/11	4/11	3/11
einen Lehrer zu ersetzen?	I	16/25	7/25	2/25
	II	<b>12/14</b>	2/14	
	III	<b>7/11</b>	2/11	2/11
einen Lehrer zu unterstützen?	Ia	1/8	4/8	3/8
	Ib	1/17	3/17	<b>13/17</b>
	II	1/15	5/11	<b>9/11</b>
	III		5/11	<b>6/11</b>
meine Lerngeschwindigkeit zu erhöhen?	I	11/25	5/25	9/25
	II	<b>8/15</b>	3/15	4/15
	III	4/11	3/11	4/11

### Diskussion

Nach diesen Ergebnissen hält die Mehrzahl der jüngeren Ärzte die Konsultation eines solchen Tutorprogramms für anregend und lehrreich und geeignet, Wissen mit Praxisbezug zu vertiefen. Ärzte mit Heimcomputererfahrung glauben zudem ganz überwiegend, daß selbständiges Denken geschult würde. Die älteren Ärzte glauben dagegen häufig nicht, daß sie von einem Computerprogramm profitieren können. Alle drei Gruppen halten einen klinischen Lehrer nicht durch ein Programm ersetzbar. Vor allem die jüngeren Ärzte würden Programme wie HEPA-CADS vorzugsweise in Ergänzung zum klinischen Unterricht einsetzen, insbesondere zur Nacharbeit eines in einem Untersuchungskurs vorgestellten Krankheitsfalles.

### 5. Diskussion und Ausblick

Die Evaluationen des Rheuma- und des Hepatologie-Trainers haben klar gezeigt, daß das fallbasierte Training mit Patientenpräsentationen am Computer ein attraktiver Lernmodus für Studenten und angehende Ärzte darstellt. Es ist auch nicht verwunderlich, daß Ärzte mit mehr als 3-jähriger Berufserfahrung differenziertere Anforderungen an die Qualität der Wissensbasis stellen. Im Gegensatz zu fallbasierten Hypertextsystemen, in denen meist nur ein einziger pädagogisch aufbereiteter Fall präsentiert wird, können dank der Generierung der tutoriellen Präsentationen mit geringem zusätzlichem Aufwand zur Wissensbasisentwicklung sehr viele Fälle bereitgestellt werden, was einen wesentlichen Teil der Attraktion der Methode ausmacht. Je nach Vorwissen der Benutzer können so eher prototypische „Idealfälle“ für die verschiedenen Diagnosen oder echte, eher mehrdeutige Fälle präsentiert werden. Insbesondere kann der Dozent eines Kurses auch die Fälle zur Fallbasis hinzufügen, die er im Rahmen des Kurses „live“ präsentiert und so den Praxisbezug veranschaulichen. Die Begrenzung des Trainingssystems liegt letztlich in der Qualität der Wissensbasis.

Ein anderes Ergebnis der Evaluation waren auch zahlreiche Anregungen zur Weiterentwicklung, von denen ein paar schon erwähnt wurden. Dazu gehört in erster Linie die multimediale Präsentation der Patientensymptomatik und die Anbindung von informellen Wissensquellen wie Lehrbücher. Ein häufig geäußertes Wunsch war auch die Anbindung von Therapiemaßnahmen, die konzeptionell als Verfeinerungen der Diagnosen begriffen werden können. Neue Mechanismen in der Wissensrepräsentation sind erforderlich, wenn der zeitliche Verlauf mitberücksichtigt werden soll.

Weiterhin wurde die Erfahrung von Clancey bei seinen ersten Versuchen zur tutoriellen Nutzung von MYCIN [2] bestätigt, daß Wissensbasen, die für tutorielle Zwecke nutzbar sein sollen, zusätzliche Anforderungen an die Wissensstrukturierung stellen. Obwohl dies bei der Konzeption von D3 berücksichtigt wurde, zeigen die Erfahrungen, daß die Probleme wohl mehr auf inhaltlicher als auf formaler Ebene liegen. Da eine Umstrukturierung einer Wissensbasis sehr aufwendig ist, versuchen wir derzeit, ein Alternativkonzept zu verwirklichen. Dabei soll die heuristische Wissensbasis durch eine zweite, unabhängige Wissensbasis entsprechend der ebenfalls von D3 angebotenen kausal-überdeckenden Problemlösungsmethode ergänzt werden, die die pädagogischen Anforderungen besser erfüllen und als Grundlage für ein Tutandenmodell dienen kann. Darauf aufbauend ist eine enge Anbindung an informelle Wissensquellen wie Lehrbücher geplant.

### 6. Literatur

- [1] BAUMGARTNER, P. und PAYR, S., 1994: Lernen mit Software, Österreichischer Studien-Verlag.
- [2] CLANCEY, W., 1987: Knowledge-Based Tutoring: The GUIDON-Program, MIT Press.
- [3] FONTAINE, D., BEUX, P., RIOU, C. and JACQUELINET, C., 1994: An Intelligent Computer-Assisted Instruction System for Clinical Case Teaching, *Meth. Inform. Med.* **33**, 433–445.

- [4] GAPPA, U., PUPPE, F. and SCHEWE, S., 1993: Graphical knowledge Acquisition for Medical Diagnostic Expert Systems, *Artificial Intelligence in Medicine* **5**, 185–211.
- [5] PUPPE, F., GAPPA, U., POECK, K. und BAMBERGER, S., 1996: *Wissensbasierte Diagnose- und Informationssysteme*, Springer.
- [6] PUPPE, F. and REINHARDT, B., 1995: Generating Case-Oriented Training from Diagnostic Expert Systems, *Machine Mediated Learning* **5**, (3 & 4), 199–219.
- [7] SCHEWE, S., QUACK, T., REINHARDT, B., and PUPPE, F., 1996: Evaluation of a knowledge-based tutorial program in rheumatology, *Proc. 3<sup>rd</sup> Intelligent Tutoring Systems (ITS-96)*, Montreal, Springer, 531–539.
- [8] SCHEWE, S. and SCHREIBER, M., 1993: Stepwise Development of a Clinical Expert System in Rheumatology; *The Clinical Investigator* **71**, 139–144.
- [9] SHUTE, V. and REGIAN, W., 1993: Principles for Evaluating Intelligent Tutoring Systems, *Journal for Artificial Intelligence and Education* **4** (2/3), 245–271.
- [10] WOOLF, B.: AI in Education, in SHAPIRO, S., (ed.) 1992: *Encyclopedia of Artificial Intelligence*, Vol 1., 2. Edition, Wiley, 434–444.

## **Analytische und explorative Retrievaltechniken zur situationsspezifischen Nutzung neurologischen Wissens**

### **Analytical and Explorative Retrieval Techniques for a Situated Use of Neurologic Knowledge**

C. Spreckelsen<sup>1)</sup>, B. Euler<sup>1)</sup>, K. Spitzer<sup>1)</sup>

#### **Zusammenfassung**

*Modellbasierter Hypertext erlaubt eine valide, reliable sowie situationsgerechte Selektion und Präsentation medizinischer Wissensinhalte auf der Grundlage eines systematisch akquirierten Domänenmodells. Am Beispiel des MEDWIS-Projektes NeuroN werden formale und methodische Grundlagen eines integrativen Zugriffs auf neurologisches Wissen in modellbasiertem Hypertext beschrieben.*

#### **Stichworte**

*Modellbasierter Hypertext, Konzeptuelle Modellierung, Wissenbasierte Assistenz, Neurologie*

#### **Summary**

*The model-based approach to Hypertext supports the valid, reliable and situation specific selection and presentation of medical knowledge based on a systematically acquired domain model. The paper presents the formal and methodological foundations of an integrative access to neurological knowledge in model-based Hypertext, which have been developed in the MEDWIS project NeuroN.*

#### **Key words**

*Model-based Hypertext, Conceptual Modelling, Knowledge-based Assistance, Neurology*

---

<sup>1)</sup> Institut für Medizinische Informatik der RWTH Aachen, Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen.

## Einführung

Eine notwendige Bedingung für den sinnvollen Einsatz wissensbasierter Systeme in der Medizin ist nach (BRIGL et al. 1995) die Einbindung wissensbasierter Komponenten in umfassende Anwendungssysteme. Die mangelnde Akzeptanz klassischer Expertensysteme in der Medizin (SPITZER et al. 1996) begründet eine weitere Forderung: Wissensbasierte Systeme in der Medizin sollten – unter Verzicht auf den Versuch, ärztliche Problemlösekompetenz zu simulieren – als assistierende Komponenten konzipiert werden. Diese unterstützen den Arzt bei seiner Entscheidungsfindung durch die problemspezifische Präsentation medizinischer Wissensinhalte oder die Übernahme von Routineaufgaben. Die Kontrolle über den Problemlöseprozeß insgesamt bleibt in der Hand des medizinischen Experten.

Ziel des MEDWIS-Projektes NeuroN (Neurologisches Nachschlagewerk) ist die Implementierung eines rechnerbasierten, multimedialen Nachschlagewerks für die Neurologie (Schwerpunkt: zerebrovaskuläre Erkrankungen), das eine wissensbasierte Assistenz (SPRECKELSEN & BÜRSNER 1996) im beschriebenen Sinne leistet.

Die vorliegende Arbeit stellt Lösungsansätze für den problem- und situationsspezifischen Wissenszugriff auf der Grundlage eines graphbasierten, objektzentrierten Wissensrepräsentationsformats dar.

### *Situationsspezifischer Wissenszugriff*

Die angestrebte assistierende Versorgung des Arztes mit Wissen ist mit drei Anforderungen konfrontiert: (1) Nutzung der ärztlichen Situationskompetenz, (2) Befriedigung eines exakt definierten Informationsbedarfs, (3) Verarbeitung unklarer Such- und Informationsprobleme.

Die auf umfassender Wahrnehmung und breitem Allgemeinwissen beruhende hohe menschliche Situationskompetenz erlaubt dem Arzt die genaue Einschätzung einer klinischen Situation. Das Situationsverständnis umfaßt die Bestimmung der Relevanz von Wissensinhalten. Demgegenüber wurde für Expertensysteme ein rapides Absinken der Leistungsfähigkeit außerhalb eines hochspezifischen Problembereichs und ihre mangelnde Adaptivität beschrieben („Kliff-und-Plateau-Effekt“, WACHSMUTH 1995).

Das ärztliche Situationsverständnis führt zu exakten Informationsanforderungen wie beispielsweise der Frage nach Kontraindikationen eines speziellen Medikamentes. Diese können in der Regel durch gängige Datenabfragen bearbeitet werden. Daneben können sich aber auch unspezifischere Informationsbedürfnisse ergeben, die es verunmöglichen, ein Suchproblem retrievalgerecht zu formulieren („Anomalous State of Knowledge“, BROOKS et al. 1986). Beispiel ist eine vage Erinnerung an einen ähnlichen Fall.

## Methodische Aspekte

### *Modellbasierter Hypertext*

Hypertext oder Hypermediasysteme erlauben die flexible und effiziente Präsentation medizinischer Wissensinhalte. Insbesondere läßt der explorative (erkundende) Zugriff auf Wissensinhalte unter Verwendung assoziativer Verweise die Unterstützung des Informationszugriffs auch bei unklaren Suchproblemen zu (MARCHIONINI 1995). Den Vorteilen bei der explorativen Informationsbeschaffung steht ein inhärenter Mangel an Systematik gegenüber. Zu den Gefahren zählen die *Desorientierung* bei der Navigation, die *kognitive Überlastung* durch mangelhafte Selektivität, ein *unvollständiger Abruf* (recall) von Wissensinhalten und die *fehlende Unterstützung des exakten Retrievals*. Dies gilt besonders für seitenorientierte Hypertextsysteme. Die dort grundlegende, starre Kombination

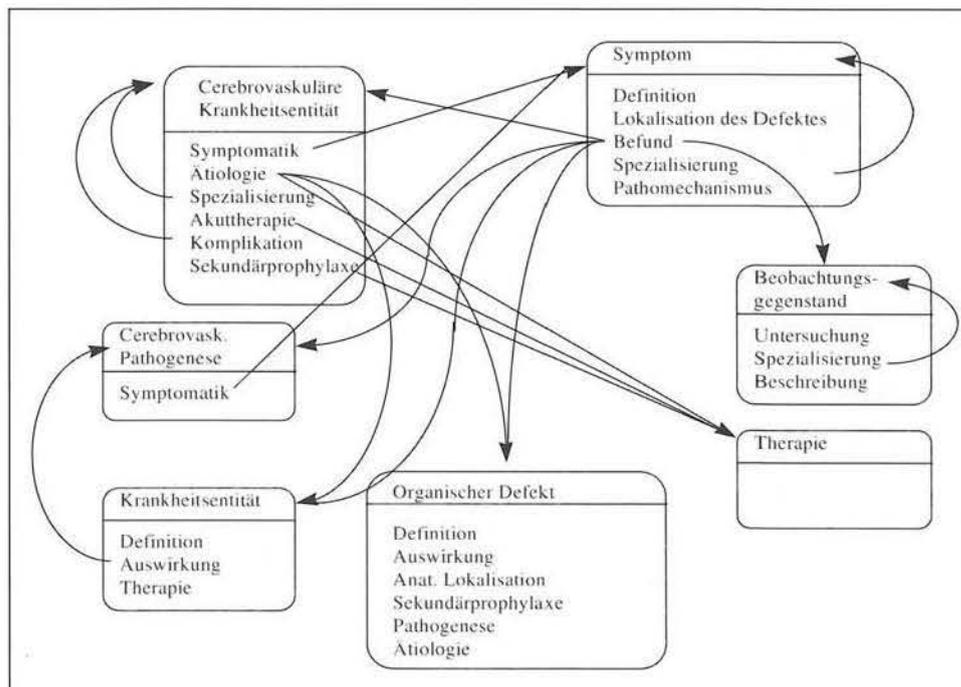
von Inhalten zu Hypertextseiten führt zu Redundanzen und erschwert die Einrichtung eines vollständigen, konsistenten Verweisnetzes sowie die Aktualisierung des Hypertextes.

Modell- oder wissensbasierte Hypertextsysteme generieren statt dessen Hypertextdokumente dynamisch aus einem formal repräsentierten Modell des Wissensgebietes (BÜRSNER et al. 1993); Hypertextverweise basieren auf den im Modell repräsentierten Relationen. Modellbasierter Hypertext unterstützt alle drei oben genannten Aspekte einer situationsspezifischen Wissensversorgung: die formale Wissensrepräsentation erlaubt exakte Anfragen an das Domänenmodell; das Verfolgen assoziativer Hypertextverweise unterstützt den explorativen Wissenszugriff im Falle unklarer Suchprobleme; schließlich ist es möglich, situationsspezifische Sichten auf das Modell zu definieren.

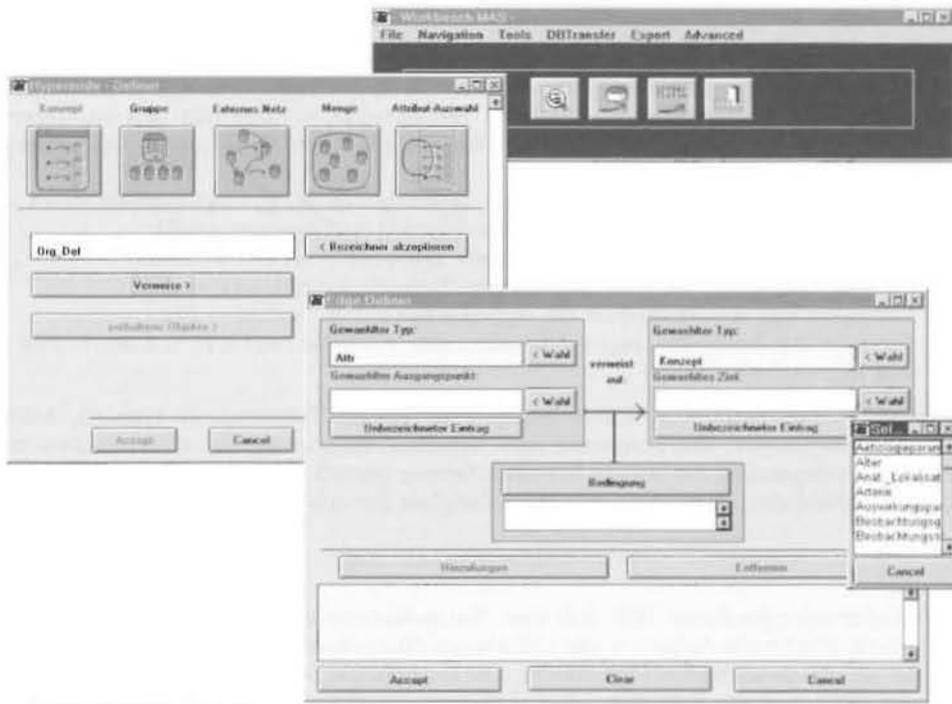
### Wissensakquisition

An modellbasierten, wissenschaftlichen Hypertext für die Medizin werden hohe Qualitätsanforderungen gestellt. Die Qualität hängt entscheidend von der Reliabilität, Validität, Vollständigkeit und Konsistenz des modellierten medizinischen Fachwissens ab. Hinzu kommt die Forderung einer transparenten, für den Mediziner nachvollziehbaren Wissensrepräsentation und -verarbeitung.

Aspekte der im NeuroN-Projekt verwendeten Akquisitionsmethodik wurden in (BÜRSNER & SPRECKELSEN 1996) vorgestellt. Im Vordergrund steht dabei eine konzeptuelle Strukturierung des Wissensmodells: Allgemeine Konzepte neurologischen Wissens, wie beispielsweise „Cerebrovaskuläre Krankheitsentität“, „Pathogenese“, „Symptom“, werden identifiziert, als Konzeptschemata repräsentiert und zueinander in Beziehung gesetzt (Figur 1).



Figur 1: Teilnetz aus dem Konzeptraum von NeuroN



Figur 2: Autorenwerkzeuge des NeuroN-Systems

Die Konzepte und ihre Relationen schematisieren medizininhaltliches Wissen, was die Orientierung im Hypertext vereinfacht (CIMINO et al. 1992). Vor allem aber kann eine strukturierte Wissenserhebung aufgrund dieses Schemas erfolgen. Die für NeuroN implementierten Autorenwerkzeuge (Figur 2) führen auf dieser Grundlage akquisitionsbegleitend Tests der semantischen und strukturellen Konsistenz durch.

### Repräsentationsformalismus

Der gewählte Repräsentationsformalismus basiert auf dem von (POULOVASSILIS & LEVENE 1994) eingeführten Nested-Graph-Modell. Ausgangselemente des Modells sind Graphen, die zusätzlich einen eindeutigen Bezeichner haben, über den sie referenziert werden können. Sie werden Hypernodes genannt:

Für die Mengen:  $L :=$  Menge der Bezeichner,  $P :=$  Menge der Primitiven,  $Para :=$  Menge der Parameter, ist ein Hypernode definiert als ein Tripel der Form:

$$\langle l, N_l, E_l \rangle \quad l \in L, N_l \subset L \cup P, E_l \subset N_l \times N_l \times Para.$$

Um die eindeutige Anbindung eines Parameters an jede Graphkante zu erlauben, besteht die jeweilige Kantenmenge  $E_l$  – abweichend vom ursprünglichen Modell – aus Tripeln statt aus Paaren. Bezeichner von Hyperknoten können nach dieser Definition als Knoten in anderen Hypernodes auftreten. Dadurch lassen sich Hypernodes schachteln. Genauso erlaubt das Modell den Aufbau zyklischer Datenstrukturen, was für die Modellierung wechselseitiger Referenzen von Bedeutung ist.

### Typisierung

Eine Menge von Hypernodes, deren Bezeichner eindeutig verwendet werden und welche die Bedingung referenzieller Integrität erfüllt, wird Repository genannt. Die Strukturierung medizininhaltlichen Wissens durch ein konzeptuelles Schema läßt sich im Hypernodemodell als Typisierung eines (Inhalts-) Repositories durch ein (Konzept-) Repository beschreiben.

Gegeben ein Hyperknoten  $\langle l, \underline{N}, \underline{E} \rangle$  und ein Typknoten  $\langle t, \underline{M}, \underline{F} \rangle$ :  $l$  ist typisiert durch  $t$ , gdw eine Abbildung  $\varphi: N \rightarrow M$  existiert, die folgende Bedingungen erfüllt:

- T1. Für jeden Hyperknoten  $n \in N$  existiert ein Typ  $\varphi(n) \in M$ .
- T2. Für jede Kante  $(n_1, n_2) \in E$ , existiert eine Typkante  $(\varphi(n_1), \varphi(n_2)) \in F$ .
- T3. Für jeden Typ  $m \in M$  existiert ein Hyperknoten  $n \in N$ , s.d.  $m = \varphi(n)$ .
- T4. Für jede Typ-Kante  $(m_1, m_2) \in F$  existiert eine Kante  $(n_1, n_2) \in E$ , s. d.  $m_1 = \varphi(n_1)$  und  $m_2 = \varphi(n_2)$ .

Ist jeder Eintrag eines Repositories bezogen auf dessen Typrepository typisiert, heißt ersteres *wohltypisiert*. Die Forderung nach korrekter Typisierung induziert semantische Integritätsbedingungen, die bei der Wissenserhebung geprüft werden und zu einer Steigerung der inhaltlichen Konsistenz und Vollständigkeit des erhobenen Fachwissens führen.

### Navigation

Auf Hypernoderepositories läßt sich eine Navigationsmetapher anwenden. Ausgehend von einem Hypernode fungieren alle enthaltenen Bezeichner als Anker für Navigationsschritte zu den bezeichneten Hypernodes. Die Granularität des entstehenden Hypertextes ist hoch. Der in einem Satz wie: „[...] bei etwa 30–40% der Fälle ergibt [die Anamnese] eine 14tägige Vorgeschichte [der Subarachnoidalblutung] mit Kopfschmerzen, Schwindel, Diplopie, Verschwommensehen oder Nackensteifigkeit“ ((TOOLE & PATEL 1980), S.292) formulierte Sachverhalt wird beispielsweise durch Referenzierung von 8 Hyperknoten repräsentiert. Vorteile einer derartig hohen Granularität sind die Möglichkeit, sehr gezielt auf Wissensinhalte zugreifen zu können, und die Redundanzminimierung durch unilokuläre Wissensrepräsentation: Sachverhalte werden nur einmal modelliert und gegebenenfalls nur referenziert.

Auf der anderen Seite liegt auf der Hand, daß durch einfache Navigation in einem derartig hochgranularen Hypertextnetz keine effiziente Informationsbeschaffung möglich ist. Ein Ausweg ist die Implementierung integrativer Browsing-Werkzeuge.

