

Aus der Klinik für Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik
Direktor: Prof. Dr. H. Renz
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Expertensystem Anämiediagnostik

Erstellung eines wissensbasierten Expertensystems auf der Grundlage von
Java System to Support Medical Diagnostic Reasoning j.MD

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Maria Nouri Bimorghi
aus Tabriz

Marburg 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am 25.09.2008

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Referent: Dr. med. Dr. rer. nat. H. G. Wahl

Korreferent: Prof. Dr. L. Eberhart (MA)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	- 3 -
1. Einleitung	- 7 -
1.1 Anämiediagnostik.....	- 7 -
1.1.1 Klassifizierung der Anämien	- 7 -
1.1.2 Nichthämolytische Anämien	- 9 -
1.1.3 Hämolytische Anämien	- 14 -
1.2 Computerunterstützte Diagnostik in der Laborroutine.....	- 16 -
1.2.1 Struktureller Aufbau computergestützter Expertensysteme	- 18 -
1.2.2 Einheitlichkeit der Terminologie.....	- 19 -
1.2.3 Softwareentwicklung	- 19 -
1.3 Von Pro.M.D. zu j.MD	- 20 -
1.3.1 Auswahl eines geeigneten Expertengebietes.....	- 20 -
1.3.2 Die Modellierung sicheren und unsicheren Wissens.....	- 21 -
1.3.3 Objektorientierte Softwareansätze.....	- 21 -
1.4 JavaScript als „Universalschlüssel“	- 21 -
1.4.1 Das World Wide Web (W3) als Vorbild	- 22 -
1.5 Fragestellungen.....	- 24 -
2. Material und Methoden.....	- 25 -
2.1 J.MD Hardware und Software	- 25 -
2.1.1 Hardware und Systemvoraussetzungen	- 25 -
2.1.2 Software.....	- 25 -
2.1.3 Unterschiede zwischen Pro.M.D. und j.MD.....	- 25 -
2.2 Knowledge Base tools	- 26 -
2.2.1 Knowledge Base	- 26 -
2.2.2 Import und Export in j.MD.....	- 30 -
2.2.3 Laboratory Parameter (Laborparameter).....	- 31 -
2.2.4 Concepts (Konzepte)	- 32 -
2.2.5 j.MD Rule Editor (<i>Description; Priority</i>)	- 34 -
2.2.6 Rules (Regeln)	- 35 -
2.2.7 Abstraction Editor	- 37 -

2.2.8	Patientenmodell	- 38 -
2.2.9	Properties (Eigenschaften).....	- 38 -
2.3	Knowledge Base Text Tools	- 39 -
2.3.1	Knowledge Base Text Pattern	- 39 -
2.3.2	Dynamische Textbausteine.....	- 40 -
2.3.3	Statische Textbausteine	- 41 -
2.3.4	Visibility Flags	- 42 -
2.3.5	Report	- 42 -
2.4	Knowledge Base j.MD Debugger.....	- 43 -
2.4.1	Debug Targets (Auswahl).....	- 43 -
2.4.2	Debug Inputs (Eingaben).....	- 44 -
2.4.3	Debug Run (Testen)	- 44 -
2.4.4	Debug Text Pattern.....	- 44 -
2.5	j.MD – Front End	- 45 -
2.6	LOINC© - Logical Observation Identifier Names and Codes	- 47 -
3.	Ergebnisse	- 49 -
3.1	LOINC© Codes	- 49 -
3.2	Konzepte.....	- 50 -
3.2.1	Wissenbasis (Knowledge Base)	- 51 -
3.2.2	Textbasis (Text Base).....	- 53 -
3.3	Resultate der Wissensbasis Anämiediagnostik.....	- 55 -
3.3.1	Renale Anämie bei einem Patienten mit Niereninsuffizienz.....	- 55 -
3.3.1.1	Konzepte (Concepts)	- 55 -
3.3.1.2	Textbasis (Text Base).....	- 58 -
3.3.1.3	Testtool Debugger	- 62 -
3.3.1.4	Ergebnisse des Debuggers und Befundkommentar	- 64 -
3.3.2	Renale Anämie bei einem Patienten mit Niereninsuffizienz im Rahmen einer chronischen Entzündung.....	- 68 -
3.3.2.1	Konzepte (Concepts)	- 69 -
3.3.2.2	Textbasis (Text Base).....	- 70 -
3.3.2.3	Testtool Debugger	- 71 -
3.3.2.4	Ergebnisse des Debuggers und Befundkommentar	- 72 -
3.4	Befundkommentar in Front End.....	- 75 -

3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	- 77 -
4.	Diskussion	- 78 -
4.1	Die Erstellung des Expertensystems mit j.MD.....	- 78 -
4.2	Anwenderfreundlichkeit der Software j.MD	- 79 -
4.3	Softwareeigenschaften beim Programmieren und Testen	- 79 -
4.4	Laborroutine und weitere mögliche Einsatzgebiete für Expertensysteme .-	82 -
4.5	Einsatz sogenannter künstlicher Intelligenz – Mensch versus Maschine? .-	83 -
5.	Zusammenfassung	- 87 -
6.	Literatur	- 91 -
7.	Anhang	- 95 -
7.1	Abbildungsverzeichnis	- 95 -
7.2	Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	- 97 -
7.3	Abkürzungsverzeichnis	- 98 -
7.4	Danksagung	- 102 -
7.5	Curriculum Vitae	Fehler! Textmarke nicht definiert.
7.6	Ehrenwörtliche Erklärung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1. Einleitung

1.1 Anämiediagnostik

Als **Anämie** wird eine Verminderung des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin, der Zahl der Erythrozyten im Vollblut oder des Hämatokrits im Verhältnis zur Alters- und Geschlechtsnorm bezeichnet.

Die gültige Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) der Anämie lautet: „Anemia is defined as a hemoglobin concentration below established cut-off levels.“ (WHO/UNICEF)⁴⁷ Die WHO- Werte betragen bei Männern 14 -18 g/dl (8,7 -11,2 mmol/L) und bei Frauen 12 -16 g/dl (7,5 -9,9 mmol/L).

“The International Classification of Diseases and Related Health Problems” (ICD) ist ein Identifikationscode, der auf internationaler Ebene mündlich vereinbarte Definitionen von Parametern, Krankheiten und Behandlungspfaden in einen Zahlenschlüssel übersetzt. Das ICD-System wird in regelmäßigen Intervallen aktualisiert, die Auflagen werden daher durchnummeriert. Der ICD-10 ist der gültige Schlüssel seit 1999, in dem die Anämie wie folgt definiert wird: „Eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration, des Hämatokrits oder der Erythrozytenzahl unter die Norm.“ (ICD-10)²⁰

Ausführlichere Angaben zu einzelnen Referenzbereichen bei definierten Altersklassen bietet innerhalb des ICD Systems das LOINC[®] Code System (Logical Observation Identifier Names and Codes, siehe Seite 46).

1.1.1 Klassifizierung der Anämien

Wenn der Verdacht auf das Vorliegen einer Anämie besteht, ist die labormedizinische Untersuchung Bestandteil der Diagnostik.

In der Regel wird das rote Blutbild analysiert. Zu den gemessenen Parametern gehören: die Erythrozytenzahl, die Hämoglobinkonzentration (Hb) sowie der Hämatokrit (Hkt). Während zu den errechneten Parametern das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV), der absolute Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrozyten (MCH) und die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) gehören. Die Referenzbereiche der Anämieparameter sind alters- und geschlechtsabhängig. (Begemann)²

Anämien können nach sehr verschiedenen Kriterien beurteilt werden. Eine Einteilung nach pathophysiologischen Aspekten ergibt eine Unterteilung in drei Hauptursachen:

1. Ein Blutverlust, der akut oder chronisch sein kann.
2. Die gesteigerte Hämolyse, deren Ursache z. B. in einer korpuskulären (z. B. Kugelzellen), einer serogenen (z. B. Kälteautoagglutinine), einer toxischen (endogene oder exogene Blutgifte) oder einer megaloblastischen Anämie (z. B. perniziöse Anämie) liegen kann.
3. Eine Störung der Zell- und Farbstoffproduktion.

Diese Form der Diagnostik dient dem Verständnis, in der Differenzialdiagnostik der Anämien jedoch erweist sie sich als eher unübersichtlich.

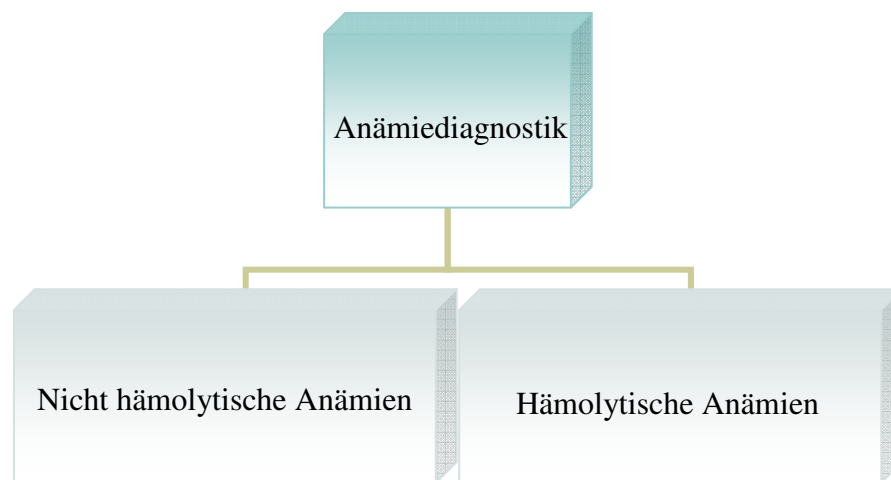


Abbildung 1: Klassifikation der Anämien (Siegenthaler³²)

In der differentialdiagnostischen Abklärung ist eine Einteilung nach den vom Blutbild bereits vorgegebenen Messgrößen übersichtlicher. Danach erfolgt die Einteilung in nichthämolytische und hämolytische Anämien (nach Kaboth)²¹ (siehe Abbildung 1).

Die nichthämolytischen Anämien werden in hypochrome-mikrozytäre, normochrome-normozytäre und hyperchrome-makrozytäre Anämien unterteilt (siehe Abbildung 2, nach Siegenthaler³²).

1.1.2 Nichthämolytische Anämien

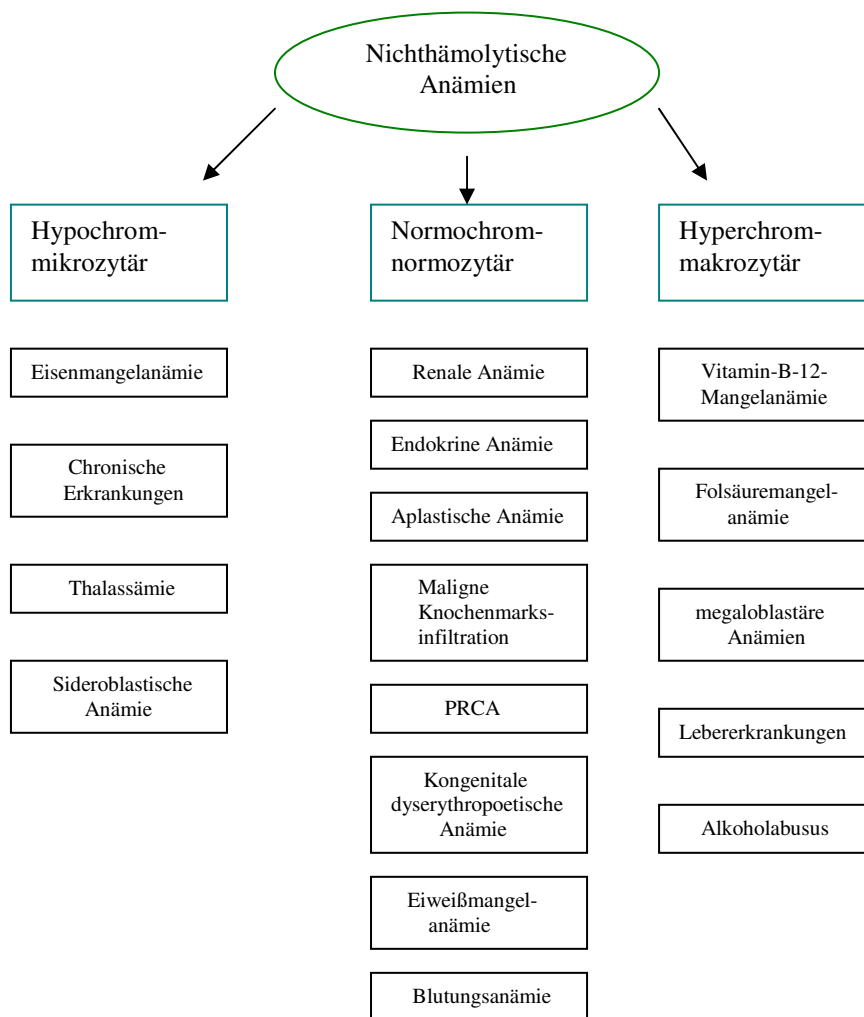


Abbildung 2: Einteilung und Beispiele nichthämolytischer Anämien (nach Siegenthaler³²)

1.1.2.1 Hypochrome – mikrozytäre Anämieformen

Zu den hypochromen-mikrozytären Formen gehören: die Eisenmangelanämie, hypochrome Anämien bei chronischen Erkrankungen, die Thalassämie und die sideroblastische Anämie.

Die Eisenmangelanämie ist vermutlich weltweit die häufigste Anämieform, verursacht durch einen ernährungsbedingten Mangelzustand. In den Industrieländern sind Schwangere am häufigsten betroffen. Ferritin, als Eisenspeicherprotein, spiegelt gut die Eisenreserven des Körpers wider. Für den Transport im Blut wird es an Transferrin

gebunden. Um Eisen in die eisenspeichernden- bzw. verbrauchenden Zellen aufnehmen zu können, wird ein Rezeptor auf der Zellmembran benötigt, der Transferrinrezeptor. Dessen Dichte auf der Zelloberfläche entspricht dem Eisenbedarf intrazellulär. Der lösliche Transferrinrezeptor (sTfR) ist die gekürzte Molekülform des Rezeptors und stellt ein Abbauprodukt dar, dessen Konzentration im Blut einen direkten Hinweis auf die erythropoetische Aktivität gibt. Vorteil des Markers ist, dass er zuverlässig einen Eisenmangel erkennen lässt, da er nicht durch Entzündungsreaktionen, Geschlecht oder dem hormonellen Status beeinträchtigt wird (Thomas)³⁸. Eisenmangelzustände werden in drei verschiedene Stadien unterteilt: den prä-latenten Mangel, der als Speichereisenmangel definiert ist und durch eine erniedrigte Ferritinkonzentration im Blutserum, einer histologischen Eisenverarmung intrazellulär und einen grenzwertig oder leicht erhöhten löslichen Transferrin-Rezeptor-Komplex gekennzeichnet ist. Das zweite Stadium, der latente Eisenmangel, ist zusätzlich durch einen Transporteisenmangel gekennzeichnet, der mit einer erniedrigten Serumferritinkonzentration und einer erniedrigten Transferrinsättigung einhergeht. Der manifeste Mangel zeichnet sich durch eine unzureichende Hämoglobinsynthese aus, da Eisen ein zentraler Bestandteil im Hämoglobinmolekül ist. Erst in diesem Stadium fallen Patienten durch anfangs unspezifische Symptome, wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit, später durch Mundwinkelrhagaden oder Hohnnägel auf (Thomas)³⁸. Andere hypochrome Anämieformen findet man im Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen als sogenannte „Begleitanämie“. Ursache können Eisenverteilungsstörungen, eine Erythropoetinsynthesestörung oder eine verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit sein. Sehr stark ausgeprägte Begleitanämien findet man z. B. bei der rheumatoiden Arthritis, der Endokarditis lenta, bei entzündlichen Darmerkrankungen wie der Colitis ulzerosa und dem Morbus Crohn, bei fortgeschrittenen Tumorleiden wie dem Hodgkin-Lymphom und metastasierten Karzinomen, sowie chronischen Leber- und Nierenerkrankungen. Bei der Diagnostik der genannten Erkrankungen kann die laborchemische Untersuchung ergänzende Informationen durch die Bestimmung krankheitsspezifischer Parameter, wie antinukleäre Antikörper (ANA) bei Krankheiten aus dem rheumatischen Formenkreis bieten. Dies soll hier aber nicht weiter erläutert werden, da der Umfang dieser weiteren Parameterliste weit über die der Anämiediagnostik hinausgeht. Bei südländischen Patienten kann eine hereditäre, familiäre Form eines anormalen Hämoglobins die Ursache für das Krankheitsbild der Thalassämie sein, die als Major-

oder Minorform vorkommt. Die homozygote Thalassämia major zeigt ein schwereres Krankheitsbild als die heterozygote Form, die Thalassämia minor. Die Thalassämien unterscheiden sich in den unzureichend gebildeten Polypeptidketten (α - bzw. β -Globinkette) und der vermehrten Bildung anderer Polypeptidketten (β -, γ -, δ). Da die Diagnose mittels einer Hämoglobinelektrophorese gestellt wird, sollen hier typische Laborergebnisse der Thalassämia major nur ergänzend erwähnt werden. Neben einer schweren hypochromen-mikrozytären Anämie sind die Retikulozyten erhöht, das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) und der absolute Hämoglobingehalt eines Erythrozyten (MCH) sind erniedrigt. Als Ausdruck einer gesteigerten Hämolyse sind das indirekte Bilirubin und die Laktatdehydrogenase (LDH) erhöht (Begemann)².

Eine weitere Anämie, die mit einem Defekt in der Hämsynthese einhergeht, ist die sideroblastische (oder sideroachrestische) Anämie. Eisen kann nicht in das Protoporphyrin, dem Grundbaustein des Häm-moleküls, eingebaut werden. Es wird im Normoblasten, einem Vorläufer des Erythrozyten, perinukleär und in Lysosomen und Mitochondrien abgelagert. Die Folge ist eine ineffektive Erythropoese. Das überflüssige Eisen wird in parenchymatösen Organen abgelagert (sekundäre Siderose). Laborchemisch zeigen sich also eine hypochrome-mikrozytäre Anämie, ein erhöhter Serumeisenwert und dadurch bedingt ein erhöhtes Ferritin im Serum. Die sideroblastische Anämie wird je nach Ursache in eine kongenitale, erworbene, idiopathische oder sekundäre Anämie eingeteilt.

1.1.2.2 Normochrome – normozytäre Anämieformen

Die normochromen-normozytären Anämien treten im klinischen Alltag häufiger als Begleit-anämien bei schweren Allgemeinerkrankungen auf. Meist führen die Anämiesymptome die Patienten erstmals zum Arzt.

Die renale Anämie ist bei chronisch niereninsuffizienten Patienten, infolge eines Erythropoetinmangels, häufig zu sehen.

Direkte Toxizität auf die Erythropoese haben retentionspflichtige Substanzen wie Kreatinin, Harnstoff, Kreatin, oder medikamentös-toxisch wirkende Substanzen, wie Phenacetin (außer Handel, antipyretisches Analgetikum), die dann vermehrt im Blut zu finden sind. Erythropoetin ist ein Hormon, das die Erythrozytenpoese stimuliert und zu 90-95% in der Niere (5-10% in der Leber) synthetisiert wird. Ein Abfall des Sauerstoffpartialdruckes im Blut regt ebenfalls die Erythropoetinsynthese an.

Therapeutisch kann heutzutage gentechnisch hergestelltes (rekombinantes) Erythropoetin (rEpo) eingesetzt werden.

Ursache anderer endokriner Anämien kann ein Hormonmangel sein. Eine Hypothyreose verursacht meist eine normochrome-normozytäre, manchmal aber auch eine mikrozytäre Anämie. Eher mäßig ist die Ausprägung bei einer Nebennierenrindeninsuffizienz aufgrund des geringeren Einflusses von Glukokortikoiden, die die Erythropoese fördern. Bei einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz ist die Erythropoetinsynthese indirekt über eine Produktionsstörung von Cortisol, Thyroxin und Testosteron gestört.

Aplastische Anämien sind sehr selten und treten eher als sekundäre Anämien im Zusammenhang mit maligner Knochenmarkinfiltration bei z. B. Leukämien auf. Im Labor fallen erniedrigte Werte aller drei myeloider (eo-, baso- und neutrophiler Granulozyten) Zellreihen auf sowie verminderte Retikulozytenzahlen, vermindertes Serumeisen, aber eine erhöhte Serumferritinkonzentration.

Bei der Erythroblastenaplasie ist die Erythrozytenpoese im Knochenmark selektiv gestört, daher auch der Name der „pure red cell anemia“ (PRCA). Sie kann idiopathisch oder im Rahmen von Autoimmunerkrankungen (z. B. eines systemischen Lupus Erythemathodes) als chronisch erworbene Erythroblastophthise, sowie als rezessiver Erbgang auftreten. Ebenfalls durch eine beeinträchtigte Erythropoese und morphologisch auffällige Erythrozyten gekennzeichnet, ist die Gruppe der kongenital-dyserythropoetischen Anämien.

Eiweißmangelanämien treten z. B. bei extremer Hungersnot auf. Sie spielen im Alltag bei größeren Eiweißverlusten keine Rolle.

Häufig ist dagegen die Blutungsanämie. Sie tritt im Rahmen vieler chronischer Erkrankungen auf, wie Ulcera oder Tumoren. Bei einer akuten Hb-wirksamen-Blutung findet sich außer der normozytären Anämie keine Blutbildveränderung. Nach drei bis sieben Tagen sieht man eine reaktive Retikulozytose als Antwort auf das akute Blutungsereignis. Besteht weiterhin eine Blutung, wird sich eine mikrozytäre-hypochrome Anämie entwickeln.

1.1.2.3 Hyperchrome – makrozytäre Anämieformen

Bei den hyperchromen-makrozytären Anämieformen sind Fehlernährung und die dadurch entstehenden Mangelzustände Ursache der Anämieform. Eine daraus resultierende DNS-Synthesestörung verursacht, dass die Erythrozytenvorläufer, bei gleich bleibender Zytoplasmproduktion, eine langsamere Zellteilung haben. Hinzu

kommt, dass die zu großen unreifen Erythrozytenvorläufer verstärkt im Knochenmark eliminiert werden, was die Erythropoese zusätzlich negativ beeinflusst.

Die beiden häufigsten hyperchromen-makrozytären Anämieformen sind den Vitaminmangelkrankheiten zuzuordnen, die Vitamin-B-12-Mangelanämie und Folsäuremangelanämie. Vitamin B-12 wird im Magen an den Intrinsic factor gebunden und im Ileum resorbiert. Es ist notwendiges Koenzym für die DNS-Synthese. Resorptionsstörungen können die Aufnahme von Vitamin-B-12 verhindern, zum Beispiel Malabsorptionssyndrome (z. B. Sprue), eine Typ A Gastritis (mit einem Intrinsic factor Mangel) oder eine totale/ partielle Magenresektion. Außerdem kann ein erhöhter Bedarf, z. B. in der Schwangerschaft, eine verminderte Zufuhr bei Mangelernährung oder eine mindestens 6 Stunden andauernde Lachgasexposition zu einer Inaktivierung von Vitamin-B-12 und damit zu einer megaloblastären Anämie führen. Laborchemisch sieht man eine erniedrigte Vitamin-B-12- Serumkonzentration. Bei Verdacht auf einen Intrinsic factor Mangel kann dieser bestimmt werden und ergänzend sollte die gezielte Suche nach Auto-Antikörpern gegen Parietalzellen erfolgen.

Tetrahydrofolsäure (THF₄) ist die biologisch aktive Form der Folsäure und das Koenzym für die Übertragung von C₁-Resten in verschiedenen Oxidationsstufen bei einigen Aminosäuren.

Vitamin-B-12 (Cobalamin) ist als Koenzym bei Reaktionen beteiligt, bei denen Wasserstoff und organische Gruppen umgelagert werden. So kann die essenzielle Aminosäure Methionin aus Homocystein resynthetisiert werden.

Resorptionsstörungen im Duodenum und oberen Jejunum führen innerhalb weniger Monate zu einem Mangel, da nur kleine Mengen Folsäure gespeichert werden können. Mangelhafte, bzw. einseitige Ernährung und Alkoholabusus sind häufige Gründe für eine unzureichende Zufuhr. Der Bedarf ist in der Schwangerschaft erhöht und auch Neugeborene müssen in der Regel substituiert werden. In einigen onkologischen Therapien werden Folsäureantagonisten (z. B. Methotrexat (MTX), Triamteren) eingesetzt. Ein verstärkter Verlust ist bei chronischen Dialysepatienten oder bei akut leberkranken Patienten zu sehen. Auch hier gibt die Bestimmung der Folsäurekonzentration im Blut einen richtungsweisenden Hinweis, bei Verdacht eines chronischen Alkoholabusus sollten die Leberwerte und das Carbohydrate Deficient Transferrin (CDT) bestimmt werden.

1.1.3 Hämolytische Anämien

Hämolytische Anämien werden unterteilt in hereditäre und erworbene Anämien (siehe Abbildung 3).

Die Pathogenese dieser Anämieformen ist sehr verschieden, allen gemein ist die verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit. Eine kurze Übersicht gibt Abbildung 3.

Die Diagnostik der hämolytischen Anämien beruht in erster Linie auf den morphologischen Veränderungen der Erythrozyten, da die laborchemischen Hinweise meist nicht spezifisch sein können.

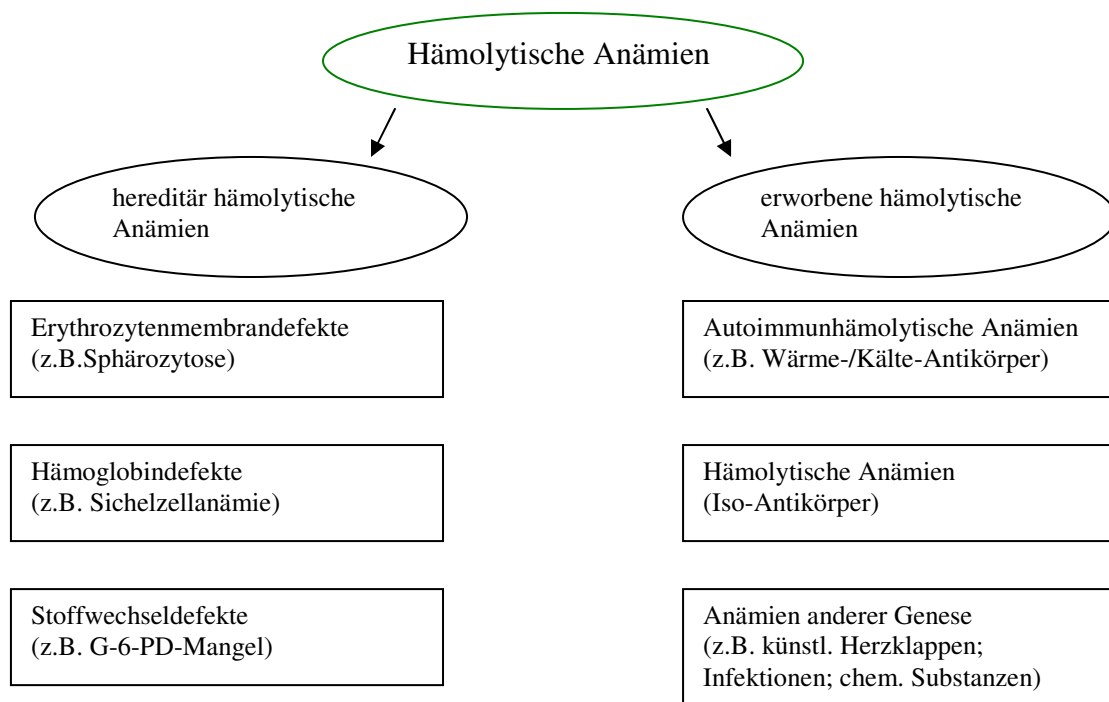


Abbildung 3: Einteilung und Beispiele hämolytischer Anämien

1.1.3.1 Hereditär hämolytische Anämieformen

Die hereditär-hämolytischen Anämien umfassen Erythrozytenmembrandefekte (Sphärozytose, Elliptozytose, Stomazytose), Hämoglobinopathien (Sichelzellanämie, β -/ α -Thalassämie) und Enzymopathien (G-6-PD-Mangel, Pyrovatkinasemangel).

Zu den erworbenen hämolytischen Anämien gehören die autoimmunhämolytischen Anämien (Wärme-/Kälte-Antikörper, paroxysmale Kältehämoglobinurie), hämolytische Anämien durch Isoantikörper und hämolytische Anämien, die eine andere Ursache haben, wie mechanische Schädigungen, Infektionen, chemische Substanzen oder in einem Hypersplenismus begründet sind.

Alle diese hämolytischen Anämien sind gekennzeichnet durch eine verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit. Die Zahl der Retikulozyten ist erhöht als Ausdruck einer Kompensationsreaktion auf die Anämie. Die Laktathydrogenase (LDH) kommt in fast allen Geweben vor und ist ein unspezifischer Marker für Zell- oder Gewebeerfall. LDH Untereinheiten bilden Isoenzyme, die gehäuft in manchen Organen vorkommen, in der Anämiediagnostik aber keine Rolle spielen. Die Gesamt-LDH ist bei vielen hämatologischen Erkrankungen erhöht, wie bei hämolytischen Anämien, perniziöser Anämie oder der infektiösen Mononukleose (Lymphozyten). Der Abbau des Hämoglobins bei der Hämolyse verursacht eine leichte Hyperbilirubinämie, vorwiegend des nicht-konjugierten (wasserunlöslichen) Bilirubins (Abbauprodukt des Häm).

Die Sphärozytose (kongenitale Kugellellanämie) fällt durch kleine, sehr dicht rote Erythrozyten im Mikroskop auf. Die sogenannte „Schleiersenkung“ im Blutsenkungsröhrchen, bedingt durch sehr viele Retikulozyten, ist typisch.

Die Sichelzellanämie kommt fast nur bei farbigen Menschen, also vorwiegend in Afrika und bei Menschen mit afrikanischer Abstammung, vor. Das HbS ist ein pathologisches Hämoglobin, bei dem Glutamin durch Valin ersetzt ist. Homozygote Träger haben schon im Kindesalter eine hohe Mortalität. Die Diagnostik erfolgt mittels Blutausschlag (Sichelzellen) und in der Hb-Elektrophorese. Laborchemisch findet sich nur eine massive normochrome Anämie.

Stellvertretend für die Enzymopathien soll der Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel (G-6-PD) erwähnt werden. Der Defekt ist eigentlich kein Mangel, sondern eine Funktionsstörung mit einer verminderten Aktivität des Enzyms. Dies führt dazu, dass weniger, vor Oxidation schützendes, Glutathion im Erythrozyten vorhanden ist. Schädigende Einflüsse, z. B. durch Medikamente verursachen eine Hämolyse. Die Erkrankung wird x-chomosomal-rezessiv vererbt und bisher wurden 400 Varianten des G-6-PD-Enzyms gezählt.

1.1.3.2 Erworbene hämolytische Anämieformen

Zu den erworbenen hämolytischen Anämien gehören die autoimmunhämolytischen Anämien (Wärme-/ Kälte-Antikörper, paroxysmale Kältehämoglobinurie), bei denen Autoantikörper gegen eigene Erythrozyten existieren. Die Antikörper sind in der Lage eine Komplementaktivierung in der Gerinnungskaskade zu verursachen.

Bei den ABO-Iso-Autoantikörpern richtet sich die Aktivität gegen fremde Erythrozyten. Iso-Antikörper können schwere, lebensbedrohliche Bluttransfusionszwischenfälle mit

einer massiven intravasalen Hämolyse verursachen. Iso-Antikörper gegen das Rhesussystem können keine Komplementaktivierung auslösen. Es findet eine extravasale Hämolyse statt, die in der Regel keinen solchen dramatischen Verlauf nimmt.

Erworbene hämolytische Anämien anderer Genese sind sehr heterogenen Ursprungs. Ursachen können künstliche Herzklappen und Gefäßprothesen sein, die die Erythrozyten mechanisch schädigen. Bei einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie ist die Erythrozytentraumatisierung durch mikrovaskuläre Veränderungen, z. B. durch einen Endothelschaden verursacht. Krankheitsbilder sind die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP, Morbus Moschcowitz) und das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS). Sie kann auch als Folge von Chemotherapie oder im Rahmen einer Schwangerschaft vorkommen. Infektionskrankheiten wie die Malaria verursachen eine Hämolyse nach der intraerythrozytären Entwicklungsphase des Erregers.

Chemische Substanzen wie Sulfonamid, ein Antibiotikum, das die bakterielle Folsäuresynthese hemmt, oder Salicylate wie Aspirin, können mit einer hämolytischen Anämie einhergehen.

Weitere mögliche Ursachen sind ein Hypersplenismus oder die sehr seltene paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). Wie der Name andeutet, handelt es sich um eine nächtliche intravasale Hämolyse mit nachfolgender Hämoglobinurie. Ursache ist ein auf Stammzellebene mutierter Zellklon, der einen Membrandefekt aufweist. Dieser Membrandefekt ist in der Lage das Komplementsystem zu aktivieren, welches die Zellklone lysiert. Laborchemisch fallen typische Hämolysezeichen, wie erhöhtes indirektes Bilirubin, erhöhte LDH und vermindertes Haptoglobin (Transportprotein, bindet freies Hämoglobin) auf. Infolge eines kontinuierlichen Blutverlustes bei längerer Krankheitsdauer herrscht zusätzlich ein Eisenmangel. Klinisch fallen ein dunkel verfärbter Morgenurin und ein leichter Ikterus auf. (Siegenthaler)³²

1.2 Computerunterstützte Diagnostik in der Laborroutine

Eine besondere Herausforderung für den Laborarzt in der Routinebefundung von Analyseergebnissen, ist die korrekte Interpretation von Daten und die differentialdiagnostische Strategieentwicklung. In diesem Prozess hat die Unterstützung durch spezielle EDV-Systeme (Expertensysteme) eine immer stärkere Bedeutung

gewonnen (Trendelenburg)³⁹. Die im medizinischen Labor eingesetzten Expertensysteme sollen helfen, die Interpretation von Labortestergebnissen in Bezug auf die Diagnose (-findung) zu verbessern und damit auch zur besseren Qualität der medizinischen Versorgung beitragen (Trendelenburg et al)⁴³.

Der Begriff des „Expertensystems“ beschreibt Computersysteme, die in der Lage sind auf dem Leistungsniveau eines Experten (seines Gebietes) zu arbeiten (Bainbridge et al.)¹. „Wissensbasierte Expertensysteme“ sollen in der Spezialbefundung (z. B. in der endokrinologischen oder wie in dieser Arbeit vorgestellten Anämiediagnostik) die Arbeitsprozesse unterstützen, zu optimieren helfen und wo möglich, zu standardisieren. Es soll ausdrücklich betont werden, dass wissensbasierte Expertensysteme nur als hilfreiche Ergänzung, nicht aber als notwendige Unterstützung in der Spezialbefundung verstanden werden sollen (Trendelenburg)⁴¹.

Für den Routineeinsatz eines Expertensystems ist eine wesentliche Voraussetzung, eine für den wissensbasierten Befundprozess so weit wie möglich automatisierte, zeitgerechte Bereitstellung von Daten. Die Optimierung der Zusammenarbeit zwischen Klinik-, Labor- und Expertensystemrechner, ist daher von grundlegender Wichtigkeit und kann wie folgt dargestellt werden:

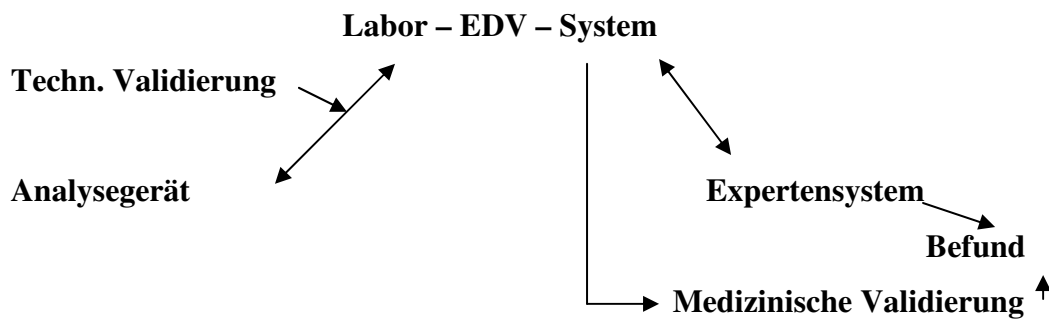


Abbildung 4: Integration eines wissensbasierten Expertensystems in das vorhandene Labor EDV-System (modifiziert nach Trendelenburg)⁴¹

Die direkte Integration eines wissensbasierten Expertensystems in das Labor EDV System ist wünschenswert, dies ist jedoch wegen der großen Unterschiede der Betriebssysteme und der verwendeten Programmiersprachen sehr häufig nicht möglich. (Trendelenburg)⁴¹

1.2.1 Struktureller Aufbau computergestützter Expertensysteme

Bereits in den 80iger Jahren wurden erstmals wissensbasierte Expertensysteme entworfen. Die Struktur solcher Systeme variierte unter den Anbietern nur wenig. Die Grundelemente einer Wissensbasis waren und sind, erstens eine „interface engine“ und zweitens ein „interface“ (Bainbridge¹). Letzteres ist die Benutzeroberfläche für den Anwender. Sie stellt den Rahmen her, in dem der Benutzer mit der Software „kommuniziert“, also wie er sein Wissen programmiert. Die „interface engine“ bedient den Anwender. Sie ist der Teil, der die angeforderten Informationen aufgrund der programmierten Daten im Expertensystem liefert. Wie sie mit dem wissensbasierten Expertensystem interagiert, wird durch die jeweiligen Softwareeigenschaften (je nach Hersteller) festgelegt.

Weitere Bestandteile bilden „Werkzeuge“ (*tools*), die den inhaltlichen Teil strukturieren und verknüpfen. Um sicher zu stellen, dass das System keine Fehler macht, muss ein Prüfelement für die Prozessabläufe sowie für den Inhalt vorhanden sein. Anschließend müssen die Ergebnisse so präsentiert werden, dass diese von Dritten (Anwender) leicht verstanden werden können. Abbildung 5 hat dies graphisch zusammengefasst.

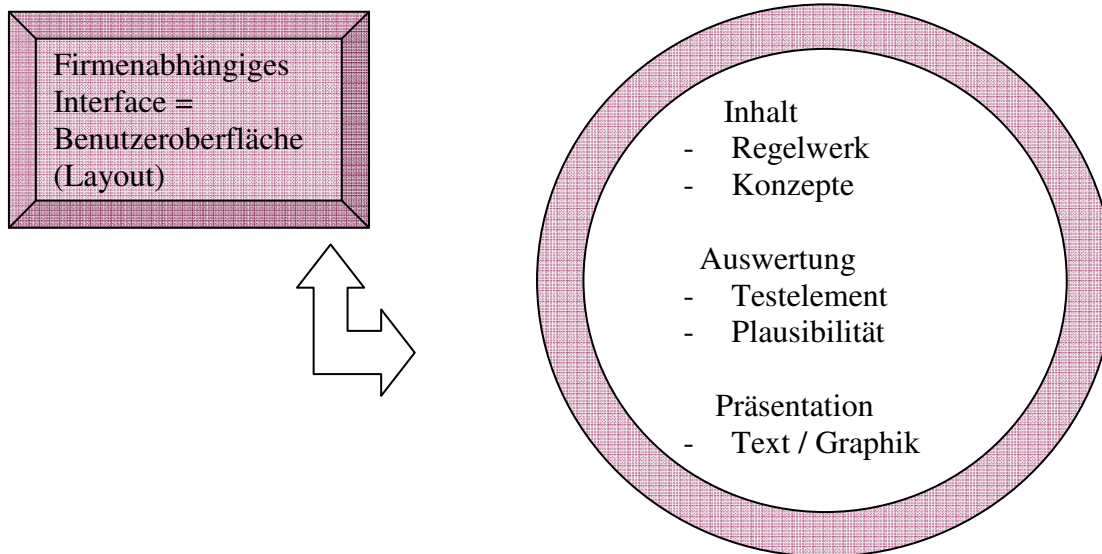


Abbildung 5: Elemente eines Expertensystems

Ziel ist, dass die Programme zur Erstellung eines solchen Systems so einfach in der Bedienung sind, dass der Experte, selbst dieses Regelwerk erstellen kann.

Früher mussten Experten zu ihrem Wissen befragt werden. Die Erfahrung zeigte jedoch, dass Experten oftmals nicht bereit waren, mehr als nur „Trivialwissen“ zur Verfügung zu stellen. Sie fürchteten um ihre Dominanz auf ihrem Spezialgebiet, was in der Literatur als „knowledge acquisition bottleneck“ bekannt ist. (Clancey)¹⁰

1.2.2 Einheitlichkeit der Terminologie

Ein Konsensus, der allgemeine Definitionen von Begriffen festlegt, was zum Beispiel unter einer „task“ oder „problem solving method“ verstanden werden soll, gibt es leider bis heute nicht.

Im Rahmen dieser Definitionsversuche sind viele Institutionen entstanden, wie „The International Classification of Diseases“ (ICD); „The Systematized Nomenclature of Medicine“ (SNOMED) oder „The American Medical Association’s Current Procedural Terminology“ (CPT), um nur einige zu nennen.

1.2.3 Softwareentwicklung

Ein Problem für die Entwickler war der Software eine erweiterbare Flexibilität zu geben. Grundherausforderung beim Programmieren der Architektur war, Möglichkeiten zuzulassen, die auch alternative Lösungsansätze evaluieren können. Es mussten z.B. mehrere Muster von Lösungswegen für dasselbe Problem geschaffen werden. Die

Schwierigkeit bestand darin, dass Wissen auf einem bestimmten Level festgelegt wurde. Ein bestimmtes Element hat zu einem Zeitpunkt eine definierte Rolle in dem Wissenssystem. Erweitert man das System um mehr „Rollen“, öffnet das die Tür für unvorhersagbare Variationen und Reaktion innerhalb des bestehenden Wissenssystems. (Musen)²⁵

Es entstand eine Fülle von verschiedenen Systemen für unterschiedliche medizinische Einsatzgebiete, wie z.B. Bayesian Networks (Milho)²⁴, SAM (Wormek)⁴⁹, BrainImageJ (Yi-Ren et al.)⁵¹, EMRS (Kohane et al.)²², Pro.M.D. (Trendelenburg)⁴¹, usw..

Nach den Vorstellungen von d'Agapeyeff soll ein Expertensystem etwas „Schöpferisches“ in sich haben. Es soll die Eigenschaft besitzen, empirisches Wissen produzieren zu können. Er geht sogar so weit zu sagen, dass es in der Lage sein soll „heuristisches“ Wissen, also Wissen, welches aus echtem Erfindergeist hervorgeht, generieren zu können.(Bainbridge)¹

1.3 Von Pro.M.D. zu j.MD

Die Firma Wormek Information and Science Technology in Medicine entwickelte Ende der 90iger Jahre j.MD – Java System to support Medical Diagnostik Reasoning (j.MD), in Zusammenarbeit mit SYSMEX Deutschland³⁷. Die Version, die im Rahmen dieser Arbeit verwendet wird, stellt einen Prototyp der Software dar.

1984 wurde mit der Entwicklung von Prolog System supporting Medical Diagnostics (Pro.M.D.) begonnen, um aus medizinischer Sicht eine im Vergleich zu damaligen Labor-EDV-Systemen bessere Unterstützung für den labormedizinischen Befundvorgang zu haben. Bei der Entwicklung wurde vor allem auf die Verfügbarkeit von Eigenschaften geachtet, die praktische klinische Relevanz haben können. Das sind unter anderem die Ablauffähigkeit auf verschiedenen Betriebssystemen (wie Windows oder MSDos) und die Möglichkeit der Mehrsprachigkeit (wie Deutsch, Englisch etc.). Die Funktionen und das Interface der ersten Version wurden als nicht nutzerfreundlich evaluiert, zumindest nicht für Laien.

1.3.1 Auswahl eines geeigneten Expertengebietes

Am Anfang jeder Expertensystementwicklung steht die Auswahl eines medizinischen Gebietes bzw. einer medizinischen Fragestellung.

Das medizinische Gebiet muss sich sinnvoll weitgehend von anderen isolieren lassen. Es muss klare Grenzen haben und eine gewisse Komplexität bieten. Die Anämiediagnostik erfüllt diese Kriterien.

1.3.2 Die Modellierung sicheren und unsicheren Wissens

Um sicheres Wissen handelt es sich, wenn die medizinische Prüfung in Form von Entscheidungsbäumen aufgebaut ist und die Entscheidung an jedem Knotenpunkt mit absoluter Sicherheit gefällt werden kann. Im einfachsten Fall handelt es sich um geschlossene Fragen, die mit ja oder nein zu beantworten sind.

Bei unsicherem Wissen kann es auf eine Frage (Knotenpunkt im Entscheidungsbaum) mehrere richtige Antworten geben. Bestenfalls kennt man Eintrittswahrscheinlichkeiten für die einzelnen Antwortoptionen (Bohrer)⁸.

Expertensysteme können für beide Arten von Prüfungen eingesetzt werden. Wichtig ist, bei der Auswahl eines medizinischen Expertensystems genau zu überlegen, ob ausschließlich sicheres oder auch unsicheres Wissen modelliert werden soll. Bei der Erstellung des Expertensystems zur Anämiediagnostik wurde ausschließlich sicheres Wissen modelliert.

1.3.3 Objektorientierte Softwareansätze

Wissensbasierte Systeme müssen in geeigneten Abständen dem aktuellen Wissensstand des jeweiligen Spezialgebietes angepasst und eventuell erweitert werden.

Ein entscheidendes Problem ist die Wartbarkeit eines komplexen und erweiterungsfähigen Regelwerks. Um diese Problematik besser beherrschen zu können, wurde ein „object-orientated-tool“, ein objektorientiertes Element, entworfen. Java ist eine plattformunabhängige Programmiersprache, die es einfach macht, eine Verbindung zwischen einem Intra- und dem Internet herzustellen. Das neue Element, in Java programmiert, erlaubt es, neue Wissensbasen in ein bestehendes System zu integrieren. Diese Art des Programmierens ermöglicht eine schnelle, selbstständige Schaffung neuer Verknüpfungen der Parameter untereinander. Bisher musste der Hersteller der Wissensbasis diese neuen Verknüpfungen eingeben. (Trendelenburg et al)⁴³

1.4 JavaScript als „Universalschlüssel“

Brendan Eich ist der Urheber von Java. Sein Ziel war es, Webseiten dynamischer und möglichst vielen Browsern zugänglich zu machen. Die erste Version erschien unter dem

Namen „Sun`s Java“ und wurde in den Navigator 2.0 beta integriert, da Eich zu der Zeit noch für Netscape arbeitete. Im Dezember 1995 wurde die Software in JavaScript umbenannt und ist heute mit Version 1.6 auf dem Markt.

Die European Computer Manufactures` Association (ECMA) und ISO haben ECMAScript als Standardsprache übernommen, die auf JavaScript basiert.

Die Sprache wurde entwickelt, weil das Bedürfnis wuchs, dynamische Strukturen und Elemente auf Webseiten darzustellen. Sogenannte „regular expressions“ ermöglichen beispielsweise eine einfache Suche nach spezifischen Worten in einem Text. Die zweite Eigenschaft ist das „event model“, welches dem Browser diktiert, wie er auf einen Anwenderbefehl reagieren soll. (ClientSide JavaScript Resources)¹¹

Java bietet Programmierern viele neue dynamische Elemente und verbindet sogenannte „markup languages“, wie HTML, SGML (Standard Generalized Markup Language) und XML (eXtended Markup Language) miteinander.

XML wurde auch bei der Erstellung von j.MD verwendet. Es kann komplexere Informationen als HTML darstellen. Der weit verbreitete Gebrauch des Internets mit seinen zum Teil komplizierten Verknüpfungen kann von XML bearbeitet werden. In der Laborumgebung arbeitet XML mit dem LOINC[®] System (Logical Observation Identifiers for identifying laboratory and clinical observations, Names and Codes), welches in j.MD genaue Parameterdefinitionen liefert.

Die markup languages helfen, Informationen übersichtlicher und schneller darzustellen. Das wird ermöglicht durch den strikten Einsatz von objekt-orientierter Analyse und Design. (Trendelenburg et al)⁴⁴

1.4.1 Das World Wide Web (W3) als Vorbild

Immer mehr werden Expertensysteme in der medizinischen Diagnostik und Therapieentwicklung eingesetzt. Die Rolle der medizinischen Informatik wird dadurch neu definiert, sowie die Ansprüche an sie. Der Großteil der Software für Expertensysteme wurde in der Zeit entwickelt, als das Internet noch nicht existierte. Der Zugriff auf medizinisches Fachwissen war limitierter als heutzutage. Davis and Cantor¹³ haben ein Programm entwickelt, das auf Java basiert. Sie haben unspezifische Symptome der Endokarditis lenta, wie Fieber, Schüttelfrost und Petechien, in die Internetsuchmaschine GoogleTM eingegeben und dann eigen definierte Filterprozesse angewendet, um die Liste der Resultate auf relevante Treffer zu reduzieren. Ihre Schlussfolgerungen sind, dass der Suchalgorithmus, für die Liste relevanter Treffer,

durch zusätzliche klinische und demografische Informationen erweitert werden muss. Außerdem müsste der Filter der Trefferrangliste in GoogleTM verbessert werden oder strengere Restriktionen gegen kommerzielle Internetseiten implementiert werden.

Das W3 arbeitet mit dem Hyper Text Transfer Protocol (http), das eine vergleichsweise einfache Sprache zur Textdarstellung und Multimediadokumenten ist. Es arbeitet unabhängig vom Betriebssystem und ermöglicht Querverbindungen zu anderen Dokumenten. Drei wesentliche Kriterien muss ein System oder Programm aufweisen, damit die für die Wartbarkeit des Systems, wichtige Flexibilität, gegeben ist. Erstens ein standardisiertes Set an Dateiformaten und Transaktionsmöglichkeiten, das unabhängig von vorhandenen, systemspezifischen Strukturen der lokalen Dateien arbeiten kann.

Zweitens sollte es einen einheitlichen Mechanismus geben, der existierende Informationen mit neuen Programmen in Verbindung bringen kann. Drittens ein an das W3 angelehntes oder damit verknüpftes Muster, das multiple Plattformen nutzen kann, standardisierte Protokolle erstellt und über ausreichende Sicherheitsmechanismen verfügt. Es sollte einfach in der Darstellung sowie multimedial verwendbar sein und mit Systemen des W3 oder anderen Netzwerken kommunizieren können (Kohane et al)²².

1.5 Fragestellungen

Aufgabe war es, ein wissensbasiertes Expertensystem zur Anämiediagnostik zu erstellen.

Den Herstellern von j.M.D. war es ein Anliegen eine Software zu generieren, die selbständig Verknüpfungen innerhalb des Systems erkennt und auch herstellen kann. Es sollte für Laien im Umgang mit Computern leicht zu verstehen und zu bedienen sein. Die Benutzeroberfläche sollte übersichtlich und fast selbsterklärend gestaltet werden. Am Ende des Validierungsprozesses sollte die Software in der Lage sein, aus den programmierten Daten und mithilfe der vorgegebenen Algorithmenstruktur, einen individuell gestaltbaren Befundkommentar zu erstellen. In Anlehnung an diese Vorgaben müssen danach folgende Fragen zur Software gestellt werden:

- Wurde die von j.MD angestrebte einfache Bedienbarkeit umgesetzt?
- Arbeitet die Software stabil und zuverlässig?
- War es möglich, die Software in die vorhandene Laborroutine zu integrieren?
Welches sind mögliche weitere Einsatzgebiete von Expertensystemen?
- Wird j.MD einen messbaren Beitrag zur Arbeitsentlastung bei der Routinebefundung bzw. der Spezialbefundung von Patientendaten leisten?
- Im Hinblick auf die zukünftige Entwicklung von Softwaresystemen ist die Frage zu stellen, was unter dem Begriff der „künstlichen Intelligenz“ zu verstehen ist und welchen Stellenwert „künstlich intelligente Systeme“ in der Medizin einnehmen sollten.

2. Material und Methoden

2.1 J.MD Hardware und Software

2.1.1 Hardware und Systemvoraussetzungen

Das benutzte Notebook von Medion besitzt folgende Ausstattung: Microsoft Windows XP Home Edition, Systemmodell M795 vom Systemtyp x-86 basierter PC, sowie einen Intel Pentium 4 Prozessor und 512.50 MB Arbeitsspeicher.

2.1.2 Software

j.MD: Java System to Support Medical Diagnostic Reasoning wurde von Frau S.E. Schleutermann, MS MS Ph.D. und Herrn A.K. Wormek, DVM, der Firma Wormek Information Science and Technology in Medicine, München, entwickelt.

2.1.3 Unterschiede zwischen Pro.M.D. und j.MD

Nachfolgend wird der Hauptunterschied zwischen Pro.M.D. und seinem Nachfolger j.MD erläutert.

Nach Büttner⁹ gewinnt das Ergebnis eines Messvorgangs an medizinischer Aussagekraft durch zusätzliche Informationen in drei Stufen: dem Resultat, dem Befund und dem interpretierten Befund. Pro.M.D. ließ nur eine Form der Ergebnispräsentation zu. In j.MD ist ein völlig neuer Befundkommentar entstanden, der die drei oben genannten Stufen stärker betont. Die Erweiterung erschien nötig, weil in speziellen Fällen die alleinige Auflistung der Parameterergebnisse zu wenig Information bot und zusätzliche Erläuterungen nötig oder erwünscht waren. Deshalb ist es in j.MD möglich, die Befunde den Bedürfnissen des Lesers anzupassen und einen individuellen Befundkommentar über einen Patienten oder eine Patientengruppe zu erstellen. Je nach Wunsch oder Bedarf erläutert dieser Bericht detailliert, wie die Ergebnisse generiert wurden und welche Lösung sich aus den programmierten Daten ergibt.

Die Pro.M.D. Version kannte die Unterscheidung, ob etwas wahr oder falsch ist (known value). In j.MD fand eine wichtige Erweiterung dieser Funktion statt. Es wurde das Merkmal des Halbwissens (semiknown) integriert sowie des Vorschlags (suggested) und des Unbekannten (unknown). J.MD lässt also Informationen zu, die widersprüchlich oder ungenau definiert sind. Das ist besonders für die Angaben von Referenzbereichen einiger Laborparameter von Bedeutung. Mit dieser Funktion können nun auch sogenannte Graubereiche erfasst werden.

j.MD ist der Nachfolger von Pro.M.D., stellt aber keineswegs ein Endprodukt der Firma dar. Wie fast jede Software erhält die j.MD Software regelmäßige Updates.

2.2 Knowledge Base tools

2.2.1 Knowledge Base

Eine „Knowledge Base“, auch „wissensbasiertes Expertensystem“ oder kurz Wissensbasis, definiert durch ihre Software den Aufbau und die Eigenschaften des Expertensystems. Der Inhalt des Expertensystems dieser Arbeit umfasst das rote Blutbild.

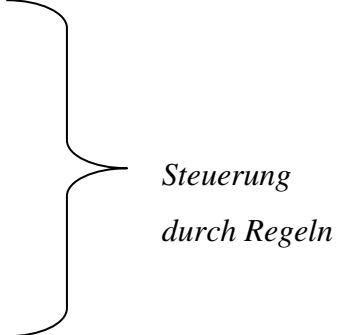
Die Software dieses wissensbasierten Expertensystems gebraucht als Werkzeuge („tools“) Parameter, Konzepte und Regeln. Aus der Zusammenarbeit dieser Elemente ergibt sich das Expertensystem. Das zugrunde liegende Wissen besteht aus Fakten, die gemessen und zugeordnet werden.

Der andere Teil des Wissens setzt die Ergebnisse zueinander in Beziehung und interpretiert sie. Das Ergebnis ist ein Befundkommentar, der am Ende des Auswertungsprozesses automatisch generiert wird. Für den Interpretationsteil wurde eine separate „Text Knowledge Base“ entwickelt. Diese wird näher unter 2.3 erläutert.

Der Aufbau des gesamten Expertensystems gliedert sich in zwei Teile, der faktenbezogenen Knowledge Base und der Interpretation der Ergebnisse in Textform, der Text Knowledge Base (siehe Abb. 6).

Innerhalb dieser beiden Teile besteht eine hierarchische Ordnung. In den folgenden Unterpunkten wird diese näher erläutert.

Allgemein lässt sich die Hierarchie einer Wissensbasis in j.MD wie folgt darstellen:

- Level 0: *Knowledge Base*
 - Level 1: *Measured Parameter*
Calculated Parameter
Other Parameter
 - Level 2: *Properties, Abstraktionen*
 - Level 1: *Concept (Baum-Hierarchie)*
SubConcepts ...
- 
- Steuerung
durch Regeln*

Der Level 0 bildet die Basis, auf die der Hierarchiebaum aufgestellt wird (siehe Abb. 6). Zuerst muss eine Wissensbasis (z. B. Hematology precise) angelegt werden (siehe Abb.8).

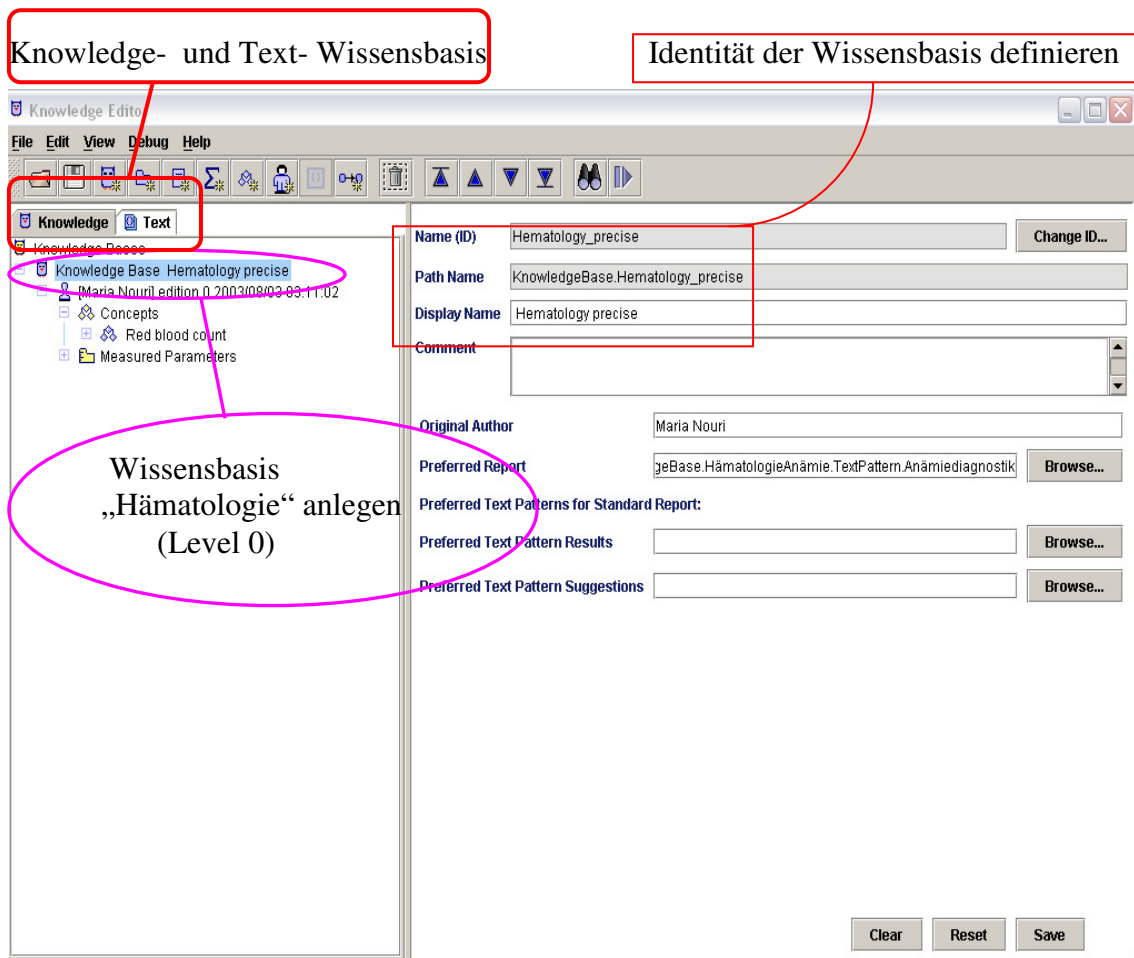


Abbildung 6: Knowledge Base, Hämatologie (blau unterlegt)

In der linken Spalte der Abbildung 6 erscheint blau unterlegt die „Knowledge Base Hematology precise“ (Level 0). In der rechten Spalte werden die Identität (ID) und der Pfadname (*Path Name*) der Wissensbasis festgelegt. Anhand dieser Angaben kann die Wissensbasis in einer Datenbank gefunden werden. Es können mehrere wissensbasierte Expertensystemdateien parallel nebeneinander gespeichert werden, was jedoch in dieser Arbeit nicht erfolgt ist.

Dann folgen die weiteren Unterebenen. Gebildet werden diese zum einen aus den Parametern, wie gemessenen (*Measured*) und errechneten (*Calculated*) Parametern. Zum anderen werden Konzepte (*Concepts*) mit weiteren Unterkonzepten angelegt.

Parameter und Konzepte bilden eine Ebene, den Level 1, da sie gleichzeitig abgefragt werden und kein Unterschied in ihrer Hierarchiewertigkeit besteht (siehe Abb. 7 linke Seite). Innerhalb des Levels 1 können beliebig viele Unterebenen angelegt werden (siehe Abb.9).

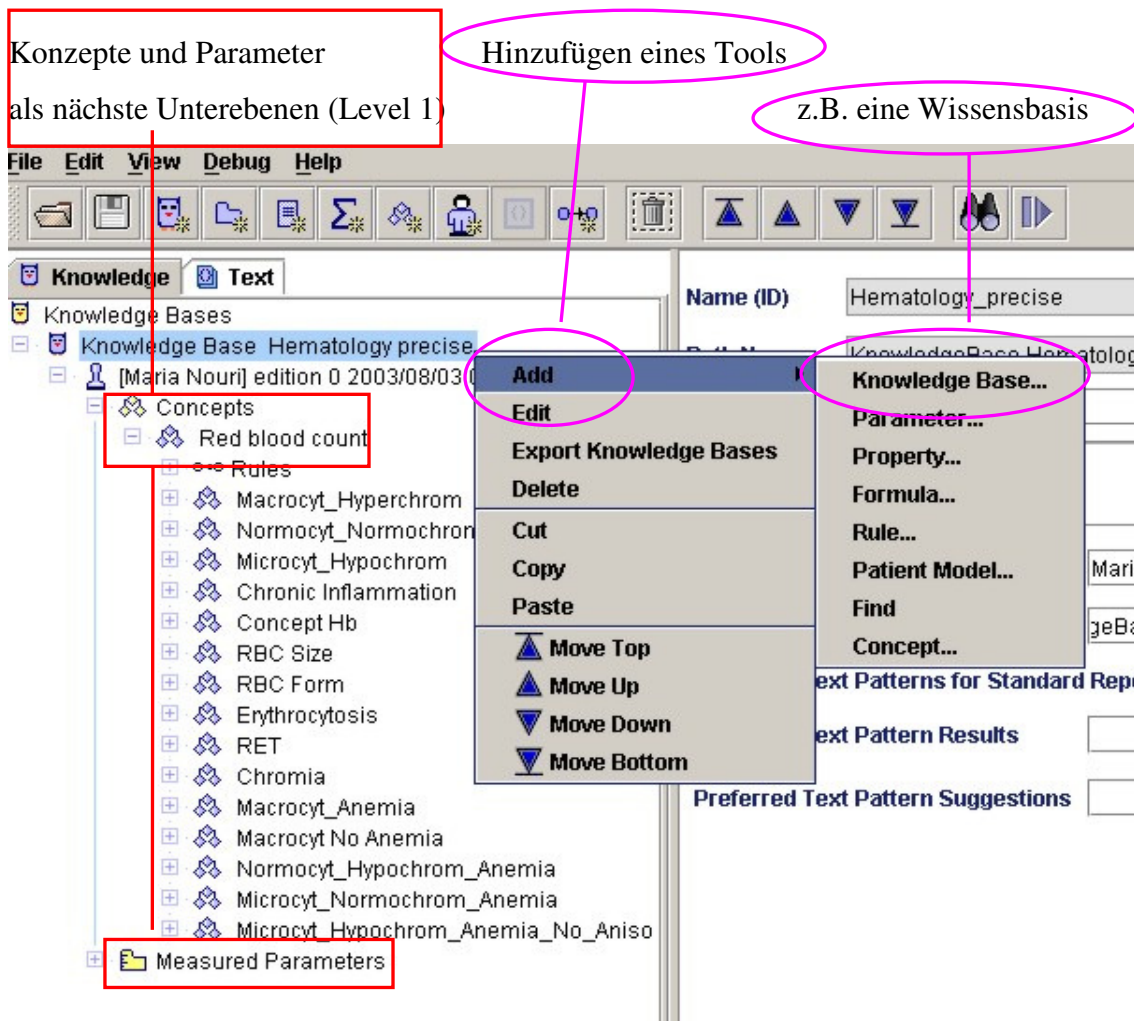


Abbildung 7: Add (dunkelblau) – Hinzufügen einer anderen Wissensbasis oder eines Parameters usw.

Der Level 2 beschreibt und definiert Eigenschaften (z.B. *Properties* (zu *Properties* siehe Abschnitt 2.3.9 und Abb.12)). Der dort programmierte Inhalt umfasst Detailwissen.

Level 1 und Level 2 werden durch Menübefehle, die in j.MD als Regeln (siehe 2.3.6) bezeichnet werden, gesteuert.

Innerhalb eines Levels besteht eine hierarchische Ordnung. Erst wenn alle Unterpunkte aus Level 1 geprüft wurden, werden automatisch nur die bestätigten Ergebnisse des Levels 1 in Level 2 geprüft.

2.2.2 Import und Export in j.MD

Es ist möglich, Wissensbasen (siehe Abb. 7 und Abb. 8) sowie jedes andere Merkmal der Wissensbasis, d. h. Konzepte (siehe Abb. 7) oder Parameter (siehe Abb. 9) zu importieren. Als Steuerelement dient die rechte Maustaste. Werden Konzepte oder Parameter importiert, müssen diese entweder über das Tool *Copy Parameter from other knowledge base* (siehe Abb. 9) importiert werden oder über die Funktionen *Copy -Paste* in die neue Basis eingefügt werden.

Umgekehrt können nur ganze Wissensbasen exportiert werden.