## Ergebnisse

### Integratives Browsing

Integrative Browsing-Techniken kombinieren zwei komplementäre Aspekte: (1) den selektiven Zugriff auf einzelne Hypertextknoten; (2) die Darstellung kohärenter Inhalte.

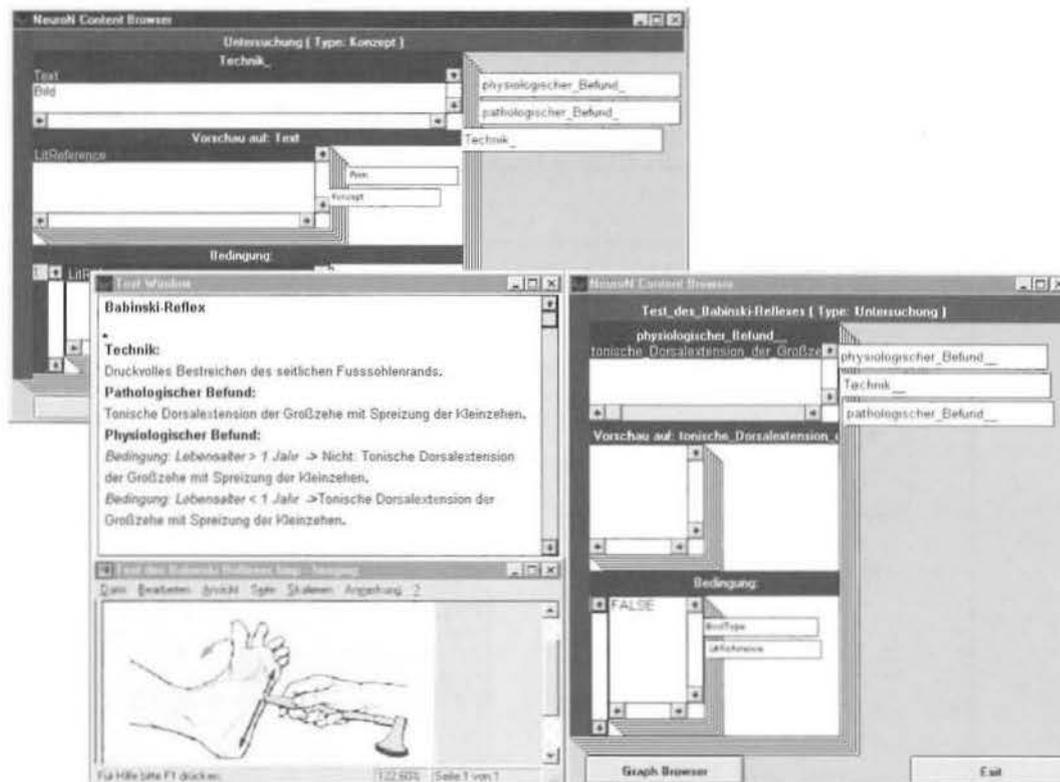
Ein hierarchischer oder alphabetischer Zugriff auf Informationseinheiten gehört der ersten Kategorie an, während graphische Übersichtsdarstellungen oder die synoptische Darstellung mehrerer inhaltlich aufeinander bezogener Hypertextknoten der zweiten zuzurechnen ist. Beim integrativen Browsing werden diese Zugriffs- und Darstellungsweisen kombiniert. Zur Pflege und Nutzung der Wissensbank von NeuroN wurden ein hierarchischer Browser, der die Spezialisierungs- und Typisierungsrelation ausnutzt, ein alphabetischer Index, ein graphischer Browser, ein Werkzeug zur umfassenden synoptischen Darstellung von Knoten und – prototypisch – eine dreidimensionale graphische Visualisierung der Wissensbankinhalte kombiniert (SPRECKELSEN et al. 1996).

### Queries und Retrieval

Wie einleitend dargestellt, sieht der modellbasierte Hypertextansatz sowohl die Unterstützung des explorativen Wissenszugriffs als auch des analytischen Retrievals mittels einer geeigneten Abfragesprache vor. Zum Hypernodemodell gehört die Datenmanipulations- und Abfragesprache Hyperlog. Als Abfragen auf einem typisierten Repository fungieren Hypernodes, die neben den bisher erlaubten Knoten auch typisierte Variablen als Knoten enthalten. Der Abfragemechanismus substituiert die Variablen durch Bezeichner und prüft die Übereinstimmung mit den im Repository vorhandenen Hypernodes. Hyperlog-Abfragen (Queries) lassen sich nutzen, um gezielt das Bestehen von Sachverhalten in der Wissensbank abzufragen. In Hyperlog können darüber hinaus mehrere Abfragen zu einer Hyperlogregel kombiniert werden: Lassen sich die im Regelrumpf gegebenen Queries simultan mit einem Repository abgleichen, wird der im Regelkopf definierte Hypernode erzeugt. Zur Formulierung von Abfragen wurden graphische Editoren und Konfigurationswerkzeuge konzipiert (HILD & POULOVASSILIS 1996).

### Sichten

Views in Hypertextsystemen erlauben die selektive Nutzung eines Teilbereichs des Hypertextnetzes (BÜRSNER & SCHMIDT 1995). Für modellbasierten Hypertext ist es möglich,



Figur 3: Präsentationswerkzeuge von NeuroN bei der selektiven Präsentation von Inhalten zum Test des Babinski-Reflexes

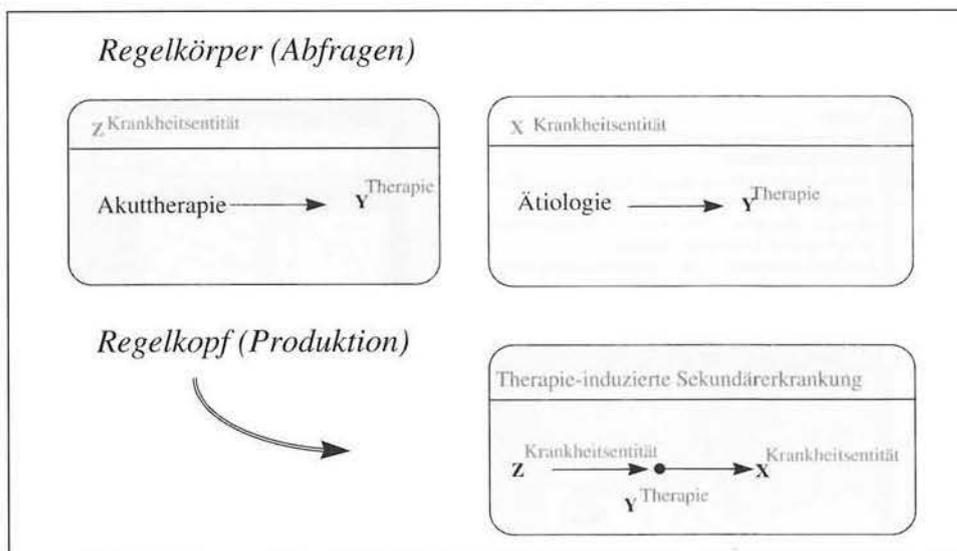
diesen Teilbereich konzeptuell zu spezifizieren. Im Repräsentationsformalismus von Neuron können sowohl statische als auch dynamische Sichten definiert werden.

Die Möglichkeit, jeden Hypernode durch seinen Bezeichner zu referenzieren, erlaubt es, relevante Unterstrukturen des Modells enumerativ zusammenzufassen. Ein solcher Ansatz ist unflexibel, vermeidet aber den unter Umständen erheblichen Rechenaufwand für die Auswertung der graphbasierten Anfragen. Durch die Bestimmung eines relevanten Teilschemas auf konzeptueller Ebene läßt sich eine selektive Sicht auf die wissensinhaltliche Ebene definieren. Dort werden dann nur diejenigen Knoten und Kanten präsentiert, die sich durch das reduzierte Schema typisieren lassen. Solche Sichten können vordefiniert werden, alternativ läßt sich ein reduziertes Schema aber auch interaktiv spezifizieren.

In Figur 3 wurden auf konzeptueller Ebene das Konzept ‚Untersuchung‘ sowie diejenigen seiner Kanten, die zu einer Untersuchung ihre ‚Technik‘, ihren ‚Physiologischen Befund‘ und ihren ‚Pathologischen Befund‘ assoziieren, ausgewählt (Fenster im oberen Hintergrund). Diese Wahl projiziert auf inhaltlicher Ebene entsprechende Einträge heraus (im Beispiel bezüglich ‚Test des Barbinski-Reflexes‘). Zur besseren Darstellung wird im Präsentationsbereich (links) eine Zusammenfassung generiert, die zwar anderweitig referenzierte Terme hervorhebt, selbst aber keine Hypertextmetapher unterstützt. Navigationsschritte werden statt dessen durch Anklicken der entsprechenden Einträge im Content-Browser (rechts) ausgelöst. Der Browser vermeidet unnötige Navigationsschritte durch eine Preview-Funktion und stellt Verweise konzeptuell strukturiert zur Verfügung.

Eine flexiblere Möglichkeit stellen dynamische Sichten dar: Abfragen prüfen und selektieren die aktuellen Wissensbankinhalte; durch die dynamische Sicht werden auf dieser Grundlage vorhandene Einträge ganz oder teilweise präsentiert oder es werden durch Hyperlogregeln Repräsentationsobjekte generiert.

Für Objektorientierte Datenbanken wurde eine vergleichbare Unterscheidung von Sichten durch virtuelle bzw. imaginäre Klassen beschrieben (DOS SANTOS 1995).



Figur 4: Hyperlog-Regel zur Generierung des Sichtobjektes ‚Therapie-induzierte Sekundärerkrankung‘

### Erfahrungen

Während des Akquisitionsprozesses wurde deutlich, daß das konzeptuelle Schema erheblichen Revisionen unterworfen ist: 36% aller Konzepte und 22% der diese verknüpfenden Relationen wurden im Vergleich zweier gleicher 3-monatiger Akquisitionsperioden verändert. Die erforderliche Flexibilität des Systems wurde durch die entwickelten Akquisitionswerkzeuge sichergestellt. Für den praktischen Einsatz wesentlich ist nach Aussage der klinischen Partner die Weiterentwicklung einer komfortablen, synoptischen Präsentation der Inhalte. Die Möglichkeiten des strukturierten Wissenszugriffs wurden positiv eingeschätzt.

### Diskussion

Die hier vorgestellte integrative Nutzung sowohl analytischer als auch explorativer Retrievaltechniken und die Definition kontextspezifischer Sichten setzt die formale Repräsentation des Fachwissens in einem Domänenmodell voraus. Die Strukturierung der Wissensbank durch generische Konzepte läßt sich mit Ansätzen des medizinischen Knowledge Engineering vergleichen, wie beispielsweise dem GAMES-II Projekt (VAN HEIJST et al. 1994), das auf die Entwicklung einer allgemeinen Methodik zur Konstruktion medizinischer wissensbasierter Systeme abzielt. Eine ähnliche konzeptuelle Strukturierung findet sich aber auch in Projekten zur Repräsentation der medizinischen Terminologie, insbesondere GALEN (RECTOR 1994).

Als wissensbasiertes Assistenzsystem unterscheidet sich das NeuroN-Projekt von diesen Ansätzen durch die Konzentration auf den Aspekt der situationspezifischen Wissensversorgung. Der gewählte Repräsentationsformalismus schließt dabei eine Lücke zwischen Wissensrepräsentationssprachen und Datenmodellen. Die Unterstützung sowohl einer Navigationsmetapher als auch formaler Abfragen ist die entscheidende Grundlage dafür, auf das Informationsbedürfnis des Arztes sowohl hinsichtlich exakter als auch unklarer Fragestellungen reagieren zu können. Zur Effizienz- und Reliabilitätssteigerung bei der Nutzung des Hypertexts dienen integrative Browser.

Die dargestellten Strategien haben sich während des Akquisitionsprozesses bei der Pflege des Domänenmodells bewährt. Sie steigern die Orientierung bei der Sichtung von Wissensinhalten und vermindern die kognitive Belastung durch selektive Wissensdarstellung. Der Ansatz ist geeignet, den Arzt durch die kontextspezifische Präsentation von Fachwissen zu unterstützen und so eine wissensbasierte Assistenz zu leisten.

### Literatur

- BRIGL, B., RINGLEB, P., STEINER, T., MANN, G., LEINER, F., GRAU, A., HACKE, W., HAUX, R. (1995): Multiple Verwendbarkeit Klinischer Dokumentation am Beispiel eines wissensbasierten Arbeitsplatzsystems in der Neurologie. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 26 (3), 240–249.
- BROOKS, H. M., DANIELS, P. J., BELKIN, N. J. (1986): Research on information interaction and intelligent information provision mechanisms. *Journal of Information Science* 12, 37–44.
- BÜRSNER, S., SPITZER, K., WÜNNEMANN, J., NEBE, J., HAUX, R., DIENER, H.-C. (1993): NeuroN – Rechnerunterstütztes Neurologisches Nachschlagewerk. In: Pöpl, S. J., Lipinski, H.-G., Mansky, T. (Hrsg.): *Medizinische Informatik*. 38. Jahrestagung der GMD, Lübeck September 1993, MMV, München: 186–192.
- BÜRSNER, S., SPRECKELSEN, C. (1996): From Pure Information Handling to Knowledge Management in Medicine. In: Maurer, F. (Hrsg.): *Proceedings of the 2nd Knowledge Engineering Forum*. Sonderforschungsbericht 501, Universität Kaiserslautern, Fachbereich Informatik.
- BÜRSNER, S.; SCHMIDT, G.: Building Views on Conceptual Models for Structuring Domain Knowledge. In: *Proceedings of KAW'95: Ninth Knowledge Acquisition for Knowledge-Based Systems*

- Workshop, SRDG Publication, Dept. of Computer Science, Univ. of Calgary, Calgary, March 1995, 24/1–24/20.
- CIMINO, J. J., ELKIN, P. L., BARNETT, G. O. (1992): As We May Think: The Concept Space and Medical Hypertext, *Computers and Biomedical Research* **50**, 238–263.
- DOS SANTOS, C. S., (1995): Design and Implementation of Object-Oriented Views. In: REVELL, N., TJOA, A. M. (Hrsg.): *Database and expert systems applications: proceedings, 6th International Conference, DEXA '95*, London, United Kingdom, September 4–8, 1995. *Lecture notes in computer science* 978. Berlin: Springer.
- HILD, X., POULOVASSILIS, A. (1996): Implementing Hyperlog, a Graph-Based Database Language. *Journal of Visual Languages and Computing* **7**, 267–289.
- MARCHIONINI, G. (1995): *Information seeking in Electronic Environments*. Cambridge Series on Human-Computer Interaction 9. Cambridge University Press, Cambridge, 100 S.
- POULOVASSILIS, A., LEVENE, M. (1994): A Nested-Graph Model for the Representation and Manipulation of Complex Objects. *ACM Transactions on Information Systems*, **12** (1), 35–68.
- RECTOR, A. (1994): Compositional Models of Medical Concepts: Towards Re-usable Application-Independent Medical Terminologies. In: Barahona P, Christensen JP. *Knowledge and Decisions in Health Telematics*, IOS Press, 109–114.
- SPITZER, K., BÜRSNER, S., SPRECKELSEN, C. (1996): Wissensbasierte Methoden und Systeme in der Medizin. In: Seelos, H.-J. (Hrsg.): *Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie*, W. de Gruyter, Berlin, 299 S.
- SPRECKELSEN, C., BÜRSNER, S., SPITZER, K. (1996): Modellbasiertes, dreidimensionales Browsing medizinischer Wissensbanken. In: Bauer, M. P., Fimmmer, R., Blettner, M. (Hrsg.): *Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie GMDS '96*, MMV Medizin Verlag, München, 114 S.
- SPRECKELSEN, C., BÜRSNER, S. (1996): Hypermediagestützte Realisierung kognitiver Assistenz in der Medizin. In Neugebauer, E., Wiesener, S. (Hrsg.): *REPORT 7. Workshop „Hypermedia & KI“*, FORWISS-Report FR-1996-001, Bayerisches Forschungszentrum für Wissensbasierte Systeme (FORWISS), Erlangen, Mai 1996.
- TOOLE, J. F., PATEL, A. N. (1980): *Zerebrovaskuläre Störungen*. Springer, Berlin Heidelberg New York.
- VAN HEIJST, G., LANZOLA, G., SCHREIBER, A. T., STEFANELLI, M. (1994): Foundations for a methodology for medical KBS development. *Knowledge Akquisition* **6**, 395–434.
- WACHSMUTH, I. (1995): Expertensysteme, Planen und Problemlösen. In: GÖRZ, G. (Hrsg.): *Einführung in die künstliche Intelligenz*. Addison-Wesley, Reading, 712 S.

**Korrespondenzadresse und Institutsanschrift:**

C. Spreckelsen, Institut für Medizinische Informatik der RWTH Aachen, Pauwelsestraße 30, 52074 Aachen

## Interoperabilität zwischen medizinischen Anwendungssystemen

J. Ingenerf

### Zusammenfassung

*Die Arbeit berichtet über den MEDWIS-Arbeitskreis „Terminologie“, der mit dem Ziel eingerichtet wurde, die Einzelprojekte bzgl. terminologischer Problemstellungen im Rahmen ihrer Systementwicklungen zu unterstützen. Im Sinne einer Querschnittsfunktionalität lag dabei der Schwerpunkt auf projektübergreifenden Problemstellungen, wie die Gewährleistung von Austausch und Wiederverwendung von Daten und Wissen oder allgemeiner – die einer Interoperabilität zwischen medizinischen Anwendungssystemen. Der Artikel geht ausführlicher auf die Notwendigkeit einer rechner-interpretierbaren standardisierten Referenzterminologie ein und nennt Gründe, warum das für eine Problemlösung des Interoperabilitätsproblems noch nicht ausreicht. In einem interdisziplinären Forschungsschwerpunkt wie MEDWIS ergab sich als weitere Problemstellung die Erstellung eines textuellen MEDWIS-Glossars zur Unterstützung der Kommunikation zwischen den Projekt-Mitarbeitern. Hierfür wurde im Arbeitskreis eine Problemlösung bereitgestellt.*

### Schlüsselwörter

*Medizinische Terminologie, Wissensbasierte Systeme*

### Summary

*This article reports about the MEDWIS working group „terminology“ that has been established to support the single projects in terminological questions with respect to the development of knowledge based systems. The main focus was on project overlapping issues, i.e. to enable sharing and reuse of data and knowledge bases. A suitable linkage to a computer-processable standardized reference terminology is one essential prerequisite for such issues. However, there are other important issues with respect to the interoperability problem as outlined in this article in more detail. Furthermore, in an interdisciplinary research project like MEDWIS the provision of a textual MEDWIS-glossary is important to support human communication.*

### Key words

*medical terminology, knowledge based systems*

### Terminologische Arbeit in MEDWIS

Der MEDWIS-Arbeitskreis „Terminologie“, der sich aus einem Leiter sowie aus Vertretern der ca. 20 Einzelprojekte zusammensetzte, traf sich zweimal im Jahr zu Arbeitstreffen. Er diente als Diskussionsforum, in dem Erfahrungen ausgetauscht, Informationen bzw. Informationsmaterial bereitgestellt, Methoden und Werkzeuge vorgestellt und Maßnahmen identifiziert wurden, durch die Projekte gezielt unterstützt wurden. Im Laufe der Arbeitskreistätigkeit (seit 1993) wurden zwei unterschiedliche Problemstellungen bearbeitet:

1. Zum einen erfordert die Entwicklung wissensbasierter Systeme die Berücksichtigung einer durch Rechner interpretierbaren, standardisierten Referenzterminologie für die in der Wissensbank und falls vorhanden auch in der Patientendatenbank verwendeten Begriffe, Attribute, Relationen und Werte.
2. Zum anderen besteht in einem interdisziplinären und verteilten Forschungsschwerpunkt wie MEDWIS ein Bedarf an einer durch Mediziner und Informatiker interpretierbaren Referenzterminologie im Sinne eines Glossars der wichtigsten Begriffe zur Unterstützung von Kommunikation und Kooperation.

Im Sinne der ersten Problemstellung existierten bereits spezifische Lösungsansätze innerhalb der Projekte: Data Dictionaries (WAIN, ESAB), Frame Systeme (DIADOQ), Merkmalsverzeichnisse (DAWIN) und andere (NEURON). Die Heterogenität hinsichtlich der verwendeten Hard-/Software sowie hinsichtlich der Struktur und der Inhalte sowie die Schwierigkeit, die „terminologischen Komponenten“ von ihrer Verwendung in den jeweiligen Systemen zu isolieren, verkomplizierte die Diskussion oder gar Standardisierung der Ansätze (siehe die folgenden Kapitel). Parallel bzw. überschneidend zu diesen Ansätzen erarbeiteten mehrere Projekte außerdem Glossare im Sinne der zweiten Problemstellung. Auch hier gab es heterogene Beiträge. Die Harmonisierung dieser Definitionsarbeit ist jedoch im Vergleich zur ersten Problemstellung einfacher zu realisieren und aus den Projekten wurde ein expliziter Bedarf dafür artikuliert. Deshalb wurde ein geeignetes Werkzeug für ein verteiltes, kooperatives Arbeiten an einem gemeinsamen, projektübergreifenden und abgestimmten MEDWIS-Glossar entwickelt. In Kooperation mit dem Lehrstuhl V der RWTH Aachen entstand das Internet-basierte KONTAKT-System. Das Akronym steht für „Konzeptuelle und technische Infrastruktur für Belange des MEDWIS AK Terminologie“. Zur Erfassung von Glossarbeiträgen sowie zur Integration bereits existierender Glossare wurden Empfehlungen für die Datenstruktur sowie für die Inhalte ausgesprochen [5]. Das KONTAKT-System wird detailliert in BUOL et al. [14] beschrieben. Ein Glossareintrag enthält mindestens Angaben zu Benennungen und Definitionen eines Begriffes, z.B. „Cholesterin“ (deutsch) und „Cholesterol“ (englisch). Für die erste Problemstellung ergeben sich zusätzliche Anforderungen:

- a. Um die repräsentierte Terminologie auch rechnergestützt nutzen zu können (z.B. für Retrievalzwecke), ist eine Relationierung der Begriffe erforderlich (z.B. „Cholesterol isa Lipid“).
- b. Will man Daten und Wissen austauschen, so ist eine Verwendung von Standard-Vokabularen unerlässlich, z. B. „Cholesterol [D10.516.851.208]“ isa „Sterols [D10.516.851]“ isa „Lipids [D10.516]“ isa „Lipids and Antilipemic Agents (Non MeSH) [D10]“ isa „Chemicals and Drugs (MeSH Category) [D]“ aus dem MeSH-Thesaurus als Bestandteil des Unified Medical Language Systems (UMLS) [9].
- c. Im Zusammenhang mit dokumentierten Patientendaten reicht es i.a. nicht aus, nur einzelne relevante Begriffe bzw. Terme zu standardisieren. Einerseits werden diese verwendet, um komplexe klinische Sachverhalte auszudrücken. Andererseits muß der Anwendungskontext zur präzisen Interpretation berücksichtigt werden. Hierzu gehören u. U. implizit festgelegte Wertebereiche und Einheiten, z. B. „pathologischer

Cholesterinwert“. Ein Kontext wie „gemäß der NIDDM-Guideline [3]“ sagt z. B. aus, daß es sich um einen Wert größer als 250 mg/dl (bezogen auf nicht-Insulin-abhängige Diabetiker) handeln muß.