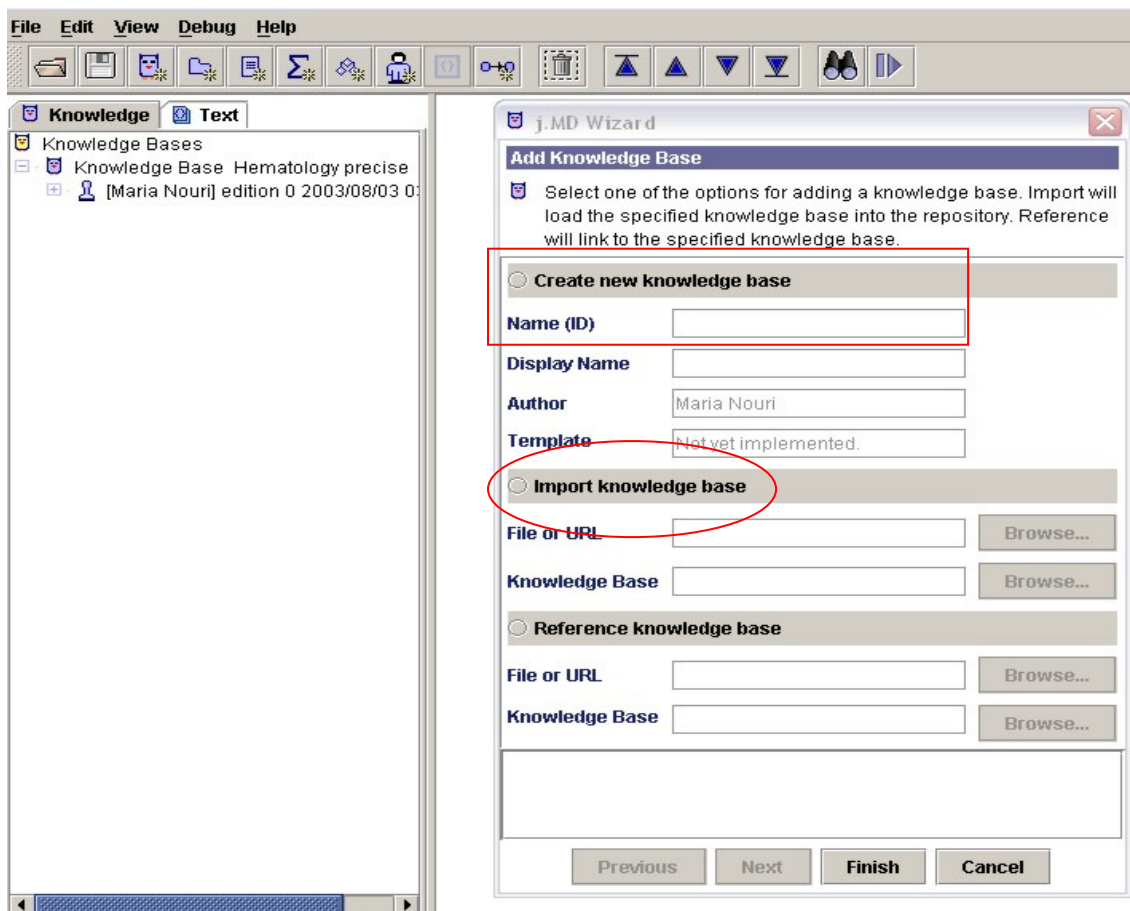


Abbildung 8: Import einer Wissensbasis (rechte Seite)

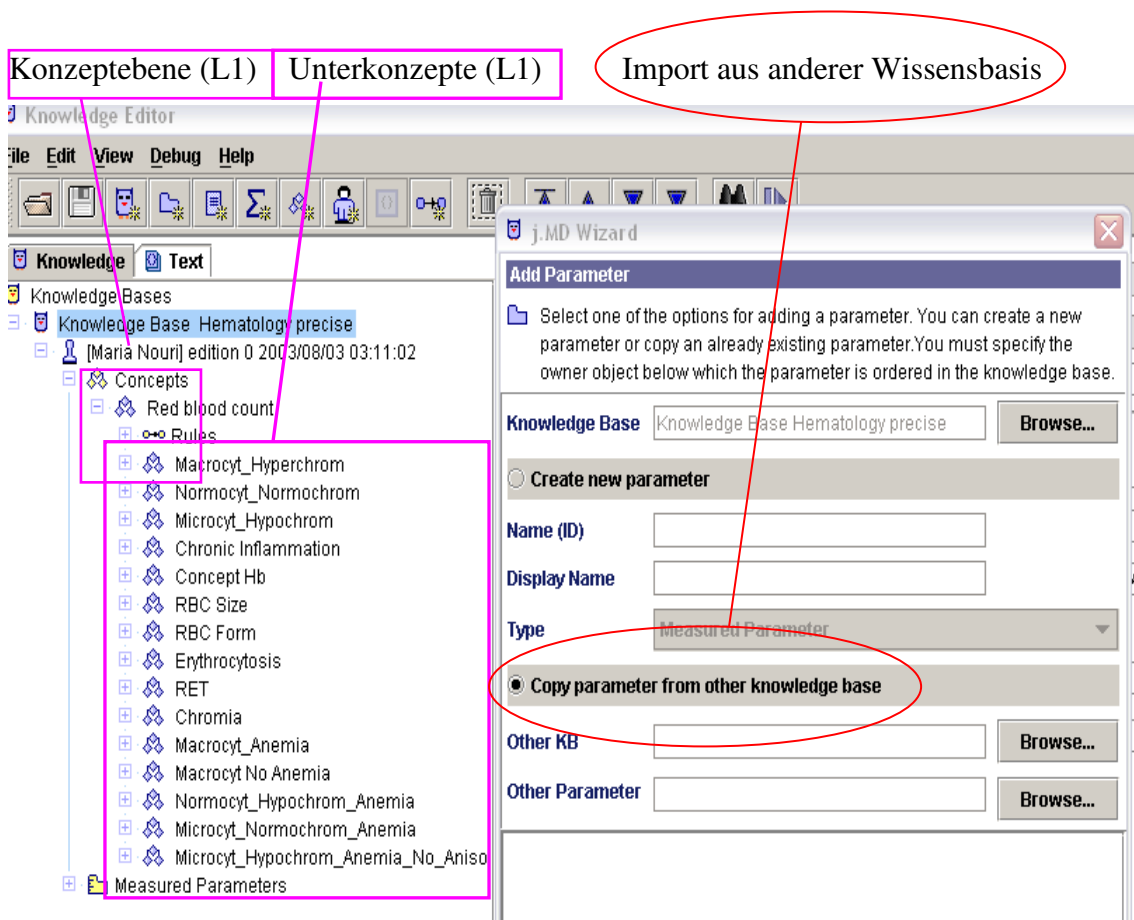


Abbildung 9: Konzepte mit Unterkonzepten (links) und importieren eines Parameters aus einer anderen Wissensbasis (rechts)

2.2.3 Laboratory Parameter (Laborparameter)

Laborparameter werden entweder gemessen oder errechnet. Wenn eine Patientenprobe durch das Hämatologieanalysegerät gelaufen ist, gibt der Analyzer die gemessenen Parameterdaten an das j.MD Programm weiter. Es können nur die Parameter ausgewertet werden, die in der j.MD Parameterdatenbank in Form von Tabellen hinterlegt sind. Die alters- und geschlechtsspezifischen Unterschiede der Normbereiche bei einigen Parametern wurden berücksichtigt. J.MD erkennt, ob ein Wert normal, erniedrigt oder erhöht ist und zeigt diese Interpretation des Wertes an (siehe Abb. 10). Die Normbereiche sind dem Heft „Labormedizinisches Untersuchungsprogramm der Abteilung Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik-Zentrallaboratorium“²³ Klinikum der Philipps-Universität Marburg entnommen. Auf sogenannte Graubereiche musste aufgrund erheblicher Schwierigkeiten innerhalb der Software verzichtet werden. Mithilfe von Formeln können aus gemessenen Werten kalkulierte Werte ermittelt werden. Dies ist der Fall bei dem mittleren korpuskulären Volumen (MCV), dem

mittleren korpuskulären Hämoglobingehalt (MCH), der Erythrozytenverteilungsbreite (rdw) usw.. Ein Formel­tabulator speichert die Einzelwerte. Der Rechenweg muss als Formel hinterlegt werden. Der Formelpool kann den individuellen Laborbedürfnissen angepasst werden.

In dieser Arbeit wurde auf kalkulierte Parameter verzichtet, da die Hämatologieanalysegeräte diese bereits berechnen.

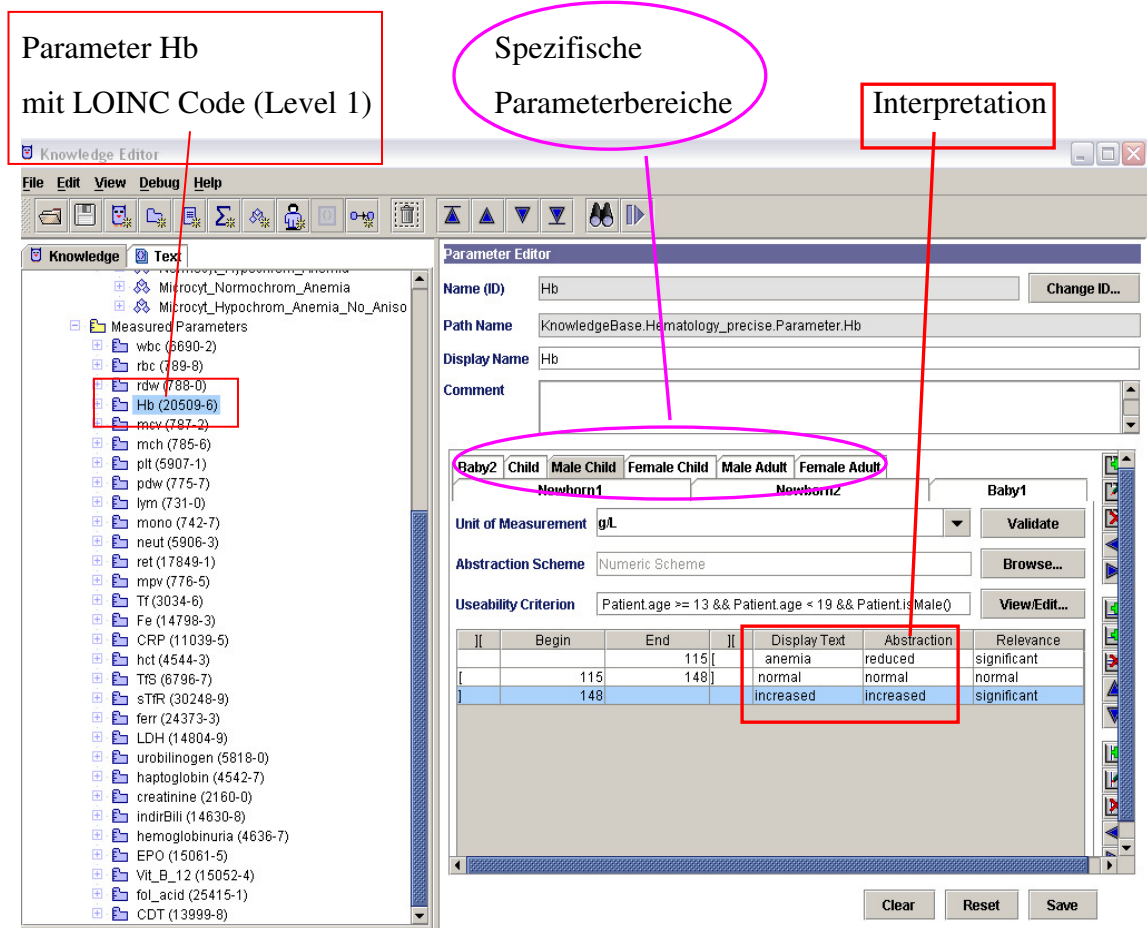


Abbildung 10: Gemessene Parameter, z. B. Hämoglobin (Hb, blau) linke Seite mit LOINC Code

2.2.4 Concepts (Konzepte)

Neben den Parametern sind die medizinischen Konzepte (*Concepts*) die zweite wichtige Ebene innerhalb des ersten Levels. Sie stellen die diagnostischen Fragestellungen dar, die durch die Wissensbasis beantwortet werden sollen. Sie beschreiben die Krankheitsbilder mit ihren Unterformen.

Da die Konzepte auf einer Ebene stehen, werden sie im Testmodus (*Debugger*) parallel abgefragt. Mögliche Ergebnisse sind: *confirmed* (bestätigt), *unconfirmed* (nicht

bestätigt) *suggested* (nahe liegend), *excluded* (ausgeschlossen) und *unknown* (unbekannt) (siehe Abb. 11). Dieses Ergebnis wiederum bestimmt, ob weitere Unterkonzepte abgefragt werden sollen oder nicht (siehe Abb.11).

Innerhalb jeder Konzeptebene kann wiederum eine weitere hierarchisch aufgebaute Ebene in Form von Ober- und Unterkonzepten angelegt werden.

Um das rote Blutbild in Konzepte fassen zu können, wurden fünfzehn Oberkonzepte erstellt. Als Leitfaden dienten die deskriptiven Eigenschaften. Andere Konzepte, wie „RBC Size“ (*red blood count size*, Größe), sind notwendig, um z. B. die Größe definieren zu können.

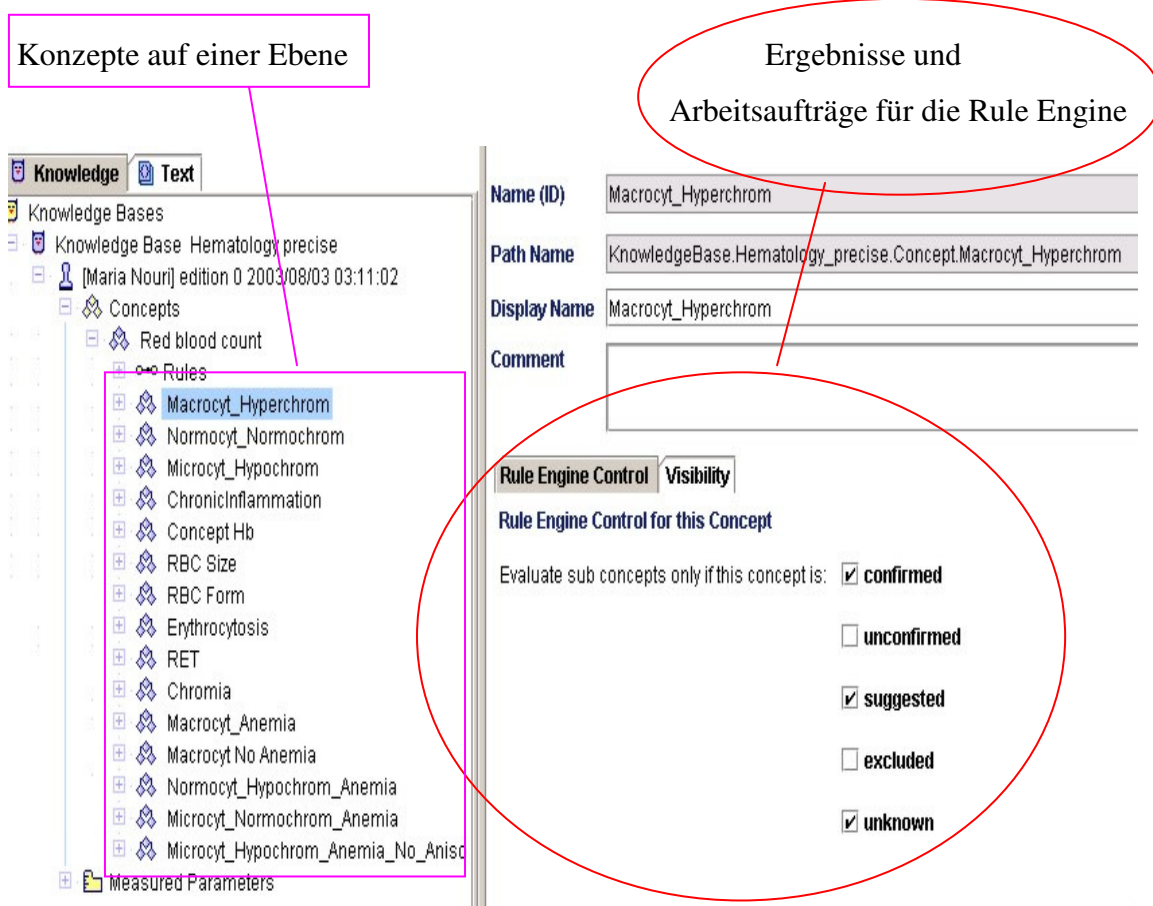


Abbildung 11: Evaluationseinstellungen für Konzepte in der Rule Engine

Diese Konzepte bilden Fundamente auf denen andere, detailliertere Konzepte aufbauen. Sie müssen auf einer Ebene stehen, damit sie parallel abgefragt werden können. Eine weitere Untergliederung in Unterkonzepte ist nötig, um die Differentialdiagnosen einer Anämieform zu berücksichtigen (siehe Abb. 12 - alle dreieckigen Symbole entsprechen Konzepten. In der nächsten Unterebene, ersichtlich an der eingerückten Zeile, wurden Unterkonzepte, die Differentialdiagnosen, angelegt).

2.2.5 j.MD Rule Editor (*Description; Priority*)

Im j.MD Rule Editor werden Bedingungen und Aktionen festgelegt. Regeln (*Rules*) werden definiert, wobei jede Regel eine eindeutige Identifikation (eine ID) bekommt. Diese Definition gibt den Pfad an, unter dem die Regel abgelegt wurde, lässt Raum für zusätzliche Erläuterungen und Schlüsselwörter (*Comments/ Descriptions*) und erlaubt die Festlegung einer Priorität der Regel (*Priority*).

Die Angabe der Priorität nimmt Einfluss auf die Reihenfolge, in der die *Rule Engine* die Regeln abfragt. Es kann nach hoher, mittlerer und niedriger (*high, medium and low*)

Priorität unterschieden werden. Werden parallel mehrere Regeln getestet, wird die mit der höheren Priorität zuerst abgearbeitet. Es gibt eine Sonderstellung, der sogenannten versteckten Priorität (*hidden*), die nur evaluiert wird, wenn diese durch eine andere Regel zur Evaluation beauftragt wird.

2.2.6 Rules (Regeln)

Regeln definieren den formalen Anteil der Konzepte und führen zu Aktionen. Die Eigenschaften (*Properties*) einer Regel müssen je nach Konzept, welches näher definiert werden soll, festgelegt werden. Eine Regel löst eine Aktion aus. Damit diese ausgeführt wird, muss eine Bedingung (*condition*) vorhanden sein. Eine Bedingung wird mit dem Ausdruck *IF* eingeleitet und kann mehrere Bedingungstypen (*ASSIGN/ EXISTS/TEST*) beinhalten. Mit dem Typ *ASSIGN* wird eine Zuweisung vom Typ *LET* vorgenommen, die eine Variable mit einem für diese Regel definierten Wert zulässt, der jedoch außerhalb dieser Regel keinen Wert besitzt. Der *EXISTS*-Bedingungstyp fragt, ob ein Wert für einen Parameter existiert bzw. gemessen wurde. Die beiden erstgenannten Bedingungstypen haben in dieser Arbeit keine Verwendung gefunden. Der *TEST*-Typ wird in der Regel in der Ausdrucksbedingung *Expression* verwendet. Ein Test (*Test Condition*), z. B. ein analysierter Parameter wird weiter bewertet. Es muss eine Bewertungseinheit geben. Im Fall der gemessenen Parameter sind es die Referenzbereiche, die definieren, ob der Wert im Normbereich ist oder nicht. Es gibt die Testbewertungen gleich (*==*) oder ungleich (*!=*) sowie größer (*>*) oder kleiner (*<*)“ und bei Datumsangaben vorher (*before*), nachher (*after*) oder zeitgleich (*like*). Graubereiche sind möglich, wie „größer gleich (*>=*)“ oder „kleiner gleich (*<=*)“. Diese wurden in dieser Arbeit jedoch wieder entfernt, da sie zu einer erheblichen Menge an Fehlermeldungen geführt hatten.

Nach der Evaluation der Regel im Bedingungsteil (*Condition*) können dann Aktionen ausgeführt werden. Wenn eine Bedingung als „wahr“, das heißt als zutreffend bewertet wird, wird durch einen *THEN*-Terminus innerhalb der Regel eine Aktion (*Action*) festgelegt. Diese Aktionen gliedern sich in *ASSERT* (global, z.B. Konzept), *RETRACT* (Variable oder Konzept), *ASSIGN* (lokale Variable), *EVALUATE* (Konzept, Regel, Parameter, Knowledge Base oder anderer Ausdruck), *SUGGEST* (Konzept, Parameter, Knowledge Base), *EXCLUDE* (Konzept), *delete ACTION*, *insert ACTION* und *add ACTION*. Im Fall eines zutreffenden Parameters (z.B. Hb erniedrigt) wurde das Konzept (z.B. Anämie) durch diese Regel bestätigt. Wenn keine Aktion im *THEN*-Teil festgelegt

wird, werden die Aktionen im *ELSE* Block ausgeführt (*ASSERT Action*, *RETRACT Action*, *ASSIGN Action*, *EVALATE Action*, *SGGEST Action* oder *EXCLUDE Action*).

Beispiel: Aus dem übergeordneten Konzept rotes Blutbild (*red blood count*) das Unterkonzept *Macrocyt_Hyperchrom* und dessen Regel *CheckMacrocyt_Hyperchrom* (siehe Abb. 12 (blau unterlegte Regel)).

Das Konzept Rotes Blutbild (*Red blood count*) beinhaltet mehrere Unterkonzepte wie: *makrozytär*, *normozytär*, *mikrozytär* usw. Eine makrozytäre Anämie wird hier durch die Parameter *Hb*, *MCV* und *MCH* definiert. Wenn also der *Hb* (Hämoglobin) -Wert erniedrigt (*TEST Hb.abstraction<Abstraction.Normal*) und die beiden anderen Werte erhöht (*TEST mcv.abstraction>Abstraction.Normal; TEST mch.abstraction>Abstraction.Normal*) sind, wird das Konzept *Macrocyt Hyperchrom* durch die Regel (*checkMacrocyt_Hyperchrom*) bestätigt (*THEN ASSERT Macrocyt_Hyperchrom=confirmed*). In den folgenden Unterkonzepten ist die Regel dieser Anämieform Grundvoraussetzung und wird deswegen als erstes abgefragt, gefolgt von anderen Regeln, die eine weitere makrozytäre Anämieform beschreiben.

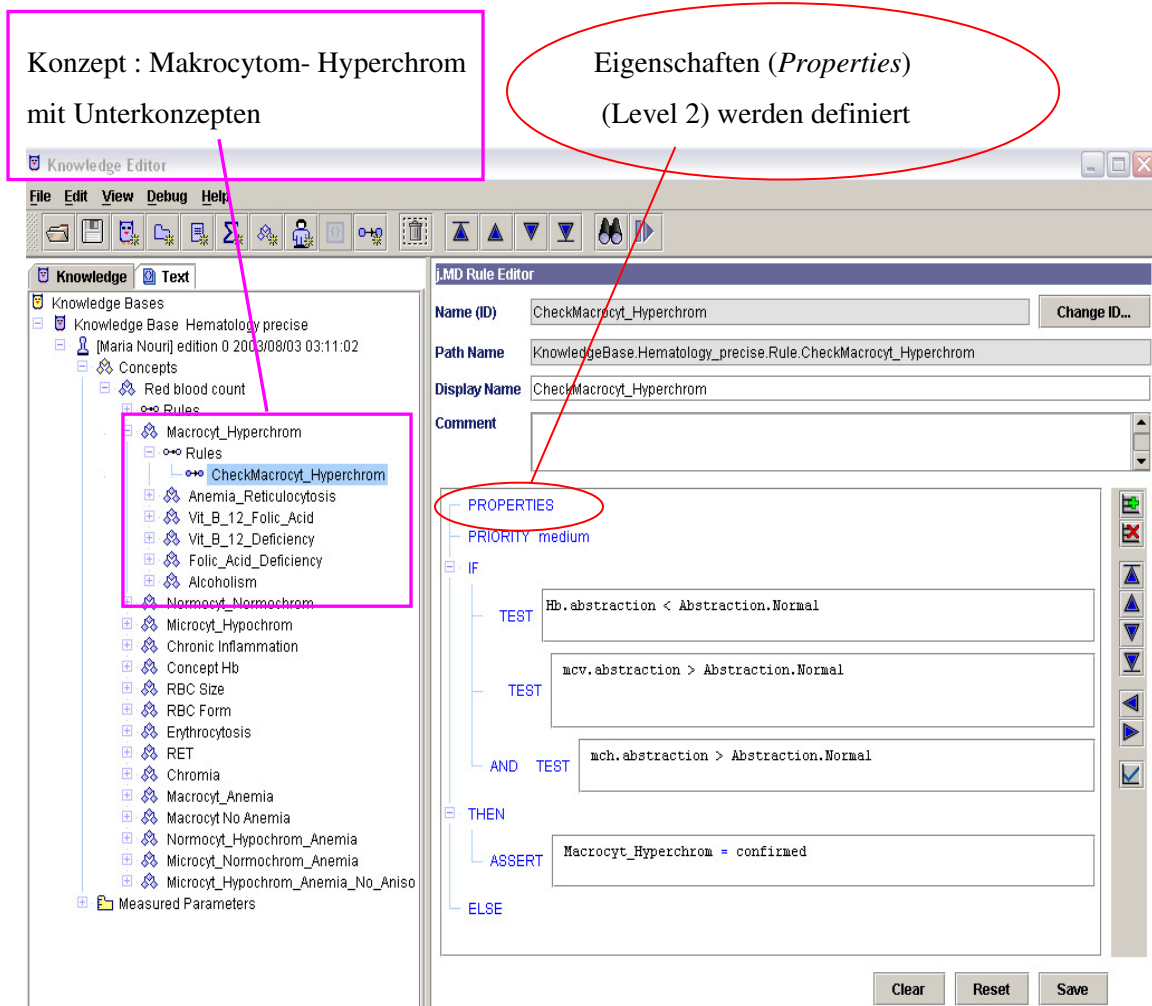


Abbildung 12: Im j.MD Regel Editor werden die Eigenschaften einer Regel festgelegt

2.2.7 Abstraction Editor

Der Abstraction Editor ist ein Teil des j.MD Rule Editor. Dieses Werkzeug ermöglicht verschiedene Abstraktionsstufen. Bei der Parametererstellung können die angegebenen Referenzbereiche gleichzeitig kommentiert werden. In dieser Arbeit wurden nur eindeutige Referenzbereiche verwendet und als solche kommentiert (*reduced*, *normal* und *increased*) (siehe Abb. 10 gemessene Parameter und Abb. 12 rechte Spalte „Abstraction. Normal“), so dass Kommentare zu Graustufen wie *slightly increase/reduced*, *strongly increased/reduced*, *extremely increased/reduced*, *life threatening high* sowie *outlier*) nicht nötig sind.

2.2.8 Patientenmodell

Patientenmodelle können eingeführt werden, um Gruppen zu definieren, z. B. nach Kriterien wie Alter, Geschlecht, Intensivpatient, Diabetiker usw.. Ein Patient kann mehreren Patientengruppen angehören, z. B. ein männlicher, sechzigjähriger Intensivpatient.

Ein Patientenmodell muss erst in der Wissensbasis angelegt werden, dann werden für die jeweiligen Patientenmodelle die Ein- und Ausschlußkriterien definiert.

Für die Wissensbasis in dieser Arbeit spielen Patientenmodelle keine Rolle, da die messbaren Parameter bereits durch Normbereiche für verschiedene Patientengruppen (Erwachsene, Kinder, Säuglinge etc.) und den entsprechenden Altersgrenzen definiert wurden.

2.2.9 Properties (Eigenschaften)

Properties können für verschiedene Objekte angelegt werden, wie

- Wissensbasen (*Knowledge Base*)
- Konzepte (*Concepts*)
- Parameter (*Parameter*)
- Patientenmodelle

Selbstdefinierte Eigenschaften müssen einen Wertetyp, das heißt Merkmale (*tokens*) haben wie erlaubte Werte, Zahlen, Datum, Objekte oder auch einen Kostenwert. Außerdem müssen sie transparent sein, also zeigen, woher der Wert stammt. Das kann aus einer anderen Wissensbasis oder aus anderen Datenquellen sein.

Mit dem Toolbar Button *Add Property* können neue *Properties* hinzugefügt werden (auch im Kontextmenü über *Add Property* oder unter *Parameter* – unter den Reiter *Add* klicken).

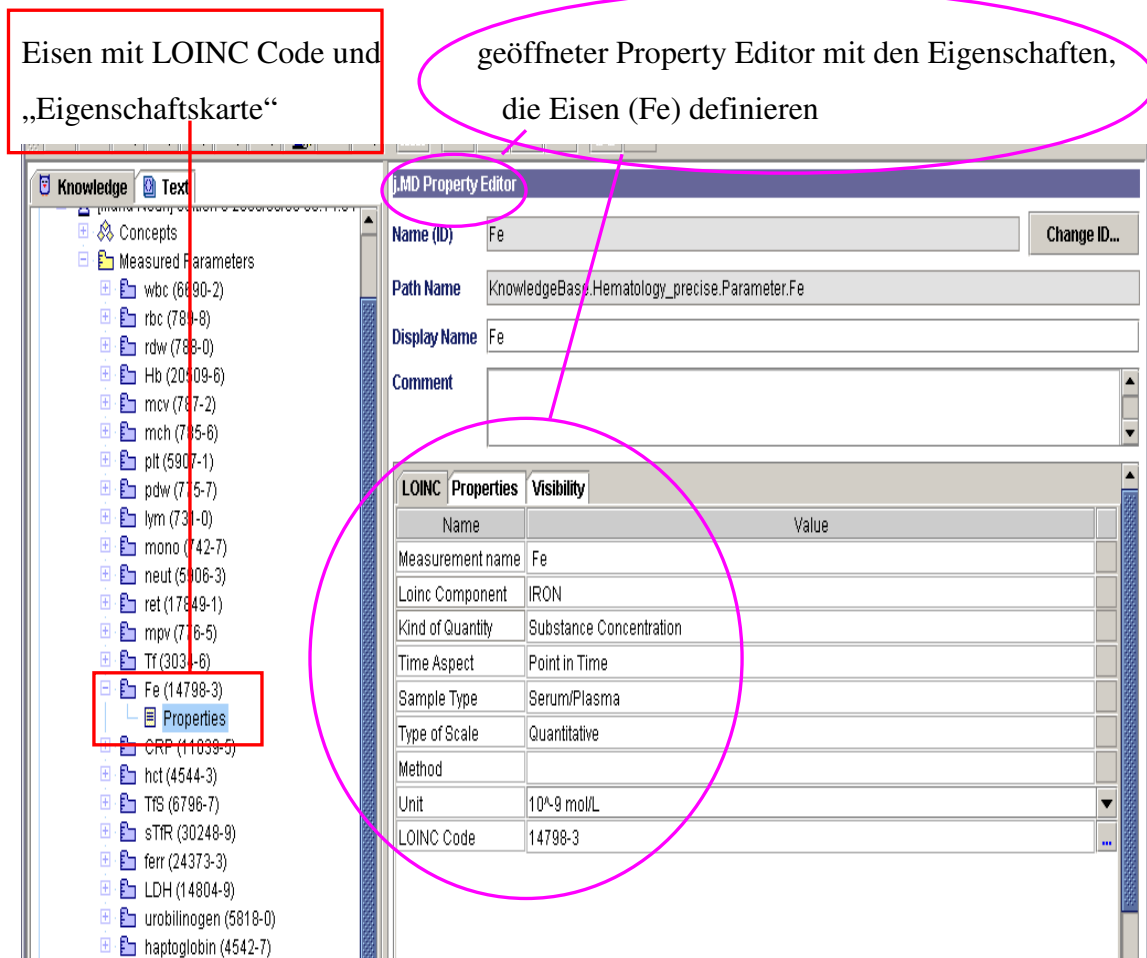


Abbildung 13: Eigenschaften - Properties

Jeder Parameter in dieser Arbeit hat eine genaue Zuordnung durch einen LOINC-Code, (wird später näher erläutert) und wird in den *Properties* genau beschrieben (siehe Abb. 13).

2.3 Knowledge Base Text Tools

2.3.1 Knowledge Base Text Pattern

Ergebnis der Befunderstellung ist der j.MD Report. Dieser Bericht kann den individuellen Bedürfnissen, z. B. denen eines Labors angepasst werden. Strukturell wird er in zwei Teile gegliedert: in festgelegte, statische Textbausteine und Texte (*Text Patterns*), die von dynamischen Teilen, wie Patientendaten und Testergebnissen ergänzt werden.

2.3.2 Dynamische Textbausteine

Die dynamischen Texte müssen, ähnlich wie die Hierarchie in der Wissensbasis, durch Regeln definiert und zugeordnet werden. Fast jedes Konzept in der Wissensbasis wird durch einen dynamischen Textbaustein (*Text Pattern*) ausführlicher erläutert (siehe Abb.14). Die Zuweisung des Textes erfolgt wieder durch Regeln, die für den Textteil separat verfasst werden müssen. Innerhalb des Textteils ist es möglich, Verweise auf andere Textbausteine, auf Tests, Patientendaten oder Ergebnisse aus der Wissensbasis (optionale Regeln) zu geben. In jedem *Text Pattern* kann ein optionaler Standardteil (*Default*) erscheinen (z. B. Standardinformationen zu einem Testverfahren, Name, Adresse des Labors usw.). Diese Elemente werden in der Textbasis durch *Standard* im Speichertitel kenntlich gemacht (siehe Abb.14). Ein Standardtextteil kann auch erscheinen, wenn keine Zuweisung durch eine Regel erfolgt ist.

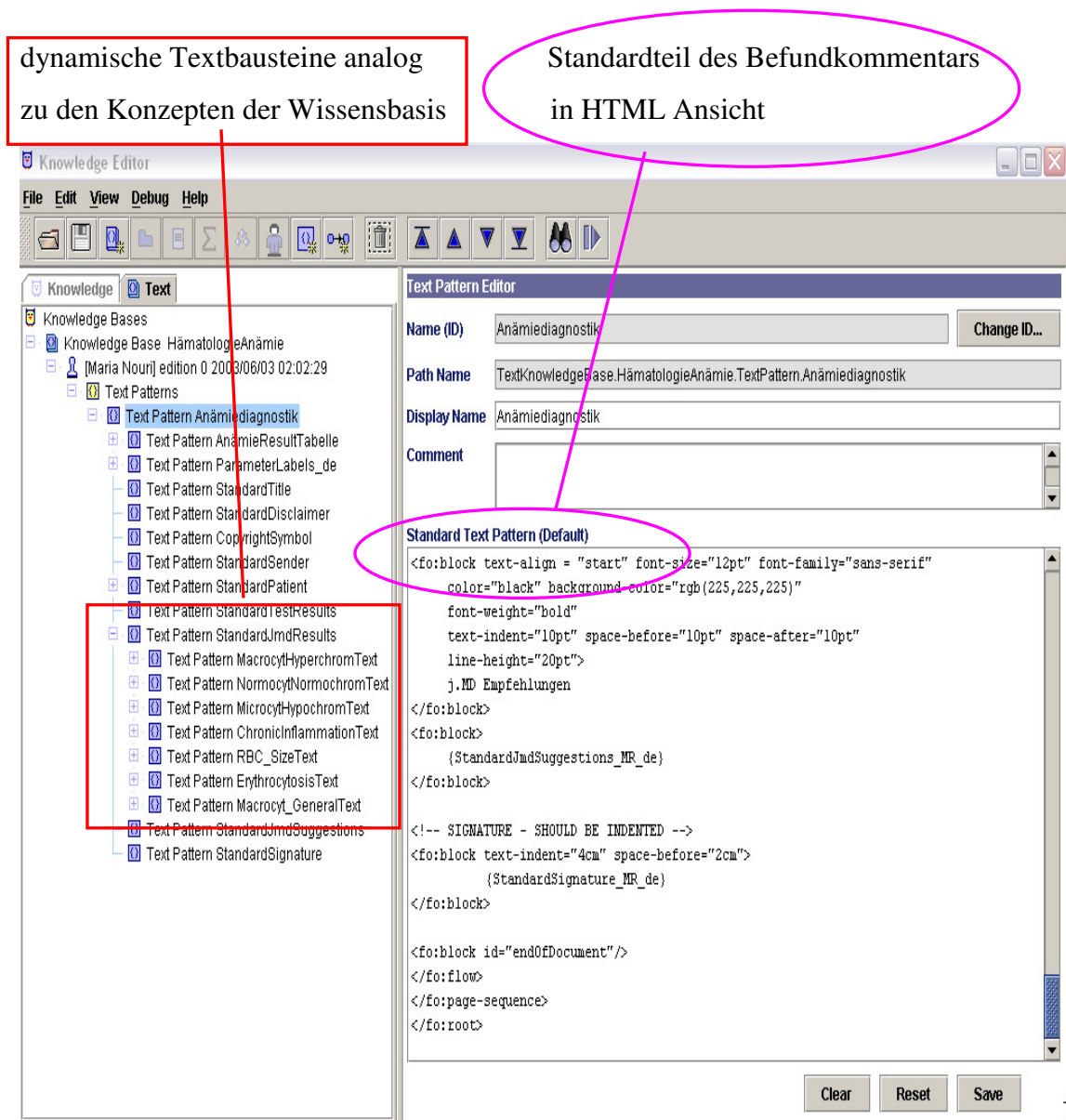


Abbildung 14: Textbausteine und Standardformat des Befundkommentars als HTML

2.3.3 Statische Textbausteine

Statische, also festgelegte Bausteine können für Konzeptgruppen allgemein formuliert werden, z. B. für *Microzytär_Hypochrom*, die immer dann erscheinen, sobald dieses Konzept bestätigt wurde. Die Eingabe erfolgt bei *Standard Text Pattern (Default)* (siehe Abb. 14). Außerdem definiert dieses Format das konzeptspezifische Seitenlayout des *Reports*.

Die Formatierung in j.MD erfolgt mittels „Tags“, also HTML, XML:FO.

2.3.4 Visibility Flags

Das Erscheinen im Standardreport kann für Konzepte und Parameter automatisch konfiguriert werden. *Visibility Flags* erfüllen diese Funktion. Das heißt, Hilfsvariablen erscheinen nicht im *Report*. Wenn z.B. klar ist, dass es sich um eine mikrozytäre-hypochrome Anämie handelt, dann ist die Information, dass es eine Anämie (Wurzelkonzept) ist, unnötig. Wäre die Anämie aber weder mikro-, normo- noch makrozytär, würde im Standardreport nur das Konzept der Anämie bestätigt werden.

2.3.5 Report

Der j.MD Standard Report hat eine vorgegebene Struktur aus:

- Kopf (Daten, wie Institut)
- Patientendaten (Alter, Größe, Geschlecht, Gewicht, relevante Diagnosen usw.)
- Testresultate
- Interpretationen (bestätigt, nicht bestätigt usw.)
- Empfehlungen (weiterführende Tests usw.)

Eigene Texte können in den Interpretationen (*Results*) und Empfehlungen (*Suggestions*) eingefügt werden. Zuerst müssen die entsprechenden *TextPatterns* definiert werden. Dann müssen eine Wissensbasis und ein Konzept ausgewählt werden, auf die sich der Text beziehen soll (*Preferred Text Patterns for Result/Suggestions*). Es folgen die Formatierung in den Report und die Testung im *Debugger*.

Die Konzepte der Textbasis müssen dieselben Namen wie die dazugehörigen Konzepte in der Wissensbasis haben.

Einleitend steht ein Standardsatz, also ein statischer Textbaustein, der deutlich macht, um welche Anämieform es sich handelt (siehe Abb. 15). Danach erfolgt optional eine nähere Erläuterung durch einen dynamischen Textbaustein, der automatisch eingefügt wird, wenn eine dafür passende Regel existiert (siehe Abb. 15). Auf weiterführende Empfehlungen wurde verzichtet, da diese Option nur bei sehr seltenen Erkrankungen sinnvoll ist.

j.MD - Preview Report

Datei Anzeige Hilfe

Zoom 100

j.MD Befundkommentar 06.04.04 11:03

University Hospital Marburg
 Clinical chemistry and molecular diagnostic
 Baldingerstrasse
 35033 Marburg
 Germany

Patientendaten

Patient: Schöller, Maria (weiblich)
 Geburtsdatum: 12.12.1977 25 Jahre
 Größe: 174 [cm]
 Gewicht: 59 [kg]

Test Resultate

Basisdiagnostik

Erythrozyten	5	T/L	normal	Hb	100	g/L	anemia
Hämatokrit	0.45	L/L	normal	MCV	75	fl	microcytosis
MCH	20	pg	hypochromia	Retikulozyten	1	%	normal

j.MD Interpretationen

Es liegt eine **mikrozytäre, hypochrome Anämie** vor.

Es handelt sich um eine **Eisenmangelanämie**, die folgende Ursachen haben kann:

- Eisenresorptionstörung (Sub- bzw. Anazidität, Magenresektion, beschleunigte Magen-Darm-Passage, resorptionshemmende Stoffe oder Fehlen eisenresorptionsfördernder Faktoren)
- ungenügende Zufuhr (Diät, bei Neugeborenen insuffiziente Eisenübertragung der Mutter auf das Kind)
- Eisenumverteilungsstörung (Tumore, Infekte, Lungenhämosiderose)
- Verluste in Form von chronischen Blutungen
- erhöhter Bedarf bei gesteigerter Blutneubildung und beim Wachstum
- physiologischer Verlust (bei der Frau durch Menstruation, Laktation und Gravidität)

Es handelt sich wahrscheinlich um eine Anämie im Rahmen einer chronischen Entzündung. CRP ist erhöht, dies weist auf eine beginnende, bestehende oder abklingende Entzündung hin.

j.MD Empfehlungen

Abbildung 15: Befundkommentar in j.MD

2.4 Knowledge Base j.MD Debugger

Der jMD *Debugger* ist das Testelement der Wissensbasis und der Textbasis.

2.4.1 Debug Targets (Auswahl)

Es ist möglich eine detaillierte Auswahl zu treffen, welche und wie viele Elemente getestet werden sollen (siehe Abb.16).

2.4.2 Debug Inputs (Eingaben)

Alle Eingabe- und Falldaten können geprüft werden. In dieser Arbeit wurden Patientendaten in die Parameterliste eingetragen und überprüft, ebenso wie die gemessenen Daten der hämatologischen Geräte, die automatisch an das Programm weitergeleitet werden sollen.

2.4.3 Debug Run (Testen)

Beim eigentlichen Test (*Run*) laufen mehrere Schritte gleichzeitig ab. Es wird ein Protokoll geschrieben, in dem festgehalten wird, welche Regeln bearbeitet und für un-/zutreffend (*true/false*) erkannt wurden. Hinter den Parametern erscheint die Bewertung, die bei der Parametereingabe festgelegt wurde, z. B. normal, erhöht oder erniedrigt (*normal/increased/decreased*), usw.. Durch die Aktivierung eines anderen Butten wird die Konzeptansicht für diejenigen Konzepte, die nicht/bestätigt wurden, separat angezeigt. Das Gleiche gilt auch für die Parameter.

2.4.4 Debug Text Pattern

Dies stellt die Ansicht pro Textbaustein dar, also das *Standard Text Pattern*, den dynamischen oder expandierten Text und die formatierte Darstellung mit Vorschau für HTML und XML:FO (PDF).

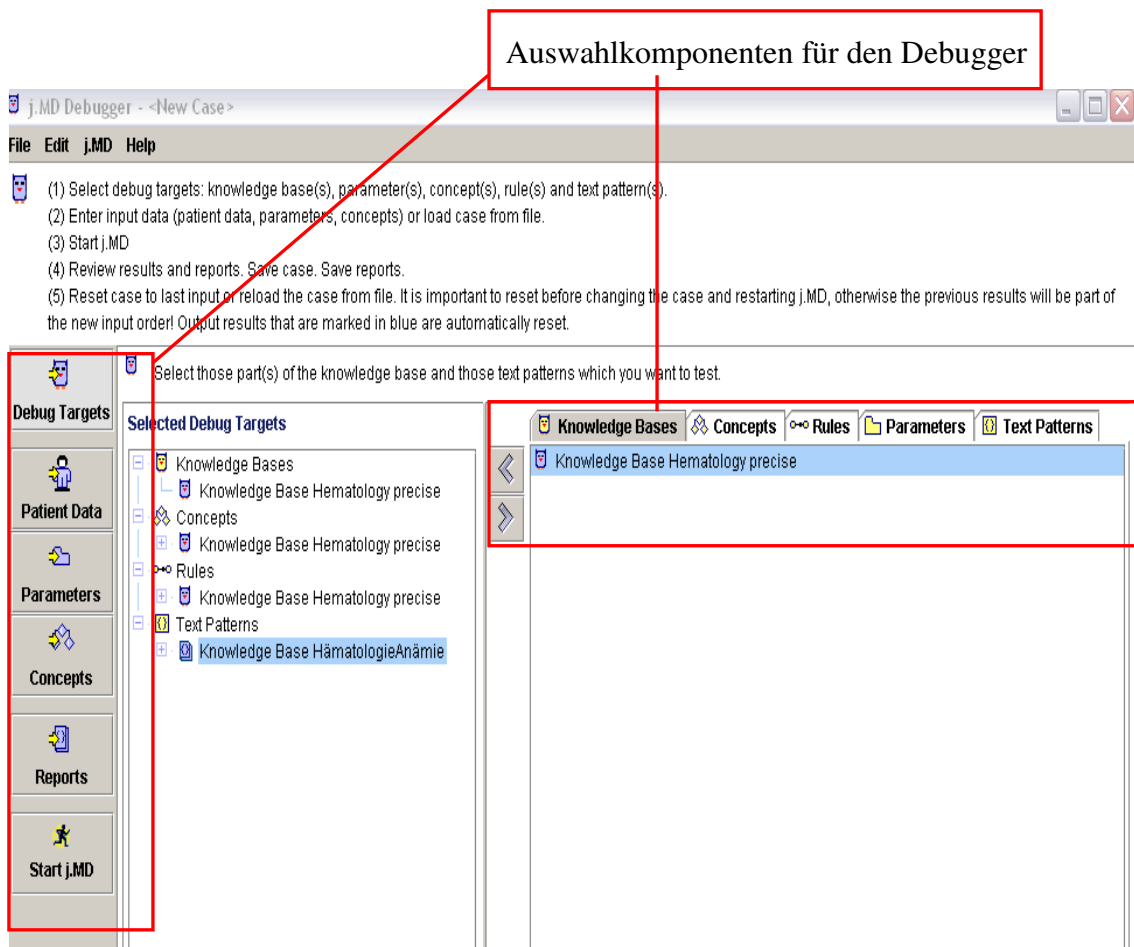


Abbildung 16: Debugger: Auswahl der zu prüfenden Komponenten

2.5 j.MD – Front End

Das *Front End* stellt eine eigene Einheit innerhalb des j.MD – Programms dar und ist eine Variante des *Debugger Tools*. Es ist ein Element, das für den Endbenutzer entworfen wurde. Es bietet die Möglichkeit, durch einen vereinfachten Zugriff eine schnelle Überprüfung, z. B. von Patienten- und den entsprechenden Labordaten zu machen, ohne das gesamte j.MD Programm öffnen zu müssen. Dies bietet einen Schutz vor versehentlichen Änderungen im j.MD Programm und den programmierten Daten.

Die Benutzeroberfläche von *Front End* ist eine vereinfachte Variante des j.MD *Runtime Modus*. Zuerst werden Patientendaten eingegeben, dann wird die gewünschte Text- und Wissensbasis ausgewählt und der *Debug-Modus* mit *Validate* gestartet (siehe Abb. 17). Klickt man auf den Button *Test Results*, öffnet sich eine neue Maske mit den evaluierten Ergebnissen und Interpretationen der Parameter (*increased/normal/decreased*). Die evaluierten Konzepte werden unter dem Button *Diagnosis* angezeigt.

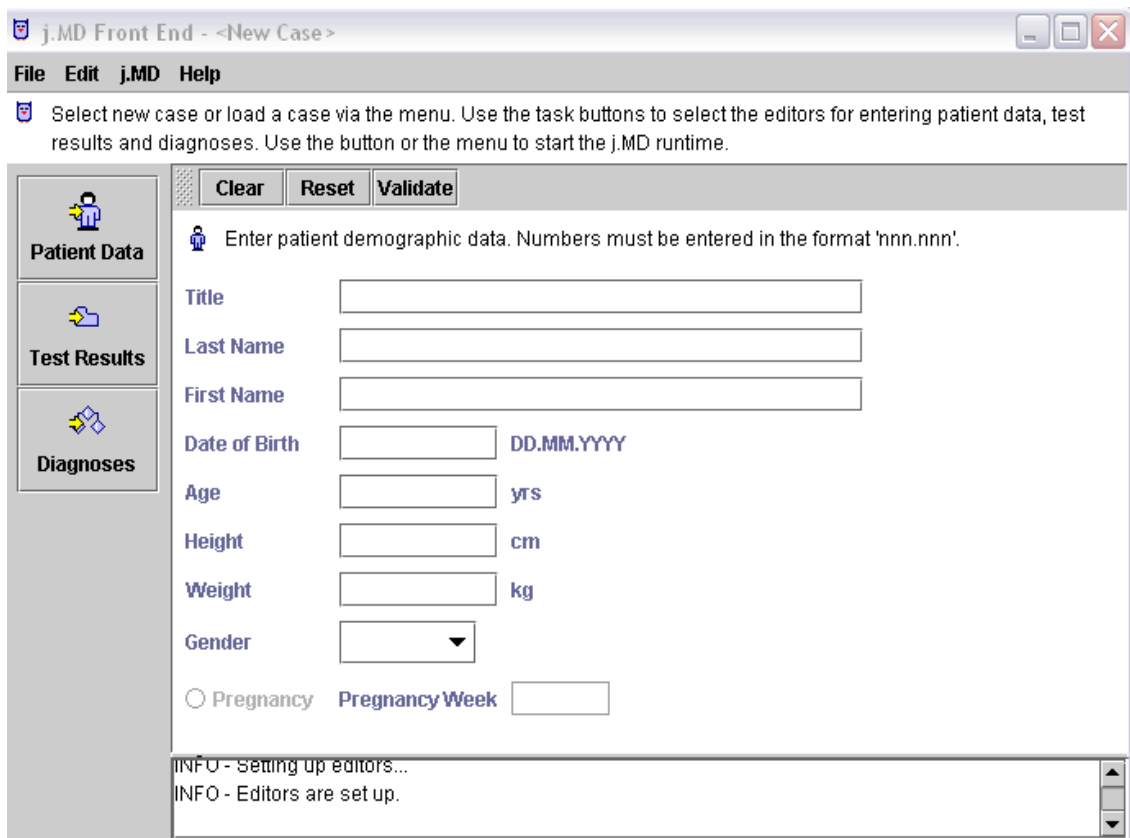


Abbildung 17: Front End

Mit dem Button Löschen (*Clear*) werden alle eingegebenen Daten gelöscht. Es besteht auch die Möglichkeit nur die eingegebenen Parameter mit dem *Reset* Button zu löschen, die Patientendaten bleiben dann erhalten.

Die Ergebnisse werden als Report, wie schon beschrieben, präsentiert.

2.6 LOINC® - Logical Observation Identifier Names and Codes

LOINC® ist ein internationales System, welches einen Standard für sämtliche Laborparameter festlegt. Diese Datenbank verfügt über 34 000 eindeutige Codes und Namen zur Identifizierung labormedizinischer Verfahren und Ergebnisse. Außerdem ist jedes LOINC Konzept in eine Klasse oder Kategorie eingeteilt, wobei zwischen klinischer Chemie oder Mikrobiologie unterschieden wird.

LOIN Codes werden durch die American Clinical Laboratory Association (ACLA) vergeben.

Ein wichtiger Vorteil dieses Systems ist, dass durch das Regenstrief Institute regelmäßige Updates zur Verfügung stehen und das System somit immer dem neuesten Standard entspricht. Diese Informationen stehen als Download im Internet zur Verfügung.

Ein LOINC-Concept ist über bis zu sechs Hauptbezüge definiert:

- (1) Analyte
 - jedem Ergebnis ist ein Analyt zugeordnet (z.B. Kalium)
- (2) Property bezeichnet
 - die dem Wert zugrunde liegende Maßeinheit (z. B. Konzentration, Volumen)
- (3) Time Aspect beinhaltet
 - die punktuelle Messung oder Messung über einen Zeitraum (z. B. 24h Sammelprobe)
- (4) System bezeichnet
 - das System- bzw. den Materialtyp (z. B. Serum)
- (5) Scale erklärt
 - den Skalierungstyp (quantitativ, qualitativ)
- (6) Method (wenn relevant) macht
 - Angaben zur Messmethode (radioimmune assay, immune blot)

Im LOINC *Property Editor* werden Parameter neu hinzugefügt oder automatisch aus der LOINC-Datenbank hochgeladen. Wenn für einen Parameter, z. B. Eisen (*Iron*) ein LOINC-Code festgelegt werden soll, wird der LOINC *Viewer* (siehe Abb. 18) geöffnet und der Suchbegriff, z. B. IRON eingegeben. Es gibt die Möglichkeit mehrere Sucharten zu starten: *exact match*, *starts with* oder *contains*. Falls nur der LOINC-Code

bekannt sein sollte, und kein Parametername, besteht die Option, nur über diese Nummerneingabe zu suchen.

Suchbegriff: Eisen

Ergebnisliste der LOINC Codes für den Suchbegriff Eisen

The screenshot shows the 'j.MD LOINC Viewer' interface. The search criteria are set to 'starts with ...' and 'IRON'. The results table is as follows:

Loinc	Component	Proper...	Time Aspect	System	Scale Type	Method Type	Related Names	Related Names II
10758-1	IRON.MICROSCOPIC OBSERVATION	PRID	PT	BONE	NOM	HISTOMOR...	FE	FE
10759-9	IRON.MICROSCOPIC OBSERVATION	PRID	PT	SPT	NOM	GOMORI ST...	FE	FE; Sputum...
10760-7	IRON.MICROSCOPIC OBSERVATION	PRID	PT	TISS	NOM	GOMORI ST...	FE	FE; Tissue
10761-5	IRON.MICROSCOPIC OBSERVATION	PRID	PT	TISS	NOM	XXX STAIN	FE	FE; Tissue
13452-8	IRON/TRANSFERRIN	MCRT0	PT	SER/PLAS	QN		FE	FE; Plasma...
13513-7	IRON.MICROSCOPIC OBSERVATION	PRID	PT	MAR	NOM	POTASSIU...	FE	FE; Bone m...
14797-5	IRON	IMP	PT	SER/PLAS	NOM		FE	FE; Plasma...
14798-3	IRON	SCNC	PT	SER/PLAS	QN		FE	FE; Plasma...
14799-1	IRON	SRAT	24H	UR	QN		FE	FE; Urine; U...
14800-7	IRON BINDING CAPACITY	SCNC	PT	SER/PLAS	QN		IBC;FE BIN...	FE; IBC; TIB...
14801-5	IRON SATURATION	SCRTO	PT	SER	QN		FE SATURA...	FE; SR; Ser...
15357-7	IRON	MCNT	PT	TISS	QN		FE	FE; Tissue
17025-8	IRON	MCNC	PT	WAT	QN			FE; Water
22753-8	IRON BINDING CAPACITY.UNSATURATED	SCNC	PT	SER	QN		IBC UNSAT...	FE; IBC; TIB...
2503-1	IRON.CHELATED	MCNC	PT	UR	QN		FE CHELAT...	FE; Urine; U...
2504-9	IRON	MCNC	PT	UR	QN		FE TOTAL;	FE; Urine; U...
2505-6	IRON/IRON BINDING CAPACITY.TOTAL	MCRT0	PT	SER	QN		FE/TIBC;Tra...	FE; IBC; TIB...
2497-6	IRON	MCNT	PT	HAR	QN		FE	FE; Hair
2498-4	IRON	MCNC	PT	SER/PLAS	QN		FE;	FE; Plasma...
2499-2	IRON	MRAT	24H	UR	QN		FE;	FE; Urine; U...

Abbildung 18: LOINC Codes für den Parameter Eisen

Nach dem Suchlauf werden alle zutreffenden Codes angezeigt und anhand der Hauptbezüge (s.o.) kann der gewünschte Parametercode ausgesucht werden. Danach erscheint hinter dem Parameter, z.B. Fe, die LOINC Code Nummer. Unter dem Tool *Property* (siehe Abb. 13) wird die exakte Definition des Parameters in dem System angezeigt.

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der *Knowledge*- und *Textbase* erläutert. Es wurde eine Wissensbasis zur Anämiediagnostik (rotes Blutbild) erstellt, die sich aus zwei Hauptteilen, der *Knowledgebase* (siehe 3.3.1.1) und der *Textbase* (siehe 3.3.1.2) zusammensetzt. Insgesamt beinhalten beide Teile 76 Konzepte und Unterkonzepte mit 76 dazugehörigen Regeln sowie 30 Laborparameter (siehe 3.2 Konzepte). Den Laborparametern wurden die entsprechenden LOINC-Codes zugeordnet (siehe 3.1). Ferner wurden zusätzliche Regeln programmiert, die den Befundbericht in der *Textbase* definieren (Layout). Außerdem wurden 100 Testpatienten mit Laborparametern angelegt, da eine Überprüfung der programmierten Daten (Konzepte, Regeln) im Testelement *Debugger* nur mithilfe von Patientendaten möglich ist (siehe 3.3.1.3). Die Testpatienten wurden mit der j.MD-Software angelegt. Die Testdaten müssen jedoch extern auf der Festplatte des Computers gespeichert werden und sind in j.MD nicht zu sehen. Die Ergebnisse aus der Datenüberprüfung im *Debugger* werden in dem sogenannten Befundkommentar (*Report*) zusammengefasst dargestellt (siehe 3.3.1.4).

3.1 LOINC[®] Codes

Die LOINC-Codes liefern universelle Identifikatoren für Laboruntersuchungen und andere klinische Befunde und lösen so das Problem, dass interne Geräte und Kommunikationssysteme eigene (z. T. proprietäre) Verschlüsselungen zur Kommunikation von Daten benutzen. Die Liste der LOINC-Codes war bereits im vorliegenden Programm j.MD der Firma Wormek enthalten. Es wurden nur die Parameter verwendet, die zur Anämiediagnostik des roten Blutbildes dieser Wissensbasis relevant waren. Die ausgewählten Parameter wurden dann mit den entsprechenden LOINC-Codes versehen (siehe Abb. 19).

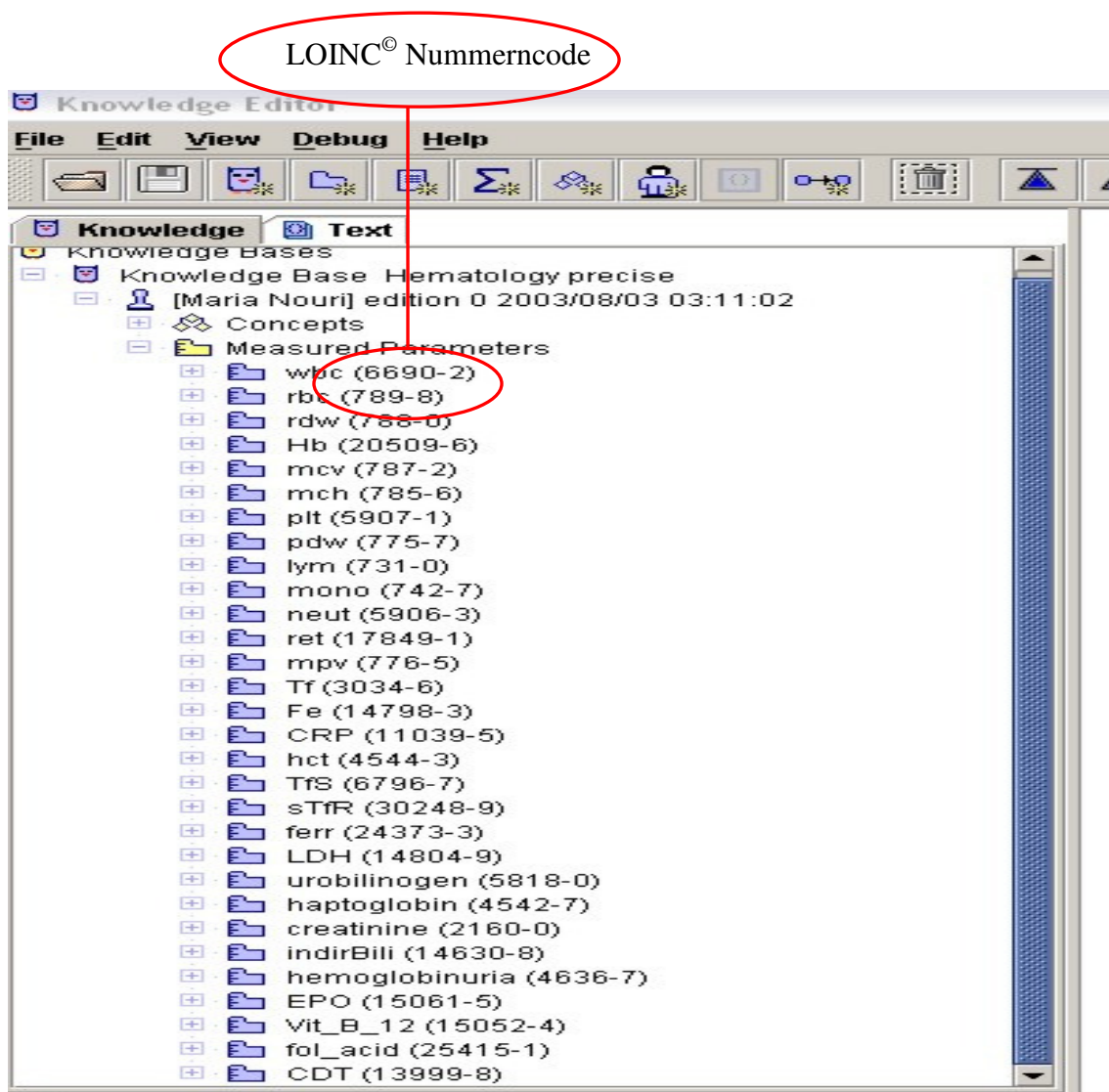


Abbildung 19: Parameterliste mit LOINC® Codes

3.2 Konzepte

Die erarbeiteten Konzepte der Wissens- und Textbasis werden kurz dargestellt. Jedes Konzept musste durch eine Regel definiert werden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind hier nur die Konzepte und nicht die dazugehörigen Regeln zu sehen. Die gemessenen Parameter werden durch die LOINC – Codes definiert, die ebenfalls nicht dargestellt sind.

Innerhalb des Level 1 können beliebig viele Unterkonzepte angelegt werden, die von j.MD zu Level 1 zugeordnet werden und nicht zu Level 2. Die Level unterscheiden sich in ihren Eigenschaften.

3.2.1 Wissensbasis (Knowledge Base)

Level 0: Wissensbasis – Knowledge Base

Level 1: Konzepte - Concepts

1.1.1 Makrozytär – hyperchrom

Level 1: Unterkonzepte - Subconcepts

1.1.1.1 Anämie mit Retikulozytose

1.1.1.2 Vitamin-B-12 und Folsäuremangel

1.1.1.3 Vitamin-B-12-Mangel

1.1.1.4 Folsäuremangel

1.1.1.5 Alkoholabusus

1.1.2 Normozytär – normochrom

Level 1: Unterkonzepte - Subconcepts

1.1.2.1 normozytär- normochrom

1.1.2.2 intravaskuläre Hämolyse

1.1.2.3 vermehrter Erythrozytenverlust

1.1.2.4 Anämie bei akuter Blutung

1.1.2.5 Niereninsuffizienz

1.1.2.6 Aplastische Anämie

1.1.2.7 Hämoglobinopathien

1.1.3 Mikrozytär – hypochrom

Level 1: Unterkonzepte - Subconcepts

1.1.3.1 Mikrozytär – hypochrom

1.1.3.2 Eisenmangelanämie

1.1.3.2.1 Eisenmangelanämie

1.1.3.2.2 Eisenmangelanämie und chronische Entzündung

1.1.3.3 Thalassämie

1.1.3.4 Hämoglobinopathien

1.1.3.5 Chronische Entzündung

1.1.4 Chronische Entzündungen

1.1.5 Hämoglobin (Hb)

Level 1: Unterkonzepte - Subconcepts

1.1.5.1 Normal

1.1.5.2 Anämie

1.1.5.3 Erhöhter Hb

1.1.6 Erythrozytengröße

Level 1: Unterkonzepte - *Subconcepts*

1.1.6.1 Makrozytär

1.1.6.2 Normozytär

1.1.6.3 Mikrozytär

1.1.7 Erythrozytenmorphologie

Level 1: Unterkonzepte - *Subconcepts*

1.1.7.1 ohne Anisozytose

1.1.7.2 Anisozytose

1.1.8 Erythrozytose

1.1.9 Retikulozyten

Level 1: Unterkonzepte - *Subconcepts*

1.1.9.1 Normbereich

1.1.9.2 Erniedrigt

1.1.9.3 Erhöht

1.1.10 Durchmesser (Chromia)

Level 1: Unterkonzepte - *Subconcepts*

1.1.10.1 Hyperchrom

1.1.10.2 Normochrom

1.1.10.3 Hypochrom

1.1.11 Makrozytäre Anämie

1.1.12 Makrozyten ohne Anämie

1.1.13 Normozytär- hypochrom

1.1.14 Mikrozytär- normochrom

1.1.15 Mikrozytär – hypochrom ohne Anisozytose

Level 1: gemessene Parameter – *Measured Parameters*

1.1.16 wbc: white blood cells

1.1.17 rbc: red blood cells

1.1.18 rdw: red cell distribution width

1.1.19 Hb: hemoglobin

1.1.20 mcv: mean cell volume

1.1.21 mch: mean corpuscular hemoglobin

1.1.22 plt: platelets

- 1.1.23 pdw: platelet distribution width; platelet mean diameter
- 1.1.24 lym: lymphocyt
- 1.1.25 mono: monocyt
- 1.1.26 neut: neutrophils, neutrophil count
- 1.1.27 ret: reticulocyt
- 1.1.28 mpv: mean platelet volume
- 1.1.29 Tf: transferrin
- 1.1.30 Fe: iron
- 1.1.31 CRP: c-reactive protein
- 1.1.32 hct: hematocrit
- 1.1.33 TfS: transferrin saturation
- 1.1.34 sTfR: solulable transferrin receptor
- 1.1.35 ferr: ferritin
- 1.1.36 LDH: lactatdehydrogenasis
- 1.1.37 urobilinogen
- 1.1.38 haptoglobin
- 1.1.39 creatinine
- 1.1.40 indirBili: indirect bilirubin
- 1.1.41 hemoglobinuria
- 1.1.42 EPO: erythropoetin
- 1.1.43 Vit_B_12: vitamin B 12
- 1.1.44 fol_acid: folic acid
- 1.1.45 CDT: carbohydrate – deficient – transferrin

Level 2: Abstraktionen, Eigenschaften

Steuerung durch Regeln (*check*)

3.2.2 Textbasis (Text Base)

Level 0: Textbasis

Level 1: Konzepte - *Concepts*

1.2.1 Makrozytär – hyperchrom

Level 1: Unterkonzepte - *Subconcepts*

1.2.1.1 Makrozytär – hyperchrom

1.2.1.2 Anämie mit Retikulozytose

1.2.1.3 Vitamin B-12 und Folsäuremangel

1.2.1.4 Vitamin B-12-Mangel

1.2.1.5 Alkoholabusus

1.2.1.6 Folsäuremangel

1.2.2 Normocytär – normochrom

Level 1: Unterkonzepte - *Subconcepts*

1.2.2.1 intravaskuläre Hämolyse (intravasc. Hemolysis)

1.2.2.2 vermehrter Erythrozytenverlust (increased Ery.loss)

1.2.2.3 Niereninsuffizienz (kidneyinsufficiency)

1.2.2.4 Aplastische Anämie (aplastic anemia)

1.2.2.5 Normozytär- normochrom

1.2.3 Mikrozytär- hypochrom

Level 1: Unterkonzepte - *Subconcepts*

1.2.3.1 Thalassemie (thalassemia)

1.2.3.2 Hämoglobinopathien

1.2.3.3 Alkoholabusus

1.2.3.4 Eisenmangelanämie und chronische Entzündung

1.2.3.5 Eisenmangelanämie

1.2.3.6 Mikrozytär - hypochrom

1.2.4 Chronische Entzündung (Chronic Inflammation)

1.2.5 Rote Blutzell Größe (RBC Size)

Level 1: Unterkonzepte - *Subconcepts*

1.2.5.1 Mikrozytär

1.2.5.2 Makrozytär

1.2.5.3 Normozytär

1.2.6 Erythrozytose (erythrocytosis)

Level 2: Abstraktionen, Eigenschaften

Steuerung durch Regeln (*check*)

3.3 Resultate der Wissensbasis Anämiediagnostik

Eine Wissensbasis ist ein Expertensystem, das über spezielle Funktionen zu spezifischen Daten verfügt. Werden externe Datensätze, wie Laborparameter von Patientenproben, in diese Wissensbasis eingegeben analysiert und bewertet das Expertensystem diese Informationen. In dieser Arbeit wurde ein Expertensystem zur Anämiediagnostik erstellt. Der Name der Wissensbasis ist *Hematology precise*. Anhand von zwei Beispielen sollen Struktur und Funktion der *Knowledge Base* (Wissensbasis) erläutert werden.