**Interoperabilität zwischen medizinischen Anwendungssystemen**

Bereits LINNARSSON und WIGERTZ [8] artikulierten vor allem systeminterne Ziele für die Verwendung standardisierter Referenzterminologien oder kontrollierter Vokabularien, wie z. B. die „Sicherstellung einer referentiellen Integrität zwischen Datenbank und Wissensbank“ und die „Verbesserung der Wartbarkeit durch ein effektives Retrieval von Wissensobjekten und Patientendaten“. Die Verfolgung dieser Ziele steht im engen Zusammenhang mit der Verfolgung der systemübergreifenden Ziele – nämlich der Gewährleistung von Austausch und Wiederverwendung von Daten und Wissen. Allerdings zwingt eine systeminterne Realisierung einer terminologischen Standardisierung zwischen Wissensbank und Patientendatenbank nicht in dem Maße zur Berücksichtigung von Standards. Die Herausforderung besteht in der Schaffung von Interoperabilität zwischen getrennt entwickelten Systemen, die sich bzgl. Hard-/Software, Datenbankschemata bzw. Datenstrukturen, Terminologie und zahlreichen anderen Aspekten unterscheiden. Gemäß Abbildung 1 unterscheiden wir verschiedene Varianten von Interoperabilität: Eine Realisierung beider Kopplungsarten erfordert eine Berücksichtigung von Lösungsvorschlägen bzw. Standards auf verschiedensten Ebenen (z. B. verteilte Hard-/Software-Architekturen, verteilte Daten- und Wissensbanken bis hin zu Dokumentenstandards (z. B. SGML) und Terminologie-Standards. Die untere Hälfte der Abb.1, die den Austausch und die Wiederverwendung von Wissen skizziert, wird in diesem Artikel aus Platzgründen nicht näher thematisiert [10]. Im weiteren konzentrieren wir uns auf das Problem der Integration von patientendatengetriebenen wissensbasierten Systemen in Krankenhausinformationssystemen. Dessen Lösung gilt als ein entscheidendes Kriterium für die Etablierung wissensbasierter Systeme. Dazu ist eine funktionierende Datenintegration unerlässlich. Von den zwei Varianten in der oberen Hälfte von Abb.1 ist die lose

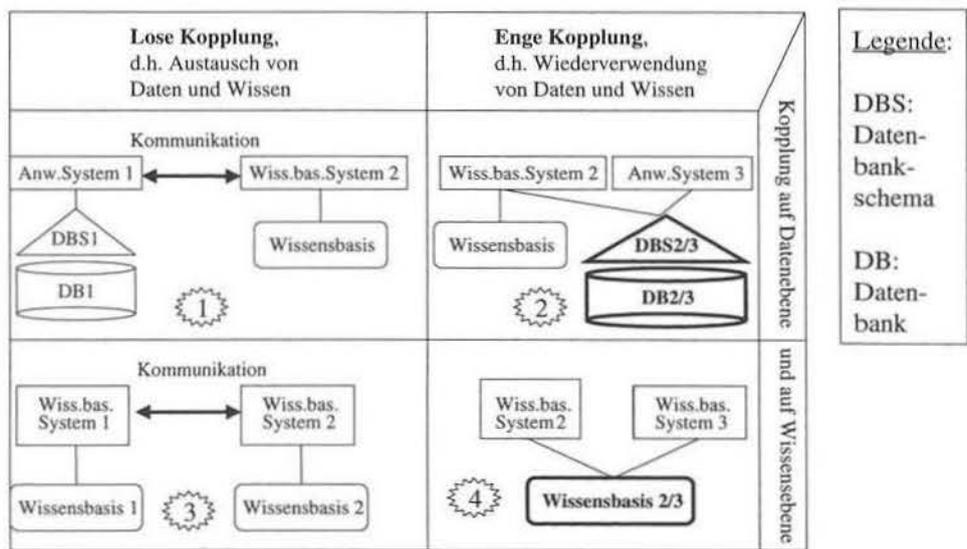


Abbildung 1: Lose und enge Kopplung von Systemen auf Daten- und Wissenssebene

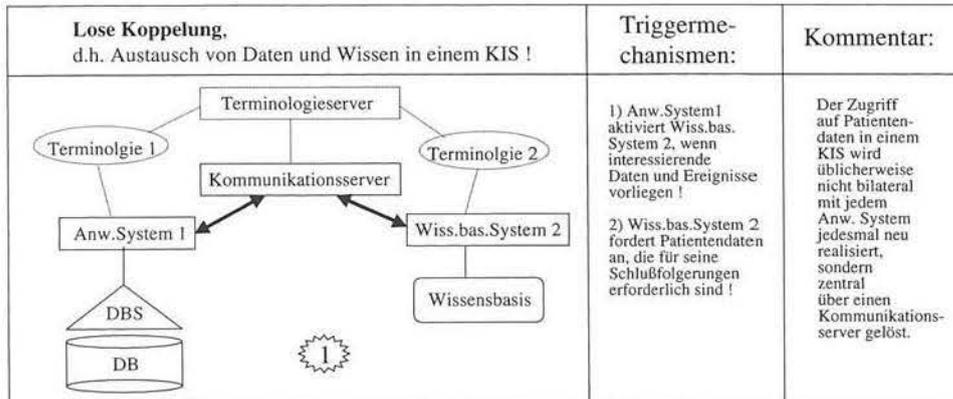


Abbildung 2: Integration von wissensbasierten Systemen in ein KIS

Kopplung (1) die realistische Variante, wobei sich für den Datenaustausch die Verwendung von Kommunikationsservern im Kontext von Krankenhausinformationssystemen durchgesetzt hat (siehe Abb.2). Dieser bietet den einzelnen Anwendungssystemen Kommunikationsschnittstellen an, um darüber die Kommunikation der Systeme untereinander zu ermöglichen (d.h. als zentrale „Datendrehscheibe“).

Zum Datenaustausch werden üblicherweise medizinische Kommunikationsprotokolle verwendet, die bereits terminologische Standards berücksichtigten (z.B. HL7 und DICOM „delegieren“ die terminologische Standardisierung an klinische Vokabularien wie LOINC und SNOMED [1]).

**Beispiel für die Integration eines wissensbasierten Systems in ein KIS**

Das folgende Beispiel soll das „Zusammenspiel“ zwischen einem wissensbasierten System und einem medizinischen Anwendungssystem verdeutlichen. Die Wissensbank ist orientiert an dem Beispiel aus der Guideline für Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus ([3], S. 8). Für die Patientendaten werden die Varianten Freitext, strukturierte Repräsentation und formale Repräsentation vorgestellt und diskutiert.

Die Schwierigkeit oder Herausforderung bei Verwendung von Klartexten ist hinlänglich bekannt, z.B. müßte im vereinfachten Beispiel aus der Flexion des Wortes „Patientin“ das Geschlecht bestimmt werden. Gegenüber Klartexten verspricht die strukturierte Re-

Beispiel: (nicht formal repräsentierte) Wissensbank

Target values for total cholesterol [HDL-cholesterol]: mg/dl < 200 [> 40] „good“ < 250 [ 35] „borderline“ > 250 [< 35] „poor“ mmol/l < 5.2 [> 1.1] „good“ < 6.5 [ 0.9] „borderline“ > 6.5 [< 0.9] „poor“		
IF Total cholesterol = poor THEN „Warnung“	IF Sex = female THEN target values for HDL-cholesterol are 10 mg/dl (0.3 mmol/l) higher.	IF Sex = female and Menopause = present and HDL-cholesterol 60 mg/dl (1.7 mmol/l) and LDL-cholesterol / HDL-cholesterol ratio < 5.0 THEN target values for total cholesterol should be relaxed.

## Beispiel: Patientendaten

Freitext	Strukturierte Repräsentation	Formale Repräsentation ([12])
Die Patientin xy befindet sich in der Menopause. ... Es wurde eine Hypercholesterinämie festgestellt.	Name: xy Geschlecht: weiblich Zeitpunkt der letzten Blutung: 1990 ... Gesamt-Cholesterin: 180 HDL-Cholesterin: 62 LDL-Cholesterin: 300	Patient_xy which < hasSex female hasLifeStatus Menopause .. shows (presense which < isStateOf (TotalCholesterol which < hasConcentrationValue 180 hasConcentrationUnit mg/dl >) etc. )>

präsentation eine höhere Qualität. Trotzdem muß auf Ebene der Attributnamen und Werte das Synonymproblem gelöst werden (z.B. „Geschlecht / Sex“, „weiblich / female“, „Cholesterin / cholesterol“). Die rechte Regel der Wissensbank im Beispiel fragt nach „Menopause“. In der strukturierten Patientendatenrepräsentation wurde der „Zeitpunkt der letzten Blutung“ erfaßt. Ein korrektes Abbilden beider Repräsentationen aufeinander ist nicht trivial. Weiterhin ergeben sich Notwendigkeiten, Einheiten umzurechnen oder quantitative in qualitative Werte umzuwandeln. Bei einer weiteren Regel der NIDDM-Guideline („Stricter targets may be necessary in younger patients with early nephropathy“) zeigt sich schließlich das grundsätzliche Problem von unvollständiger Dokumentation [7].

Um die genannten Probleme zu bearbeiten, ist es also mit Blick auf Abbildung 2 erforderlich, sowohl für das beteiligte medizinische Anwendungssystem als auch für das wissensbasierte System jeweils separat eine terminologische Komponente bzw. ein kontrolliertes Vokabular auszuweisen und dieses möglichst auf eine standardisierte Referenzterminologie (z.B. UMLS) abzubilden. Ein entsprechender Terminologieserver stellt das resultierende terminologische Wissen zentral bereit [4]. Darüber hinaus stellt sich aber insbesondere bei der strukturierten Repräsentation die Frage, in welchen Datenstrukturen und -formaten die Patientendaten repräsentiert sind und wie diese anzufragen sind. JOHANSSON et al. [6] beschreiben sehr anschaulich, was erforderlich ist, eine in der Arden-Syntax standardisiert repräsentierte Wissensbasis in ein Krankenhausinformationssystem zu integrieren. Alle benötigten Datenbankzugriffe müssen vom entsprechenden Datenbankadministrator gemäß des zugrundeliegenden Datenbankschemas auf korrespondierende SQL-Statements oder andere Datenzugriffsmethoden abgebildet werden. Das heißt, alle potentiell interessierenden Zugriffe müssen sowohl bzgl. der zugrundeliegenden Datenstruktur als auch der verwendeten Terminologie im vorhinein „vorbereitet“ sein. Eine solche Abbildung ist im Einzelfall sehr komplex und nur kontextabhängig zu realisieren. Gemäß Abb. 2 würde eine solche Abbildungstabelle dann vom Kommunikationsserver verwaltet und benutzt werden. Bei Verwendung einer Referenzterminologie kann man vermeiden, die terminologische Abbildung jedesmal bilateral zu bearbeiten. Entsprechend würde man mit einem Standard für Patientendatenbankschemata bzw. einer standardisierten Krankenakte ein jeweils bilaterales Abbilden zwischen zwei Systemen vermeiden können, indem jedes System eine Abbildung in diesen Standard bereitstellt.

Dieses Vorgehen hat einen entscheidenden Nachteil, der inhärent mit der strukturierten Repräsentation zu tun hat: nämlich eine zu geringe Flexibilität. Zum einen ist der Mediziner unter Umständen in Einzelfällen interessiert, seine Beobachtungen detaillierter zu repräsentieren, als dieses ein strukturiertes Dateneingabeprogramm erlaubt. Zum anderen erfordert eine Änderung des Datenbankschemas und des damit gekoppelten strukturierten Dateneingabeprogramms gleichzeitig eine Änderung der genannten Wissensbank-

Patientendatenbank-Abbildung. Im europäischen GALEN-Projekt wird ein flexiblerer Ansatz verfolgt [13]. Es werden nicht nur die medizinischen Basiskonzepte standardisiert, sondern basierend auf einem kompositionellen Ansatz für „beliebige“ medizinische Sachverhalte standardisierte Repräsentationen zur Laufzeit generiert (siehe rechte Spalte im Beispiel). Damit läßt sich eine Integration einer Wissensbasis in ein KIS realisieren, deren Anfragen nicht im vorhinein prädefiniert werden müssen, sondern zur Laufzeit errechnet werden. Fragen verwendeter Datenbankstrukturen „verwandeln“ sich in Fragen einer geeigneten kompositionellen und kohärenten Konzeptrepräsentation. Die Trennung von Datenstrukturen und Terminologie löst sich weitestgehend auf. Erst dieses Vorgehen erlaubt die Realisierung ambitionierter Dienste wie eine multilinguale Reportgenerierung oder die Unterstützung von Entscheidungsunterstützung. Sowohl die Patientendaten als auch die linke Seite der Regeln z.B. einer Guideline werden als komplexe Konzepte formal repräsentiert. Das Zutreffen einer Regel wird dann formal berechnet [2]. Nachteil dieses Ansatzes ist die inhärente Komplexität sowie die Tatsache, daß keine Standard-Datenbankwerkzeuge benutzt werden können. VAN GINNEKEN [15] vergleicht beide Ansätze.

Zusammenfassend läßt sich das eingangs gestellte Problem der Interoperabilität zwischen medizinischen Anwendungssystemen bzw. des Austauschs und Wiederverwendens von Daten und Wissen auf drei grundsätzlich verschiedene Art und Weisen realisieren:

- 1) Die Anwendungssysteme verwenden ein einheitliches Datenbankschema und eine einheitliche Terminologie bzw. Sprache. Dieses gilt insbesondere für solche Systeme, die gemäß der oben genannten systeminternen Ziele ein kontrolliertes Vokabular zur Gewährleistung der referentiellen Integrität zumindest zwischen der „eigenen“ Patientendatenbank und Wissensbank zugrunde legen (*keine Abbildung*).
- 2) Vorkommende Anfragen und Patientendaten-Repräsentationen werden im vorhinein auf das Zielsystem bzgl. der verwendeten Datenstrukturen sowie der verwendeten Terminologie abgebildet (*prädefinierte statische Abbildung*). Dieses ist die üblicherweise realisierte Variante.
- 3) Mögliche Anfragen und mögliche Patientendaten-Repräsentationen werden zur Laufzeit aufeinander abgebildet (*dynamische Abbildung zur Laufzeit*).

## Diskussion

Es stellt sich nach den grundsätzlichen Ausführungen zum Interoperabilitätsproblem, welches zu Anfang dieses Artikels als eine wesentliche Problemstellung des MEDWIS-Arbeitskreises „Terminologie“ genannt wurde, die Frage, was von den Erkenntnissen in Bezug auf die MEDWIS-Projekte umgesetzt wurde. Projekte wie DAWIN, DIADOQ, ESAB und WAIN hatten bereits unabhängig vom Arbeitskreis jeweils recht heterogene Entwürfe und Realisationen einer terminologischen Komponente initiiert [11]. Die Entwürfe waren weitestgehend systemintern motiviert, d. h. entsprechend der ersten Kategorie am Ende des letzten Kapitels. Zumindest im WAIN-Projekt wurde mit der Verwendung der ARDEN-Syntax eine Austauschbarkeit und Wiederverwendung der entwickelten Wissensbasis für Arzneitherapie gewährleistet. Es gibt zwei Gruppen von Gründen für nicht realisierte Integrationen von Wissensbasen in fremde Patientendokumentationssysteme oder von Kopplungen zweier wissensbasierter Systeme innerhalb von MEDWIS:

### *Inhaltliche Gründe:*

- Es existiert kein allseits etablierter und akzeptierter Standard für Terminologie.
- Es existiert noch kein Standard für Patientendatenbankschemata bzw. für elektronische Krankenakten.

- Eine den Anwendungskontext berücksichtigende semantisch valide Abbildung zwischen zwei heterogenen Repräsentationen von Daten und Wissen ist eine äußerst komplexe Aufgabe.

#### *Formale Gründe:*

- Die Projekte hatten verschiedene Laufzeiten. Es existierten bereits Ansätze unabhängig vom Arbeitskreis.
- Die in dieser Arbeit beschriebenen Erkenntnisse ergaben sich erst im Laufe der Arbeitskreis-Tätigkeit.
- Im nachhinein betrachtet wurde ein zu starker Akzent auf die Erstellung des MEDWIS-Glossars gesetzt.
- Die Bearbeitung der genannten projektübergreifenden Problemstellung durch die Projekte stellt einen hohen Aufwand dar. Hierzu wurden rein antragstechnisch durch die Projekte keine Ressourcen allokiert. Die Motivation, an projektübergreifenden Problemstellungen zu arbeiten, war unzureichend, vor allem mit Blick auf die ohnehin knappen Ressourcen und dem Erfolgsdruck jedes einzelnen Projektes für sich betrachtet.

Als Fazit der Arbeitskreistätigkeit seien folgende drei allgemeine Empfehlungen genannt:

- Die Sicherstellung einer terminologischen Interoperabilität verlangt eine eindeutige Verwendung von Begriffen und Bezeichnungen in Wissens- und Datenbank. Diese Verwendung wird in einer separaten Komponente (Terminologieserver, Data Dictionary, Vokabular etc.) verwaltet und standardisiert.
- Die Sicherstellung einer datenstrukturellen Interoperabilität verlangt die Trennung des Datenzugriffs aus einem wissensbasierten System von der tatsächlichen Realisierung des Datenbanksystems. Eine solche abstrakte Zugriffsbeschreibung kann jedesmal neu auf die jeweilige Zugriffsmethode abgebildet werden.

Im Rahmen der reduzierten Weiterförderung ausgewählter Projekte durch das BMBF wurden u. a. der Arbeitskreis „Terminologie“ berücksichtigt. Mit der Förderung wird aktuell ein UMLS-basierter Terminologieserver entwickelt. Im Sinne der ersten Empfehlung stellt der Server eine Kodierungskomponente bereit, mit der existierende Terminologien auf UMLS abgebildet werden können. Eine Vermittlungskomponente erlaubt, zwischen Terminologien zu „dolmetschen“ und auf online verfügbare Wissensbasen zuzugreifen.

#### **Danksagung**

Dem BMBF wird für die Unterstützung im Rahmen des MEDWIS-Programmes (hier: des Arbeitskreises „Terminologie“) gedankt. Der Autor dankt den im Arbeitskreis „Terminologie“ engagierten Mitarbeitern aus den MEDWIS Projekten für die konstruktiven Diskussionen.

#### **Literaturverzeichnis**

- [1] BIDGOOD, W.D., 1997: The SNOMED DICOM Microglossary: Controlled Terminology Resource For The Data Interchange in Biomedical Imaging. Preprints of the IMIA-WG6 Conference in Florida/USA, January 1997, 197–208 (Erscheint in: Meth. Inform. Med., Special Issue on Natural Language and Medical Concept Representation, Chute, Chr., McCray, A. (Eds.)).
- [2] BIRKMANN, C., DIEDRICH, T., INGENERF, J., ROGERS, J., MOSER, W., ENGELBRECHT, R., 1997: A Formal Model of Diabetological Terminology and Its Application for Data Entry. In: PAP-

- PAS, C., MAGLAVERAS, N., SCHERRER, J.-R. (Hrsg.): Medical Informatics in Europe (MIE) '97, IOS Press, Amsterdam, 426-430.
- [3] European NIDDM Policy Group, 1993: Leitfaden zur Behandlung des nicht-Insulin-abhängigen Diabetes Mellitus (NIDDM, Typ II), Mainz, Kirchheim.
- [4] INGENERF, J., 1997: Notwendigkeit und Funktionalität eines Terminologieservers in der Medizin. In: Künstliche Intelligenz. **3/97**, 6–14.
- [5] INGENERF, J., 1997: Terminologische Standardisierung in wissenschaftlichen Systemen. In: MUCHE, R., BÜCHELE, G., HARDER, D., GAUS, W. (Hrsg.): 42. Jahrestagung der GMDS in Ulm, MMV Medizin, München, 300–305.
- [6] JOHANSSON, B., SHAHSAVAR, N., AHLFELDT, H., WIGERTZ, O., 1996: Database and knowledge base integration – a data mapping method for Arden Syntax knowledge modules. *Methods Inf Med* **35** (4–5), 302–308.
- [7] LEINER, F., HAUX, R., 1996: Systematic Planning of Clinical Documentation. *Meth. Inform. Med.* **35**, 25–34.
- [8] LINNARSSON, R., WIGERTZ, O.B., 1989: The Data Dictionary - A Controlled Vocabulary for Integrating Clinical Databases and Medical Knowledge Bases. *Meth. Inform. Med.* **28** (2), 78–85.
- [9] MCCRAY, A.T., NELSON, S.J., 1995: The representation of meaning in the UMLS. *Methods Inf Med* **34** (1–2), 193–201.
- [10] MUSEN, M.A., 1992: Dimensions of Knowledge Sharing and Reuse. *Comput. Biomed. Research* **25**, 435–467.
- [11] Projekte des MEDWIS-Forschungsschwerpunktes, 1995: Themenheft „Wissenschaftliche Systeme in der Medizin“. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* **26** (3),
- [12] RECTOR, A.L., GLOWINSKI, A.J., NOWLAN, W.A., ROSSI-MORI, A., 1995: Medical-concept models and medical records: an approach based on GALEN and PEN&PAD. *J Am Med Inform Assoc* **2** (1), 19–35.
- [13] RECTOR, A.L., SOLOMON, W.D., NOWLAN, W.A., RUSH, T.W., ZANSTRA, P.E., CLAASSEN, W.M., 1995: A Terminology Server for medical language and medical information systems. *Meth. Inform. Med.* **34** (1–2), 147–57.
- [14] V. BUOL, B., INGENERF, J., JEUSFELD, M., 1996: Kooperatives Erarbeiten medizinischer Terminologie. In: Trampisch, H.J., Lange, S. (Hrsg.): 40. Jahrestagung der GMDS in Bochum, Sept. 1995, MMV Medizin, München, 408–412.
- [15] VAN GINNEKEN, A.M., 1996: Structured data entry in ORCA: the strengths of two models combined. In: Cimino, J.J. (Hrsg.): 1996 AMIA Annual Fall Symposium (Formerly SCAMC) in Washington, CD, October 1996, Hanley & Belfus, Inc. (JAMIA Symposium Supplement), Philadelphia, 797–801.