Themengebieten parallel nebeneinander zu erstellen. Außerdem können durch die hierarchische Struktur mehrere Ebenen nebeneinander sowie untereinander stehen. Deswegen muss zuerst eine Wissensbasis ausgewählt werden. In dieser Arbeit spielt dieser Schritt keine Rolle, da nur eine Wissensbasis abgespeichert wurde. Die Gründe lagen in Namens- und Identitätsüberschneidungen der Parameter und Konzepten bei den Wissensbasen mit exakt definierten Referenzbereichen und derjenigen mit Graubereichen.

3.3.1 Renale Anämie bei einem Patienten mit Niereninsuffizienz

In diesem Beispiel soll überprüft werden, ob das Konzept der renalen Anämie bei einem niereninsuffizienten Patienten korrekt bearbeitet und im Testdurchlauf richtig erkannt wird. Es wird gezeigt, wo in der Wissensbasis das Konzept der renalen Anämie bei einem niereninsuffizienten Patienten angelegt worden ist.

3.3.1.1 Konzepte (Concepts)

Die Wissensbasis (*Knowledge Base*) *Hematology precise* (Level 0) wurde ausgewählt (siehe Abb. 20). Dann öffnet sich die erste Konzeptebene des roten Blutbildes und darunter sind die Konzepte der weiteren Anämieformen angelegt. Die Anämiediagnostik in dieser Arbeit beinhaltet nur das rote Blutbild, welches das erste Konzept und die oberste Hierarchieordnung ist. Das rote Blutbild wird allein durch die Regel eines niedrigen Hämoglobinwertes definiert. Auf der zweiten Hierarchieebene folgen weitere Konzepte, die die verschiedenen Anämieformen anhand der bereits vorgestellten Entscheidungsbäume (siehe Einleitung 1.1.1) näher beschreiben und die gemessenen Parameter (Level 1). Jedem Konzept ist eine Regel zugeordnet, die dieses definiert. Einem Konzept können weitere Unterkonzepte folgen (Level 1). Ein Unterkonzept wird wiederum durch eine Regel beschrieben. Einige Konzepte und

Unterkonzepte wurden nur angelegt, um andere Konzepte definieren zu können, wie z. B. das Konzept der Erythrozytengröße (*RBC Size*). Das Konzept der Niereninsuffizienz ist ein Unterkonzept der normozytären- normochromen Anämie und wird durch die die Regel *check Kidneyinsufficiency* im *j.MD Rule Editor* (siehe Abb. 20) definiert. Ein Konzept kann durch eine oder mehrere Regeln (Level 2) beschrieben werden. Die Regeln setzten sich aus verschiedenen Parameterkonstellationen zusammen. Die Liste der gesamten gemessenen Parameter wurde in Abbildung 10 (siehe Material Methoden, 2.3.3) vorgestellt. Zur Definition eines Konzeptes sind nicht alle Parameter der Liste relevant, sondern nur diejenigen, die häufig pathologisch verändert sind im Rahmen des betreffenden Krankheitsbildes (siehe Abb.20).

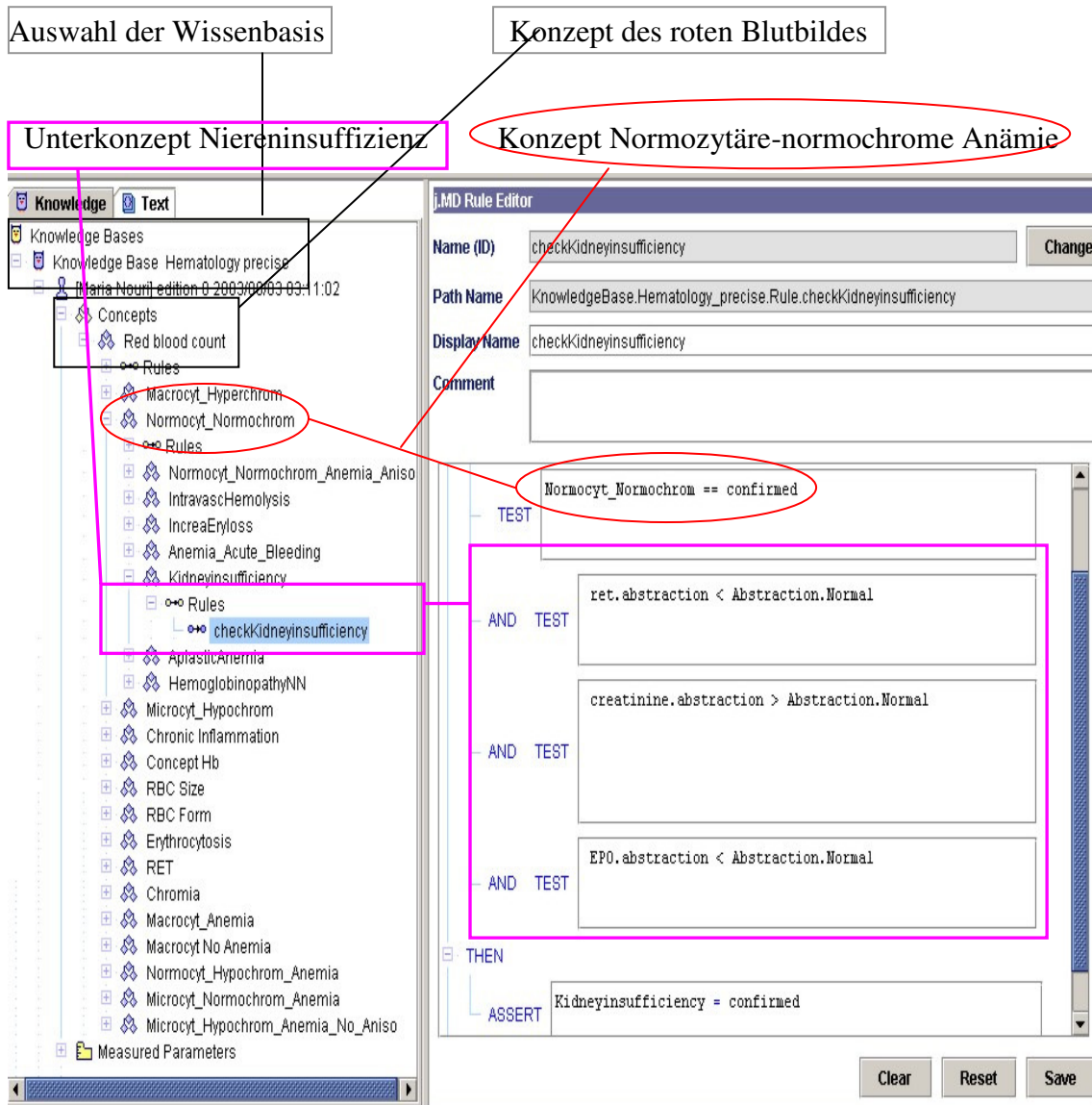


Abbildung 20: Konzept: Normozytäre-normochrome Anämie und Unterkonzept Niereninsuffizienz (*Kidneyinsufficiency*) mit Regel (*check Kidneyinsufficiency*)

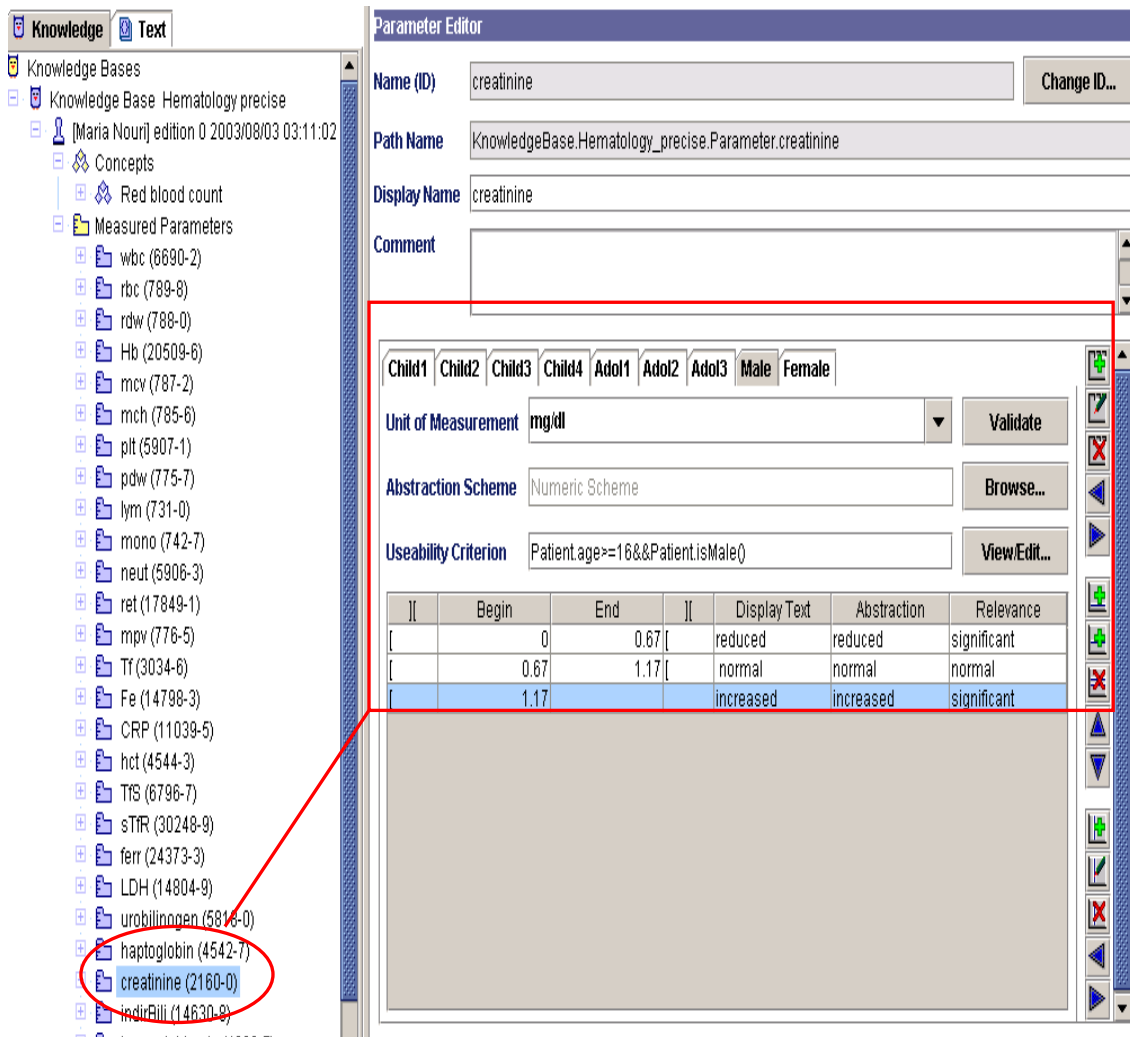


Abbildung 21: Gemessener Parameter: creatinine (links) mit den im Editor festgelegten Referenzbereichen für einzelne Patientengruppen (rechts)

3.3.1.2 Textbasis (Text Base)

Die Ergebnisse der *Text Base* umfassen die j.MD Interpretationen im Befundkommentar (*Report*). Die Textelemente sind ebenfalls Konzepte und wurden analog zur *Knowledge Base* angelegt. Andere Informationen, wie Name und Ort des laborchemischen Institutes wurden ergänzt. In Abbildung 22 wird die HTML- Eingabemaske gezeigt in der das Design des *Reports* eingegeben wird. Da das Layout des *Reports* in dieser Arbeit von untergeordneter Bedeutung war, wurden nur Basisinformationen, wie die Adresse des Instituts, eingegeben.

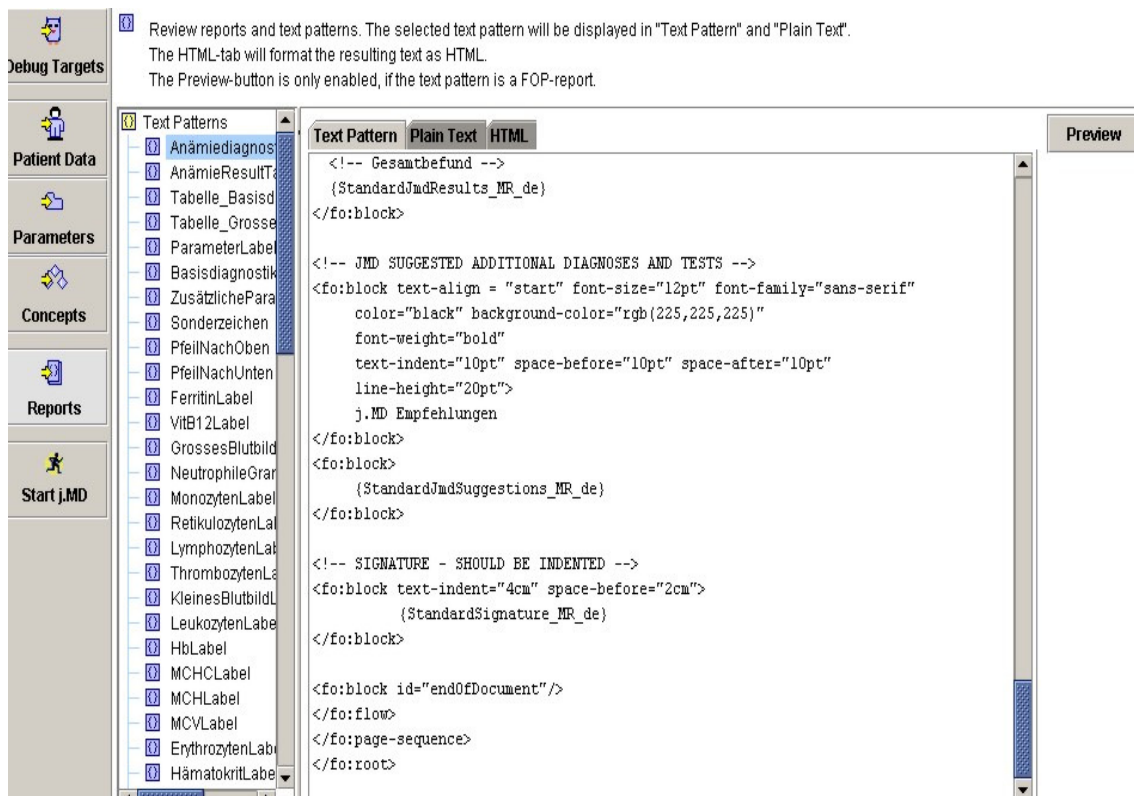


Abbildung 22: HTML Maske für Gestaltung des *Report* (Befundkommentar)

Da die Textbausteine in gleicher Reihenfolge angeordnet sind, wie die Konzepte (*Concepts*) in der *Knowledge-Base Base*, haben sie dieselbe Namensgebung (siehe Abb. 23).. Der Textbaustein der *Text Base* wird mit dem passenden Konzept der *Knowledge Base* verbunden (siehe Abb. 23).

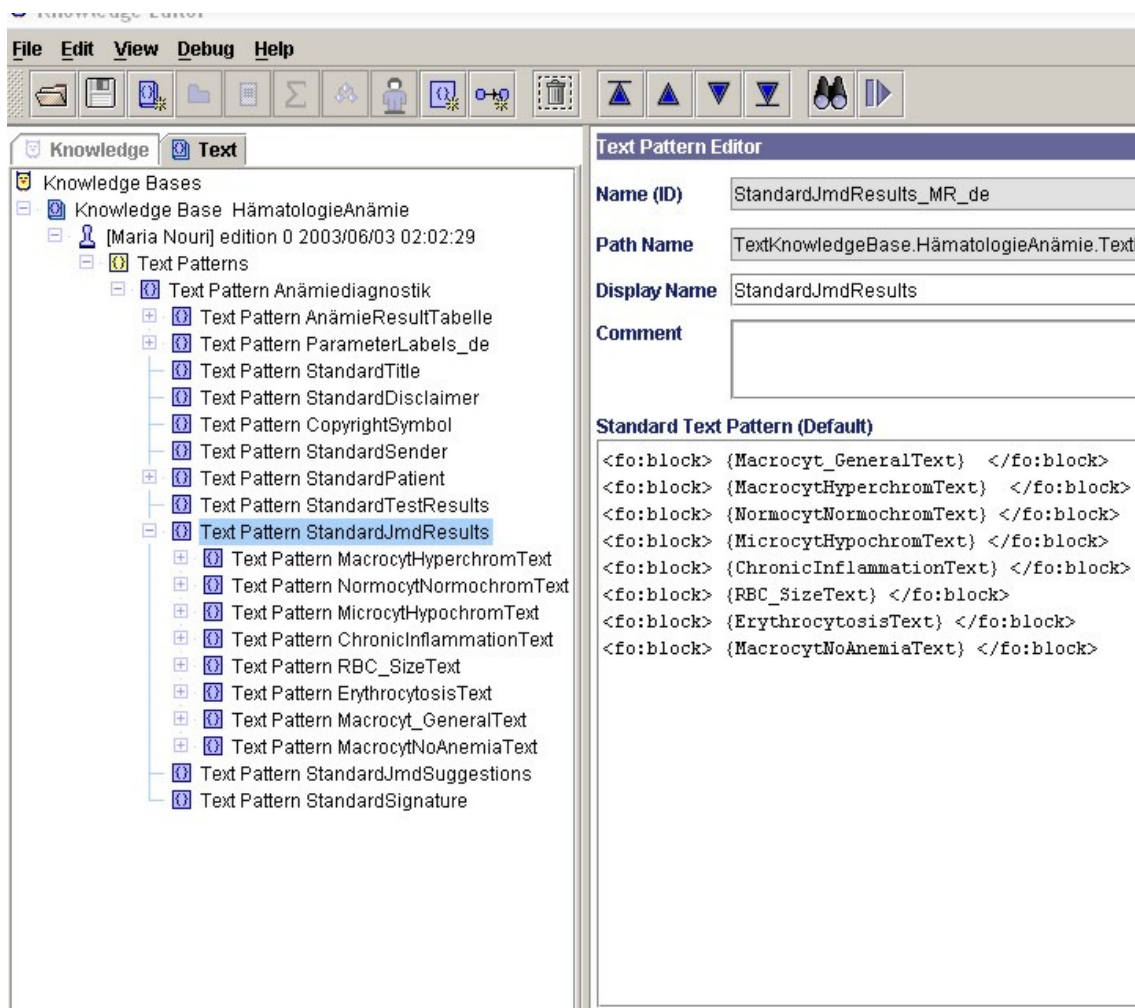


Abbildung 23: Text Base, Übersicht Text Patterns

Äquivalent gibt es zu den Konzepten die Regeln, die als Link dienen, um den Bezug zum Konzept der *Knowledge Base* herzustellen. Diese Link-Regel ist durch die Vorsilbe *do* zu erkennen (siehe Abb.24). Unter *Properties* im rechten Bildrand steht im Kasten *Text* der Link zur *Knowledge Base*. Darunter folgt der Link zum Textteil in der *Text Base*, hier für das Beispiel der Niereninsuffizienz.

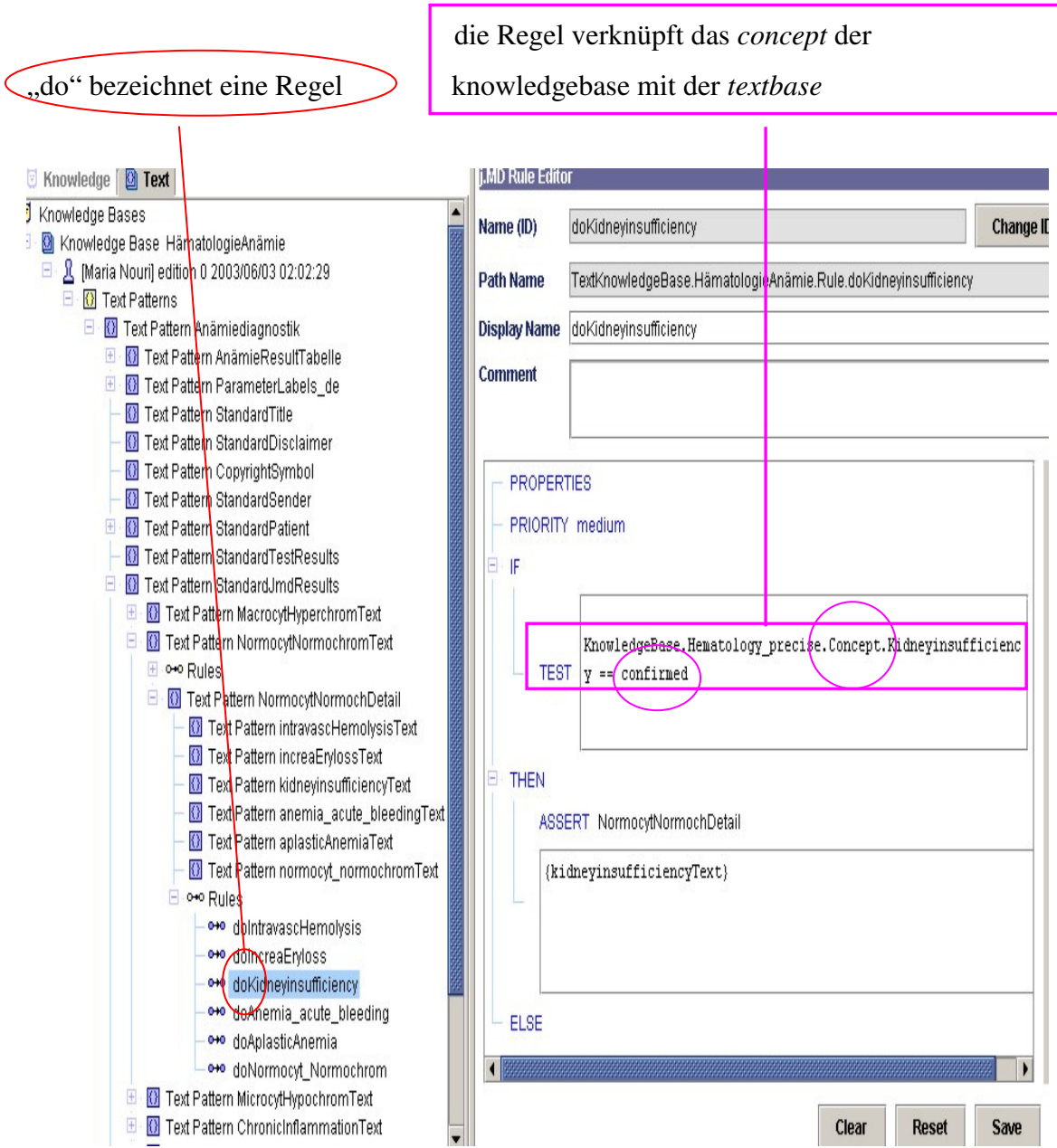


Abbildung 24: Text Base, Beispiel der *Rule* (Regel) *Kidneyinsufficiency*

Der Text, der im *Report* erscheint, wird in den Konzepten der *Text Base* angelegt. Die Texte zu den der einzelnen Anämieformen spiegeln Wissen der deutschsprachigen hämatologischen Lehrbücher wider (siehe Abb.25).

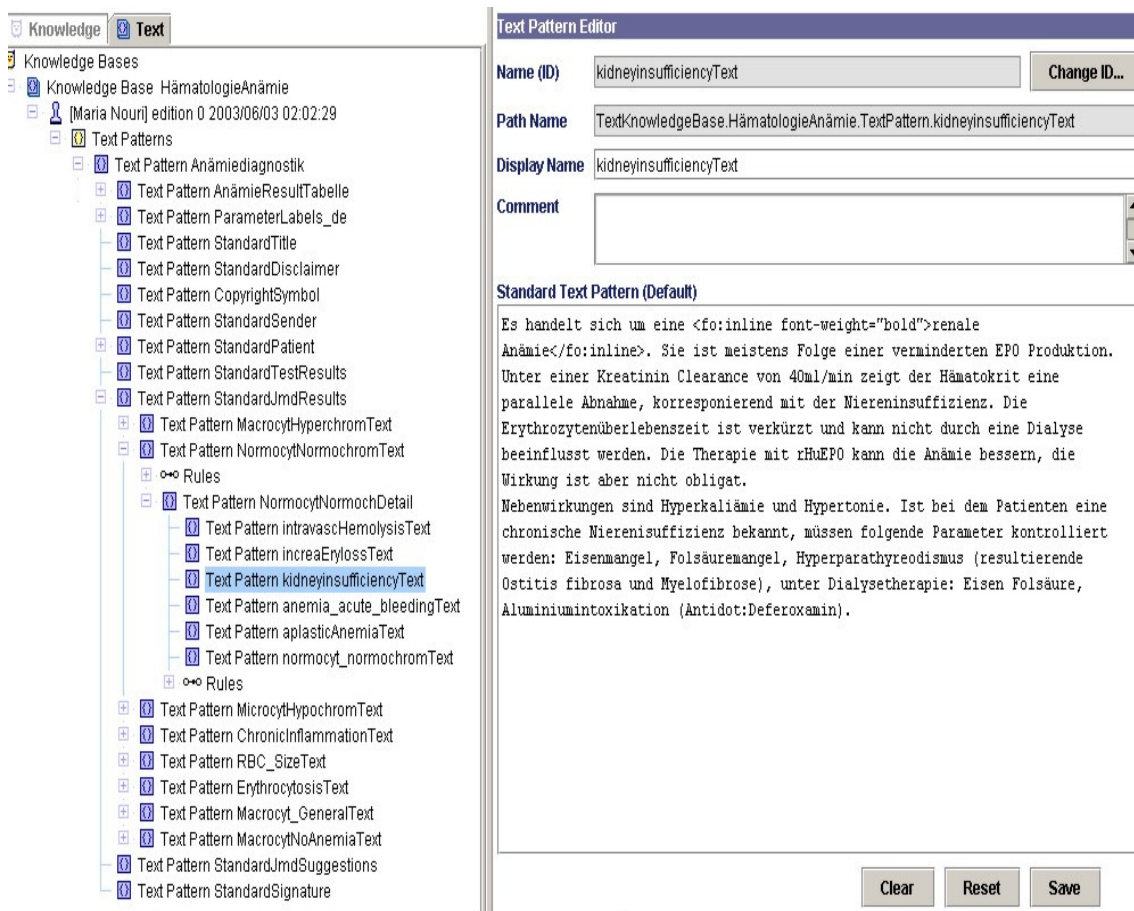


Abbildung 25: Text Base, Textbeispiel Niereninsuffizienz

3.3.1.3 Testtool Debugger

Der nächste Schritt ist die Evaluation der Daten im System mithilfe des Testtools *Debugger*. Es überprüft die korrekte Ab- und Reihenfolge der Konzepte, Regeln und Parameter der *Knowledge-Base* sowie die richtige Zuordnung der Textteile der *Textbase* zu den Konzepten. Theoretisch ist es möglich, mehrere Wissensdatenbanken in j.MD zu speichern, was in dieser Arbeit nicht erfolgte. Nach dem Öffnen des *Debug*-Fensters muss die gewünschte *Knowledge-Base* mit den entsprechenden *Concepts*, *Rules* und *Parameters* ausgewählt werden. Unter *other Parameters* wird die gewünschte *Textbase* angegeben (siehe Abb.26). Eine kurze Bedienanleitung für den *Debugger* findet sich am oberen linken Bildrand. Die in den Abbildungen 27 und 28 gezeigten Patientendaten wurden aus den 100 angelegten Testfällen geladen. Eine Eingabe von Körpergröße und Gewicht ist hier von keiner Bedeutung.

- (1) Select debug targets: knowledge base(s), parameter(s), concept(s), rule(s) and text pattern(s).
- (2) Enter input data (patient data, parameters, concepts) or load case from file.
- (3) Start j.MD
- (4) Review results and reports. Save case. Save reports.
- (5) Reset case to last input or reload the case from file. It is important to reset before changing the case and restarting j.MD, otherwise the previous results will be part of the new input order! Output results that are marked in blue are automatically reset.

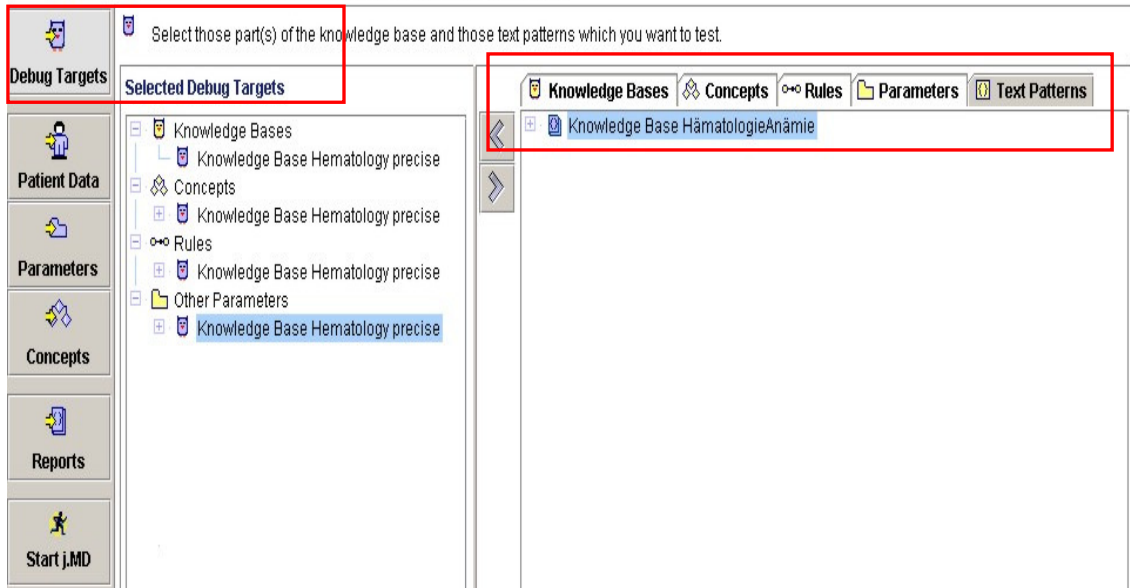


Abbildung 26: Starfenster des *Debugger*

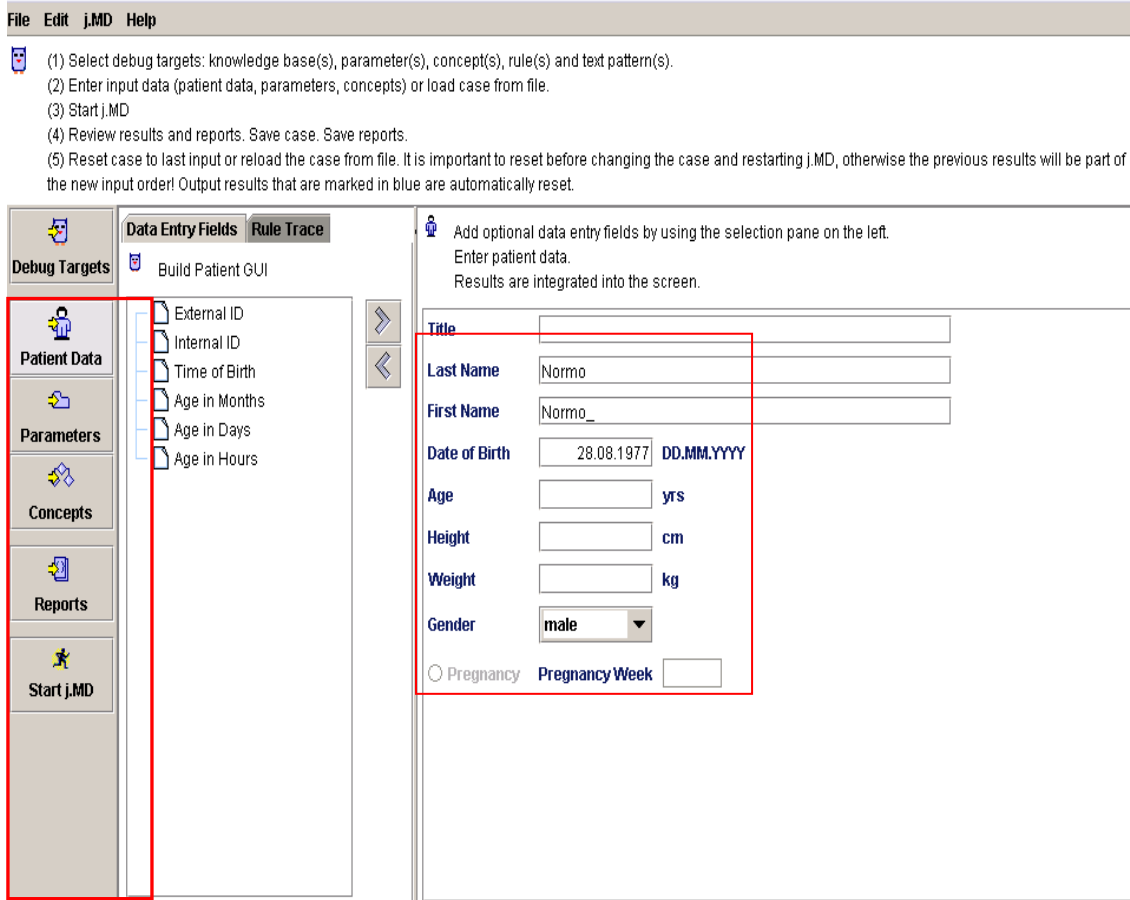


Abbildung 27: Eingabe der Patientendaten

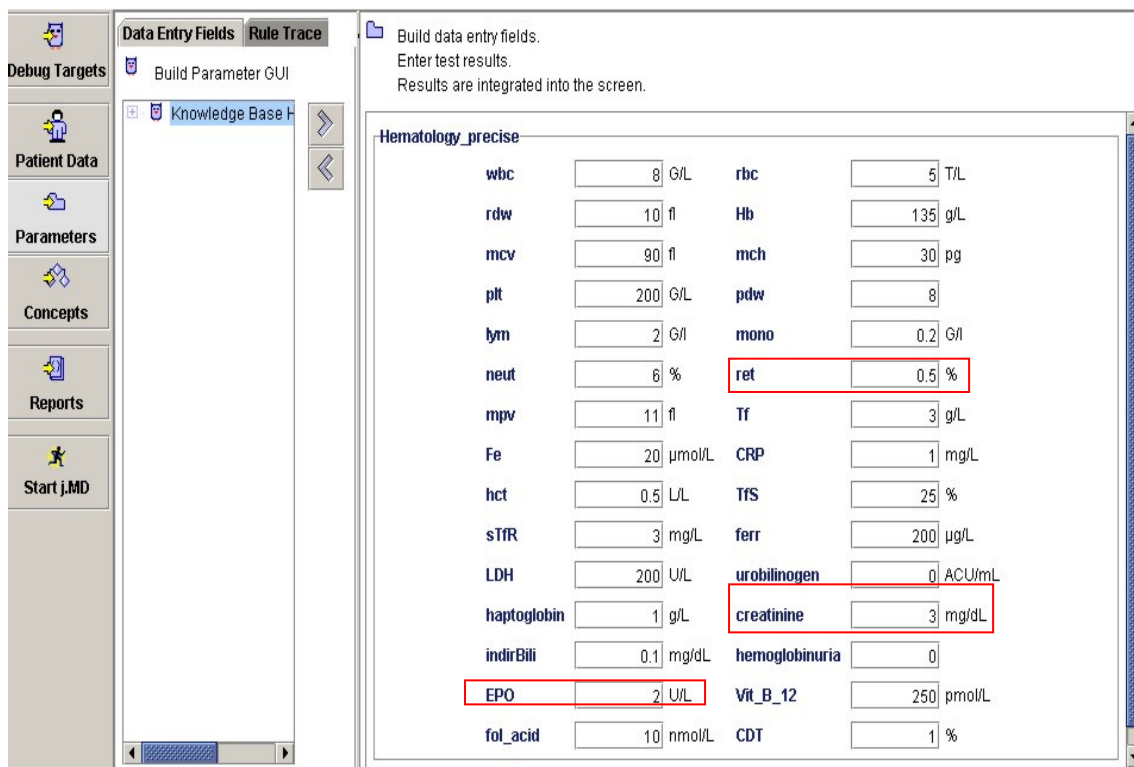


Abbildung 28: Eingabemaske Laborparameter im *Debugger*

Bei chronischer Nierenerkrankung steht laborchemisch der Mangel an Erythropoetin (EPO) im Vordergrund. Daraus ergibt sich eine erniedrigte Retikulozytenzahl (*ret*) und als Ausdruck der Niereninsuffizienz ist Kreatinin erhöht. Diese Parameter wurden in den gemessenen Parametern (*Measured Parameter*) mit den entsprechenden Normbereichen und den LOINC Codes einzeln definiert. Zusammen beschreiben sie das Konzept der renalen Anämie bei einen niereninsuffizienten Patienten. Abbildung 28 zeigt die eingegebenen Laborwerte. Die Liste der Laborparameter, die in der Eingabemaske erscheinen, richtet sich nach der Liste der gemessenen Parameter, die in der *Knowledge-Base* angelegt wurde.

3.3.1.4 Ergebnisse des Debuggers und Befundkommentar

Der *Debug* Modus wird mit dem Button *Start j.MD* aktiviert. An dieser Stelle laufen mehrere Bearbeitungsprozesse gleichzeitig ab. Das heißt, anhand der Patientendaten wird die Liste der Parameter in den entsprechenden Referenzbereichen überprüft. Gleichzeitig werden die Konzepte auf entsprechende Parameterkonstellationen überprüft. Zuerst muss laborchemisch eine normozytäre-normochrome Anämie vorliegen. Trifft dies zu, wird dann zeitgleich das Konzept der normozytären-normochromen Anämie bestätigt und im nächsten Schritt werden parallel die

dazugehörigen Unterkonzepte überprüft. Nach dem *Debugger* Testlauf werden alle Laborparameter automatisch bewertet (siehe Abb. 29). J.MD verarbeitet sie als Wahr – oder Falschaussagen (*true* oder *false*)“ und zeigt diese als Bewertungskommentar (*normal*, *erniedrigt* oder *erhöht*) hinter den entsprechenden Parametern an. Der untere Teil in Abbildung 29 zeigt die Evaluationschritte, die während des Testablaufes vorgenommen werden. Wegen der genauen Aufschlüsselung der einzelnen Bewertungsschritte können hier mögliche Fehler innerhalb des Systems, der Konzepte und der Regeln detektiert werden. Eine genauere Aufschlüsselung wird durch den Button *Rule Trace* ermöglicht. Eine farbliche Kennzeichnung macht es einfacher bestätigte Analyseergebnisse (grüner Punkt und Häkchen) von nicht bestätigten (roter Punkt und Kreuz) zu unterscheiden (siehe Abb.30).

The screenshot shows a software interface with a sidebar on the left containing icons for 'Debug Targets', 'Patient Data', 'Parameters', 'Concepts', 'Reports', and 'Start j.MD'. The main area is titled 'Data Entry Fields' and 'Rule Trace'. Below this, there's a section for 'Build data entry fields. Enter test results. Results are integrated into the screen.' The central part of the interface is a table titled 'Hematology_precise' with two columns of lab parameters. Each parameter has a numerical value, a unit, and a status comment in parentheses. A red oval highlights the 'Bewertungskommentare' (evaluation comments) for several parameters. A purple oval highlights the 'Rule Trace' button and the debug log below. The debug log contains several lines of text, with a purple oval highlighting the phrase 'conditions evaluated to true'.

Parameter	Value	Unit	Status Comment
wbc	8	G/L	(normal)
rdw	10	fl	(no anisocytosis)
mcv	90	fl	(normocytosis)
plt	200	G/L	(normal)
lym	2	G/l	(normal)
neut	6	%	(normal)
mpv	11	fl	(normal)
Fe	20	µmol/L	(normal)
hct	0.5	L/L	(normal)
rbc	5	T/L	(normal)
Hb	135	g/L	(anemia)
mch	30	pg	(normochrom)
pdw	8		(normal)
mono	0.2	G/l	(normal)
ret	0.5	%	(reduced)
Tf	3	g/L	(normal)
CRP	1	mg/L	(normal)
TfS	25	%	(normal)

```

DEBUG - RuntimeSession starting to process order
DEBUG - KnowledgeBase.Hematology_precise.Rule.checkAnemia: start processing rule
DEBUG - KnowledgeBase.Hematology_precise.Rule.checkAnemia: start processing conditions
DEBUG - KnowledgeBase.Hematology_precise.Rule.checkAnemia: evaluating condition: TEST Hb.abstraction < Abstraction.Normal
DEBUG - KnowledgeBase.Hematology_precise.Rule.checkAnemia: condition TEST Hb.abstraction < Abstraction.Normal evaluated to: true
DEBUG - KnowledgeBase.Hematology_precise.Rule.checkAnemia: overall condition evaluated to: true
DEBUG - KnowledgeBase.Hematology_precise.Rule.checkAnemia: conditions evaluated to true
DEBUG - KnowledgeBase.Hematology_precise.Rule.checkAnemia: start processing actions for THEN
DEBUG - KnowledgeBase.Hematology_precise.Rule.checkAnemia: evaluating action: ASSERT Anemia = confirmed
  
```

Abbildung 29: Ergebnisse nach dem *Debugger* Testlauf

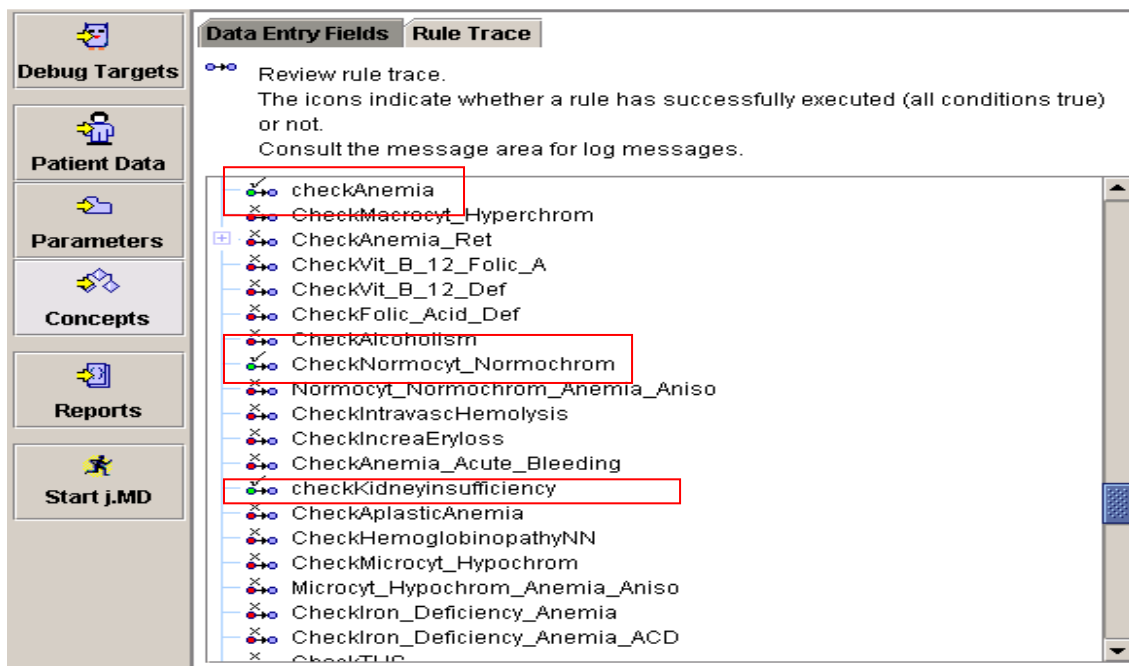


Abbildung 30: Rule Trace für das Konzept Niereninsuffizienz

Durch Anklicken des *Concept* Buttons werden alle Konzepte angezeigt (siehe Abb. 31). Diejenigen, die als wahr, also zutreffend erkannt wurden, werden mit dem Kommentar *confirmed* deutlich gekennzeichnet. Diese Einstellung, dass nur die bestätigten Konzepte kommentiert werden ist nicht obligat, sondern es könnten genauso wie bei den Parametern auch alle Konzepte automatisch bewertet werden.

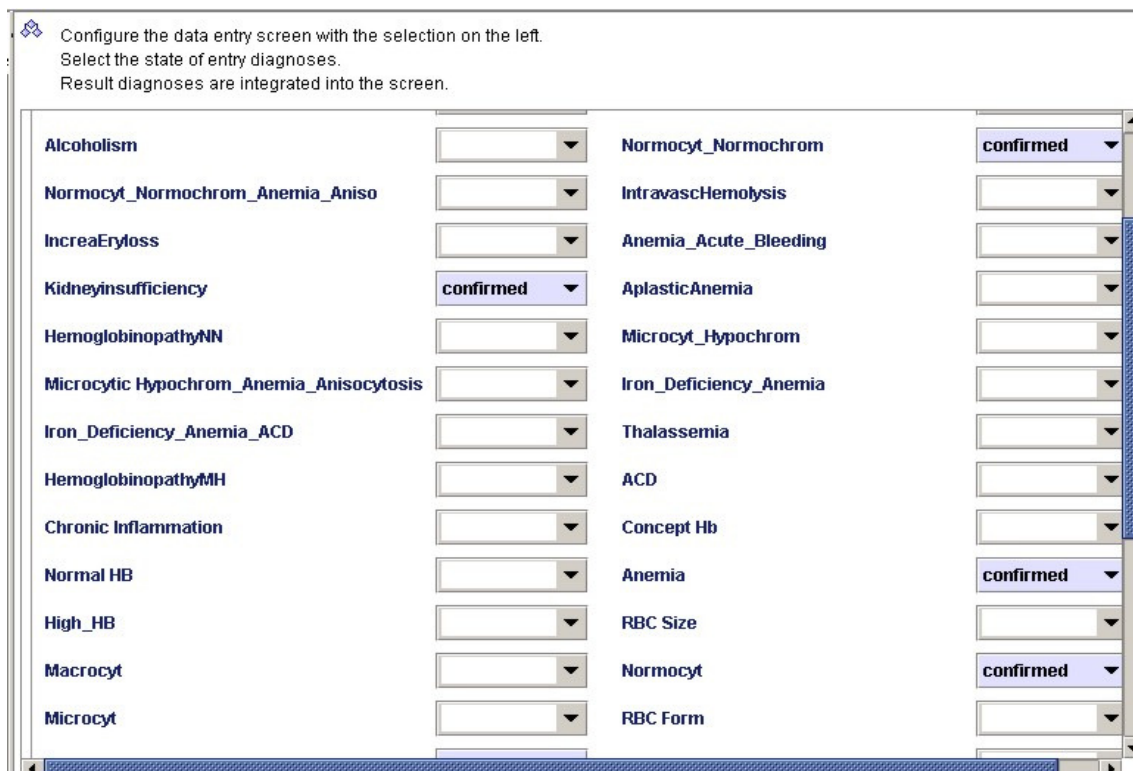


Abbildung 31: Bestätigte Konzepte im *Debugger*

Das Erstellen eines formal wie inhaltlich korrekten Befundkommentars (*Report*) ist eines der Ziele der Hersteller der j.MD Software. Durch Anklicken des *Reports* Button öffnet sich ein Fenster, in dem erneut die gewünschte Textbasis ausgewählt werden muss. Nach der Auswahl wird zunächst die Vorschau auf den Befundkommentar in einer html-Version angezeigt. Layoutfehler können hier erkannt und direkt korrigiert werden. Mit dem Button *Preview* (Vorschau) geht ein separates Fenster auf, in dem dann der Befundkommentar angezeigt wird. Es ist deswegen nur eine Vorschau, da der *Debugger* Modus in der j.MD *Knowledge Base* nicht das Produkt für den Endbenutzer darstellt, sondern die Benutzeroberfläche *Front End*. Auf die erneute Darstellung der Ergebnisse im Programm des *Front End* wird an dieser Stelle verzichtet, da keine wesentlichen Unterschiede in Funktion und Darstellung bestehen.

Im Befundkommentar werden nur die bestätigten (wahr) Ergebnisse aus den Laborparametern und Konzepten der Wissens- und Textbasis im Befundkommentar aufgeführt. Das Konzept der Textbasis wird im Textabschnitt *j.MD Interpretationen* ausführlich wiedergegeben (siehe Abb. 32).

j.MD - Preview Report

Datei Anzeige Hilfe

Zoom 100

j.MD Befundkommentar 24.05.06 18:28

University Hospital Marburg
Clinical chemistry and molecular diagnostic
Baldingerstrasse
35033 Marburg
Germany

Patientendaten

Patient: Normo, Normo_ (männlich)
Geburtsdatum: 28.08.1977 28 Jahre
Größe: *** [cm]
Gewicht: *** [kg]

Test Resultate

Basisdiagnostik

Erythrozyten	5	T/L	normal	Hb	135	g/L	anemia
Hämatokrit	0.5	L/L	normal	MCV	90	fL	normocytosis
MCH	30	pg	normochromia	Retikulozyten	0.5	%	reduced

j.MD Interpretationen

Es liegt eine **normozytäre, normochrome Anämieform** vor.

Es handelt sich um eine **renale Anämie**. Sie ist meistens Folge einer verminderten EPO Produktion. Unter einer Kreatinin Clearance von 40ml/min zeigt der Hämatokrit eine parallele Abnahme, korrespondierend mit der Niereninsuffizienz. Die Erythrozytenüberlebenszeit ist verkürzt und kann nicht durch eine Dialyse beeinflusst werden. Die Therapie mit rHuEPO kann die Anämie bessern, die Wirkung ist aber nicht obligat. Nebenwirkungen sind Hyperkaliämie und Hypertonie. Ist bei dem Patienten eine chronische Niereninsuffizienz bekannt, müssen folgende Parameter kontrolliert werden: Eisenmangel, Folsäuremangel, Hyperparathyreodismus (resultierende Ostitis fibrosa und Myelofibrose), unter Dialysetherapie: Eisen Folsäure, Aluminiumintoxikation (Antidot:Deferoxamin).

j.MD Empfehlungen

Abbildung 32: Befundkommentar zu Beispiel 1 (renale Anämie)

3.3.2 Renale Anämie bei einem Patienten mit Niereninsuffizienz im Rahmen einer chronischen Entzündung

In diesem Beispiel soll überprüft werden, ob die in j.MD eingegebenen Daten eines Patienten korrekt evaluiert wurden. Derselbe Patient wie in Beispiel 1 entwickelt in diesem Beispiel eine akute Entzündung.

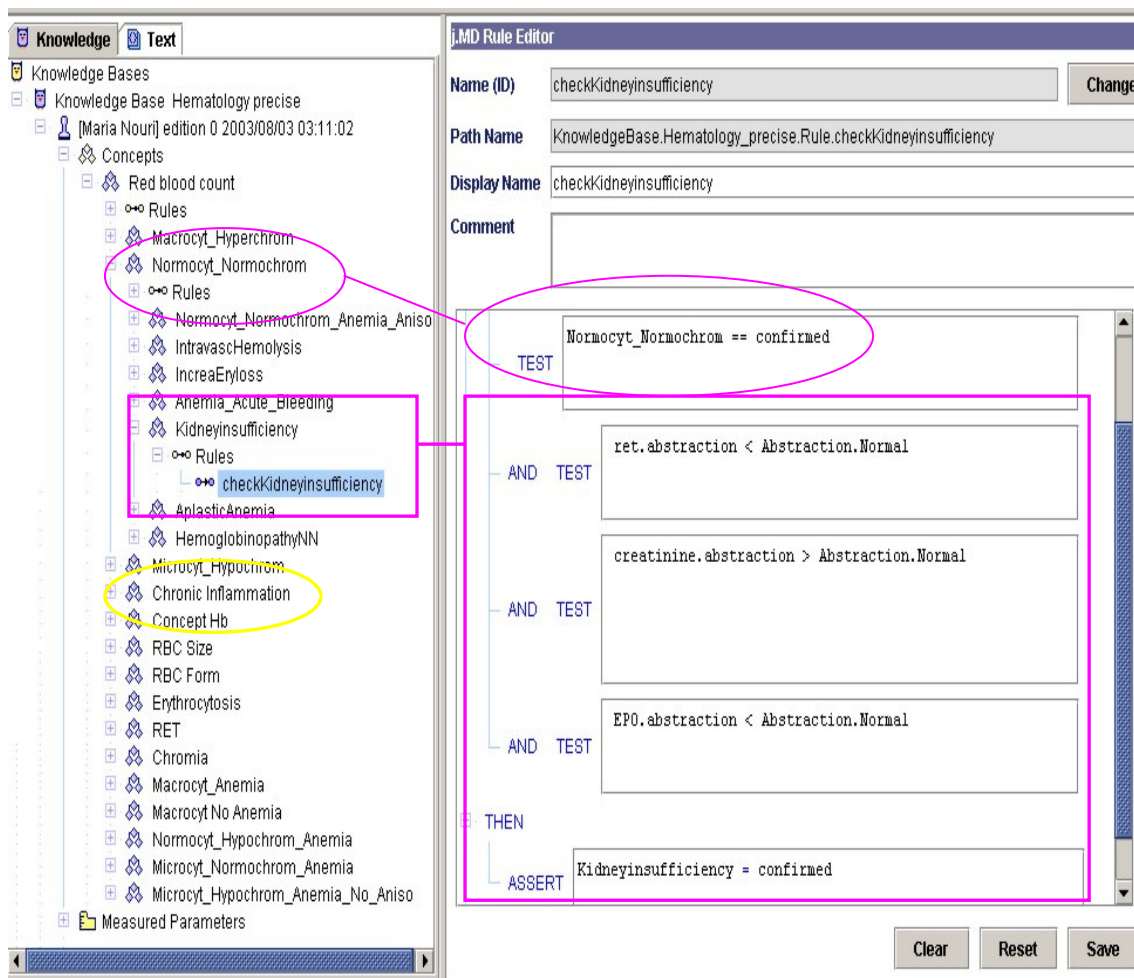


Abbildung 33: Konzept: Normozytäre-normochrome Anämie und Unterkonzept Niereninsuffizienz (*Kidneyinsufficiency*) mit Regel (*check Kidneyinsufficiency*)

3.3.2.1 Konzepte (Concepts)

Wieder muss zuerst eine Wissensbasis ausgewählt werden auf die sich die später eingegebenen Werte beziehen sollen. Die Wissensbasis (*Knowledge Base*) *Hematology precise* (Level 0) wurde ausgewählt (siehe Abb. 33). Dann öffnet sich die erste Konzeptebene des roten Blutbildes und darunter sind die Konzepte mit den Unterkonzepten. Es handelt sich wieder um einen Patienten mit einer renalen Anämie bei Niereninsuffizienz, der in diesem Beispiel eine Entzündung entwickelt hat. Das Konzept zur Entzündung heißt *chronic Inflammation* (siehe Abb. 33 und 34). In dieser Wissensbasis wird in der Namensgebung kein Unterschied zwischen akuter und chronischer Entzündungsreaktion hervorgehoben. Es gibt in der Konzeptebene der mikrozytären-hypochromen Anämieformen ein Unterkonzept *ACD* (*anemia of chronic diseases*). Dieses Konzept weist auf einen längeren Prozess hin.

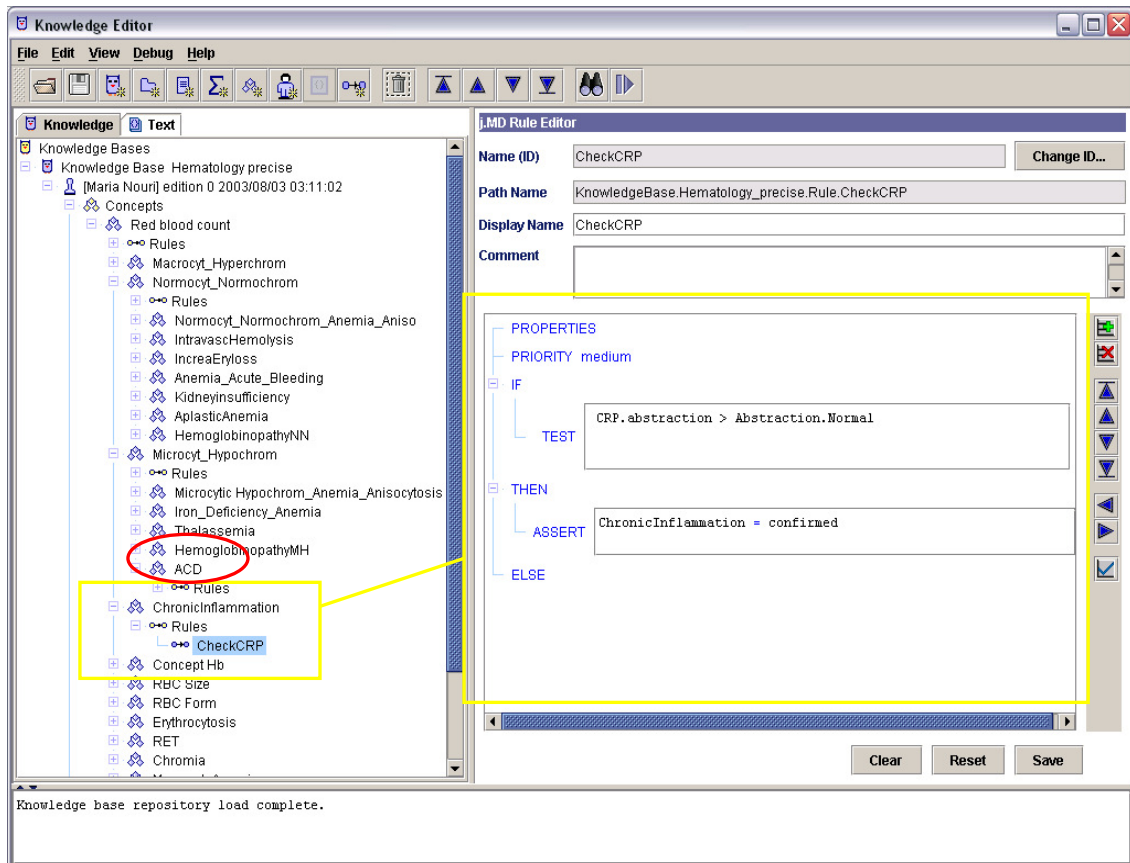


Abbildung 34: Konzepte *chronic Inflammation* und *ACD*

3.3.2.2 Textbasis (Text Base)

Die Textelemente sind analog zur *Knowledge Base* angelegt, sie haben dieselbe Namensgebung (siehe Abb. 35).. Der Textbaustein der *Text Base* zur Entzündung heißt *chronic Inflammation*.

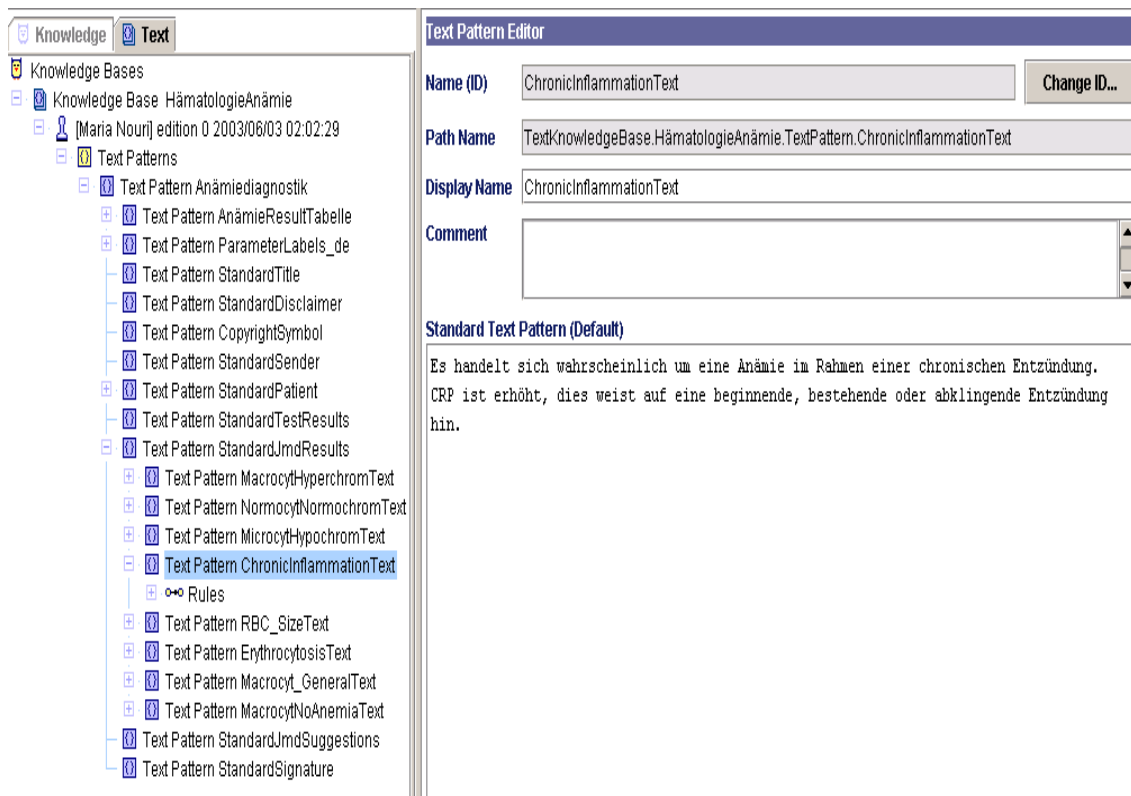


Abbildung 35: Text Base, Textbeispiel Entzündung (*chronic Inflammation*)

3.3.2.3 Testtool Debugger

Der nächste Schritt ist die Evaluation der Daten im Testtool *Debugger*. Es muss die korrekte Wissensbasis mit den Konzepten, Regeln, Parametern und die Textbasis ausgewählt werden (siehe Abb. 36).

- (1) Select debug targets: knowledge base(s), parameter(s), concept(s), rule(s) and text pattern(s).
- (2) Enter input data (patient data, parameters, concepts) or load case from file.
- (3) Start j.MD
- (4) Review results and reports. Save case. Save reports.
- (5) Reset case to last input or reload the case from file. It is important to reset before changing the case and restarting j.MD, otherwise the previous results will be part of the new input order! Output results that are marked in blue are automatically reset.

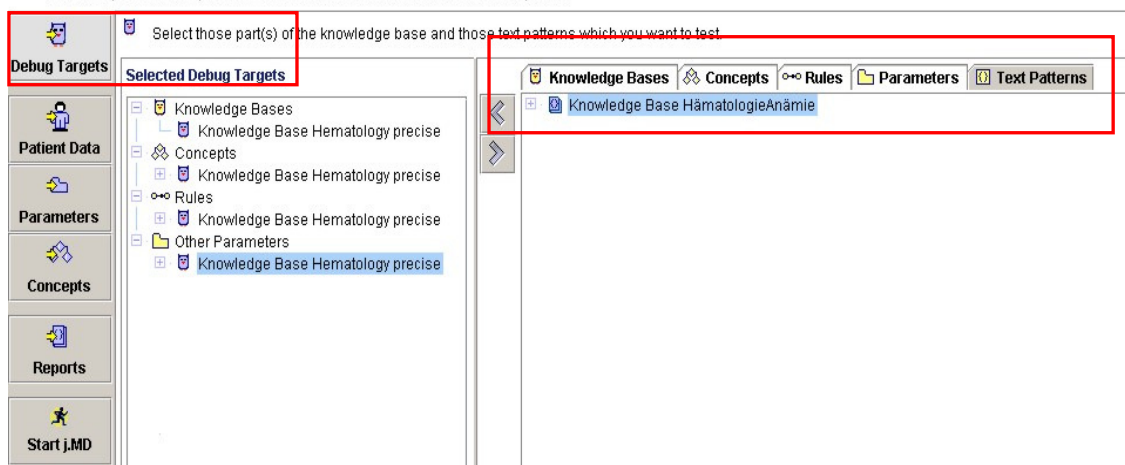


Abbildung 36: Startfenster des *Debugger*

Parameter	Value	Unit	Parameter	Value	Unit
wbc	8	G/L	rbc	5	T/L
rdw	10	fL	Hb	135	g/L
mcv	90	fL	mch	30	pg
plt	200	G/L	pdw	8	
lym	2	G/l	mono	0.2	G/l
neut	6	%	ret	0.5	%
mpv	11	fL	Tf	3	g/L
Fe	20	µmol/L	CRP	150	mg/L
hct	0.5	L/L	TFS	25	%
sTfR	3	mg/L	ferr	400	µg/L
LDH	200	U/L	urobilinogen	0	ACU/mL
haptoglobin	1	g/L	creatinine	3	mg/dL
indirBili	0.1	mg/dL	hemoglobinuria	0	
EPO	2	U/L	Vit_B_12	250	pmol/L

Abbildung 37: Eingabemaske Laborparameter *Debugger*, Niereninsuffizienz und Entzündung

Die Entzündung wird durch die Laborparameter CRP 150mg/L und Ferritin, als Akut-Phase Protein mit 400µg/L repräsentiert. Das Konzept *chronic Inflammation* wird nur eine Erhöhung des Parameters *CRP* definiert. Das Unterkonzept *ACD* wird durch die bestätigten Konzepte *mikrozytäre-hypochrome Anämie*, *chronic Inflammation* und durch einen erhöhten Ferritinwert definiert. Die Patientendaten müssen eingegeben werden (siehe Abb.37).

3.3.2.4 Ergebnisse des Debuggers und Befundkommentar

Der *Debug* Modus wird mit dem Button *Start j.MD* aktiviert. Nach dem *Debugger* Testlauf werden alle Laborparameter automatisch bewertet (siehe Abb. 38). Die Bewertungskommentare (*normal*, *erniedrigt* oder *erhöht*) werden hinter den entsprechenden Parametern angezeigt.