Anschrift des Verfassers: Dr. rer. nat. J. INGENERF, GSF Medis Institut für Medizinische Informatik und Systemforschung, Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg

Neue Anschrift des Verfassers ab 1. Februar 1998: Dr. rer. nat. J. INGENERF, Institut für Medizinische Informatik, Medizinische Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Telefon: 0451/500-6625, Fax: 0451/500-6610, Email: ingenerf@medinf.mu-luebeck.de

## Arbeitskreis Evaluation im MEDWIS-Programm

C. Ohmann, O. Boy, H. P. Eich

### Zusammenfassung

*Die Evaluierung von wissensbasierten Systemen ist mit einer Vielzahl von Problemen behaftet. Im Rahmen des MEDWIS-Programmes wurde ein Arbeitsgruppe ins Leben gerufen, die sich die Verbesserung der Qualität der Evaluierung in den MEDWIS-Projekten und die Erarbeitung und Verbreitung von Standards für die Evaluierung von wissensbasierten Systemen zum Ziel gesetzt hat. Durch die Arbeitsgruppe wurde ein Leitfaden verfaßt, der als Hypertextversion unter WWW und Internet aufgerufen werden kann. Bezüglich der Benutzerzufriedenheit wurde ein allgemeines Modell aufgestellt und Fragebögen zu diesem Komplex zusammengetragen. Darüber hinaus wurde ein Prototyp eines Informationssystems entwickelt, mit dem Literaturstellen, Beispiele und Terminologiebegriffe zur Evaluierung abgerufen werden können. Ein weiterer wesentlicher Arbeitsbereich dieses Arbeitskreises ist die Beratung der MEDWIS-Projekte. Die bisherige Arbeit des Arbeitskreises war überaus erfolgreich und wird fortgesetzt.*

### Schlüsselwörter

*Evaluierung – Anwenderzufriedenheit – wissensbasierte Systeme – klinischer Nutzen – Fragebogen – Standards*

### Summary

*There are various problems in the evaluation of knowledge-based systems. Within the MEDWIS program a working group "evaluation" was founded having as main objective the improvement of the quality of evaluation in the MEDWIS-projects and the development and distribution of standards for the evaluation of knowledge-based systems. A manual for the evaluation of knowledge-based systems was developed and is available via WWW and internet. For evaluation of user-satisfaction a model has been set up and questionnaires have been collected. A prototype of an information system has been programmed covering references, examples and terminology of evaluation. One major task of the working group is the advise of MEDWIS-projects. The work of the working group "evaluation" was very successful so far and will be continued.*

### Key words

*Evaluation – user satisfaction – knowledge-based systems – clinical benefit – questionnaire – standards*

## 1. Einleitung

Die Evaluierung von wissensbasierten Systemen ist mit einer Vielzahl von Problemen behaftet. Evaluierungsstudien sind meist langwierig und kostenintensiv, die Durchführung ist schwierig und die methodische Qualität ist meist unzureichend (JOHNSTON, et al., 1994). Standards für die Evaluierung wurden erst in den letzten Jahren erarbeitet und sind sowohl bei Entwicklern als auch bei Anwendern von wissensbasierten Systemen weitgehend unbekannt (O'MOORE, et al., 1990; NYKÄNEN et al., 1991). Hinzu kommt, daß die Forschung auf dem Gebiet der Evaluierung wissensbasierter Systeme weit verstreut ist und Berührungspunkte zu Fächern wie Biometrie, Ökonomie, Psychologie, Soziologie, Theoretische Medizin, Klinische Medizin, Informatik, Technologiebewertung und Qualitätssicherung aufweist (OHMANN, et al., 1995).

Der Arbeitskreis Evaluation wurde im April 1993 ins Leben gerufen und wird seither von Herrn Prof. Dr. C. Ohmann (Funktionsbereich Theoretische Chirurgie, Klinik für Allgemein- und Unfallchirurgie, Universität Düsseldorf) geleitet. Bis 1996 fanden insgesamt 8 Sitzungen dieses Arbeitskreises im Medis-Institut in München statt. Als Ziele wurden folgende Aufgaben definiert: Verbesserungen der Qualität der Evaluierung in den MEDWIS-Projekten und Erarbeitung und Verbreitung von Standards für die Evaluierung von wissensbasierten Systemen. Zu den wesentlichen Aufgaben zählen die Erstellung eines Leitfadens zur Evaluierung wissensbasierter Systeme (OHMANN, et al. 1995), die Entwicklung eines Informationssystems für WWW und Internet und die Durchführung von Beratungsgesprächen mit MEDWIS-Projekten. Die wesentlichen Ergebnisse des Arbeitskreises sollen im folgenden dargestellt werden.

## 2. Leitfaden

Der Leitfaden wurde in Abstimmung mit dem Arbeitskreis „Evaluation“ entwickelt und liegt zur Zeit in der dritten Version vor (26. 1. 1996). Eine umfassende Revision und Erweiterung dieses Leitfadens ist in Vorbereitung. Grundlage dieses Leitfadens bildeten neben den Diskussionen im Arbeitskreis „Evaluation“ vor allen Dingen die in mehreren EU-Projekten entwickelten Standards sowie ein Symposium mit internationaler Beteiligung, welches am 11. 3. 1994 in Düsseldorf abgehalten wurde (OHMANN, et al., 1994). Von dem Leitfaden wurde ebenfalls eine Hypertextversion für WWW und Internet erstellt, die u. a. über einen Index mit 200 Stichworten verfügt. Die Hypertextversion ist unter folgender Adresse abrufbar:

<http://www.uni-duesseldorf.de/www/MedFak/TheoChir/Evaluation>

Der Leitfaden wurde nach Verabschiedung in der Arbeitsgruppe „Evaluation“ auf der 40. Jahrestagung der GMDS präsentiert und in den Proceedings des Kongresses publiziert (OHMANN, et al., 1995). Gemäß den Empfehlungen des Leitfadens ist die Evaluierung ein iterativer Prozeß und sollte sich an der in Tabelle 1 dargestellten Phaseneinteilung orientieren. Das methodische Vorgehen bei der Evaluierung ist als einzuhaltende Vorgabe im Rahmen der Projektplanung in einem Studienprotokoll festzulegen. Die Verifizierung dient dazu, Fehler in der Software zu eliminieren und bestätigt, daß das

Tabelle 1: Phaseneinteilung für die Evaluierung wissensbasierte Systeme

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verifizierung der Software</li> <li>• Validierung der Wissensbasis</li> <li>• Evaluierung der Funktionalität und Benutzerfreundlichkeit</li> <li>• Evaluierung des klinischen Nutzens</li> </ul> |
|---|

Produkt entsprechend den Spezifikationen entwickelt wurde. Wesentliche Punkte im Zusammenhang mit der Verifikation sind das Softwareengineering und die Verifizierung auf interne Konsistenz. Mit der Validierung wird die Richtigkeit und Zuverlässigkeit des in der Wissensbasis enthaltenen Wissens überprüft. In dem Leitfaden werden für die Validierung die folgenden Grundsätze formuliert: programmunabhängige Wissenstestung, schrittweises Vorgehen, Festlegung eines Bewertungsmaßstabes, adäquate Festlegung des Ortes der Validierung, Definition der Testfälle, korrekte Durchführung der Validierung und korrekte Auswertung. Eine umfassende Evaluierung der Funktionalität und Benutzerfreundlichkeit ist eine unbedingte Voraussetzung für die erfolgreiche Anwendung wissenschaftlicher Systeme in der klinischen Routine. Benutzerfreundlichkeit, Effizienz und Zuverlässigkeit sind Merkmale, deren Bewertung primär Sache der zukünftigen Nutzer ist, während Testbarkeit, Wartbarkeit, Sicherheit und Datenschutz, Flexibilität und Portabilität die Einbeziehung von Softwareexperten bei der Testung erforderlich macht. Die verschiedenen Aspekte der Funktionalität und Benutzerfreundlichkeit können in unterschiedlichen Studiendesigns evaluiert werden. Empfohlen werden Beobachtungsstudien während der Nutzung, Logbuchstudien, bei denen Programmaktionen automatisch erfaßt werden, Reaktionsstudien, bei denen Nutzerkommentare durch zusätzliche Eingabemöglichkeiten im Programm erfaßt werden und schließlich Nutzerumfragen mit Hilfe von Interviews oder Fragebögen. Bei der Evaluierung des klinischen Nutzens werden Auswirkungen des Einsatzes von wissenschaftlichen Systemen auf die Anwender, die Organisation, die Gesundheitsversorgung und die Qualität der Patientenversorgung untersucht (WYATT, et al., 1990). Entsprechend den Grundsätzen der Qualitätssicherung werden zwischen Effekten auf die Struktur, den Prozeß und die Ergebnisse der Krankenversorgung unterschieden. Der klinische Nutzen oder Schaden kann nur eingeschätzt werden, wenn Feldstudien im tatsächlichen klinischen Anwendungsbereich durchgeführt werden. Stör- und Einflußgrößen, die bei der Beurteilung des klinischen Nutzens von wissenschaftlichen Systemen in klinischen Studien auftreten können, sind Voreingenommenheit, Enthusiasmus, Zirkularität, statistische Fehler, Hawthorne-Effekt, Checklist-Effekt, Carry-over-Effekt, sekuläre Trends und Feedback/Audit. Wissenschaftlicher Standard für den Nachweis von Effekten von wissenschaftlichen Systemen ist die randomisierte kontrollierte klinische Studie. Diese wirft gerade bei wissenschaftlichen Systemen besondere Probleme auf, so daß häufig andere Studientypen zum Einsatz kommen, wie z. B. prospektive Studie mit gleichzeitiger nicht randomisierter Kontrolle, prospektive Studie mit historischer Kontrolle oder auch Studien ohne Kontrollgruppen.

### 3. Modelle und Fragebögen zur Evaluierung der Anwenderzufriedenheit

In einem Forschungsprojekt an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und im Rahmen einer Doktorarbeit (O. BOY) wurde über die Ausführungen in dem Leitfaden hinaus das Thema der Anwenderzufriedenheit umfassend bearbeitet. Grundlage des Projektes bildete die Beobachtung, daß zwar im deutschsprachigen Raum nur wenige standardisierte und validierte psychometrische Verfahren existieren, jedoch die englischsprachige Forschung in den letzten zwei Jahrzehnten eine Vielzahl von Konstrukten, Modellen und Meßinstrumenten zur Mensch/Computerbeziehung hervorgebracht hat. In der Untersuchung wurden die Ergebnisse dieser Forschung zusammengestellt und daraus ein allgemeines Modell zur Erfassung der Anwenderzufriedenheit abgeleitet (OHMANN, et al., 1997a). Ein erhebliches Problem ist die nicht eindeutige Terminologie mit erheblicher Überlappung zwischen den verschiedenen Aspekten der Anwenderzufriedenheit. Dies kommt zum Ausdruck in häufig gebrauchten Begriffen, wie z. B.: attitude toward computers, computer anxiety, computer self-efficacy, end-user computing satisfaction, usability, user satisfaction, usefulness, ease of use, etc. Die Analyse der Forschungsergeb-

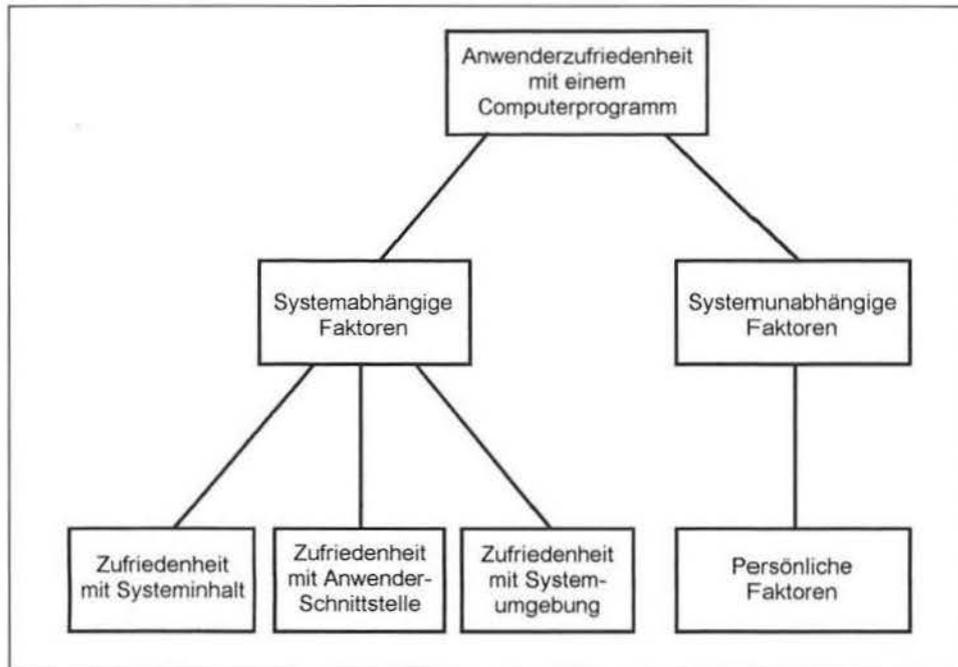


Abbildung 1: Modell der Anwenderzufriedenheit mit einem Computersystem (OHMANN ET AL., 1997b)

nisse und der verschiedenen Konstrukte erlaubte die Aufstellung eines allgemeinen Modells zur Evaluierung der Anwenderzufriedenheit mit Gesundheitssystemen (siehe Abbildung 1).

Ein wesentlicher Teil des Projektes ist die Zusammenstellung verschiedener Fragebögen zur Erfassung der Zufriedenheit des Anwenders mit Bezug zu dem oben genannten Modell. An dieser Stelle soll beispielhaft auf einige Fragebögen eingegangen werden. Der Fragebogen von BAILEY et al. (1983) mißt anhand von 39 Fragen die sogenannte „Computer-User-Satisfaction“. Damit wird die Qualität des Informationsproduktes, die Einstellung gegenüber dem Computerpersonal und dem Service, das Wissen um die Involvierung in das Projekt und der Informationsstand der Anwender erfaßt. Das Instrument erwies sich in der Praxis als zu unhandlich und wurde von IVES u. a. (1983) wesentlich vereinfacht und zu einem 13-Punkte-Fragebogen zur Messung der „User-Information-Satisfaction“ (UIS) umgestaltet. Beide Instrumente wurden im Krankenhaus angewendet. Ein bekanntes Instrument zur Messung der „End-User-Computing-Satisfaction“ ist der Fragebogen von DOLL et al. (1983), mit dessen Hilfe der Informationsgehalt des Informationssystems, die Richtigkeit der Information, das Format des Systems, der Benutzungskomfort und die zeitgerechte Darbietung der Informationen erfaßt wird. Der „Questionnaire of user Interaction Satisfaction“ (QUIS) bezieht sich auf Aspekte der Anwender-Schnittstelle, wobei neben einer allgemeinen Reaktion auf das System die Interfacefaktoren Bildschirm, Terminologie, Erlernbarkeit und Systemfähigkeiten erfaßt werden (CHIN et al., 1988). Ein Beispiel für einen Fragebogen, der die Grundeinstellung des Anwenders bezüglich der Computertechnologie testet, ist die „Computer Attitude Scale“ von NICKELL et al. (1986). Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl weiterer Instrumente, mit denen die unterschiedlichen Aspekte der Anwenderzufriedenheit erfaßt

werden. Eine erste Anwendung des UIS- und QUIS-Fragebogens zur Evaluierung des Krankenhausinformationssystems an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wurden durchgeführt (OHMANN, 1997b).

#### 4. Informationssystem Evaluierung wissensbasierter Systeme

Um die Verbreitung von Standards für die Evaluierung von wissensbasierten Systemen zu fördern, wurde ein Online-Informationssystem entwickelt, welches über WWW und Internet benutzt werden kann (Adresse siehe Abschnitt 2). Das Konzept für dieses WWW-basierte Informationssystem wurde in Abstimmung mit dem MEDWIS-Arbeitskreis entwickelt und ein erster Prototyp mit Beispielen erstellt. Das Informationssystem für die Evaluierung wissensbasierter Systeme enthält den Leitfaden (siehe Abschnitt 2), Literaturstellen zur Evaluierung, Beispiele und Terminologiebegriffe. Der Zugang zur Information im Leitfaden ist über das Inhaltsverzeichnis und einen Index möglich. Eine Suche nach Literaturstellen kann über die üblichen Kriterien (z. B. Titel, Autor, Jahr, Zeitschrift, etc.), aber auch über standardisierte Terminologiebegriffe zur Evaluierung erfolgen. Hierzu wurde mit Hilfe eines Data Dictionaries die Terminologie der Evaluierung in einem semantischen Netzwerk abgebildet. Zu den Beispielen zählen Fragebögen, Studiendesigns und Zielkriterien. Ein Zugriff auf die Beispiele ist über die Evaluierungsterminologie möglich. Die Terminologie sowie Relationen der Begriffe untereinander können mit Hilfe eines Terminologiebrowsers eingesehen werden. Die Realisierung des Informationssystems ist in der Abbildung 2 dargestellt. Bisher wurden 30 Literaturstellen zur Evaluierung wissensbasierter Systeme eingebunden sowie 3 Beispiele und 315 Ter-

Unix - WWW - Server

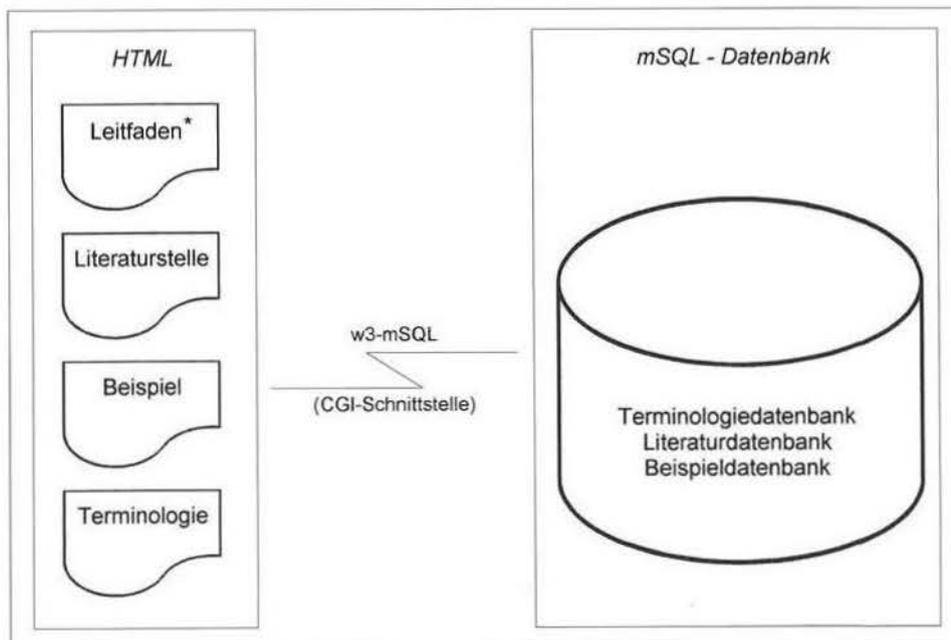


Abbildung 2: Aufbau des Informationssystems für die Evaluierung wissensbasierter Systeme (\* Leitfaden noch nicht in mSQL-Datenbank eingebunden)

minologiebegriffe. Weitere Literaturarchive zum Thema „Evaluierung“ stehen zur Verfügung (eigenes Literaturarchiv mit 94 Literaturstellen, Archiv des EU-Projektes ATIM (J. TALMON) mit 684 Literaturstellen). Eine vollständige Version des Informationssystems soll bis Ende 1998 vorliegen.

## 5. Beratungen

Eine wesentliche Aufgabe des MEDWIS-Arbeitskreises „Evaluation“ stellen die Beratungen der MEDWIS-Projekte dar. Insbesondere wurde an der Erstellung von Evaluationsprotokollen aktiv mitgearbeitet. Weiterhin wurden zahlreiche telefonische und schriftliche Anfragen bezüglich der Unterstützung bei der Evaluierung durch den MEDWIS-Arbeitskreis „Evaluation“ bearbeitet und Informationsmaterial versandt. Dem Bereich Aus- und Weiterbildung wurde durch Durchführung eines internationalen Symposiums am 11. 3. 1994 Rechnung getragen (OHMANN et al., 1994).

## 6. Schlußfolgerungen

Die bisherige Arbeit des Arbeitskreises „Evaluation“ war überaus erfolgreich und kann durch Vorlegen eines Leitfadens, umfassende Arbeiten zur Benutzerzufriedenheit und einen Prototypen eines Informationssystems belegt werden. Aufgrund der erheblichen Forschungsaktivitäten bedarf es jedoch fortlaufender Verbesserungen und Ergänzungen. Diese können nur effektiv umgesetzt und konsensfähig gemacht werden, wenn alle Personen, die sich mit dem Thema „Evaluierung wissenschaftlicher Systeme“ beschäftigen, daran beteiligt werden. Der Arbeitskreis „Evaluation“ ruft daher alle diese Personen auf, sich aktiv an dem Prozeß zu beteiligen und die Dienste des Arbeitskreises in Anspruch zu nehmen.

## Danksagung

Dem Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie wird für seine Unterstützung im Rahmen des MEDWIS-Programmes (Arbeitskreis „Evaluation“) gedankt.