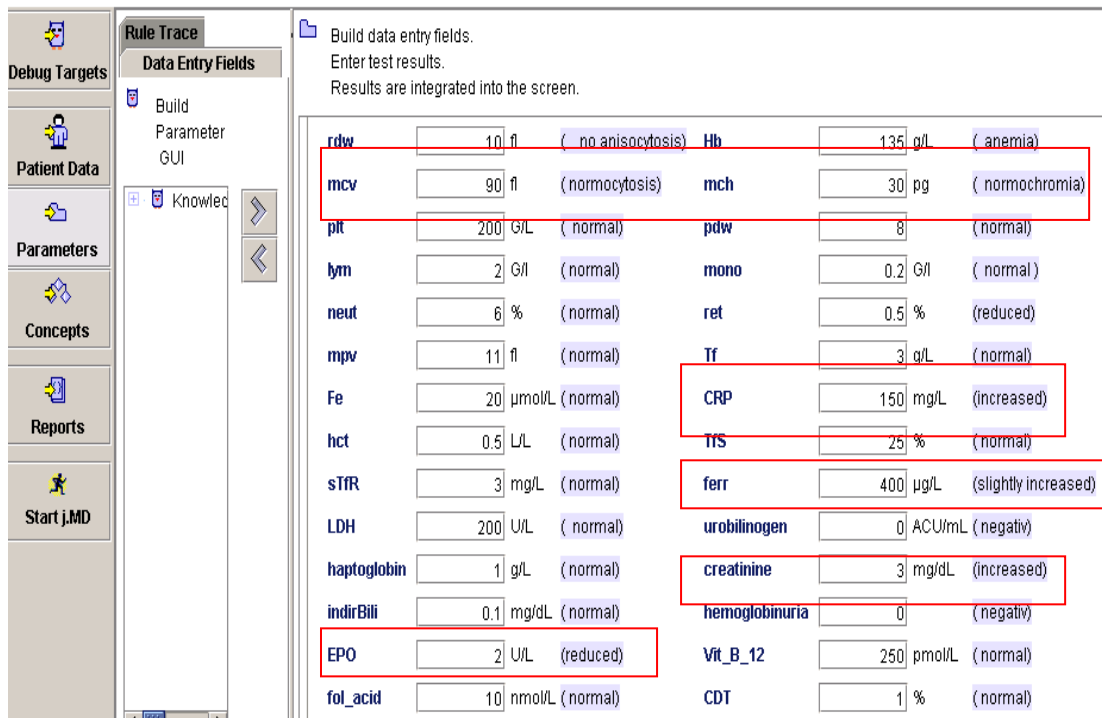


Abbildung 38: Ergebnisse nach dem *Debugger* Testlauf

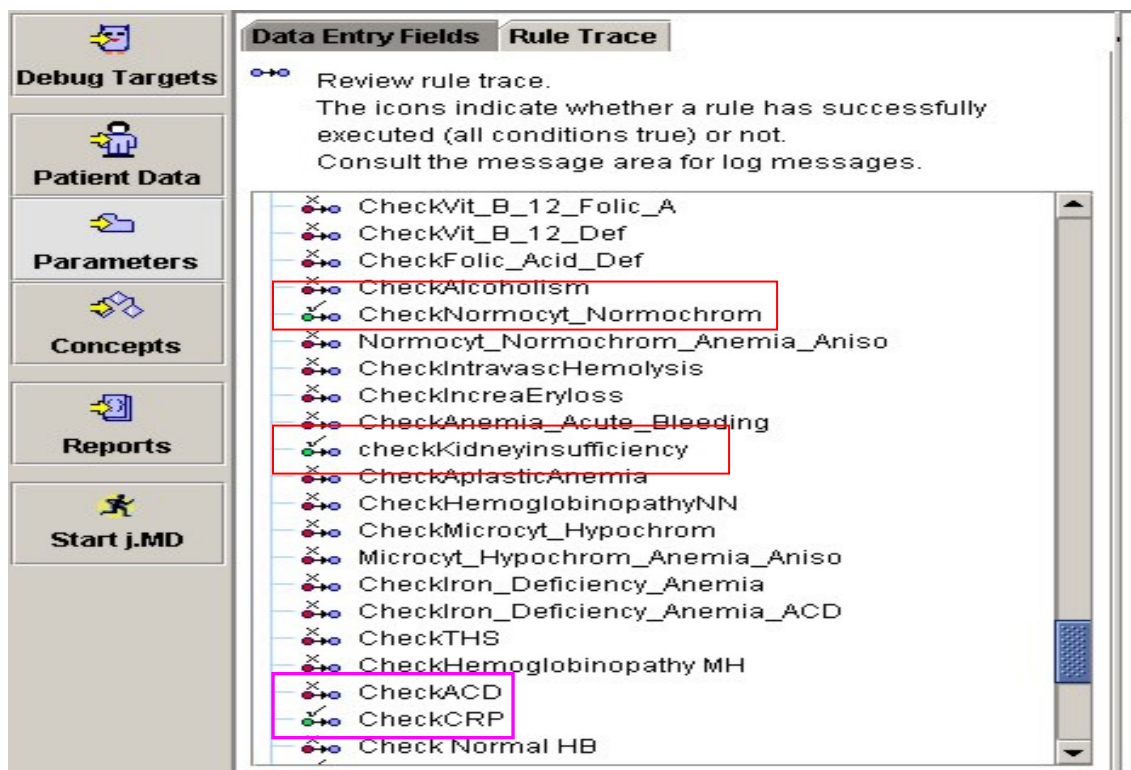


Abbildung 39: Evaluation (*rule trace*) der *Rules* und *Concepts* im *Debugger*

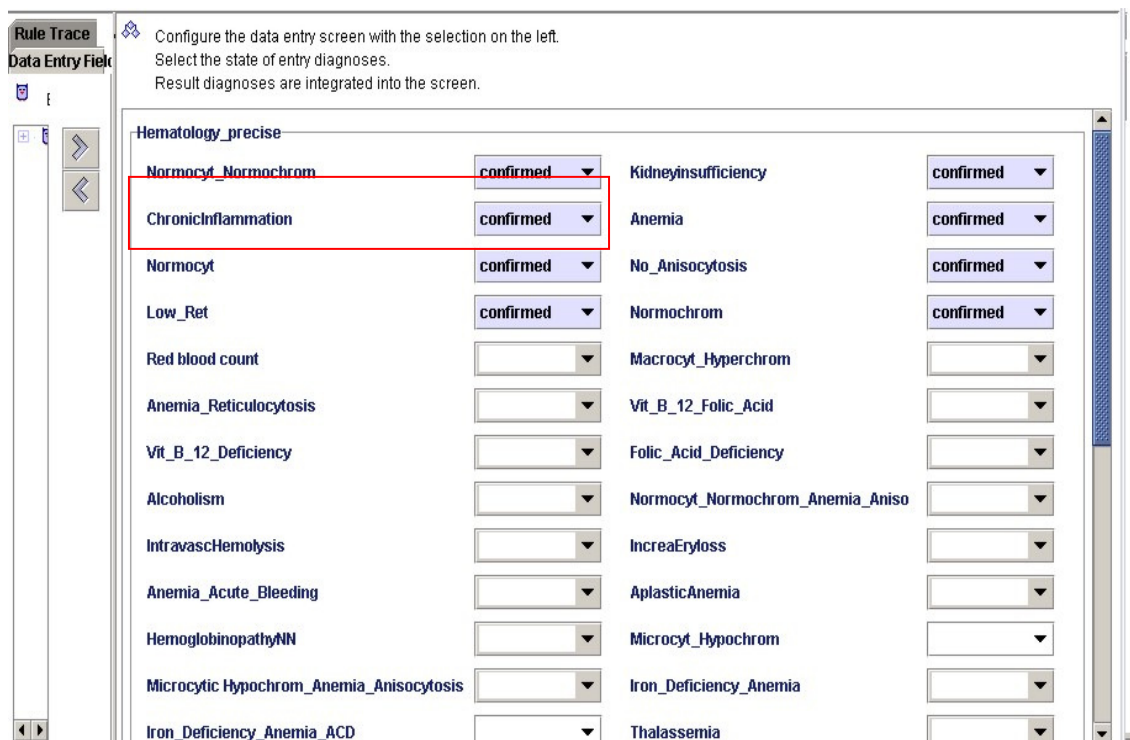


Abbildung 40: Bestätigte Konzepte im Debugger, Niereninsuffizienz und Entzündung

Die Konzepte (siehe Abb. 40) wurden bewertet. Der Algorithmus läuft streng chronologisch ab. J.MD muss zwischen zwei *Concepts* unterscheiden und eins als zutreffend erkennen. Die ACD (anemia of chronic diseases) ist als Unterform der mikrozytären Anämie gespeichert (siehe Abb.33) und wird korrekt als falsch (*false*) (ersichtlich am roten Punkt vor der Zeile, Abb.39) bewertet. Es liegt eine Entzündungsreaktion vor, aber die Regeln für eine mikrozytäre-hypochrome Anämieform werden nicht bestätigt, sodass nur das Konzept der *chronic Inflammation* zutreffend ist. Der Unterschied zwischen akuter und chronischer Entzündung geht aus dieser Parameter- und Konzeptkonstellation nicht eindeutig hervor.

Der Befundkommentar (*Report*) wird durch Anklicken der Buttons *Reports* angezeigt. Nur die als zutreffend ermittelten Ergebnisse aus den Konzepten, Regeln und Textteilen werden im Befundkommentar aufgeführt. Das bestätigte Textkonzept wird in den Abschnitt *j.MD Interpretationen* eingefügt und zeigt sich eine Zusammensetzung aus den Textbausteinen der renalen Anämie und einer chronischen Entzündung, die mit einer CRP-Erhöhung einhergeht (siehe Abb. 41).

j.MD - Preview Report

Datei Anzeige Hilfe

Zoom 100

j.MD Befundkommentar 24.05.06 19:18

University Hospital Marburg
 Clinical chemistry and molecular diagnostic
 Baldingerstrasse
 35033 Marburg
 Germany

Patientendaten

Patient: Normo, Normo_ (männlich)
 Geburtsdatum: 28.08.1977 28 Jahre
 Größe: *** [cm]
 Gewicht: *** [kg]

Test Resultate

Basisdiagnostik

Erythrozyten	5	T/L	normal	Hb	135	g/L	anemia
Hämatokrit	0.5	L/L	normal	MCV	90	fl	normocytosis
MCH	30	pg	normochromia	Retikulozyten	0.5	%	reduced

j.MD Interpretationen

Es liegt eine **normozytäre, normochrome Anämieform** vor.

Es handelt sich um eine **renale Anämie**. Sie ist meistens Folge einer verminderten EPO Produktion. Unter einer Kreatinin Clearance von 40ml/min zeigt der Hämatokrit eine parallele Abnahme, korrespondierend mit der Niereninsuffizienz. Die Erythrozytenüberlebenszeit ist verkürzt und kann nicht durch eine Dialyse beeinflusst werden. Die Therapie mit rHuEPO kann die Anämie bessern, die Wirkung ist aber nicht obligat. Nebenwirkungen sind Hyperkaliämie und Hypertonie. Ist bei dem Patienten eine chronische Niereninsuffizienz bekannt, müssen folgende Parameter kontrolliert werden: Eisenmangel, Folsäuremangel, Hyperparathyreoidismus (resultierende Ostitis fibrosa und Myelofibrose), unter Dialysetherapie: Eisen Folsäure, Aluminiumintoxikation (Antidot: Deferoxamin).

Es handelt sich wahrscheinlich um eine Anämie im Rahmen einer chronischen Entzündung. CRP ist erhöht, dies weist auf eine beginnende, bestehende oder abklingende Entzündung hin.

j.MD Empfehlungen

Anzeigen Seite 1 von 1

Abbildung 41: Befundkommentar zu renaler Anämie bei Niereninsuffizienz und Entzündung

3.4 Befundkommentar in Front End

Front End ist der Teil des j.MD Programms, der eine vereinfachte und übersichtlichere Maske als das *Debugger* Element hat. Mithilfe des *Front End* wird eine schnelle Überprüfung der eingegebenen Daten der *Knowlege-* und *Text Base* durchgeführt. Das Auswählen der Einzelkomponenten der *Knowlege-* und *Text Base* muss nicht gemacht

werden, stattdessen wird die gewünschte *Knowledge Base* ausgewählt. Es besteht ebenfalls die Möglichkeit, gespeicherte Testfälle herunterzuladen.

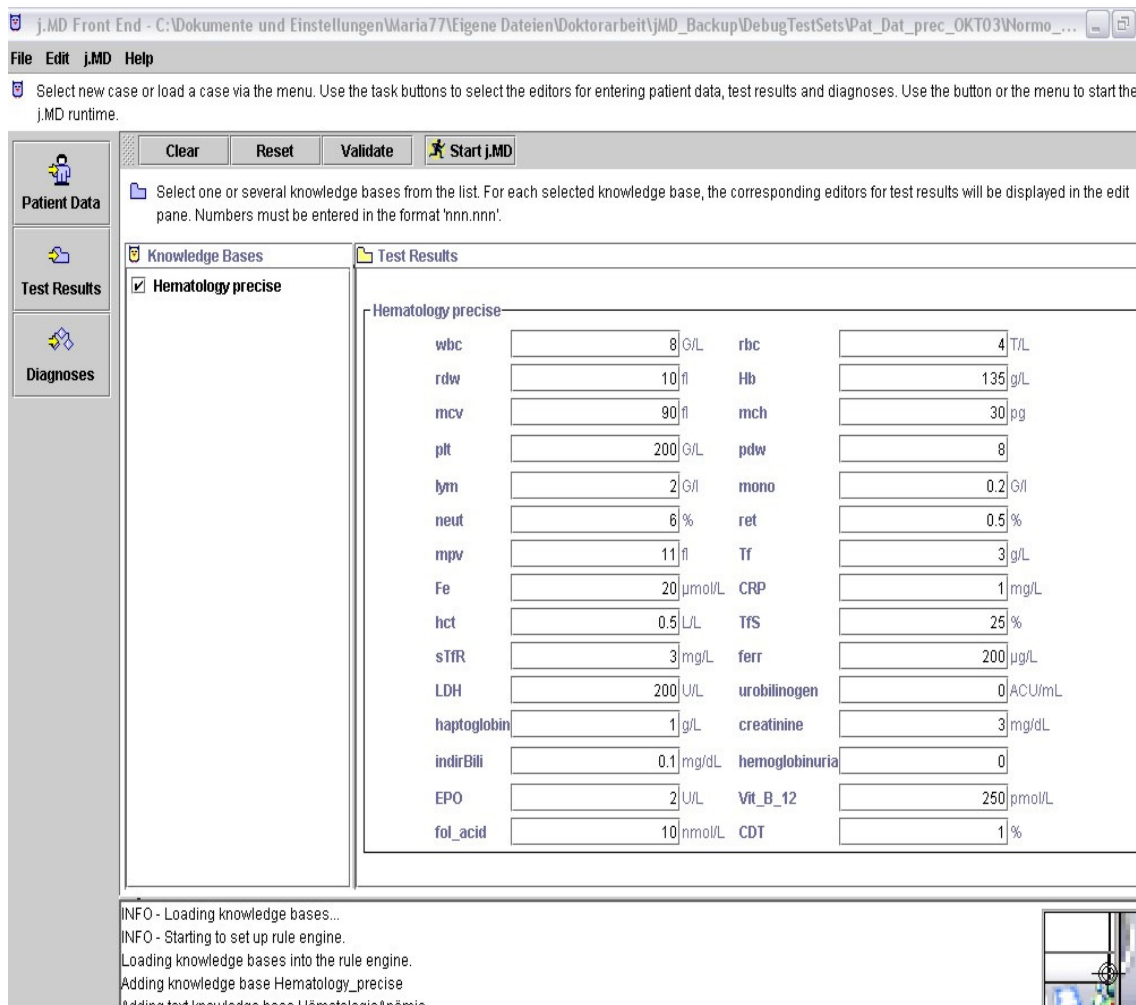


Abbildung 42: *Front End*, Eingabemaske, Parameter

Nach dem Testlauf wird der *Report* sofort in Textform angezeigt, ohne den Umweg über die HTML-Version und die Auswahl der *Text Base* wie im *Debugger* Modul erforderlich.

Tritt ein Fehler auf, wird dies im unteren Fenster der Eingabemaske angezeigt. Die Fehlersuche ist genauso zeitintensiv wie im *Debugger*-Modus.

Es können keinerlei Korrekturen vorgenommen werden, da *Front End* nur das *Interface*, also die Bildschirmmaske ist.

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse zur Erstellung eines wissensbasierten Expertensystems zur Anämiediagnostik mit dem Java System to Support Medical Diagnostic Reasoning (j.MD) lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Es wurde ein wissensbasiertes Expertensystem mit der j.MD Software erstellt.
- Da die Software zum Zeitpunkt der Erstellung des Expertensystems nicht fertig entwickelt war, waren sogenannte *Bugs* (Fehler), vorhanden und wurden kontinuierlich durch die Firma Wormek korrigiert.
- Die Einbindung von LOINC[®] ermöglicht eine exakte Codierung von Parametern und bietet gleichzeitig eine Verbindung zu internen Kommunikationssystemen.
- Der *Debugger* ist das Prüfelement der *Knowledge-* und *Text Base* und zeigt bei der Fehlersuche den Ort des fehlerhaften Elementes an.
- Die eigentliche Benutzeroberfläche stellt das separate Element *Front End* dar. Der Nutzer kann schnell seine Daten überprüfen und bekommt sofort einen Befundkommentar (*Report*).
- Der Befundkommentar (*Report*) ergibt sich aus der Verarbeitung der Links zwischen den Elementen der *Knowledge-* und der *Text Base*, gemäß den definierten Konzepten und Regeln. Der Bericht wird in einer definierten, individuell festlegbaren Struktur präsentiert.

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, ein Expertensystem zur Anämiediagnostik unter dem Einsatz der neuen Software, Java System to Support Medical Diagnostik Reasoning (j.MD), zu entwickeln.

Mehrere Fragestellungen wurden verfolgt. Zunächst, ob ein Expertensystem mit dieser Software erstellt werden konnte und ob die von den Herstellern angestrebte Anwenderfreundlichkeit von j.MD für Benutzer realisiert wurde. Die zweite Fragestellung bezieht sich auf den korrekten Ablauf der programmierten Inhalte sowohl in der regelbasierten Wissensbasis als auch in der konzeptorientierten Textbasis. Abschließend sollte ein medizinisch und technisch zufriedenstellender Befundkommentar vom System erstellt werden. Außerdem sollte die Zuverlässigkeit der Software, besonders im Hinblick auf eine mögliche Integration in die lokalen Laborverhältnisse, auf der gegebenen Hardware getestet werden. Es blieb auch die Frage zu klären, ob die Software in der Lage ist, einen signifikanten Beitrag zur Arbeitsentlastung in der Laborroutine zu leisten (Diese beiden Punkte werden zusammengefasst unter 4.4 erläutert). Abschließend wird sich der Frage gewidmet, welche Argumente für und gegen die (Weiter-) Entwicklung künstlich intelligenter Systeme in der Medizin sprechen. Dabei werden auch mögliche weitere Einsatzgebiete berücksichtigt.

4.1 Die Erstellung des Expertensystems mit j.MD

Es wurde ein wissensbasiertes Expertensystem zur Anämiediagnostik mit j.MD erstellt. In dieser Arbeit wurde ausschließlich sogenanntes sicheres Wissen für die Erstellung des Regelwerks modelliert. Die Gründe dafür lagen in der Übersichtlichkeit des Regelwerks und Konzepthierarchie. Außerdem stellte sich bei der Fehlersuche mit dem *Debugger* heraus, dass die Software erhebliche Schwierigkeiten z. B. mit der Verarbeitung von nicht exakt definierten Referenzbereichen der Parameter (Graubereiche) hatte. Während der Einarbeitungsphase in die Software j.MD zeigte sich, besonders bei der Aufstellung des Regelwerkes, dass nur das rote Blutbild programmiert werden konnte. Die Daten für das gesamte menschliche Blutbild zu programmieren, wäre zu umfangreich gewesen. Der Vorläufer von j.MD Pro.M.D. war bisher nur in dem übersichtlicheren Stoffgebiet der Liquordiagnostik getestet worden.

Die Einschränkung auf das rote Blutbild war auch nötig, um einen planbaren zeitlichen Rahmen für die Erstellung der Wissensbasis festzulegen zu können.

4.2 Anwenderfreundlichkeit der Software j.MD

Die angestrebte „leichte Bedien- und Nutzbarkeit“ des Programms konnte nicht bestätigt werden. Nach einem zweitägigen Einführungsseminar in die Software konnten die Inhalte der Wissens- und Textbasis vorerst ohne weitere Unterstützung programmiert werden. Erst im fortgeschrittenen Verlauf der Programmierarbeiten wurde die Unterstützung der Entwickler erneut erforderlich.

In der Zusammenarbeit mit den Programmierern hat sich gezeigt, dass unterschiedliche Denkansätze und Herangehensweisen an Lösungsstrategien, die Kommunikation zwischen Medizinern und Informatikern optimierbar wäre. Es wurde von beiden Seiten als sehr hilfreich empfunden, dass ein Mitarbeiter der Laborchemie eine Vermittlerfunktion übernehmen konnte, da er durch seine medizinischen und Informatikkenntnisse in der Lage war, beide Parteien gut zu verstehen. In der Literatur wird diese „Doppelfunktion“ eines Experten als „knowledge engineering“ (Musen)²⁵ bezeichnet. Ideal wäre ein Anwender, der diese beiden Eigenschaften in sich vereint. Diesem Ansatz widerspricht Trendelenburg, da es das erklärte Ziel von j.MD sei, dass der Experte selbst ein wissensbasiertes System programmieren können sollte, ohne auf weitere Hilfe angewiesen zu sein (Trendelenburg et al.)⁴¹.

4.3 Softwareeigenschaften beim Programmieren und Testen

Die j.MD Version, die in dieser Arbeit verwendet wurde, war ein Prototyp, der kontinuierlich weiterentwickelt wurde. Infolgedessen erhielt die Software in unregelmäßigen Zeitabständen Updates, welche neue Funktionen und ein Mal sogar eine völlig neue Benutzeroberfläche des Programms beinhalteten. Dadurch ergaben sich oftmals neue Fehler (*Bugs*) in der Software.

Es fiel negativ auf, dass bei der Fehlersuche im Programmmodus des *Debugger* der gesamte Testdurchlauf Zeile für Zeile betrachtet werden musste. Durch die Datenfülle bestand die Gefahr, einen Fehler zu übersehen. Anfangs wurden zwei Wissensbasen entworfen. Eine beinhaltete sogenannte Graubereiche, die andere arbeitete mit präzisen Normbereichen der Parameter. Im Testdurchlauf arbeitete die Software alle verfügbaren Werte, also auch die der Graubereiche ab, obwohl nur eine Wissensbasis im *Debugger*

Modus eingegeben worden war. Die Schwierigkeit liegt wahrscheinlich darin begründet, dass die Software die identisch lautenden Parameternamen der Wissensbasis mit Graubereichen im System hatte. Obwohl vorgegeben worden war, auf welche Wissensbasis sich die Software bei der Auswertung beziehen sollte, führte das alleinige Vorhandensein der zweiten Wissensbasis zu erheblichen Dysfunktionen, sodass auf Graubereiche verzichtet werden musste. Das war eine deutliche Einschränkung, da im klinischen Alltag die Testwerte nicht so eindeutig sind. Nachdem die zweite Wissensbasis aus j.MD gelöscht worden war, zeigte sich, dass einige Befehle oder Werte nicht vollständig entfernt worden waren oder es Schnittpunkte mit der präzisen Wissensbasis gab, die zu weiterhin zu Fehlermeldungen führten. Da die angegebenen Pfade der gelöschten Wissensbasis nicht mehr vorhanden waren, mussten die Programmierer diese Fehlfunktion korrigieren. Die Korrekturen, die per email verschickt worden waren mussten neu integriert werden, was wiederum in einigen Fällen zu Komplikationen führte.

Der Strukturaufbau in Form eines Regelwerks erleichterte die Handhabung in Bezug auf den Ausbau der Wissensbasis. Die hierarchische Struktur legte automatisch den Analyseweg fest, mit der die Software die Regeln auf ihr Zutreffen (*true*) oder Nicht-zutreffen (*false*) testete. Zeng et al.⁵² zeigten, dass medizinische Informationen grundsätzlich nach drei Kriterien geordnet werden können: Herkunft, Zeit und Konzepte. In ihrer Studie hat sich die konzeptorientierte Datenspeicherung als die vorteilhafteste herausgestellt. Diese Methode sei am besten geeignet einer kontraproduktiven Informationsflut vorzubeugen. Das Regelwerk von j.MD ist konzeptorientiert angelegt.

Das Programm zeigte Schwächen, wenn in schneller Abfolge Daten gespeichert wurden. Es kam zum Stillstand des Bildschirms und Programms, keines der Elemente ließ sich aktivieren und nur ein Neustart des gesamten Computers stellte die Funktionen wieder her. Fehler beim Programmieren und unzureichende Spezialkenntnisse bezüglich des Ablaufs der Software waren ebenfalls häufige Fehlerquellen. Eine zeitaufwändige Fehlersuche kann ein Anwender im klinischen Alltag nicht leisten. Der *Debugger* als Plausibilitätsprüfelement ist sinnvoll. Eine Kurzbedienanleitung liegt am oberen linken Bildrand des *Debugger* Fensters vor, was hilfreich war. In dieser Arbeit kam das System kam mit mehr als einer Wissensbasis im Programm nicht zurecht. Deswegen könnte die aufwendige Auswahl der einzelnen *Debug Targets* (Wissensbasis, Parameter, Konzepte etc.) weglassen werden.

Die große Variabilität im Layout und Aufbau des j.MD Befundkommentar (*Report*) wurde als sehr positiv bewertet. Zusätzliche Vermerke, wie Empfehlungen und Warnungen bei kritischen Parameterkonstellationen im Befundbericht könnten dort besonders hilfreich sein, wo auch nicht-ärztliches Personal in der Patientenbetreuung tätig ist, wie z. B. in kleinen Krankenhäusern. Allerdings weisen die Initiatoren von Pro.MD, dem Vorläuferprogramm von j.MD, nachdrücklich darauf hin, dass jeder Anwender verantwortungsvoll mit wissensbasierten Systemen umgehen sollte. Die Systeme können zwar sehr leistungsstark, aber nicht vollständig fehlerfrei sein (Trendelenburg)⁴¹. Deshalb empfehlen die Autoren wissensbasierte Systeme nicht direkt an die Laboranalysegeräte anzuschließen, sondern diese über eine Verbindung zwischen Analysegerät und Befundinterpretation parallel mitlaufen zu lassen. Die Autoren sprechen die dringende Empfehlung aus, in einen Befundkommentar nur Hinweise auf eine mögliche Diagnose zu schreiben. Wissensbasierte Systeme könnten rein rechtlich keine ärztliche Verantwortung übernehmen. Generell sollte der Einsatz wissensbasierter Systeme zur Unterstützung der labormedizinischen Spezialbefundung nur in fachärztlicher Verantwortung in Instituten erfolgen, die schon immer eine Befundung durchgeführt haben (Trendelenburg)⁴².

Kohane et al.²² haben schon 1996 in den USA an der Boston Children's Hospital Clinician's Workstation einen EMRS (EMRSs = electronical medical record systems) Prototyp entwickelt, installiert und getestet. Die Studienlage in den USA legte nahe, dass EMRSs eine zentrale Bedeutung in einer frühzeitig fokussierten Patientenversorgung, der Kostendämpfung und der Qualitätssicherung erlangen würden. Die Hauptprobleme der älteren Systeme lägen in der Systemarchitektur, der veralteten lokalen Organisation und Kodierung und der Inkompatibilität mit anderen, weiterentwickelten Systemen. Diese Problematik ist auf wissensbasierten Systeme übertragbar. Ziele wissensbasierter Expertensysteme seien zum einen die Optimierung des diagnostischen Entscheidungsprozesses (*diagnostic decision support process*) und damit auch die Verbesserung der medizinischen Qualität (Trendelenburg et al)⁴³. Beides könnte helfen Kosten zu senken. Zum anderen muss ein extern generiertes Expertensystem in eine vorhandene Labor-EDV eingebunden werden. Der Modellversuch von Kohane et al.²² arbeitete mit einem vom W3 (World Wide Web) in seiner Struktur und Technologie unterstützten, selbstentwickelten W3-EMRS Programm. Hauptprinzipien der W3-EMRSs Softwarearchitektur sind multiple abstrahierbare Schichten. Diese ermöglichen die Unabhängigkeit von anderen

vorhandenen EMRSs Systemen. Der Ansatz die W3 Technologie als Vorbild für einen universellen Funktionsschlüssel, wie beispielsweise in den vorgestellten LOINC[®] Codes auch vorhanden, erscheint sinnvoll und sollte bei der Entwicklung weiter verfolgt werden.

Die Liste der LOINC[®] Codes war bereits im vorliegenden Programm j.MD der Firma Wormek enthalten. Hilfreich war, dass der entsprechende Verschlüsselungscode den Parameter definiert und ihn gleichzeitig standardisiert. Da die Wissensbasis nicht in der Laborroutine eingesetzt wurde, kann in dieser Arbeit nicht beurteilt werden, ob die Codes in der Praxis als universelle Schlüssel funktionieren würden oder ob es Probleme mit der vorhandenen Labor-EDV verursacht hätte.

Den Programmteil des *Front End* wurde als wenig hilfreich bewertet. Beim Auftreten eines Fehlers können keinerlei Korrekturen vorgenommen werden, da kein Zugriff auf die *Knowledge Base* möglich ist. Lediglich das Wegfallen der umständlichen Eingabe der Einzelkomponenten, wie es im *Debugger* notwendig ist sowie das sofortige Erscheinen des *Report* sprechen für die Extrakomponente des *Front End*.

4.4 Laborroutine und weitere mögliche Einsatzgebiete für Expertensysteme

Die Frage, ob die Software in der Lage sei einen signifikanten Beitrag zur Arbeitsentlastung in der Laborroutine zu leisten, kann aufgrund der Ergebnisse aus dieser Arbeit nicht vollständig beantwortet werden. Die Software wurde nicht in die Labor-EDV integriert. Die alleinige Umsetzung der hierarchischen „Baumstruktur“ zur Entscheidungsfindung in der Wissensbasis bietet in der alltäglichen Labordiagnostik sicher keinen Vorteil.

Hilfreich könnte aber sein, wenn das DRG-Kodierungssystem in die Wissensbasis mit integriert werden würde. Die zusätzliche Kodierung von Diagnosen könnte wegfallen, was potenziell eine Entlastung im stationären Alltag wäre.

Empfehlenswert ist der Einsatz der j.MD Software sicherlich bei sehr komplizierten oder sehr speziellen diagnostischen Verfahren, wie die bereits erstellte Wissensbasis zur Liquordiagnostik (Reiber et al)²⁹.

Ein weiterer Einsatzbereich von j.MD und wissensbasierten Systemen generell, könnten virtuelle Lehr- und Lernveranstaltungen sein. Die effektive Auswahl und Interpretation von Labortests und Ergebnissen sind entscheidend in der Diagnosefindung und

Krankenhausökonomie. In den USA hat die Labormedizin im Curriculum eine nicht so starke Bedeutung (Blechner, Sordo)⁴. Blechner und Sordo⁴ sehen in der Implementierung eines wissensbasierten Expertensystems, einem sogenannten *intelligent tutoring system (ITS)*, die Möglichkeit in einer angstfreien, anonymen und immer zugänglichen Umgebung zu Lernen, ohne dass es einen Mehraufwand für den Fachbereich bedeutet (Blechner,Sordo)⁴. Die Universität Harvard hat ein solches Tutorprogramm mit „DXplain“¹⁴ entwickelt. DXplain ist ein *decision support system*, das anhand einer Auswahl an klinischen Ergebnissen wie klinischen Untersuchungszeichen, Symptomen und Labordaten eine Rangfolge möglicher Diagnosen produziert. Es besitzt die Eigenschaften eines elektronischen medizinischen Lehrbuches sowie die einer Datenbank. Es wurde 1984 entwickelt und arbeitet mit einer modifizierten Form des Bayesian Network (Milho)²⁴. Bayes'sche Netzwerke stellen eine Form eines wahrscheinlichkeitstheoretischen Modells dar. Dies dient dazu, die gemeinsame Wahrscheinlichkeitsverteilung aller beteiligten Variablen unter Ausnutzung bekannter bedingter Unabhängigkeiten möglichst kompakt zu repräsentieren (Heckerman)^{15:16} (Milho)²⁴. Es war zwischen 1991 und 1996 als sogenannte „stand-alone“ Version verfügbar und ist mit dem Beginn des Internets seit 1996 nur noch online aufrufbar. Seitdem hat sich das Expertensystem kontinuierlich weiterentwickelt. Die Autoren sehen einen Erfolgsschlüssel von DXplain im Transfer in das Internet. Die Wartbarkeit des Systems hat neue Dimensionen angenommen. Zum Einen dadurch, dass durch das Internet die neuesten Versionen und Updates schnell verfügbar sind. Zum anderen haben die Benutzer auf jeder DXplain-Programmseite die Gelegenheit eine Rückmeldung zu geben. Hoffer et al.¹⁷ betonen, dass immer eine Balance zwischen Vorschlägen und tatsächlichen Veränderungen im Expertensystem gegeben sein muss, um Ressourcen nicht zu verschwenden. Genauso wie medizinisches Wissen sich kontinuierlich erweitert, müssen auch Expertensysteme weiterentwickelt und expandiert werden (Hoffer et al.)¹⁷.

4.5 Einsatz sogenannter künstlicher Intelligenz – Mensch versus Maschine?

Zum Schluss soll noch auf das Thema der künstlichen Intelligenz eingegangen werden, denn Expertensysteme gehören in die Domäne der künstlichen Intelligenz (KI). Ursprünglich sollte ein „General Problem Solver“ (GPS)-Programm entwickelt werden,

das in der Lage sein sollte, alles Verhalten in mathematische Funktionen umzuschreiben. Dieses Simulationsprogramm konnte nie erschaffen werden, führte aber zur Entwicklung anderer Programme, die dieses Prinzip in überschaubaren, eingegrenzten (Fach-) Gebieten anwenden können (Newell)²⁶. Expertensysteme sollen nicht nur ein Expertenwissen abbilden, sondern auch in der Lage sein, zu weiteren Schlussfolgerungen zu gelangen. Eine weit bekannte Einteilung der KI-Theorien in der Informatik wurde von dem amerikanischen Philosophen John R. Searle³¹ formuliert, der zwischen einer starken KI und einer schwachen oder vorsichtigen KI unterscheidet. Erstere soll „intelligent“ sein können wie ein Mensch, letztere soll ein künstliches System darstellen, das ein Hilfswerkzeug im Umgang mit menschlicher Intelligenz sein soll (Boden)⁷. Es handelt sich um eine Simulation von Intelligenz, die mithilfe der Mathematik und Informatik Lösungswege erarbeiten kann. Auf dem Gebiet der schwachen KI wurden in den letzten Jahrzehnten bei Strategiespielen wie Schach oder Dame, in der Robotersimulation und bei Expertensystemen viele Fortschritte erzielt. 1997 schaffte es der IBM Computer „*Deep Blue*“ den damals amtierenden Schachweltmeister Kasparow nach einem zuvor gescheiterten Versuch zu besiegen. Die Anfänge der Expertensysteme liegen in militärischen sowie medizinischen Anwendungsbereichen. Medizinische Diagnosesysteme wurden als Erstes entwickelt. Eines der Bekanntesten ist das von E.H. Shortliffe bereits Anfang der siebziger Jahre an der Universität Stanford entwickelte Diagnostik- und Therapieprogramm „MYCIN“ (Shortliffe)³³. MYCIN wurde in der Meningitisdiagnostik eingesetzt. Als es versuchsweise mit anderen Patientendaten konfrontiert wurde, war es nicht Lage diese fremden Daten zu erkennen, sondern lieferte weiterhin Therapieempfehlungen für Meningitispatienten. Im Sinne von Intelligenz kann es weder Erkennen noch vernünftig handeln. Die Software j.MD ist ebenfalls ein medizinisches Diagnostikprogramm, was nach Searles Definition der schwachen KI zuzuordnen ist. Die bereits erläuterten Schwierigkeiten während der Programmierungsphase können auf die bis dahin fehlende Reife der neu entwickelten Software zurückgeführt werden. Es ist die kritische Frage zu stellen, ob j.MD tatsächlich unter die Definition eines schwachen KI-Systems fällt. Aus den programmierten Inhalten konnte die Software keinen neuen Lösungsweg finden. Das heißt, wenn ein Problem auftrat, das nicht exakt so innerhalb der Wissensbasis programmiert worden war, konnte es keine Lösung entwickeln. Außerdem war es nicht fähig zwischen aktiven und inaktiven Elementen zu unterscheiden, wie beispielsweise zwischen der im *Debugger* ausgewählten Wissensbasis mit präzisen Normbereichen

und derjenigen mit Graubereichen, die nicht aktiv ausgewählt wurde und im Programm nur passiv vorhanden war. Das Programm zeigte keinerlei Lernfähigkeit, die ein intelligentes System auszeichnet.

Seit 1950 als der Computerpionier Alan Turing seinen berühmten „Turing Test“ durchgeführt hat, beschäftigt Menschen die Frage, ob eine Maschine intelligent sein kann. Der ehemalige Schachweltmeister Kasparov konnte häufig, aber nicht zuverlässig, von aufgezeichneten Spielen sagen, ob der Gegner ein Mensch oder ein Computer war (Stork)³⁴. Sollte es Ziel sein, künstliche Intelligenz zu produzieren, indem menschliche Intelligenz nachgeahmt wird oder sollte stattdessen versucht werden die speziellen Stärken der Maschine genauer zu untersuchen? Die ersten Schachcomputer versuchten, Methoden der Schachgroßmeister zu duplizieren und nachzuahmen, was nicht den erhofften Erfolg brachte. Erfolgreiche Schachcomputer dagegen nutzen ihre Stärke als Maschine, indem sie eine schnelle und parallel laufende Suche nach Spielzügen gegen ihre Gegner anwenden. Der Mensch hat die Eigenschaft gegenüber dem Computer weit vorausdenken zu können, sodass er ungeschickte Spielzüge vermeiden kann. Zu den Stärken Kasparovs zählte, dass er in der Lage war, seinen Gegner zu überraschen. 1996 sagte Kasparov, dass er *Deep Blue* besiegt habe, weil er die Schwächen des Computers studiert hatte. Während des Spiels änderte Kasparov seinen Spielstil, worauf der Computer nicht adäquat reagieren konnte und verlor.

Abschließend soll die Bedeutung künstlicher Intelligenz im Internet diskutiert werden. Stork^{35A} bezeichnet das Internet als Metapher für das Gehirn. Das Internet verfügt über eine Fülle von Informationen und täglich kommen neue dazu. Die Systemarchitektur sei vergleichbar mit dem des menschlichen Gehirns. Wie im menschlichen Gehirn gibt es kein spezielles Informationszentrum, sondern die Summe der Vernetzungen bilden eine Einheit, vergleichbar mit Neuronen, deren Einheit das Gehirn ist. Die Namensgebung der neuronalen Netzwerke (NN), ein Beispiel ist hier das Bayes'sche Netzwerk, leitet sich aus der Hirnforschung ab. Neuronalen Netzen liegt ein sogenannter konnektionistischer Denkansatz zugrunde. Das heißt, im Gegensatz zum Symbolmodell braucht das System keine logisch präzisen Beschreibungen (Cowan)¹². Ihr Einsatzgebiet ist, wo Zusammenhänge zwischen Einzeltatsachen entweder sehr komplex oder unbekannt sind (Brasil)⁵. Allerdings können Neuronen beschädigt werden oder absterben. Stork kommt zu dem Schluß, dass dies auf persönliche Computer und Datenbanken, die über das Internet verbunden sind ebenfalls zutrifft. Fehler in Programmen und widersprüchliche Informationen können zum plötzlichen Stillstand

der Programme oder Computer führen. Computersprachen, wie HTML, seien vergleichbar mit einem elektrischen Potenzial im menschlichen Körper. Scheinbar vervollständigen sensorische Informationen in Form von Webkameras und Mikrofonen die Metapher. Dennoch sind Computerprogramme nicht fähig intuitiv einen Satz wie: „Finding good places to eat with little ones can be difficult when travelling“, zu verstehen und richtig widerzugeben. Mehrere Möglichkeiten der Interpretation wären denkbar. Für den Satzanfang „Finding good places to eat“ wäre für einen Computer eine Variante der Interpretation, dass der Ort (places) gegessen werden soll, statt einen Ort zu finden an dem gegessen werden kann. „little ones“ kann sich auf „places“ beziehen, was bedeuten könnte, nicht kleine Orte essen zu wollen. Ein Mensch erkennt sofort, dass die eigentliche Bedeutung von „little ones“ Kinder meint. Stork führt noch viele weitere Interpretationsbeispiele an, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll. Dieses Beispiel zeigt, dass die benötigte Software taktisches Handeln und Lernen aus Erfahrung beherrschen müsste. Stork verdeutlicht, dass es nicht allein die Hardware, sondern auch die Software ist, die ein intelligentes System auszeichnet (Stork)³⁵. Sein Appell ist, dass aus der Forschung auf dem Gebiet der künstlichen Intelligenz und den Erkenntnissen der letzten 40 Jahre gelernt wird. Nach der anfänglichen Euphorie waren die als schwierig eingeschätzten Probleme oftmals leicht gelöst worden und während Probleme, die als einfach zu lösen galten, sich als enorm schwierig herausstellten. Viele sind bis heute nicht gelöst (Stork)³⁴. Das Forschungsgebiet der künstlichen Intelligenz gehört zu den Gebieten, die Fragen aufwirft, die den Menschen in seiner Existenz und Philosophie zutiefst berühren. Stork erklärt, dass das menschliche Herz lange Zeit ein Mysterium war und seine komplexen Funktionen im Körper besser verstanden wurden, als Versuche begannen, ein künstliches Herz zu erschaffen. Dieses Beispiel sei auf die KI-Forschung übertragbar. Das neurologische und psychologische Wissen um das Gehirn werde wahrscheinlich erst wirklich verstanden, wenn ein Computer gebaut sei, der wie ein Gehirn arbeite (Stork)³⁴.

Es bleibt weiterhin eine große Herausforderung ein intelligentes System zu bauen.

5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, ein wissensbasiertes Expertensystem zur Anämiediagnostik zu entwickeln. Die Software j.MD - Java System to Support Medical Diagnostik Reasoning, der Firma Wormek in Kooperation mit Sysmex Deutschland war vorgegeben.

Aufbauend auf allgemeingültigen Erläuterungen zur Anämiediagnostik, morphologischen Kriterien und ätiologisch-pathogenetischer Gesichtspunkte wurden Entscheidungsbaume gebildet, die die Grundlage für das Regelwerk der Wissensbasis in j.MD darstellten. Die Erstellung des Expertensystems mit der Struktur der j.MD-Software, die auf das Vorgängermodell Pro.M.D. aufbaut, war der zentrale Abschnitt der vorliegenden Arbeit. Die drei Teilbereiche der j.MD-Software – Erstellung und Testung von Wissensbasen (*j.MD-Knowledge Editor* mit *j.MD Debugger*) sowie die separate Benutzeroberfläche für den Anwender (*j.MD Front End*) – wurden vorgestellt und untersucht. Der *Debugger* ist das Prüfelement der *Knowledge*- und *Text Base* und zeigt bei der Überprüfung und Fehlersuche gleichzeitig den Ort des fehlerhaften Elementes an. Mittels des *Front End* ist der Nutzer in der Lage, schnell seine Daten zu überprüfen und sofort einen Befundkommentar (*Report*) zu erhalten. Dieser Report ergibt sich aus der Verarbeitung der Links zwischen den Elementen der *Knowledge*- und der *Text Base*, gemäß den vorab definierten Konzepten und Regeln. Der Bericht wurde in einer definierten, individuell festlegbaren Struktur präsentiert. Im Rahmen der Programmierarbeit kam diesem Element jedoch eine untergeordnete Bedeutung zu.

Es wurde eine Wissensbasis zur Anämiediagnostik (rotes Blutbild) erstellt, die sich aus zwei Hauptteilen, der *Knowledge Base* und der *Text Base* zusammensetzt. Insgesamt beinhalten beide Teile 76 Konzepte und Unterkonzepte mit 76 dazugehörigen Regeln sowie 30 Laborparameter. Den Laborparametern wurden die entsprechenden LOINC-Codes zugeordnet. Ferner wurden zusätzliche Regeln programmiert, die den Befundbericht in der *Text Base* definieren (Layout). Außerdem wurden 100 Testpatienten mit Laborparametern angelegt, da eine Überprüfung der programmierten Daten (Konzepte, Regeln) im Testelement *Debugger* nur mithilfe von Patientendaten möglich ist. Die Testpatienten wurden mit der j.MD-Software angelegt. Die Testdaten müssen jedoch extern auf der Festplatte des Computers gespeichert werden und sind in j.MD nicht zu sehen. Die Ergebnisse aus der Datenüberprüfung im *Debugger* werden in dem sogenannten Befundkommentar (*Report*) zusammengefasst dargestellt. Es konnte

gezeigt werden, dass j.MD zur Entwicklung von wissensbasierten Expertensystemen geeignet ist, jedoch die Anwendung für Laien ohne Einführung und begleitende Expertenunterstützung nicht möglich ist. Obwohl j.MD in der plattformunabhängigen Programmiersprache JAVATM erstellt wurde, was die problemlose Integration in ein vorhandenes Labor-EDV-System ermöglichen sollte, war die Software nicht selbsterklärend, sodass trotz eines Einführungsseminars die Unterstützung durch einen sogenannten „knowledge engineer“ in Anspruch genommen werden musste. Erschwerend kam in der vorliegenden Untersuchung hinzu, dass die Software zum Zeitpunkt der Erstellung des Expertensystems nicht fertig entwickelt war, Fehler (*Bugs*) waren vorhanden und mussten kontinuierlich durch die Firma Wormek korrigiert werden.

Die Einbindung einer vorinstallierten LOINC[®] Datenbank zur Identifikation von Laborparametern ermöglichte eine exakte Codierung von Parametern und bot gleichzeitig eine Verbindung zu internen Kommunikationssystemen. Die regelmäßig vom Regenstief Institut aktualisierte Datenbank war ein hilfreiches Element der Software, da die Laborparameter nicht einzeln neu definiert werden mussten.

Das Ziel, ein wissensbasiertes Expertensystem zur Anämiediagnostik mithilfe der Software j.MD zu erstellen, wurde erreicht. Aufgrund verschiedener Schwierigkeiten in der Anwendung und diverser Unzuverlässigkeiten des Systems sowie unerwarteter Einschränkungen wie etwa die Tatsache, dass nur eindeutige Referenzbereiche und nur das rote Blutbild in das Expertensystem eingebracht werden konnten, wurde jedoch auf eine Integration des j.MD Expertensystems in die Labor-EDV in Marburg verzichtet.

Summary

The aim of this thesis was to develop a knowledge-based expert system for the diagnosis of anaemia. The software `j.MD` - Java system to Support Medical Diagnostic Reasoning - was provided by the company Wormek in cooperation with Sysmex Germany.

Building on universally valid explanations for the diagnosis of anaemia (such as morphological criteria and aetiologic-pathogenetic viewpoints) that formed the basis for the set of rules in the j.MD knowledge base, decision trees were constructed. The production of an expert system, with the j.MD software on the predecessor's model Pro.M.D., is the central segment of the present work. Three subranges of the j.MD

software – production and testing of knowledge bases (*j.MD-Knowledge Editor* with *j.MD Debugger*) as well as the separate user interface (*j.MD Front End*) – were introduced and examined. The *j.MD Debugger* is the validation tool of the knowledge-base and text-base, and was used to identify a faulty element which occurred when a mistake was present in a decision tree or the input patient data. While the Front End tool not only enables the user to quickly check the data but also generates the report immediately. This report arises from processing the links between the elements of the knowledge base and text base, according to the concepts and rules of the expert system. The report was presented in a defined, individually fixable structure. Of minor importance was the report's programming layout and structure.

A knowledge base was provided to the anaemia diagnostics (red blood count) which consists of two main parts, the knowledge base and the text base of the expert system. All together both parts contain 76 concepts and subconcepts with 76 matching rules as well as 30 laboratory parameters. The suitable LOINC codes were assigned to the laboratory parameters. Additional rules were necessary to define layout and structure of the report in the text base. Data (concepts and rules) could only be tested if the debugger tool had patient's data for its validation. Therefore 100 test patient sets with laboratory parameters were designed within j.MD, however, the test data had to be stored externally on the hard drive of the computer and are not visible in the j.MD programme. The results of the debugger data validation are summarised and shown in the *j.MD Report*. j.MD is a suitable software for the development of knowledge-based expert systems. However, for laymen the programming is very difficult, especially without introduction and accompanying expert's support. In spite of an introduction seminar, the support of a so-called "knowledge engineer" was much appreciated as the software was not self-explanatory. As j.MD was written in JAVA™, the platform-independent computer language, it should have provided an easy integration into given laboratory computer environment. During construction and programming of the knowledge base, it was extremely difficult to deal with updates and new features for the software. At that time j.MD was not at end product stage and therefore bugs had to be eliminated. Errors also occurred with the integration of new updates which again had to be corrected by the company Wormek. The preloaded LOINC® data bank provided laboratory parameters, which allowed an exact coding of parameters and offered at the same time a connection with internal communication systems. The data bank is regularly updated by

the Regentstief Institute and proved to be a very useful element as the laboratory parameters did not have to be defined anew.

The aim to generate a knowledge-based expert system for the diagnosis of anaemia with the help of the j.MD software was achieved. On account of the various difficulties in usability and liability, as well as unexpected restrictions (for example, the fact that only unequivocal authoritative areas and only the red blood count could be introduced in the expert system), the integration of the j.MD expert system into the laboratory computer and analytical system in Marburg was deemed inappropriate.

6. Literatur

1. **Bainbridge et al.:** "Computer –aided diagnosis and negligence",
Med. Sci. Law. 1991 Apr; 31(2): 127 – 136
2. **Begemann, M. .:** „Praktische Hämatologie“, 11. Auflage,
Thieme 1999, S. 3ff; 116ff;
3. **Begemann, M., Rastetter, J.:** „Klinische Hämatologie“, 4. Aufl. Stuttgart:
Thieme 1996; S. 237-42
4. **Blechner, M. and Sordo, M.:** „Feasibility of an Intelligent Tutoring System
for Laboratory Medicine“, AMIA Annu Symp Proc. 2005; 2005: 895
5. **Brasil, L.M., Azevedo, F.M., Baretto, J.M., Noirhomme- Fraiture, M.:**
"Complexity and Cognitive Computing" in Mira, José et al (Eds.):
"Methodology and Tools in Knowledge based Systems", 11th international
Conference on Industrial and Engineering Application of Artificial
Intelligence and Expert Systems, IEA-98-AIE, Benicássim, Castellón, Spain
June 1-4, 1998, Berlin/Heidelberg/New York 1998, Proceedings Page 408-
417,
6. **Briggs, C., Grant, D., Machin, J.:** „Comparison of the Automated
Reticulocyte Counts and Immature Reticulocyte Fraction Measurements
Obtained with the ABX Pentra 120 Retic Blood Analyzer and the Sysmex
XE 2100 Automated Hematology Analyzer“ Lab Hematol 2001; 7:75-80
7. **Boden, Margaret A. (Ed.):** "The Philosophy of Artificial Intelligence",
Oxford 1990
8. **Bohrer, Arndt:** "SaarCURA - Ein internetbasiertes Expertensystem zum
Urheberrecht“, JurPC Web-Dok. 270/2004, Abs.1-25
9. **Büttner, J.:** "Evaluation of Diagnostic and Prognostic Measures “
Evaluation Methods in Laboratory Medicine (ed.by R. Haeckel) VCH
Verlagsgesellschaft, Weinheim 1993
10. **Clancey, W.J. et al.:** "The epistemology of a rule based system –
a framework for explanation" Artificial Intelligence, 20 (1983) 215 – 251
11. **Client-Side JavaScript Resources,**
[http://developer.netscape.com/tech/javascript/javascript.html /](http://developer.netscape.com/tech/javascript/javascript.html/)
http://www.moko.ru/doc/Java_Script/index.html
<http://developer.mozilla.org/en/docs/JavaScript>

12. **Cowan, J. D. & Sharp, D.H.** : “Neuronennetze und künstliche Intelligenz“, in Graubard Stephen R (Hrsg): Probleme der künstlichen Intelligenz, S 85-120, Wien/New York 1996
13. **Davis T. Bu, Cantor, M. N.**: “Evaluating the Web as a Clinical Knowledge Base”, AMIA Annu Symp Proc. 2005; 2005: 907.
14. **DXplain by University of Harvard:** dxplain@mgh.harvard.edu / <http://www.lcs.mgh.harvard.edu/projects/dxplain.html>
15. **Heckerman, D.**: “A Tutorial on Learning with Bayesian Networks“ Technical Report MSR-TR-95.06
16. <ftp://ftp.research.microsoft.com/pub/tr/tr-95-06.pdf>
17. **Hoffer, E.P., Feldman, M.J., Kim, R.J., Famiglietti, K.T., Barnett, G.O.**: “DXplain: Patterns of Use of a Mature Expert System”, AMIA Annu Symp Proc. 2005; 2005: 321–324
18. **Hookey, L. et al.**: “The Use and Interpretation of Quantitative Terminology in Reporting of Red Blood Cell Morphology” Lab. Haematology 2001; 7: 85-88
19. **IBM; deep blue computer** : <http://researchweb.watson.ibm.com/deepblue/>
Wikipedia zu Deep Blue: http://de.wikipedia.org/wiki/Deep_Blue
20. **ICD-10, Anämie D64.9**
21. **Kaboth, W.**: Anämien.Allgemeines. In Begemann H., Rastetter j. (Hrsg)
22. **Kohane, I.S., Greenspun, P., Fackler,J., Cimino,C., Szolovits, P.:** “Building National Electronic Medical Record Systems via the World Wide Web” JAMIA. 1996; 3:191-207
23. **Labormedizinisches Untersuchungsprogramm der Abteilung Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik – Zentrallaboratorium, Stand 1/2002 der Marburger Philipps Universität**
24. **Milho,I. , Fred,A.**: “User Friendly Development Tool For Medical Diagnosis Based On Bayesian Networks” Instit. Sup.de Engenharia de Lisboa, DEEC email:imilho@isel.pt
25. **Musen, M.A., Schreiber, A. Th.**: “Architectures for intelligent systems based on reusable components”, Artificial Intelligence in Medicine 7 (1995) 189-199
26. **Newell, A., Simon, H.**: „GPS – General Problem Solving System” <http://books.nap.edu/readingroom/books/biomems/anewell.html>

27. **Ossendorf, M.** : „Erythrozyten“, Skriptum, Abt. Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Philipps-Universität, Marburg
28. **Pschyrembel**, 258 Auflage, Walter de Gruyter, 1998
29. **Reiber H., Otto M., Trendelenburg Chr., Wormek A.**: “Reporting Cerebrospinal Fluid Data: Knowledge Base and Interpretation Software”, Clin Chem Lab Med 2001; de Gruyter; 39(4):324-332
30. **Reisman, Y.** :” Computer-based clinical decision aids. A review of methods and assessment of systems” Med Inform (Lond).1996 Jul-Sep;21(3):179-97
31. **Searle (67ff) /Newell & Simon (107/ 117)** in: **Boden, Margaret A.** (Ed.): “The Philosophy of Artificial Intelligence”, Oxford 1990
32. **Siegenthaler, W.**: „Differentialdiagnose innerer Krankheiten“, 18. Auflage, Thieme 2000, Kapitel 13 Anämien, S. 343 – 371
33. **Shortliffe, E.H.**: “Computer-Based Medical Consultations: MYCIN”, New York: Elsevier/North Holland, 1976
34. **Stork, D.G.**: “Public perception of artificial intelligence (AI)”, IBM Research, Deep Blue, The Technology 2001, <http://researchweb.watson.ibm.com/deepblue/learn/html/e.8.1.shtml>
35. **Stork, D.G.**: “Artificial Intelligence in the World Wide Web”, originally published March 7, 2001 on KurzweilAI.net. <http://www.kurzweilai.net/meme/frame.html?main=/articles/art0137.html>
36. **Sysmex XE 2100**, Schulung für das vollautomatisierte Hämatologiesystem, Marburg 2003
37. **Sysmex Deutschland**: www.sysmex.de
38. **Thomas, L.**: „Labor und Diagnose“, 5. Auflage TH- books, 2000, S. 275 ff
39. **Trendelenburg, Chr.**: „Zielsetzung von Pro.M.D.“ <http://user.uni-frankfurt.de/~chrt/tw01/promd-d/zielsetzung.htm>
40. **Trendelenburg, Chr.**: „PROLOG - Die neue Art zu Programmieren“, Computer Persönlich, Heft 2/85, 80-83,198
41. **Trendelenburg, Chr.**: „Labormedizinische Spezialbefundung und ärztliche Verantwortung“, LabMed.1994;18:545-551
42. **Trendelenburg, Chr.**: „Routine use of interpretative knowledge based systems in the interchange between clinic and laboratory“, Lecture, Symposium Expert Systems in medical Practise, Amsterdam, 31.1.1995 with

kind permission of Dr. H. Goldschmidt, publication: European Journal of Laboratory Medicine

43. **Trendelenburg, Chr. Wormek, A, Colhhoun,O.** : „ Knowledge Based Systems for Result Interpretation in Laboratory Medicine: Current State and Furture Developments” Clinica Chimica Acta 278 , 1998; 229 – 242
44. **Trendelenburg, Chr., Wormek, A., Pohl, B.:** “The Impact of Web Technology on Laboratory-Medical Competence“ MEDICA MediLab 1999 www.ifl-frankfurt.de
45. **Trendelenburg, Chr., Hinderer, W.:** “Reports on special findings of the medical laboratory by using knowledge based systems: Application to EBV serology”, Biotest Bulletin5:51-61(1993)
46. **Wahrig,** Deutsches Wörterbuch, Bertelsmann Lexikon Verlag, 1994
47. **WHO/ UNICEF/UNU** Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. Geneva, World Health Organisation 2001 (WHO/NHD/01.3)
48. **Wilcox, A.B., Hripcsak, G.** :“The Role of Domain Knowledge in Automating Medical Text Report Classification” J Am Med Inform Assoc. 2003; 10: 330-338
49. **Wormek, A, Ingenerf, J.,** “SAM: Speech – Aware applications in Medicine to Support Structured Data Entry”, in Baur MP, Frimmers R, Blettner M, eds. Proc GMDS `96. Bonn: MMV Medizin, 1997: 94-98
50. **Wormek,** EDV- Systemlösungen, Information Science and Technology in Medicine: www.wormek.de und www.wormek.com
51. **Yi-Ren, N.G., Shiffman, S., Brosnan, Th.J., Links, J.M., Beach, L.S., Judge, N.S., Xu, Y., Kelkar, U.V., Reiss, A.L.** :“ Brain Image J: A Java based Framework for Interoperability in Neuroscience, with Specific Application to Neuroimaging”, J Am Med Inform Assoc. 2001; 8: 431- 442
52. **Zeng, Q., Cimino, J.J., Zou K.H.** :“Providing Concept – orientated Views for Clinical Data Using a Knowledge – based System”, J Am Med Inform Assoc. 2002; 9: 294 – 305

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Klassifikation der Anämien	7
Abbildung 2:	Einteilung und Beispiele nichthämolytischer Anämien	8
Abbildung 3:	Einteilung und Beispiele hämolytischer Anämien	13
Abbildung 4:	Integration eines wissensbasierten Expertensystems in das vorhandene Labor EDV-System	17
Abbildung 5:	Elemente eines Expertensystems	18
Abbildung 6:	Knowledge Base, Hämatologie	27
Abbildung 7:	Add: Hinzufügen einer anderen Wissensbasis oder eines Parameters usw.	28
Abbildung 8:	Import einer Wissensbasis	29
Abbildung 9:	Konzepte mit Unterkonzepten und importieren eines Parameters aus einer anderen Wissensbasis	30
Abbildung 10:	Gemessene Parameter mit LOINC Codes	31
Abbildung 11:	Evaluationseinstellungen für Konzepte in der Rule Engine	33
Abbildung 12:	Im j.MD Regel Editor werden die Eigenschaften einer Regel festgelegt	36
Abbildung 13:	Eigenschaften – Properties	38
Abbildung 14:	Textbausteine und Standardformat des Befundberichts als	40
Abbildung 15:	Befundbericht in j.MD	42
Abbildung 16:	<i>Debugger</i> : Auswahl der zu prüfenden Komponenten	44
Abbildung 17:	<i>Front End</i>	45
Abbildung 18:	LOINC Codes für den Parameter Eisen	47
Abbildung 19:	Parameterliste mit LOINC [®] Codes	49
Abbildung 20:	Normozyäre-normochrome Anämie: Konzept Niereninsuffizienz und Regel (<i>check</i> Kidneyinsufficiency)	56
Abbildung 21:	Gemessener Parameter: creatinine (links) mit den im Editor festgelegten Referenzbereichen für einzelne Patientengruppen (rechts)	57
Abbildung 22:	HTML Maske für Gestaltung des <i>Report</i> (Befundkommentar)	58
Abbildung 23:	Text Base, Übersicht Text Patterns	59
Abbildung 24:	Textbase, Beispiel der <i>Rule</i> (Regel) <i>Kidneyinsufficiency</i>	60

Abbildung 25:	Text Base, Textbeispiel Niereninsuffizienz	61
Abbildung 26:	Startfenster des <i>Debugger</i>	62
Abbildung 27:	Eingabe der Patientendaten	62
Abbildung 28:	Eingabemaske Laborparameter im <i>Debugger</i>	63
Abbildung 29:	Ergebnisse nach dem <i>Debugger</i> Testlauf	64
Abbildung 30:	Rule Trace für das Konzept Niereninsuffizienz	65
Abbildung 31:	Bestätigte Konzepte im <i>Debugger</i>	66
Abbildung 32:	Befundkommentar zu Beispiel 1 (renale Anämie)	67
Abbildung 33:	Konzept: Normozyäre-normochrome Anämie und Unterkonzept Niereninsuffizienz (<i>Kidneyinsufficiency</i>) mit Regel (<i>check Kidneyinsufficiency</i>)	68
Abbildung 34:	Konzepte <i>chronic Inflammation</i> und <i>ACD</i>	69
Abbildung 35:	Text Base, Textbeispiel Entzündung (<i>chronic Inflammation</i>)	70
Abbildung 36:	Starfenster des <i>Debugger</i>	70
Abbildung 37:	Eingabemaske Laborparameter Debugger, Niereninsuffizienz und Entzündung	71
Abbildung 38:	Ergebnisse nach dem <i>Debugger</i> Testlauf	72
Abbildung 39:	Evaluation (<i>rule trace</i>) der <i>Rules</i> und <i>Concepts</i> im <i>Debugger</i>	72
Abbildung 40:	Bestätigte Konzepte im <i>Debugger</i> , Niereninsuffizienz und Entzündung	73
Abbildung 41:	Befundkommentar zu renaler Anämie bei Niereninsuffizienz und Entzündung	74
Abbildung 42:	<i>Front End</i> , Eingabemaske, Parameter	75

7.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Arnold, Aumüller, Baake, Bach, Barth, Basler, Bauer, Baum, Becker, Behr, Berger, Bertalanffy, Benes, Beyer, Bien, Bolm, Cetin, Czubayko, Daut, Dinges, Dittrich, Dünne, Engenhardt-Cabillic, Feuser, Friederich, Fruhstorfer, Genz, Geldner, Geus, Göke, Görg, Golenhofen, Gotzen, Grau, Graul, Grimm, Gudermann, Hadji, Hamer, Happle, Hasilik, Havemann, Hebebrand, Heeg, Hesse, Hering, Herzum, Hofmann, Hoffmann, Ibrahimsade, Janke, Jaques, Jones, Joseph, Junclas, Kalder, Kalinowski, Kern, Kleine, Klenk, Klötzer, Klose, Knauff, Knoll, Koehler, Koolman, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroh, Kroll, Kuhn, Kühnert, Kussin, Lang, Langer, Lippert, Lohoff, Lorenz, Maisch, Mandrek, Martini, Mannheim, Max, Mennel, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters, Neubauer, Neurath, Niemeyer, Oertel, Putzke, Radsak, Ramaswamy, Rehder, Remschmidt, Renz, Richter, Riera, Ritter, Röhm, Rosenow, Rothmund, Schäfer, Schäfer, Schmid, Schmidt, Schmitz, Schnabel, Schneider, Schumacher, Schüffel, Schulz, Schwarz, Seifart, Seitz, Sesterhenn, Seyberth, Sommer, Steiniger, Stiletto, Sturm, Tampé, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Wächtershäuser, Weber, Weihe, Weiß, Wennemuth, Werner, Westermann, Wied, Wilhelm, Wollstein, Wulf, Ziegler, Zielke

7.3 Abkürzungsverzeichnis

g	Gramm
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
pg	Pikogramm
L	Liter
dl	Deziliter
fl	Femtoliter
µl	Mikroliter
mmol	Millimol
nmol	Nanomol
pmol	Pikomol
Abb.	Abbildung
ACD	Anemia of Chronic Disease
ACLA	American Clinical Laboratory Association
ANA	antinukleäre Antikörper
CDT	Carbohydrate-deficient-transferrin
chem.	chemisch
CPT	The American Medical Association`s Current Procedural Terminology
CRP	C-reaktives Protein
d.h.	das heißt
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ECMA	European Computer Manufactures` Association
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EPO	Erythropoetin
EMRS	electronic medical record system
et al.	et alteri oder et alii (und andere)
Fe	Iron (Eisen)
Ferr	Ferritin
Fol	folic (Fol-)

G	Giga
G-6-PD	Glucose-6-Phosphatdehydrogenase
GPS	General Problem Solver
Hb	haemoglobin (Hämoglobin)
hct/ HKT	hematocrit (Hämatokrit)
HTML	HyperText Markup Language
http	hyper text transfer protocol
HUS	hämolytisch- urämisches Syndrom
IBM	International Business Machines Corporation
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ID	Identität
indir	indirect (indirect)
ITS	Intelligent Tutoring System
j.MD	Java System to Support Medical Diagnostic Reasoning
KI	Künstliche Intelligenz
künstl.	künstlich
LDH	lactatdehydrogenasis (Laktatdehydrogenase)
LOINC	Logical Observation Identifier Names and Codes
lym	lymphocyt (Lymphozyten)
mch	mean corpuscular hemoglobin (mittlerer Hämoglobingehalt der Erythrozyten)
mchc	Mean corpuscular hemoglobin concentration (Mittlere Hämoglobinkonzentration des Einzelerythrozyten)
mcv	mean cell volume (mittleres

	Erythrozytenvolumen)
mono	monocyt (Monozyten)
mpv	mean platelet volume (mittleres Thrombozytenvolumen)
MTX	Methotrexat
neut	neutrophils, neutrophil count (neutrophyle Granulozyten)
NN	Neuronale Netzwerke
PDF	Portable Document Format
pdw	platelet distribution width; platelet mean diameter (mittlerer Thrombozytendurchmesser)
plt	platelets, platelet count (Thrombozytenzahl)
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PRCA	pure red cell anemia (aplastische Anämie)
Pro.M.D.	Prolog System supporting Medical Diagnostics
rbc	red blood cell count, erythrocytes (Erythrozytenzahl)
rdw	red cell distribution width (Erythrozytenverteilungsbreite)
rEPO	rekombinantes Erythropetin
ret	reticulocyt (Retikulozyten)
SAM	Speech-Aware Applications in Medicine
SGML	Standard Generalized Markup Language
SNOMED	The Systematized Nomenclature of Medicine
sTfR	soluble Transferrin Receptor (löslicher Transferrinrezeptor)
techn.	technisch
Tf	Transferrin
TfS	transferrin saturation

	(Transferrinsättigung)
THF	Tetrahydrofolsäure
TTP	thrombozytopenische Purpura, Morbus Moschcowitz
U	Units (Einheiten)
UNICEF	United Nations International Children`s Emergency Fund (Kinderhilfswerk der Vereinten Nationen)
Vit	Vitamin
W3/www	world wide web
wbc	white blood cell count, leukocytes (Leukozytenzahl)
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
XML	eXtended Markup Language
z.T.	zum Teil

7.4 Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Dr. rer. nat. Dr.med. habil. H.G.Wahl, danke ich für die moralische und fachliche Unterstützung bei der Erstellung der Wissensbasis und für die Betreuung der Dissertation.

Herrn Dr. Kropf für seine Vermittlerrolle bei den Gesprächen mit der Firma Wormek und seine geduldigen Erläuterungen.

Meinen Eltern, die mir meinen Traum Ärztin zu werden, trotz schwieriger Umstände ermöglicht haben. Sie haben mich mein Leben lang gefördert und meinen Weg begleitet. Ich danke Ihnen für all die ermutigenden Worte während des Studiums und die großzügige Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt auch Frauke Herrmann und Dr. Michaela Beyerle, die meine Arbeit Korrektur gelesen und mir durch ihre guten, konstruktiven Kritiken sehr geholfen haben.

Meinem Ehemann Flynn Patrick De Freitas, der mich auf dem letzten Abschnitt der Arbeit begleitet hat. Danke für all die praktische Hilfe beim Formatieren und die Mut machenden Worte.