## Literatur

- BAILEY, J. E., PEARSON, S. W. (1983): Development of a tool for measuring and analyzing computer satisfaction. *Management Science* **29**, 530–545.
- CHIN, J. P., DIEHL, V. A., NORMAN, K. L. (1988): Development of a tool measuring user satisfaction of the human-computer interface. *Chi, 88 Conf. Proceedings: Human Factors in Computing*, NY, Association for Computing Machinery, 213–218.
- DOLL, W. J., TORKZADEH, G. (1988): The measurement of end-user computing satisfaction. *MIS Quarterly*, 259–274.
- IVES, B., OLSON, M. H., BAROUDI, J. J. (1983): The measurement of user information satisfaction. *Communications of the ACM* **26**, 785–793.
- JOHNSTON, M. E., LANGTON, K. B., HAYNES, B., MATHIEU, A. (1994): Effects of computer-based clinical decision support systems on clinician performance and patient outcome. *Ann. Intern. Med.* **120**, 135–142.
- NICKELL, G. S., PINTO, J. N. (1986): The Computer Attitude Scale. *Computers in Human Behaviour* **2**, 301–306.
- NYKÄNEN, P., CHOWDBURY, S., WIGERTZ, O. (1991): Evaluation of decision support systems in medicine. *Comput. Methods Progr. Biomed.* **34**, 29–238.

- OHMANN, C., OTTERBECK, R., FRANKE, C., RÖHER, H.-D. (1994): Evaluation of knowledge-based systems. Workshop in cooperation with and supported by the German MEDWIS Programme, 11 March 1994, in Düsseldorf, Germany. *Theoretical Surgery* 9, 230–237.
- OHMANN, C., BELENKY, G. (1995): Leitfaden zur Evaluierung von wissensbasierten Systemen. In: TRAMPISCH, H. J., LANGE, S. (Hrsg.): *Medizinische Forschung – ärztliches Handeln*. 40. Jahrestagung der GMDS, Bochum. MMV Medizin Verlag, Minden, 417–420.
- OHMANN, C., BOY, O., YANG, Q. (1997a): A systematic approach to the assessment of user satisfaction with health care systems: constructs, models and instruments. In: PAPPAS, C., MAGLAVERAS, N., SCHERRER, J. R. (Eds.): *Medical Informatics Europe 97*. IOS Press, Amsterdam, 781–785.
- OHMANN, C., BOY, O., YANG, Q., EICH, H. P. (1997b): Evaluierung der Benutzerzufriedenheit mit einem Krankenhaus-Informationssystem: Theoretische Aspekte und Klinische Anwendung. 42. Jahrestagung der GMDS, Ulm. Proceedings (im Druck).
- O'MOORE, R., CLARKE, K., SMEETS, R., BRENDER, J., NYKÄNEN, P., MCNAIR, R., GRIMSON, J., BARBER, B. (1990): Items of relevance for the evaluation of knowledge based systems and influence from domain characteristics. KAVAS (A 1021) Report EM 1.1. EEC/AIM Office, Brussels, 1990.
- WYATT, J., SPIEGELHALTER, D. (1990): Evaluating medical expert systems: what to test and how? *Med. Inform.* 15, 205–217.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. C. OHMANN, Funktionsbereich Theoretische Chirurgie, Klinik für Allgemein- und Unfallchirurgie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Moorenstr. 5, D-40225 Düsseldorf, Tel.: 02 11/81-1 6142, Fax: 02 11/31 69 78, E-mail: ohmannch@uni-duesseldorf.de

## Konstruktion eines kausal-probabilistischen Netzes zur Risikoanalyse für dichotome Merkmale auf der Basis der Familienanamnese mit Anwendung auf Typ-2-Diabetes (NIDDM)

D. Kirchert, U.G. Ooppel<sup>1</sup>, E. Salzsieder<sup>2</sup>

### Zusammenfassung

*Wir konstruieren ein kausal-probabilistisches Netz (CPN) zur Risikoanalyse für Typ-2-Diabetes (NIDDM). Die Methode beruht auf der phänotypischen Anamnese und einem genetischen Zwei-Locus-Modell. Weder ein rein phänotypisches Modell noch ein genetisches Single-Locus-Modell ist ausreichend. Die bedingten Übergangswahrscheinlichkeiten für das CPN leiten wir aus den Modellannahmen, wohlbekannten genetischen Gesetzen und einigen Risikoparametern aus der Literatur ab.*

### Stichworte

*Kausal-Probabilistisches Netz, Expertensystem; Typ-2-Diabetes; Multi-Locus-Modell*

### Abstract

*We construct a causal probabilistic network (CPN) for the NIDDM risk analysis. The method is based on phenotypic anamnesis and a genetic two-locus model. Neither a model involving only phenotypes nor a genetic single-locus model is sufficient. We derive the conditional probabilities necessary for the CPN from the model assumptions, well-known genetic laws, and some risk parameters from the literature.*

### Keywords

*Causal probabilistic network, expert system; NIDDM; multi locus model*

---

<sup>1</sup>) Mathematisches Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München.

<sup>2</sup>) Institut für Diabetes Karlsburg

## 1. Einleitung

In dem von F. A. Gries (DFI, Düsseldorf) koordinierten Projekt „DIADOQ: Diabetes mellitus, optimierte Betreuung durch wissensbasierte Systeme“ im BMBF-Förderschwerpunkt MEDWIS wurden und werden in Zusammenarbeit der Projektpartner Th. Koschinsky (DFI), R. Engelbrecht (GSF, München), U. Fischer und E. Salzsieder (IDK, Karlsburg), R. B. Sterzel (KSN, Nürnberg), H. Kunath (IMIB, Dresden), K. D. Hepp (KMB, München), J. Thiery (Boehringer, Mannheim) und U. G. Opperl (LMU, München) neben einem Dokumentationssystem und Protokollen auch Expertensysteme auf der Basis kausal-probabilistischer Netze (CPN; vgl. OPPEL et al., 1995) konstruiert und evaluiert. Die Expertensysteme werden bei Abarbeitung der Protokolle, die eine Art regelbasierte Behandlungsschemata sind, zur Unterstützung des Arztes bei komplexeren Fragestellungen aufgerufen. In ein CPN kann der Arzt Patientendaten (Anamnese, Befunde, Labordaten; Evidenz) einspeisen und zur Diagnose oder Prognose verwenden; dies geschieht vollautomatisch und im Hintergrund (beispielsweise mit der Shell HUGIN) auf der Basis des in Form von Markov-Kernen (Tafeln von bedingten Wahrscheinlichkeiten) eingegebenen allgemeinen Wissens und der Inferenzmechanismen des CPN (Lauritzen-Spiegelhalter-Algorithmus; Methoden des Vorwärts- und des Rückwärtsschließens mit dem Satz der totalen Wahrscheinlichkeit bzw. dem Satz von Bayes); vgl. z. B. OPPEL et al., 1992.

Ein CPN besteht aus einem das globale Wissen qualitativ beschreibenden gerichteten Graphen und einer Familie von das lokale Wissen quantitativ beschreibenden Markov-Kernen. Die Knoten des Graphen repräsentieren die einzelnen Variablen, seine gerichteten Kanten (dargestellt durch Pfeile) die Abhängigkeiten. Die bedingten Wahrscheinlichkeiten der Markov-Kerne geben die Wahrscheinlichkeiten dafür an, daß ein Kindknoten (an Pfeilspitze) einen bestimmten Zustand annimmt, wenn die Elternknoten (am Pfeilende) gegebene Zustände haben. Das größte Problem bei der Konstruktion eines CPN stellt im allgemeinen nicht die Ermittlung eines geeigneten Abhängigkeitsgraphen, sondern die Ermittlung der zugehörigen bedingten Wahrscheinlichkeiten dar. Bei der Beschreibung von Erbrisiken ergibt sich dagegen nicht nur der Abhängigkeitsgraph in natürlicher Weise durch den Stammbaum, sondern es ergeben sich auch die bedingten Wahrscheinlichkeiten der Markov-Kerne aus den Modellen und Gesetzen der Genetik und einigen wenigen (und oft gut zu schätzenden) Modellparametern. Wir werden eine Methodik zur Konstruktion eines kausal-probabilistischen Netzes aufzeigen, das zur Risikoanalyse auf der Basis der Familienanamnese dient. Mit Risiko ist hier die Wahrscheinlichkeit für den Patienten gemeint, im Laufe seines Lebens NIDDM zu entwickeln. Grundlage für die Anwendung dieser Methode bilden Daten aus einer Reihe von empirischen Familienuntersuchungen über NIDDM (KÖBBERLING und TILIL, 1982; GROOP et al., 1996; HARRISON, 1991; STRACHAN, 1996). Wir werden zunächst zeigen, daß eine einfache phänotypische Datenanalyse nicht ausreicht, um ein mit dem vorhandenen Wissen konsistentes CPN zu erstellen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, ein sinnvolles genetisches Modell in Übereinstimmung mit dem vorhandenen Datenmaterial zu suchen und aus den Modellparametern in geeigneter Weise die Markov-Kerne des CPNs zu berechnen. Das umfangreiche familienanamnestische Datenmaterial über NIDDM, das über viele Jahre hinweg am IDK gesammelt wurde, soll mit diesem Ansatz ausgewertet werden.

### *Genetik von NIDDM*

Diabetes Mellitus wird von vielen als „geneticists nightmare“ bezeichnet. Dies trifft für beide Haupttypen von Diabetes (IDDM = Insulin Dependent Diabetes Mellitus und NIDDM = Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus) zu, die genetisch heterogene Leiden darstellen. Beweis für eine starke genetische Komponente sind Zwillingsstudien, die für NIDDM Konkordanzraten monozygoter Zwillinge von 80–100% nachwiesen (be-

zogen auf die Lebenszeit) (GHOSH und SCHORK, 1996; HARRISON 1991). Die Vererbung von NIDDM folgt aber keinem einfachen Mendelschen Vererbungsmuster (mit Ausnahme einiger Subtypen, z. B. MODY = Maturity Onset Diabetes of the Young (OMIM, 1997)) und selbst großangelegte Genomscans (ELBEIN et al., 1995; GROOP et al., 1996) konnten noch keine signifikant mit der Krankheit assoziierten Gene liefern. Ausnahmen bilden Untersuchungen in Subpopulationen (z. B. PimaIndianer), in denen teilweise Hauptloci für NIDDM identifiziert wurden (HANIS et al., 1996; MAHTANI et al., 1996). Diese Tatsache und ein Studium der vielfältigen an der Pathogenese von NIDDM beteiligten Faktoren deuten auf eine große genetische Heterogenität hin. Entscheidend für den Ausbruch von Typ-2-Diabetes sind Umweltfaktoren wie z. B. Übergewicht, Ernährungsgewohnheiten, körperliche Aktivität, Stress, usw. (KNOWLER et al., 1995; TURNER et al., 1995). Deswegen muß eine genetische Modellbildung diese Korrelationen zur Umwelt in hohem Maß berücksichtigen. Aus empirischen Verwandtschaftsstudien z. B. KÖBBERLING und TILIL (1982) ist eine Reihe von Schätzungen für die Bevölkerungsprävalenz und das Erkrankungsrisiko für Verwandte von Typ-2-Diabetikern bekannt (die Schätzungen sind alterskorrigiert, d.h. es handelt sich um Lebenszeitrisiken):

$0,04 \leq K_P \leq 0,12$	Bevölkerungsprävalenz von NIDDM
$0,18 \leq K_{OP} \leq 0,23$	Erkrankungsrisiko für Kinder mit einem NIDDM-Elternteil
$0,30 \leq K_{SIB} \leq 0,40$	Erkrankungsrisiko für Geschwister von Typ-2-Diabetikern
$0,90 \leq K_{MZ} \leq 1$	Erkrankungsrisiko für monozygote Zwillinge

Die hier angegebenen Intervalle sind Schätzungen für mitteleuropäische Bevölkerungen.

#### Phänotypische Modellierung von NIDDM

Wir betrachten ein CPN in der Form eines Stammbaums. Jeder Knoten, der nicht Startknoten ist, habe genau zwei Elternknoten und die möglichen Zustände der Knoten seien (krank, gesund). Auf der Basis der Untersuchung von KÖBBERLING und TILIL (1982) setzen wir die Markov-Kerne  $\varphi$  wie folgt:

Für Startknoten gilt:	$\varphi(\text{krank}) = 0,1 =: K_P$
	$\varphi(\text{gesund}) = 1 - K_P = 0,9$
Für alle anderen Knoten:	$\varphi(\text{krank}   \text{krank, gesund}) =$
	$\varphi(\text{krank}   \text{gesund, krank}) = 0,23 =: K_{OP}$
	$\varphi(\text{krank}   \text{gesund, gesund}) = 0,07$
	$\varphi(\text{krank}   \text{krank, krank}) = 0,7$

Wir sehen sofort, daß ein solcher CPN-Ansatz keinen Sinn macht, da die so erhaltene Gesamtverteilung nicht konsistent mit den anderen beobachteten Risikodaten wäre (bei der Eingabe der Evidenz ‚krank‘ für ein Geschwister, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für ‚krank‘ nur auf 0,132, während  $K_{SIB} = 0,37$ ). Geht man also nur vom Phänotyp aus, ist eine Stammbaumstruktur nicht sinnvoll. Deshalb versuchen wir im folgenden genetische Modelle zu finden, die unseren Risikodaten  $K_R$  für  $R = P, OP, SIB$  und  $MZ$  entsprechen, und dafür die Modellparameter zu schätzen. Diese Parameterschätzungen transformieren wir dann in ein CPN, das es ermöglicht Risikoanalyse in beliebig komplexen Stammbäumen zu betreiben.

## 2. Oligogenische Modelle und empirische Risikomodelle

Wir werden nun genetische Modelle herleiten, sodaß sich  $K_P$  und  $K_R$  (Erkrankungsrisiko für einen Verwandten vom Typ  $R$ ) als Terme aus den Modellparametern darstellen lassen. Durch numerische Evaluation der dadurch entstehenden Gleichungssysteme können wir Kriterien für die Akzeptierbarkeit des Modells gewinnen.

Zunächst unterscheiden wir im folgenden nur zwischen den Phänotypen „gesund“ (= 0) und „krank“ (= 1).  $P$  sei die Population.  $X$  sei die  $\{0,1\}$ -wertige Zufallsvariable (ZV) auf  $P$ , die angibt, ob ein Individuum  $\eta$  aus  $P$  gesund oder krank ist, und  $Y_R$  sei die  $\{0,1\}$ -wertige ZV auf  $P \times P$  mit  $Y_R(\eta, \zeta) := 1$  auf  $\{(\eta, \zeta) \in P \times P : \zeta \text{ ist Verwandter von } \eta \text{ vom Typ } R \text{ und } X(\zeta) = 1\}$ . Dann nennen wir

$$K_P := \Pr(\{(\eta, \zeta) \in P \times P : X(\eta) = 1\}) = E(X) \quad \text{Bevölkerungsprävalenz}$$

$$K_R := E(Y_R | X = 1)$$

$$:= \Pr(\{(\eta, \zeta) \in P \times P : Y_R(\eta, \zeta) = 1\} | \{(\eta, \zeta) \in P \times P : X(\eta) = 1\})$$

Erkrankungsrisiko für einen Verwandten eines Kranken vom Typ  $R$ .

Es ist  $Var(X) = K_P(1 - K_P)$  die Varianz und  $E(X)$  der Erwartungswert von  $X$  und  $Pr$  die zugrundeliegende Wahrscheinlichkeit (nämlich das Produkt der normierten Gleichverteilungen auf  $P$  und damit die normierte Gleichverteilung auf  $P \times P$ ).

Unter der Voraussetzung  $E(X) = E(Y_R)$ , die bei den hier betrachteten großen menschlichen Populationen, den hier interessierenden Aussagen und Verwandtschaftsrelationen und bei NIDDM wohl stets gegeben ist, folgt aus einer elementaren Rechnung:

$$K_R = E(Y_R | X = 1) = K_P + \frac{Cov(X, Y_R)}{K_P} \quad (1)$$

Dieses Resultat (vgl. JAMES, 1971) beinhaltet explizit noch keinerlei genetisches Modell. KEMPTHORNE (1957) stellte  $Cov(X, Y_R) := COV_R$  für ein  $n$ -locus Modell folgendermaßen dar:

$$COV_R = \sum_{k=1}^n \sum_{s+t=k} c_R^s \cdot u_R^t \cdot V_{sAtD} \quad (2)$$

$c_R$  und  $u_R$  sind die Wahrscheinlichkeiten dafür, daß das Verwandtenpaar vom Typ  $R$  ein bzw. zwei abstammungsgleiche Gene besitzt. Unter der Voraussetzung von Zufallspaarung haben die Koeffizienten  $c_R$  und  $u_R$  folgende Werte:

Verwandten- typus	MZ	OP	SIB	CN	GP	HS
$c_R$	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$
$u_R$	1	0	$\frac{1}{4}$	0	0	0

mit MZ = monozygote Zwillinge SIB = Geschwister OP = Eltern/Kind  
 GP = Großeltern/Enkel CN = Cousin HS = Halbgeschwister

Die  $V_{sAtD}$  sind die additiv/dominanten Varianzkomponenten des Leidens (sind also Partitionierungen von  $Var(X)$ ) und setzen sich aus den Parametern des genetischen Modells zusammen (vgl. KEMPTHORNE, 1957; FALCONER, 1984; NARAM, 1990).

### Single-Locus-Modell

Wir betrachten nun den einfachen Fall eines Single-Locus-Zwei-Allel-Modells. Die Frequenzen der Allele  $A$  und  $a$  seien gegeben durch  $p$  und  $q$ ,  $p + q = 1$ . Die möglichen Genotypen sind  $G_1 = AA$ ,  $G_2 = Aa$  und  $G_3 = aa$ . Wir setzen weiter gleichverteilte Zufallspaarung und Hardy-Weinberg-Gleichgewicht am betrachteten Locus voraus, d. h. die Genotypfrequenzen lassen sich als Produkt der Genfrequenzen schreiben.

Sei  $f_i \in [0,1]$  die Penetranz für den Genotyp  $G_i$ ,  $1 \leq i \leq 3$  ( $f_i$  ist die Wahrscheinlichkeit, daß ein Individuum mit Genotyp  $G_i$  das Leiden entwickelt. In der Praxis hängen die  $f_i$  meist von Umweltfaktoren ab).

Genotyp	$G_1 = AA$	$G_2 = Aa$	$G_3 = aa$
Frequenz	$p^2$	$2p(1-p)$	$(1-p)^2$
Penetranz	$f_1$	$f_2$	$f_3$

$X$  sei wie oben definiert, dann gilt

$$K_P = E(X) = p^2 f_1 + 2p(1-p) f_2 + (1-p)^2 f_3 \quad (3)$$

und aus (2)  $COV_R = c_R V_A + u_R V_D$  mit

$$V_A = 2p(1-p) ((1-p)(f_3 - f_2) + p(f_2 - f_1))^2 \quad (4)$$

$$V_D = p^2(1-p)^2(f_3 - 2f_2 + f_1)^2 \quad (5)$$

$V_A$  ist die additive Varianz von  $X$  und  $V_D$  die Dominanzvarianz von  $X$ .  
Dann ist

$$K_R = K_P + \frac{COV_R}{K_P} = K_P + c_R \frac{V_A}{K_P} + u_R \frac{V_D}{K_P}$$

also speziell

$$K_{MZ} = K_P + \frac{V_A}{K_P} + \frac{V_D}{K_P} \quad (6) \quad K_{OP} = K_P + \frac{V_A}{2K_P} \quad (7)$$

$$K_{SIB} = K_P + \frac{V_A}{2K_P} + \frac{V_D}{4K_P} \quad (8) \quad \text{usw. ....}$$

Daraus ergibt sich

$$K_{SIB} = \frac{1}{4} K_{MZ} + \frac{1}{4} K_{OP} + \frac{1}{4} K_P \quad (9)$$

### Multi-Locus-Modelle

Die hier betrachteten Multi-Locus-Modelle werden aus einer Kombination marginaler Single-Locus-Modelle konstruiert. Wir unterscheiden zwischen multiplikativen und heterogenen Modellen. Multiplikative Modelle beinhalten Wechselwirkungen (Epistasie) der Loci, wohingegen heterogene Modelle genetische Unabhängigkeit voraussetzen. Im folgenden nehmen wir stets an, daß keine Kopplung der beteiligten Loci vorliegt. Wir stellen hier einige Zwei-Locus-Modelle vor; die Erweiterung auf  $n$  Loci ist dann unkompliziert.

Seien  $A_1, \dots, A_{n_0}$  die Allele am Genort  $A$  und  $B_1, \dots, B_{m_0}$  die Allele am Genort  $B$ .

Sei nun  $n := \frac{n_0(n_0 + 1)}{2}$  und  $m := \frac{m_0(m_0 + 1)}{2}$ . Dann gibt es  $n$  bzw.  $m$  Genotypen am

Locus  $A$  bzw.  $B$ . Die Genotypfrequenzen seien  $p_1, \dots, p_n$  bzw.  $q_1, \dots, q_m$ . Weiter seien  $x_1, \dots, x_n$  bzw.  $y_1, \dots, y_m$  die Penetranzen an den Genorten  $A$  bzw.  $B$ . Das Zwei-Locus Modell ( $AB$ ) hat dann  $n \cdot m$  Genotypen.

### Multiplikatives Modell

Wir nehmen an, daß sich die  $n \cdot m$  Penetranzen des Zwei-Locus-Modells ( $AB$ ) schreiben lassen als  $f_{ij} = x_i y_j \quad \forall 1 \leq i \leq n, 1 \leq j \leq m$ , also als Produkt der Penetranzen der margi-

nalen Single-Locus-Modelle. Dann sind (vgl. RISCH, 1990)

$$K_P = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m p_i q_j f_{ij} = \left( \sum_{i=1}^n p_i x_i \right) \left( \sum_{j=1}^m q_j y_j \right) = K_{P1} \cdot K_{P2} \quad (10)$$

und

$$K_R = K_{R1} K_{R2} \quad (11)$$

wobei  $K_{P1}$ ,  $K_{P2}$ ,  $K_{R1}$ ,  $K_{R2}$  wie oben für die marginalen Single-Locus-Modelle definiert sind.

*Heterogenes Modell*

Wir nehmen an, daß die Penetranzen  $f_{ij}$  geschrieben werden können als  $f_{ij} = x_i + y_j - x_i y_j \quad \forall 1 \leq i \leq n, 1 \leq j \leq m$ . Dann ist

$$K_P = K_{P1} + K_{P2} - K_{P1} \cdot K_{P2} \quad (12)$$

$$1 - 2K_P + K_P \cdot K_R = (1 - 2K_{P1} + K_{P1} \cdot K_{R1}) \cdot (1 - 2K_{P2} + K_{P2} \cdot K_{R2}) \quad (13)$$

*Anwendung auf die NIDDM-Daten*

Für die Anwendung verwenden wir die von KÖBBERLING und TILIL (1982) geschätzten NIDDM-Risiken:

$$K_P = 0,1 \quad K_{SIB} = 0,379 \quad K_{OP} = 0,236 \quad K_{MZ} = 0,90$$

Werten wir (7) und (8) aus, so erhalten wir  $V_A = 0,0272$  und  $V_D = 0,0572$ . Nach SUAREZ (1976) sind diese Werte nicht konsistent mit einem Single-Locus-Modell, wie wir es hier definiert haben. Das heißt, es gibt keine Parameter  $p, f_1, f_2, f_3 \in [0,1]$ , die die Gleichungen (3)–(5) approximativ lösen. Es sei bemerkt, daß es sich hierbei natürlich nicht um ein Verwerfungskriterium im statistischen Sinne handelt, sondern nur um eine Aussage zur Lösbarkeit der Gleichungen (3)–(5). Die hier vorhandenen Daten liegen jedoch weit außerhalb des mathematisch möglichen Gebietes für ein Single-Locus-Modell (vgl. SUAREZ et al. 1976, Fig. 9).

Wenden wir uns jetzt also Zwei-Locus-Modellen zu. Wir nehmen an, daß es zwei Allele an jedem Locus gibt ( $A$  und  $a$ , bzw.  $B$  und  $b$ ) und daß keine Kopplung vorliegt. Im allgemeinen Fall gibt es also neun Genotypen mit neun Penetranzparametern und zwei Genfrequenzparameter. NEUMAN et al. (1992) und CRADDOCK et al. (1995) untersuchten eine Reihe vereinfachter multiplikativer und heterogener 2-locus-Modelle. Den tabellari-schen Auswertungen ihrer Arbeit entnehmen wir, daß das heterogene Modell *Het-3* einen guten Fit unserer Daten liefert. Das Modell hat folgende Form:

Die Frequenz von  $A$  sei  $p_1$ , die von  $B$  sei  $p_2$ . Die Penetranzen sind gegeben durch

	<i>BB</i>	<i>Bb</i>	<i>bb</i>
<i>AA</i>	$f_1 + f_2 - f_1 f_2$	$f_1$	$f_1$
<i>Aa</i>	$f_2$	0	0
<i>aa</i>	$f_2$	0	0

Da wir Hardy-Weinberg-Gleichgewicht und keine Kopplung voraussetzen sind die Genotypfrequenzen durch das Produkt der Genfrequenzen gegeben. Zur Berechnung von  $K_P$  und  $K_R$  ( $R = SIB, OP, MZ$ ) können wir dann die Formeln (12) und (13) verwenden. Wir erhalten so vier nichtlineare Gleichungen, die aus den Parametern  $p_1, p_2, f_1, f_2$  be-

stehen. Durch numerische Evaluation ergibt sich als *eine* Lösung

$$p_1 = 0,2719 \quad p_2 = 0,2164 \quad f_1 = 1,0000 \quad f_2 = 0,6000$$

**3. Die Transitionswahrscheinlichkeiten für oligogenische Modelle**

$k$  sei die Anzahl der Genotypen des zugrundeliegenden oligogenischen Modells. Die bedingten Wahrscheinlichkeiten  $p_{sti}(1 \leq s, t, i \leq k)$  für ein Individuum, den Genotyp  $i$  zu haben unter der Bedingung, daß seine Eltern die Genotypen  $s$  und  $t$  haben, bilden eine dreidimensionale stochastische Matrix  $\varphi$  (vgl. ELSTON et al., 1971). Wir nennen  $\varphi$  genetische Transitionsmatrix. Für einen autosomalen Locus mit zwei Allelen ( $A, a$ ), an dem keine Selektion wirkt, hat  $\varphi$  folgende Form:

	$t$		
$s$	1 = AA	2 = Aa	3 = aa
1 = AA	(1, 0, 0)	( $\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, 0$ )	(0, 1, 0)
2 = Aa	( $\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, 0$ )	( $\frac{1}{4}, \frac{1}{2}, \frac{1}{4}$ )	(0, $\frac{1}{2}, \frac{1}{2}$ )
3 = aa	(0, 1, 0)	(0, $\frac{1}{2}, \frac{1}{2}$ )	(0, 0, 1)

Abbildung 1: Jeder Eintrag in der Matrix ist ein Vektor der Form  $(p_{st1}, p_{st2}, p_{st3})$ .

Sind nun  $P_1$  und  $P_2$  die genetischen Transitionsmatrizen zweier ungekoppelter Loci, so ist die genetische Transitionsmatrix des Zwei-Locus-Modells das Kronecker-Produkt  $P_1 \otimes P_2$  (vgl. ELSTON et al., 1971; FALCONER et al., 1984).

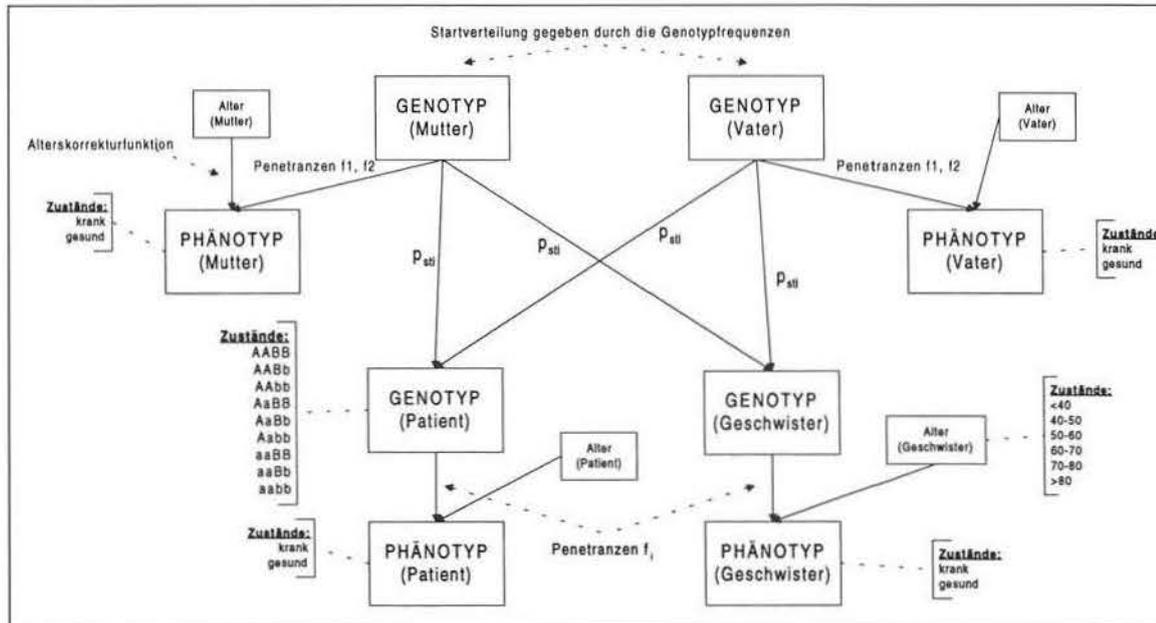


Abbildung 2: CPN für eine nukleare Familie

**4. Konstruktion des CPNs für NIDDM**

Haben wir ein genetisches Modell gefunden, dessen Parameter wir, wie oben beschrieben, geschätzt haben, so können wir ein CPN konstruieren, das in Einklang mit unserem Datenmaterial steht. Die Vorteile eines CPNs zur Risikoanalyse, im Vergleich zu den einfachen empirischen Schätzungen  $K_R$ , liegen darin, daß Verwandtschaftsanamnesen beliebiger Größe integriert werden können und daß in das CPN später relativ problemlos der Einfluß anderer Faktoren auf den Ausbruch der Krankheit aufgenommen werden kann. Wir beschreiben jetzt die Implementierung des Modells *Het-3*.

Für jede Person, die wir in das CPN integrieren, gibt es folgende Knoten:

KNOTEN	ZUSTÄNDE
Genotyp	$(G_i, 1 \leq i \leq 9)$ ,
Phänotyp	(krank*, gesund*)
Alter	( $<40^*$ , $40-50^*$ , $50-60^*$ , $60-70^*$ , $70-80^*$ , $>80^*$ )

Die  $G_i$  sind die Genotypen von *Het-3* ( $G_1 = AABB$ ,  $G_2 = AABb$ ,  $G_3 = AAbb$ ,  $G_4 = AaBB$ , usw....). Die **Markov-Kerne**  $\varphi$  des CPNs sind wie folgt gegeben:

1. Für Genotypknoten, die keinen Elternknoten haben, ist  $\varphi(G_i)$  gegeben durch

	<i>BB</i>	<i>Bb</i>	<i>bb</i>	
<i>AA</i>	$p_1^2 p_2^2$	$2p_1^2 p_2(1-p_2)$	$p_1^2(1-p_2)^2$	mit $p_1 = 0,2719$
<i>Aa</i>	$2p_1(1-p_1)p_2^2$	$4p_1(1-p_1)p_2(1-p_2)$	$2p_1(1-p_1)(1-p_2)^2$	$p_2 = 0,2164$
<i>aa</i>	$(1-p_1)^2 p_2^2$	$2(1-p_1)^2 p_2(1-p_2)$	$(1-p_1)^2(1-p_2)^2$	

2. Für Genotypknoten, die Nachkommen sind, ist  $\varphi(G_i|G_s, G_t) = p_{sti}$ , wobei  $p_{sti}$  Element von  $P_1 \otimes P_2$  ist, mit  $P_1, P_2$  gegeben wie in Abb. 1.

3.  $z$  sei eine monoton wachsende Funktion von (Alter) nach  $[0,1]$  mit  $z(> 80^*) = 1$ , die die Verteilung des Ausbruchsalters der Krankheit in der Population wiedergebe. Dann sei für alle Phänotypknoten

$$\varphi(\text{krank} | G_i, A) = \begin{cases} 1 \cdot z(A) & \text{für } i = 1, 2, 3 \\ 0,6 \cdot z(A) & \text{für } i = 4, 7 \\ 0 & \text{für } i = 5, 6, 8, 9 \end{cases} \quad \forall A \in (\text{Alter})(f_1 = 1 \text{ und } f_2 = 0,6)$$

Betrachten wir eine nukleare Familie mit Eltern und zwei Kindern, so hat das CPN die in Abb. 2 dargestellte Form.

**5. Diskussion**

Wir haben eine Möglichkeit zur Konstruktion eines CPNs zur Risikoanalyse bei NIDDM-gefährdeten Personen auf der Basis ihrer Familienanamnese vorgestellt. Die empirischen Daten lassen sich durch ein heterogenes Zwei-Locus-Modell approximieren, dessen Parameter wir numerisch evaluiert haben. Die Umsetzung des Modells in ein CPN ist offensichtlich. Um gewährleisten zu können, daß die von uns nur numerisch gesuchten Parameter optimal gewählt sind, wird das umfangreiche Karlsruher Datenmaterial, das in Form von Stammbäumen vorliegt, ausgewertet. Hierzu wird eine Likelihoodfunktion  $L(x, H)$  auf dem Datenmaterial und unseren Modellparametern definiert. Mit Maximum-Likelihood-Schätzung können dann die optimalen Parameter identifiziert werden. Beschreibungen der Algorithmen solcher Segregationsanalysen finden sich z. B. bei ELSTON et al. (1971), MORTON et al. (1974) oder BONNEY (1992).

**Literatur:**

- BONNEY, G.E. 1992: Compound regressive models for family data. *Human Heredity* **42**, 28–41.
- CRADDOCK et al. 1995: Mathematical limits of multilocus models: The genetic transmission of bipolar disorder. *Am J Hum Gen* **57**, 690–702.
- ELBEIN et al. 1995: Linkage analysis of 19 candidate regions for insulin resistance in familial NIDDM. *Diabetes* **44**, 1259–1265.
- ELSTON et al. 1971: A general model for the genetic analysis of pedigree data. *Human Heredity* **21**, 523–542.
- FALCONER, D. 1984: Einführung in die Quantitative Genetik. UTB.
- GHOSH, SCHORK, 1996: Genetic analysis of NIDDM, The study of quantitative traits. *Diabetes* **45**, 1–14.
- GROOP et al. 1996: Metabolic consequences of a family history of NIDDM (The Botnia study). *Diabetes* **45**, 1585–1593.
- HANIS et al. 1996: An genome wide search for human NIDDM genes reveals major susceptibility locus on chromosome 2. *Nature Genet.* **13**, 161–166.
- HARRISON, L.C. 1991: Genetics of Diabetes Part I and II. Bailliere Tindall.
- JAMES, J. 1971: Frequency in relatives for an all-or-none trait. *Ann Hum Genet* **35**, 47–49.
- KEMPTHORNE 1957: An introduction to genetic statistics. John Wiley, New York.
- KNOWLER et al. 1995: Preventing NIDDM. *Diabetes* **44**, 483–488.
- KÖBBERLING, TILIL, 1982: Empirical risk figures for first degree relatives of non-insulin dependent diabetics. In: *The genetics of Diabetes Mellitus*, 1982, Academic Press.
- MAHTANI et al. 1996: Mapping of a gene for type 2 diabetes associated with an insulin secretion defect by a genome scan in Finnish families. *Nature Genet.* **14**, 90–94.
- MORTON et al. 1974: Analysis of family resemblance. III. Complex segregation of quantitative traits. *Am J Hum Gen* **26**, 489–503.
- NARAM, P. 1990: Statistical Genetics. Wiley Eastern Limited.
- NEUMANN et al. 1992: Two-Locus models of disease. *Genet Epidemiol* **9**, 347–365.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): \*125853 Diabetes Mellitus, Type II (NIDDM)
- OPPEL et al. 1995: Kausal-probabilistische Expertensysteme im MEDWIS-Projekt DIADOQ. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* **26**, 215–228.
- OPPEL, MOSER, 1992: Kausal-probabilistische Netze zur Konstruktion medizinischer Expertensysteme für Diagnose, Simulation und Prognose. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* **23**, 84–93.
- RISCH, N. 1990(a): Linkage strategies for genetically complex traits: I. Multilocus Models. *Am J Hum Gen* **46**, 222–228.
- STRACHAN, T. 1996: Molekulare Humangenetik. Spektrum Lehrbuch.
- SUAREZ et al. 1976: Limits of the general two-allele single-locus model with incomplete penetrance. *Ann Hum Genet* **40**, 321–344.
- TURNER et al. 1995: Type II Diabetes: Clinical aspects of molecular biological studies. *Diabetes* **44**, 1–9.

## Anschrift der Autoren:

Daniel Kirchert, Waldstr. 29, D-82335 Berg, Tel.: 08151/50352  
 Ulrich G. Oppel, Mathematisches Institut, Theresienstr. 39, D-80333 München.  
 Eckhard Salzsieder, Neppziner Weg 14g, D-17495 Karlsburg.

Mittellungen der  
Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik,  
Biometrie und Epidemiologie

Brief des Präsidenten

Lieben Kolleginnen und Kollegen,

ich hoffe, daß Sie angenehme Weihnachtsfeiertage erlebt haben und darf Ihnen allen für 1998 auch im Namen vom Präsidium und Geschäftsstelle Gesundheit, beruflichen Erfolg und viel Glück wünschen!

Diejenigen unter Ihnen, die Funktionsträger der GMDS sind, haben inzwischen gemäß Präsidiumsbeschluß vom 12.12.1997 einen Fragebogen zugesandt bekommen, in dem Aktivitäten in der Außenvertretung der GMDS erfragt werden sollen. Sinn und Zweck dieser Aktion ist es, mittelfristig zu einer besseren Übersicht und zu einer Bündlung unserer Aktivitäten auf diesem Gebiet zu kommen. Alle übrigen Mitglieder, die keinen Fragebogen erhalten haben, dennoch aber die GMDS in nationalen oder internationalen Gremien vertreten, wäre ich außerordentlich dankbar, wenn Sie dieses kurz der Geschäftsstelle mitteilen könnten. Interessieren würde uns auch, in welchen Gremien Sie eine Beteiligung der GMDS für erforderlich halten. Hierzu zählen auch solche Gremien, in denen Sie ad personam tätig sind und sich eine offizielle Akkreditierung durch unsere Fachgesellschaft wünschen. Ich hoffe auf die Unterstützung aller GMDS-Mitglieder im Sinne der weiteren Professionalisierung unserer Fachgesellschaft.

Ich darf Ihnen berichten, daß seitens der GMDS eine Stellungnahme zum Referentenentwurf des Infektionsschutzgesetzes abgegeben wurde. Eine ad-hoc-Gruppe der Präsidiumscommission „Netzdienstes im Gesundheitswesen“ unter Vorsitz von Professor Spitzer hat inzwischen getagt und erste Schritte zur Verfassung eines Memorandums unternommen. Mitglieder, die hierzu Anregungen geben möchten, wenden sich direkt an Herrn Professor Spitzer.

Aufgrund der inflationären Entwicklung bei den Beilagen zu unserer Zeitschrift „Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie“ und der damit verbundenen erheblichen Kostenbelastung wurde mit den beteiligten Verlagen Ende letzten Jahres eine Vereinbarung getroffen. Danach sind geplante Beilagensendungen mindestens 4 Kalenderwochen vor Erscheinen der Zeitschrift mit der Geschäftsstelle abzustimmen.

Die dritte Tagung „Praxis der Informationsverarbeitung im Krankenhaus“ der Arbeitsgruppe „Krankenhausinformationssysteme“ findet am 7. und 8. Mai 1998 in Leipzig statt. Wie die ersten beiden erfolgreichen Tagungen bietet auch diese ein praxisnahes Programm mit interessanten Erfahrungsberichten und Empfehlungen. Bitte weisen auch Sie in Ihren Institutionen auf diese Tagung hin, um somit wieder zu Ihrem Erfolg beizutragen. Dem Organisationskomitee sei schon an dieser Stelle herzlich gedankt.

Der Eingang von Abstracteinreichungen für unsere Jahrestagung in Bremen ist als außerordentlich erfreulich zu bezeichnen. Für die Medizinische Informatik sind ca. 150, für die Medizinische Biometrie 40 und die Epidemiologie 110 Beiträge eingereicht worden. Hierunter sind ca. 25 Anmeldungen von Postern und 5 von Softwaredemonstrationen.

Hinweisen möchte ich Sie noch auf die 6. Jahrestagung Epidemiologie der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie, die gemeinsam mit dem 44. Biometrischen Kolloquium, vom 16. bis 19.03.1998 in Mainz stattfindet. Ein umfangreiches und anspruchsvolles Programm verspricht eine interessante Tagung, zu der ich Sie einlade. Dem Tagungsleiter, Herrn Professor Michaelis, gebührt unser aller Dank!

Wenig erfreulich hat sich leider die Repräsentation unseres Faches in der neuen Approbationsordnung entwickelt: Nachdem in allen bisherigen Entwürfen aus jüngerer Zeit unser Fachgebiet im § 27 adäquat als Querschnittsfach repräsentiert war, wurde durch redaktionelle Änderung im Kabinettsentwurf vom 17.12.1997 aus „Biometrie und Medizinische Informatik“ die Bezeichnung - man mag es kaum glauben - „Medizinische Dokumentation“. Erfreulich ist sicherlich, daß es sich hierbei um ein Querschnittspflichtfach handelt, nicht hinzunehmen aber ist, daß die Biometrie vollständig verschwunden ist und sich die Medizinische Informatik lediglich als eines von 60 Wahlfächern wiederfindet. In einer konzertierten Aktion mit den Fachvertretern versuchen wir derzeit auf die Länder Einfluß zu nehmen, damit dieser Fehlgriff möglichst noch im Bundesrat korrigiert wird.

Das Präsidium hat als Vertreter bei der AWMF Herrn Professor Wichmann benannt.

Neue Mitglieder im Gutachtergremium des Paul-Martini-Preises sind Herr Professor Hense und Herr Professor Überla. Vertreter im Sachverständigen-Ausschuß für Verschreibungspflicht des BMG sind Herr Professor Hasford und Herr Professor Trampisch, Vertreter des Präsidenten im Gesprächskreis Informatik, Herr Professor Klar und stellvertretend Frau Dr. Knaup-Gregori.

Im 1. Quartal des Jahres 1998 möchte ich den folgenden Kollegen im Namen der GMDS ganz herzlich zum Geburtstag gratulieren:

- 80. Geburtstag: Prof. Dr. Gustav Wagner (s. auch nachfolgende Laudatio)
- 75. Geburtstag: PD Dr. med. Hans Debrunner
- 65. Geburtstag: Krankenhaus Betriebswirt Günter Kunkel
- 60. Geburtstag: Dipl.-Phys. Dr. Jörg Kampmann  
Dipl.-rer. pol. Dieter Kampe  
Dipl.-Phys. Jürgen Pachaly

Ihr  
Karl-Heinz Jöckel

## Laudatio

**Gustav Wagner, 80 Jahre**

Der langjährige Direktor des Instituts für Dokumentation, Information und Statistik am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), Professor Gustav Wagner, feierte am 10. Januar 1998 seinen 80. Geburtstag. Er studierte während des Zweiten Weltkrieges in Leipzig und Berlin Medizin. Nach 1945 begann er seine klinische Laufbahn in der Hautklinik Hannover. 1951 erfolgte ein Wechsel nach Kiel, wo er sich 1954 mit einem dermatologischen Thema habilitierte.

Schon während seiner medizinisch-klinischen Tätigkeit begann Wagner sich mit den Aspekten der systematischen Befunddokumentation zu befassen. Er war maßgeblich an der Entwicklung von standardisierten und strukturierten Krankenblättern beteiligt. Damit stellte er die Weichen für seinen weiteren beruflichen Werdegang. 1964 erfolgten gleichzeitig Rufe auf die Lehrstühle für Medizinische Dokumentation und Statistik in Kiel und Heidelberg. Gustav Wagner nahm den Ruf nach Heidelberg an. Die Leitung des Instituts für Dokumentation, Information und Statistik am Deutschen Krebsforschungsinstitut gehörte damit zu seinem neuen beruflichen Aufgabengebiet.

Als erster Vorsitzender des Direktoriums des DKFZ war Wagner maßgeblich am Ausbau des Krebsforschungszentrums beteiligt. Er prägte mit seinem Institut intensiv den Aufbau der Zentralen Datenverarbeitung und der Zentralbibliothek. Im Rahmen einer Neustrukturierung übernahm er die Abteilung „Krebsdokumentation und -epidemiologie“. Für seine zahlreichen wissenschaftlichen Tätigkeiten können hier exemplarisch lediglich einige genannt werden: Arbeiten zur Tumorklassifikation nach dem TNM-Schlüssel, die Einrichtung eines Knochentumorregisters, Leitung einer internationalen Arbeitsgruppe dieses Forschungsgebiets, deutschsprachige Koordination des Nomenklaturprojekts der medizinischen Fachgesellschaften, Mitherausgeber zweier deutschen Krebsatlanten, Aufbau der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und in Kooperation mit der Internationalen Agency for Research on Cancer in Lyon die Einrichtung eines „Clearinghouse for On-Going Research in Cancer Epidemiology“.

Seine Arbeit in der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) nahm einen hohen Stellenwert ein. Unter seiner langjährigen Präsidentschaft war ein deutlicher Anstieg des internationalen und nationalen Ansehens dieser Fachgesellschaft zu verzeichnen, was sich auch in einer deutlichen Erhöhung der Mitgliederzahl widerspiegelte. Die GMDS ehrte ihn dafür mit der Ehrenmitgliedschaft. Gustav Wagner trug als Herausgeber der Zeitschrift „Methods of Information in Medicine“ wesentlich zur Entwicklung dieses Fachgebietes bei. Im Rahmen seiner akademischen Karriere wurden ihm viele Ehrungen zuteil, die Verleihung der Ernst-von-Bergmann-Plakette durch die Bundesärztekammer sei besonders erwähnt.

Professor Wagner führte mit unermüdlichem Einsatz bis zur Vollendung seines 68. Lebensjahres die Geschäfte als Institutsdirektor und ist auch nach seiner Emeritierung mit vielen nationalen und internationalen beruflichen Verpflichtungen aktiv. Auch heute noch ist er fast täglich im DKFZ, um an neuen wissenschaftlichen Publikationen zu arbeiten. Ein Beispiel seiner derzeitigen wissenschaftlichen Tätigkeit ist das 1995 erschienene Standardwerk „Tumordokumentation in Klinik und Praxis“ der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren.

Wir wünschen ihm für die kommenden Jahre viel Schaffensfreude, insbesondere aber weiterhin gute Gesundheit.

Jürgen Warendorf

## Ausschreibung

Die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V. schreibt hiermit den international bekannten

**Paul Martini Preis 1998**

zur Förderung der Entwicklung wissenschaftlicher Methoden zur Beurteilung klinisch-pharmakologischer und therapeutischer Maßnahmen für das Jahr 1996 aus.

Der Preis wurde 1969 zur Erinnerung an den Arzt und Wissenschaftler Professor Dr. med. Paul Martini in Anerkennung seines hervorragenden Beitrages zur Weiterentwicklung der klinisch-therapeutischen Forschung

gestiftet. Eine Jury aus fünf Fachwissenschaftlern wird die eingereichten Arbeiten beurteilen und über die Zuerkennung des Preises entscheiden. Der Preis ist laut Satzung mit mindestens 5000,-DM dotiert.

Die einzureichenden Arbeiten müssen in sich abgeschlossen sein, bereits publizierte Arbeiten müssen nach dem 1. April 1995 publiziert worden sein. Jede Arbeit soll durch folgende Daten gekennzeichnet sein. Vor- und Zuname, Geburtsdatum, Anschrift, Staatszugehörigkeit, berufliche Position. Die Arbeiten sollen in sechsfacher Ausfertigung entweder in deutscher oder englischer Sprache eingereicht werden.

Bewerbungen sind zu richten an die

Geschäftsstelle der GMDS  
Herbert-Lewin-Str. 1  
50931 Köln.

Einsendeschluß ist der 30. April 1998.

#### Ankündigungen

### 3. Fachtagung „Praxis der Informationsverarbeitung im Krankenhaus“ am 7. und 8. Mai 1998 in Leipzig

#### Tagung der GMDS-Arbeitsgruppe "Krankenhausinformationssysteme"

In Zusammenarbeit mit dem Berufsverband Medizinischer Informatiker e.V. (BVMI) und dem Verband der Hersteller von Krankenhaus-Informationssystemen e.V. (VHK) veranstaltet die GMDS-AG "Krankenhausinformationssysteme" ihre 3. Fachtagung "Praxis der Informationsverarbeitung im Krankenhaus" am 7. und 8. Mai 1998 in Leipzig. Schwerpunkte der Tagung sind u.a.

- Checklisten und Marktlage  
Administrative Systeme, OP-Dokumentationssysteme, Klinische Arbeitsplatzsysteme
- Erzeugung und Ablage digitaler Dokumente  
Revisionsfähigkeit, digitale Signatur, Datensicherheit
- Health Professional Card
- Finanzielle Dimensionierung von KIS (Was darf ein KIS kosten?)
- Personalempfehlungen für KIS
- DV in der Pflege
- Medizinische Versorgungsketten
- Umsetzung des §301
- Erfahrungen bei der Arztbriefschreibung mit Spracherkennung/digitaler Sprachaufzeichnung

Außerdem sind Workshops vorgesehen zu folgenden Themen:

- DV-Strategie für kleinere und mittlere Häuser
- Datensicherheit, externe Kommunikation, Firewall
- Internet/Intranet
- Auswahl von Anwendungssoftware / Projektmanagement

Wie in den letzten Jahren soll die Praxisorientierung mit Gesichtspunkten wie Machbarkeit, Notwendigkeit, Qualitätsverbesserung und Finanzierbarkeit im Mittelpunkt stehen. Die Tagung wendet sich insbesondere an Praktiker aus den Krankenhäusern (Ärzte, Pflegedienst, Verwaltung, Medizinische Informatik, Rechenzentren, technischer Dienst) und an Mitarbeiter der in der Informationsverarbeitung des Gesundheitswesens tätigen Firmen und Institutionen.

Am Rande der Tagung finden Sitzungen von GMDS-Arbeits- und Projektgruppen statt (AG KIS, AG "Medizinische Dokumentation und Klassifikation", AG "Klinische Arbeitsplatzsysteme", AG "Medizinische Informatik in der Pflege", AG "Methoden und Werkzeuge für das Management von KIS", PG "Administrative Verfahren in Krankenhausinformationssystemen", PG "Kommunikationsstandards", PG „Medizinische Linguistik“).

Die Tagungsgebühr beträgt 320,- DM (für Studenten 160,- DM).

Wie im letzten Jahr veranstaltet die Akademie Medizinische Informatik Begleittutorien (Kosten: DM 180,- pro Tutorium).

#### Informationen, Anmeldung und lokale Organisation:

Dipl.-Math. Gabriele Herrmann, Universitätsklinikum Leipzig

Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE)

Liebigstraße 27, D-04103 Leipzig, Tel.: 0341/97-16132, Fax: 0341/97-16109

e-mail: herrmann@imise.uni-leipzig.de <http://www.med.uni-marburg.de/imi/kis-ag.html>

\*\*\*\*\*

**Ankündigung und Aufruf zur Anmeldung von Vorträgen****Statistical Computing '98****30. Arbeitstagung über Methoden und Werkzeuge der Informatik für die Statistik**der Arbeitsgruppen *Computational Statistics* und *Statistische Auswertungssysteme*

\* 21. - 24.06.1998 \*, Schloß Reisenburg (bei Günzburg)

**Ziel der Arbeitstagung**

Die Arbeitsgruppen *Computational Statistics* und *Statistische Auswertungssysteme* befassen sich mit dem Einsatz und der Untersuchung von Methoden und Werkzeugen der Informatik für die Statistik. Besondere Berücksichtigung findet die Anwendung in den Biowissenschaften bzw. in der Medizin. Im Rahmen ihrer jährlich stattfindenden Arbeitstagung sollen ausgewählte Themen des Fachgebiets *Computational Statistics* in Form von Vorträgen, Workshops und Softwaredemonstrationen behandelt und eingehend diskutiert werden.

**Themen**

- Kombination von statistischen Verfahren,
- Neue Methoden in Statistischen Auswertungssystemen,
- Resampling-Verfahren für abhängige Daten,
- Software für Bayessche Statistik (insbesondere BUGS),
- Statistische Graphik,
- Sonstige Themen aus dem Fachgebiet *Computational Statistics*.

**Tagungsort**

Schloß Reisenburg - mit seinem Internationalen Institut für wissenschaftliche Zusammenarbeit - ist eine Tagungsstätte, die hervorragend für Klausurtagungen geeignet ist. Für einen begrenzten Teilnehmerkreis von ca. 40 Personen können sowohl Räumlichkeiten für Vorträge und für Workshops als auch Verpflegungs- und Übernachtungsmöglichkeiten zur Verfügung gestellt werden. Dies ermöglicht einen intensiven Erfahrungsaustausch.

Während der Arbeitstagung werden keine Parallelveranstaltungen stattfinden. Es ist außerdem genügend Zeit für Diskussionen vorgesehen.

**Wichtige Termine**

- Einreichen von Vorträgen: bis zum **27 Februar 1998**.
- Benachrichtigen über Annahme oder Ablehnung des Vortrags: bis Ende April 1998.
- Versenden des vorläufigen Programms und der Anmeldeunterlagen: Mai 1998.

**Hinweise für Autoren**

Bitte senden Sie eine deutschsprachige Kurzfassung Ihres Vortrags im Umfang von max. einer DIN A 4 Seite per Diskette oder e-mail im ASCII /ISO-Format an den Tagungsorganisor. Die Kurzfassung sollte eine Beurteilung des vorgesehenen Beitrags erlauben. Sie wird allen Teilnehmern der Tagung ausgehändigt und außerdem auf den WWW-Seiten der Arbeitsgruppen dargestellt.

Gliedern Sie die Kurzfassung in Vortragstitel, Autor(en), Einrichtung(en) mit Ort(en), Kurzbeschreibung, Literatur. Bitte orientieren Sie sich bei Zitieren von Literatur an den Beispielen der letztjährigen Tagung auf den WWW-Seiten der Arbeitsgruppen. Trennen Sie Absätze durch jeweils eine Leerzeile. Ersetzen Sie alle Umlaute entsprechend dem Schema  $\beta \rightarrow \backslash ss$ ,  $\ddot{a} \rightarrow \backslash ae$ ,  $\ddot{A} \rightarrow \backslash Ae$ , usw. Verwenden Sie einfache Anführungszeichen '...' für Heraushebungen, verzichten Sie auf Trennzeichen. Bitte auch den Titel normal schreiben, also nicht etwa in Großbuchstaben. Die Formatierung wird von den Veranstaltern vorgenommen.

Den Autoren wird empfohlen, bis zum Tagungsbeginn eine zur Veröffentlichung geeignete, englischsprachige Fassung ihrer Vortragsausarbeitung einzureichen. Nähere Informationen über Publikationsmöglichkeiten können Sie bei den Veranstaltern erfragen.

**Tagungsgebühr: keine****Veranstalter**

P. Dirschedl	Universität München (Tagungsleitung, AG Statistische Auswertungssysteme),
U. Haag	Knoll AG Ludwigshafen (Organisation; AG Statistische Auswertungssysteme),
A Koch	Universität Heidelberg (AG Statistische Auswertungssysteme),
C. Ortseifen	Universität Heidelberg (AG Computational Statistics),
G. Sawitzki	Universität Heidelberg (AG Computational Statistics),
W. Vach	Universität Freiburg (AG Computational Statistics).

**Tagungsleiter:**

Dipl.-Inform. med. Peter Dirschedl, Universität München, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Marchioninstr. 15, 81377 München,  
Tel.: 089/7095-4487, Fax: 089/701000, E-mail: dir@uni-muenchen.de

**Tagungsorganisor:**

Dr. Uwe Haag, Knoll AG, Datenmanagement, Postfach 210805, 67008 Ludwigshafen, Tel.: 0621/589-3616,  
Fax: -1188, E-mail: uwe.haag@knoll-ag.de WWW-Seiten der Arbeitsgruppen:

AG Statistische Auswertungssysteme: <http://www.med.uni-muenchen.de/gmds/ag/sta/ag.html>  
 AG Computational Statistics: <http://www.statlab.uni-heidelberg.de/compstat/>

\*\*\*\*\*

#### 43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V.

„Methoden der Medizinischen Informatik, Biometrie und Epidemiologie in der modernen Informationsgesellschaft“

14. bis 16. September 1998 findet in Bremen im Rahmen der Bremer Tagungswoche '98 die 43. Jahrestagung der GMDS zusammen mit der UI '98 und KI '98 statt. Tagungsorte sind das Marriott Hotel Bremen, World Trade Center und Hotel zur Post in Bremen. Die Tagung wird von der GMDS in Kooperation mit der Universität Bremen, BIPS und TZI durchgeführt.

Weitere Informationen erhalten Sie über Internet <http://www.tzi.org/tzi/tw-98> oder

Thomas Banasiewicz, c/o BIPS, Postfach 10 67 67, 28067 Bremen, Tel.: 0421/5959667, Fax: 0421/5959675, e-mail: [gmds98@bips.uni-bremen.de](mailto:gmds98@bips.uni-bremen.de).

Tagungsleitung: Prof. Dr. med. Eberhard Greiser, Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS), Prof. Dr. Manfred B. Wischnewsky, Technologiezentrum Informatik (TZI), Universität Bremen

\*\*\*\*\*

#### 22. Jahrestagung Künstliche Intelligenz (KI-98)

\* 15.-17. September 1998 \* in Bremen

Weitere Informationen: <http://www.tzi.org/tzi/tw-98/ki-98>

Tagungssekretariat: Christine Harms, Tel: 02241-14-2473, Fax: 02241-14-2472, e-mail: [christine.harms@gmd.de](mailto:christine.harms@gmd.de)

Workshop:

An einem Workshop kann nur teilnehmen, wer sich zur KI-98 angemeldet hat bzw. bei den gemeinsamen Workshops alternativ auch zur GMDS-98 oder UI-98. Eine eigene Gebühr für die Workshop-Teilnahme wird nicht erhoben.

**Wichtige Termine für die Workshops:**

15.05.98 Deadline für Beiträge zu den Workshops  
 31.05.98 Benachrichtigung der Autoren über die Annahme  
 31.05.98 Abgabe der Workshop-Programme

Internet: [www.tzi.org/tzi/tw-98/ki-98](http://www.tzi.org/tzi/tw-98/ki-98)

\*\*\*\*\*

#### Umweltinformatik 98 - 12. Internationales Symposium

"Informatik für den Umweltschutz"

\* 16.09.-18.09.1998 \* in Bremen

*"Vernetzte Strukturen in Informatik, Umwelt und Wirtschaft"*

Information: K. Christoph Ranze, Universität Bremen, FB 3, Technologie-Zentrum Informatik, Postfach 330440, 28334 Bremen, <http://www.tzi.org/zi/tw-98/ui-98>

Einreichung von Kurzfassungen: Termin bis 13. Februar 1998

#### Postgraduelle Ausbildung MEDIZINISCHE BIOMETRIE

Die Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg bietet, unter Federführung des Instituts für Medizinische Biometrie und Informatik, ein postgraduelles Ausbildungsprogramm in Medizinischer Biometrie an. Die Ausbildung kann flexibel in thematisch abgeschlossenen Blöcken mit individueller Kurswahl absolviert werden, so daß eine berufsbegleitende Weiterbildung möglich ist. Bei erfolgreichem Durchlaufen eines definierten Curriculums führt das Programm zu einem Universitätszertifikat mit Fachanerkennung der GMDS. Die Kurse können auch einzeln besucht werden, ohne daß die Erlangung des Zertifikats angestrebt wird.

Zu Beginn des Jahres 1998 werden in Heidelberg die folgenden Kurse angeboten:

KURSE	VERANTWORTLICHE DOZENTEN	TERMINE
• Multiples Testen und sequentielle Verfahren	Prof. Dr. Walter Lehmaner, Universität Köln	26.02. - 28.02.98

- |   |  |                   |
|---|--|-------------------|
| • Überlebenszeitanalyse, Teil I         | Prof. Dr. Martin Schumacher,<br>Universität Freiburg | 05.03. - 07.03.98 |
| • Klinische Studien, Teil II            | Dr. Jochem König,<br>Universität Homburg / Saar      | 12.03. - 14.03.98 |
| • Epidemiologische Methoden             | PD Dr. Maria Blettner,<br>IARC, Lyon                 | 02.04. - 04.04.98 |
| • Grundlagen der Medizin-<br>Einführung | Prof. Dr. Rainer Nobiling,<br>Universität Heidelberg | 16.07. - 21.07.98 |

Weitere Kurse sind in Planung. Die Kurse sind stark anwendungsorientiert und die Lehrinhalte werden mittels praxisnaher Computerübungen vertieft.

Für Informationsmaterial wenden Sie sich bitte an:

Dr. Carsten Heuer, Abteilung Medizinische Biometrie der Universität Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 305, 69120 Heidelberg

Tel: 06221/56-4180, -4141; FAX: 06221/56-4195; E-Mail: cheuer@imbi.uni-heidelberg.de

Dr. Birgit Stadler, Zentrum für Studienberatung und Weiterbildung

Seminarstr. 2, 69117 Heidelberg

Tel: 06221/54-2449, -3587; FAX: 06221/162791, E-Mail: Birgit.Stadler@urz.uni-heidelberg.de

\*\*\*\*\*

#### Veranstaltungen der Akademie Medizinische Informatik

- 1. Workshop "INTRANET im Krankenhaus"**  
 Termin, Ort: 01.04.98, Fachhochschule Dortmund  
 Zielgruppe: Alle an der INTERNET-Technologie interessierten Mitarbeiter im Krankenhaus.  
 Referenten: Thomas Daehler, Prof. Dr. Peter Haas, Witold Schiprowski, Rainer Tietze  
 Teilnahmegebühren: Mitglieder von BVMI, DVMD, GMDS 320.- DM  
 (Sonstige 800.- DM, Studierende 160.- DM)  
 Hinweis: Dieser Workshop kann für den Erwerb des gmds-Zertifikats 'Medizinische Informatik' angerechnet werden.
- 2. Seminar "Gesundheitsökonomie"**  
 Termin, Ort: 20.-21.4.98, DKFZ, Heidelberg  
 Zielgruppe: Personen, die in die Planung und Durchführung gesundheitsökonomischer Studien involviert bzw. an Entscheidungsprozessen beteiligt sind und die das Ziel einer (verbesserten) wirtschaftlichen Gesundheitsversorgung von Patienten verfolgen. Personen, die an der Erfassung, Verwaltung und Verarbeitung von Kosten- und Leistungsdaten für Controlling und zum Qualitätsmanagement arbeiten. Ärzte, die bei der Therapiewahl auch ökonomische Informationen bewerten bzw. einbeziehen möchten. Personen, die mehr über Kosten- und Nutzenbewertung im Gesundheitswesen wissen möchten.  
 Referent: Dipl.-Inform. Med. Oliver Mast  
 Teilnahmegebühren: Mitglieder von GI, BVMI, DVMD, GMDS 500.- DM  
 (Sonstige 1200.- DM, Studierende 300.- DM)  
 Hinweis: Dieses Seminar kann für den Erwerb des gmds-Zertifikats 'Medizinische Informatik' angerechnet werden.
- 3. Tutorium "Kodierungssoftware für Diagnosen und Prozeduren"**  
 Termin, Ort: 07.05.98, im Rahmen der KIS-Tagung in Leipzig  
 Zielgruppe: Anbieter und Anwender von KIS-Systemen  
 Referent: Dr. Josef Ingenerf  
 Teilnahmegebühren: 180.- DM  
 Hinweis: Dieses Tutorium kann für den Erwerb des gmds-Zertifikats 'Medizinische Informatik' angerechnet werden.
- 4. Tutorium "Integration heterogener Systeme"**  
 Termin, Ort: 07.05.98, im Rahmen der KIS-Tagung in Leipzig

Zielgruppe: Med. Informatiker, DV-Beauftragte in Krankenhäusern  
 Referenten: Prof. Dr. Hans-Ulrich Prokosch, Dipl. Inf. Matthias Lange  
 Teilnahmegebühren: 180.- DM)

**5. Tutorium "Flexible Netzwerkinfrastruktur im Krankenhaus - Grundlagen und praktische Ratschläge"**

Termin, Ort: 07.05.98, im Rahmen der KIS-Tagung in Leipzig  
 Zielgruppe: Verantwortliche für den Aufbau und Betrieb von lokalen Datennetzen im Krankenhaus  
 Referent: Dipl.-Phys. Ernst Pelikan  
 Teilnahmegebühren: 180.- DM)

**6. Seminar "ICD-Diagnosenverschlüsselung und Probleme beim Übergang von ICD9 nach ICD10"**

Termin, Ort: 14.05.98, DKFZ, Heidelberg  
 Zielgruppe: Ärzte, Med. Dokumentare, Med. Informatiker  
 Referenten: Dr. med. Bernd Graubner, Dr. med. Albrecht Zaiß  
 Teilnahmegebühren: Mitglieder von BVMI, DVMD, GMDS 320.- DM  
 (Sonstige 800.- DM, Studierende 160.- DM)

*Hinweis: Dieses Seminar kann für den Erwerb des gmds-Zertifikats 'Medizinische Informatik' angerechnet werden.*

**7. Seminar "Wissensbasierte Systeme in der Medizin"**

Termin, Ort: 08.06.98, Universität Heidelberg  
 Zielgruppe: Das Seminar wendet sich an Ärzte, Verwaltungsmitarbeiter und Med. Informatiker, die an der Einführung, Anwendung und Evaluierung wissensbasierter Systeme in der Medizin interessiert sind.  
 Referenten: Prof. Dr. Christian Ohmann, Prof. Dr. Thomas Wetter  
 Teilnahmegebühren: Mitglieder von BVMI, DVMD, GMDS 320.- DM  
 (Sonstige 800.- DM, Studierende 160.- DM)

*Hinweis: Dieses Seminar kann für den Erwerb des gmds-Zertifikats 'Medizinische Informatik' angerechnet werden.*

Auskunft: Frau P. Skalecki, Universität Heidelberg, Abt. Medizinische Informatik, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Tel.: 06221/56-7398, Fax: 06221/56-4997, e-mail: Petra.Skalecki@kzzrmail.krz.uni-heidelberg.de

\*\*\*\*\*

Veranstaltungen 1998 im Zentrum Biometrie

**Veranstaltung: SAS-Kurs für Anfänger\***

Termin, Ort: 23. - 24.04.1998 in der Ruhr-Universität Bochum  
 Zielgruppe: Mediziner, Statistiker, Medizinische Dokumentare und andere Personen, die das selbständige Programmieren mit SAS erlernen wollen.  
 Referent: Heinrich Stürzl, Marburg  
 Teilnahmegebühren: Mitglieder: 600,-DM, Studierende 100,-DM, Sonstige 700,-DM

**Veranstaltung: Makroprogrammierung in SAS**

Termin, Ort: 27. - 28.04.1998 in der Ruhr-Universität Bochum  
 Zielgruppe: Medizinische Dokumentare und mit der Verwaltung und Auswertung von Daten mittels SAS betrautes Personal  
 Referentin: Dipl.-Math. Thomas Bregenzer, Hamburg  
 Teilnahmegebühren: Mitglieder: 600,-DM, Studierende 100,-DM, Sonstige 700,-DM

**Veranstaltung: Sequentielle und adaptive Verfahren\***

Termin, Ort: 4. - 6.05.1998 in Heidelberg  
 Zielgruppe: Biometriker und Ärzte aus der pharmazeut. Industrie und Universitäten  
 Referentin: Prof. Dr. Peter Bauer, Wien  
 Teilnahmegebühren: Mitglieder: 900,-DM, Studierende 150,-DM, Sonstige 1200,-DM

**Veranstaltung: SAS/FSEEDIT**

Termin, Ort: 15. – 16.05.1998 in der Ruhr-Universität Bochum  
 Zielgruppe: Medizinische Dokumentare und mit der Verwaltung und Auswertung von Daten  
 mittels SAS betrautes Personal  
 Referent: Martin Hensel, Mannheim  
 Teilnahmegebühren: Mitglieder: 600,-DM, Studierende 100,-DM, Sonstige 700,-DM

**Veranstaltung: Regressions- und Varianzanalyse in SAS\***

Termin, Ort: 18. – 20.06.1998 in der Ruhr-Universität Bochum  
 Zielgruppe: Biometriker, Mediziner, Epidemiologen, Dokumentare, Statistiker  
 Referent: Prof. Dr. Siegfried Schach u.a., Dortmund  
 Teilnahmegebühren: Mitglieder: 900,-DM, Studierende 150,-DM, Sonstige 1200,-DM

**Veranstaltung: Medizin für Nichtmediziner**

Termin, Ort: 25. – 27.06.1998 in der Ruhr-Universität Bochum  
 Zielgruppe: im der medizinischen Biometrie tätige, die an der Planung, Durchführung und Auswertung von  
 Studien beteiligt sind und wenig medizinische Vorbildung haben  
 Referent: Dr. Claudia Hänel, Düsseldorf  
 Teilnahmegebühren: Mitglieder: 900,-DM, Studierende 150,-DM, Sonstige 1200,-DM

**Auskunft:** Walter Dieckmann, Akademie für öffentliche Gesundheit, Ruhr-Universität,  
 D-44780 bochum, Tel.: 0234-5162, Fax: 0234/709-4325, e-mail: Walter  
 Dieckmann.@rz.ruhr-uni-bochum.dehttp://www.amib.ruhr-uni-bochum.de

(\* in Kooperation mit der postgraduellen Ausbildung „Medizinische Biometrie“ der Universität Heidelberg)

Veranstaltungskalender
------------------------

Diese Termin- und Themenübersicht enthält nur Veranstaltungen, von denen die Bearbeiter glauben, daß sie das Interesse der Mitglieder der GMDS und aller Leser der Mitteilungen finden. Die Übersicht dient der Information und Terminkoordination. Für die Richtigkeit der Angaben, die uns von den Veranstaltern übermittelt werden, können wir keine Gewähr übernehmen.

**Role of Simulation in Health Care Efficiency Improvements**

\* 04.03.1998 \* in Heidelberg, Universitätsklinikum.

**Information:** Dipl.-Inform. Med. Anke Häber, Institut für Med. Biometrie und Informatik, Abt. Medizinische Informatik, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Tel.: 06221/56-7497, e-mail: anke\_haerber@krzmail.krz.uni-heidelberg.de  
 (in Zusammenarbeit mit der Firma Rapid Data Ltd., UK.)

**22. Jahrestagung der GfKI**

\* 04. - 06.03 1998 \* in Dresden, Technische Universität

**Information:** Prof. Dr. Hermann Locarek-June, Technische Universität Dresden, Fakultät Wirtschaftswissenschaften, Lehrstuhl für Betriebswirtschaftslehre, insbes. Finanzwirtschaft, Mommsenstr. 13, D-01062 Dresden, Tel.: +49-351/4163-5993, Fax: +49-351/463-5404, e-mail: gfk1198@tz.dresden.de

**Measurement in Health Care**

Potsdam Spring Curriculum in Pharmacoepidemiology 1998

\* 09. - 11.03.1998 \* in Berlin

**Information:** Institute of Pharmacoepidemiology and Technology Assessment, Otto-Erich-Str. 7, D-14482 Potsdam, Germany, Tel.: +49-331-748 1998, Fax: +49-331-715 126

**DIMDI**

Ein klassischer Host und die Herausforderung des Internet

\* 10.03.1998 \*, 15 Uhr in Köln

Referent: N.N.

Ort: 50939 Köln, Weißhausstr. 27, (Ecke Luxemburger/Universitätsstr.), Tel.: 0221/4724-0

Anmeldung: schriftlich bis 03.03.1998 bei WIND, Friesenwall 5-7, 50672 Köln, Fax: 0221/92595656

#### 6. Jahrestagung Epidemiologie - 44. Biometrisches Kolloquium

Dt. Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie und Dt. Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft

\* 16.03. - 19.03.1998 \* in Mainz, Campus universitatis

Information: Tagungssekretariat MAINZ98, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, 55101 Mainz, Tel.: 06131/173252, Fax: 06131/172968; WWW: <http://mz98.imsd.uni-mainz.de>

#### 2. Aachener Workshop

**Bildverarbeitung in der Medizin**

- Algorithmen, Systeme, Anwendungen -

Klinikum der RWTH, Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen

26. und 27. März 1998

Gemeinsamer Workshop von

- Institut für Medizinische Informatik der RWTH Aachen
- IEEE Joint Chapter Engineering in Medicine and Biology (IEEE German Section)
- Gesellschaft für Informatik (GI), Fachgruppe 4.1.2 (Imaging und Visualisierungstechniken)
- Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS), 6. Workshop der Arbeitsgruppe Medizinische Bildverarbeitung
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Mustererkennung (DAGM)
- Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT), Fachgruppe Medizinische Informatik mit freundlicher Unterstützung der Firma SUN Microsystems GmbH Ratingen

#### Ziele und Ausrichtung:

Durch die zunehmende Digitalisierung bildgebender Systeme in der medizinischen Diagnostik gewinnt die digitale Bildverarbeitung eine immer stärkere Bedeutung in der Medizin. Der interdisziplinäre Charakter dieses Forschungsbereiches bringt dann fruchtbare Kooperationen hervor, wenn die Kommunikation zwischen den beteiligten Fachgebieten mit intensivem Informationsaustausch einhergeht. Daher ist das Ziel des Aachener Workshops, das Potential der unterstützenden Organisationen IEEE-EMB, GI, GMDS und DAGM zusammenzuführen, um auch diesmal wieder ein Forum für Wissenschaftler, Hersteller und Anwender aus (Medizin-)Informatik, Naturwissenschaft, Medizin und Technik zu bieten.

Durch wissenschaftliche Vorträge, System- und Posterdemonstrationen sowie eine begleitende Industrieausstellung soll die konstruktive Diskussion und der offene Ideenaustausch gefördert werden. Die Themen des Workshops umfassen alle Bereiche der medizinischen Bildverarbeitung, insbesondere Algorithmen, eingesetzte Hard- und Softwaresysteme sowie deren klinische Anwendung.

#### Weitere Informationen:

Alle Informationen zum Workshop werden im Internet unter:

<http://www.imib.rwth-aachen.de/www/bvm98>

dokumentiert.

Rückfragen und Anmeldungen zum Workshop bitte an:

Dipl.-Ing. Thomas Lehmann

Institut für Medizinische Informatik

52057 Aachen, Tel.: 0241-80-88793, Fax.: 0241-8888-426

E-mail: [lehmann@imib-rwth-aachen.de](mailto:lehmann@imib-rwth-aachen.de)

#### Workshop Medizin im Internet - Evaluationstechniken"

Montag, 27. März 1998, 10.00 Uhr, Universität Bonn

Großer Hörsaal 2 des Nervenzentrums

Siegmund-Freund-Straße 25, 53105 Bonn

Die wachsende Zahl der Anbieter gesundheitsrelevanter Informationen im Internet und die ständig steigende Nachfrage lassen einen deutlichen Effekt auf die Gesundheitsversorgung erwarten. Die Arbeitsgruppe „Internet“ hat es sich zur Aufgabe gemacht, die Entwicklungen im Internet kritisch zu verfolgen und durch eigene Aktivitäten positiv zu beeinflussen. Der 3. Workshop der Projektgruppe befaßt sich schwerpunktmäßig mit dem Thema "Evaluation von Internetressourcen". Die Fragestellung soll inhaltlich präzisiert, der Stand des Wissens vorgestellt und weitere Ansätze erarbeitet werden. Mögliche Fragestellungen sind:

- Grundregeln für die Entwicklung von Internetangeboten,
- Angebote für Fachleute und Laien.
- Wie werden Angebote ausgewählt?
- Wie können die Auswirkungen evaluiert werden?
- Wie wird das Arzt-Patientenverhältnis beeinflusst?
- Wie wird das Internet die Gesundheitsversorgung in der Zukunft beeinflussen?

Daneben sind auch wieder freie Themen zugelassen.

Organisation und weitere Information:

Dr. Klaus Adelhard  
 Institut fuer Medizinische Informationsverarbeitung,  
 Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München  
 Marchionistr. 15, D-81377 Muenchen, Tel. (089) 7095 4495, Fax. (089) 70 10 00  
 E-Mail: ade@ibe.med.uni-muenchen.de  
 WWW: <http://www.med.uni-muenchen.de/ibe/internet/workshop98.html>  
 Termine: 27.3.1998 Workshop in Bonn

**6. Internationales Kolloquium**

**Epidemiologie und berufliche Risiken**

\* 22. - 24.04.1998 \* in Graz

Informationen: Allgemeine Unfallversicherungsanstalt (AUVA), Büro für internationale Beziehungen und Kongresswesen, Adalbert-Stifter-Strasse 65, A-1200 Wien, Tel.: +43-1-33111-537, +43-1-33111-527, Fax: 43-1-33111-469

**DMMK '98**

**6. Deutscher Multimedia Kongreß '98 und Fachmesse Multimedia Market**

Time for a change

\* 26. - 28.04.1998 \* Messe Stuttgart

Organisation und Durchführung: Springer Kongress GmbH, Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin  
 Projektleitung: Matthias Hippe, Fax: 030/827 87-612, Tel.: 030/827 87-225, e-mail: [hippe@springerkongress.de](mailto:hippe@springerkongress.de)

**Konferenz zu Technologien für Unternehmensprozesse**

\* 24. - 26.06.1998 \* in Genua

Information: Giorgio Basaglia, Europäische Kommission  
 E-mail: [giorgio.basaglia@cec.be](mailto:giorgio.basaglia@cec.be); Fax: 0032-2-2968387, <http://www.cordis.lu/esprit/src/tbp98.htm>

<b>Personalia</b>
-------------------

**Als neue Mitglieder begrüßen wir:**

Dipl.-Statistiker Andreas Bachinger Institut für Empirische Gesundheitsökonomie Altenberger-Dom-Str. 16 51519 Odenthal Tel.: 02202/79339 Fax: 02202/79806	Dr. Bärbel-Maria Bellach Robert-Koch-Institut General-Pape-Str. 62-66 12101 Berlin Tel.: 030/45473103 Fax: 030/45473203
Dr. phil. Rainer Block Mülheimer Str. 118 45145 Essen Tel.: 0201/767318 Fax: 0201/767318	Dipl.-Geophysiker Jürgen Brauer Kleiststr. 28 63303 Dreieich Tel.: 06103/830678
Thomas Daehler Sindernweg 18 44265 Dortmund Tel.: 0231/7246121 Fax: 0231/7246122	Dr. med. Jörg Eckardt Schützenstr. 13 48143 Münster Tel.: 0251/57580 Fax: 0251/511030
Ingo Elfering Medical Data Service GmbH An der Alten Ziegelei 20 48157 Münster Tel.: 0251/141620 Fax: 0251/1416221	Dipl.-Inform. Dirk Emmel Virchow-Klinikum Strahlenklinik u. Polioklinik Augustenburger Platz 1 13353 Berlin Tel.: 030/45057199 Fax: 030/45057901
Dr. med. Hanno Fabian Paul-Schallück Str. 15 50939 Köln Tel.: 0221-412677	Dipl.-Informatikerin Monika Geiger EDV-Chirurgische Universitätsklinik FAU Erlangen-Nürnberg Krankenhausstr. 12 91054 Erlangen Tel.: 09131/853302
Dr. med. Konstanze Haenel Fachhochschule Braunschweig Fachbereich Gesundheitswesen Rothenfelder Str. 10 38440 Wolfsburg Tel.: 05361/831331 Fax: 05361/831302	Dr. med. Michael Heiermann Oberhaaner Str. 29 42653 Solingen Tel.: 0212/593884 e-mail: HeiermannM@aol.com
Dr. med. Burkhard Homann Dorotheenstr. 70 40235 Düsseldorf Tel.: 0211/683629 e-mail: homann@uni-duesseldorf.de	Michael Loskamp Brisenstr. 67 40227 Düsseldorf Tel.: 0211/773382
Dipl.-Ing. Karl-J. Mönlich Philips GmbH Forschungslaboratorium Hamburg Röntgenstr. 24-26 22335 Hamburg Tel.: 040/50781381	Dipl.-Ing. BMT Anja Niederbremer Industriestr. 10 61449 Steinbach Ts. Tel.: 06171/86025
Dipl.-Inform. Med. Jacqueline Nkobi Microsoft GmbH Hellersbergstr. 10 a 41460 Neuss Tel.: 02131/708534 Fax: 02131/708500	Achim Roßkamp Albertus-Magnus-Str. 1 51375 Leverkusen Tel.: 0214/57690

Dipl.-Inform. Med. Jutta Schneider Roggenweg 20 89233 Neu-Ulm e-mail: jutta.schneider@medizin.uni-ulm.de	Dr. rer. nat. Willibald-Julius Stronegger Institut für Sozialmedizin Universität Graz Universitätsstr. 6/I A-8010 Graz Fax: +043-3163809665
Michael Thieme Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin Hufeland-Kliniken-Weimar GmbH E.-Rosenthal-Str. 70 99425 Weimar Tel.: 03643/571800 Fax: 03643/571802	Marita Trenez Mülheimer Straße 184 47057 Duisburg Tel.: 0203/362658
Dr. med. Ursula Veltmann Schleißheimer Str. 188/306 80797 München Tel: 089/3001095 Fax: 089/3001095	Dr. med. Peter von Zons Mittelstr. 32 41469 Neuss Tel.: 02137/2221
Dr. Stefan Wagenpfeil Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München Ismaninger Str. 22 81675 München Tel.: 089/4140-4350	Dr. Peter Wallraff Schillerstr. 53 52064 Aachen Tel.: 0241/74442 e-mail: pwallraff@t-online.de
Dipl.-Stat. Lutz Wille Fakultät für Gesundheitswissenschaft Universität Bielefeld Postfach 100131 33501 Bielefeld Tel.: 0521/1064253 Fax: 0521/1062968	

Als studentische Mitglieder begrüßen wir

Alke Martens Mellinger Str. 45 31141 Hildesheim Tel.: 05121/867776	
---	--

### Wahlen der zwei Beisitzer des Präsidiums und der Mitglieder der Fachausschüsse

Bekanntlich werden seit 1992 die Wahlen für das Präsidium der GMDS und für die drei Fachbereiche per Briefwahl durchgeführt. Die Wahl der zwei Beisitzer erfolgte zuletzt 1996 und die Wahl der Fachausschüsse 1995.

Zu wählen sind 1998 die beiden Beisitzer des Präsidiums sowie die Mitglieder der Fachausschüsse.

Jedes wahlberechtigte Mitglied der GMDS kann Kandidatenvorschläge unterbreiten (s. hierzu auch unter Nr. 4 und 5 unten).

Bitte beachten Sie bei der nun erfolgenden Umfrage der Kandidatenbenennung folgendes und verfahren wie folgt:

1. Schneiden Sie bitte die Kandidatenbriefe aus. Vermerken Sie darauf Ihre Kandidatenvorschläge für
  - die zwei Beisitzer im Präsidium

und

- die 5 Kandidaten des Fachbereichs Medizinische Informatik
- die 5 Kandidaten des Fachbereichs Medizinische Biometrie
- die 5 Kandidaten des Fachbereichs Epidemiologie

und unterschreiben Ihre Kandidatenliste ggf. unter Anfügung Ihrer Mitglieds-Nr. (aus der Rechnung zu entnehmen) und Anschrift.

2. Bitte senden Sie Ihre Vorschläge an den Wahlausschuß der GMDS, Herbert-Lewin-Straße 1, 50931 Köln bis zum 18.03.1998. Bitte machen Sie den von Ihnen verwandten Umschlag frei.
3. Sie werden entsprechend den Bestimmungen der Satzung termingerecht die endgültigen Wahlunterlagen so zeitig erhalten, daß die Auszählung 6 Wochen vor der Mitgliederversammlung erfolgen kann.
4. Aktiv wahlberechtigt für die Wahl der 2 Beisitzer im Präsidium sind gemäß § 15 Abs. 1 Ordentliche Mitglieder, Fördernde Mitglieder und Ehrenmitglieder. Passiv wahlberechtigt sind Ordentliche Mitglieder und Ehrenmitglieder.
5. Für die Wahlen der Mitglieder der Fachausschüsse haben gemäß § 6 Ordentliche Mitglieder, Fördernde Mitglieder und Ehrenmitglieder aktives und passives Wahlrecht.

Auf der Mitgliederversammlung findet gemäß § 15 Abs. 5 bekanntlich eine Wahl nur dann noch statt, wenn eine Stichwahl notwendig erscheint.

Datum 30.01.1998

Der Wahlausschuß

Absender

Datum:

An den  
Wahlausschuß der GMDS  
Herbert-Lewin-Straße 1  
50931 Köln

Wahl zu den Gremien der GMDS 1998  
Kandidatenbenennung

Als Beisitzer schlage ich vor:

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

(Unterschrift)

x

Absender
----------

An den  
Wahlausschuß der GMDS  
Herbert-Lewin-Straße 1

50931 Köln

Wahl zu den Gremien der GMDS 1998  
Kandidatenbenennung

1. Für den Fachbereich Medizinische Informatik schlage ich vor:

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

2. Für den Fachbereich Medizinische Biometrie schlage ich vor:

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

3. Für den Fachbereich Epidemiologie schlage ich vor:

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

(Unterschrift)

✕

# Beschreibung statistischer Methoden zur Krankheitsprävention

## Preissenkung

Lothar Heinemann  
Herbert Sinnecker

## Epidemiologische Arbeitsmethoden

 GUSTAV  
FISCHER

1994. 702 S., 129 Abb., 110 Tab., geb.  
bisher DM 298,-  
**jetzt DM 148,-**  
ISBN 3-334-60425-X

- Fakten und Wertungen zu epidemiologischen und präventiven Grundproblemen und Aufgaben
- Epidemiologische Überwachung von Infektionskrankheiten und nicht übertragbaren chronischen Krankheiten
- Grafiken, Tabellen, Erhebungsunterlagen, Fragebögen und Rechenbeispiele dienen der raschen Nachvollziehbarkeit und Orientierung

## Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie

Herausgegeben von *Hans-Jürgen Seelos*

Unter Mitarbeit von

S. Bürsner, H. Dickhaus, B. Graubner, I. Guggenmoos-Holzmann, J. Ingenerf, R. Klar, E. Pelikan, B. Pietsch-Breitfeld, R. Repges, B. Schneider, H. K. Selbmann, K. Spitzer, C. Spreckelsen, T. Tolxdorff und K. Ulm

1997. 24 x 17 cm. XXV, 299 Seiten.

Broschiert DM 58,- / öS 423,- / sFr 53,-/

approx. US\$ 36.00

• ISBN 3-11-014317-8 (de Gruyter Lehrbuch)

Das Lehrbuch wendet sich an Studierende der Medizin und bietet erstmals einen ganzheitlichen, systematischen, modernen Abriss dieses interdisziplinären Fachgebietes.

Preisänderung vorbehalten



de Gruyter  
Berlin · New York

*„Eine wichtige Quelle der Entwicklungsarbeit ist die Erfahrung, Phantasie, Initiative und Kreativität der betroffenen Menschen selbst. Unser Ziel muß sein, die Eigenkräfte der Menschen zu stärken und deren eigene Vorstellungen und Werte zum Maßstab der Aufbauarbeit zu machen.“*

Walter Kasper,  
Bischof von Rottenburg-Stuttgart

Postgiro Köln 556-505

**MISEREOR**

Aktion gegen Hunger und  
Krankheit in der Welt

Postfach 1450  
52015 Aachen

## Neue Wissenschaft.

*Ulrich S. Ottersdorf*

### Ernährungs- epidemiologie

Ulmer

**Ernährungsepidemiologie. Mensch, Ernährung, Umwelt.** Dr. Ulrich S. Ottersdorf. 1995. 351 S., 59 Abbildungen. Kt. DM 88,- / öS 642,- / sFr 80,-. ISBN 3-8001-2146-8

Die Ernährungsepidemiologie ist ein neues Teilgebiet der Ernährungswissenschaften und umfaßt das Sammeln, Ordnen und Bewerten von Informationen über Handlungen und deren Beweggründe sowie deren Auswirkungen auf den Ernährungs- und Gesundheitszustand im Bereich der Ernäh-

rung des Menschen. **DIE THEORIEN UND METHODEN DER ERNÄHRUNGSEPIDEMIOLOGIE WERDEN VORGESTELLT UND DISKUTIERT.** Außerdem wird ein Konzept für die empirische Erfassung der Beziehungen zwischen Ernährung, Mensch und Umwelt entwickelt.

Coupon Ihrer Buchhandlung geben oder senden an:  
Verlag Eugen Ulmer, Postf. 70 05 61, 70574 Stuttgart.

### BUCH-COUPON

- Senden Sie mir das Buch „**Ernährungsepidemiologie**“ zum Preis von DM 88,- / öS 642,- / sFr 80,-, Best. Nr. 21468.
- Senden Sie mir kostenlos Ihr Gesamtverzeichnis „Ulmenblatt“.

\_\_\_\_\_  
Datum/Unterschrift

\_\_\_\_\_  
Name/Vorname

\_\_\_\_\_  
Straße/Nr.

\_\_\_\_\_  
PLZ, Ort



Biometrie 1/98