Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie der
Charité, Campus Virchow-Klinikum
Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. C. Hübner

Entwicklung und Evaluation eines Expertensystems zur Prognoseabschätzung bei Kindern mit Hirnstammgliomen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der Charité
Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin

vorgelegt von
Kai Philipp Schnabel
aus Berlin
1996

Referent: Prof. Dr. med. U. Brandl
Korreferent: Prof. Dr. med. H. Stein

Gedruckt mit Genehmigung der Charité
Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin

Promoviert am: 14. Januar 2000

Für Ekawi

Danksagung

Herrn PD Dr. J. Iglesias möchte ich ich herzlich für die Überlassung des Themas und die fachliche Betreuung danken. Herrn Prof. Dr. Brandl möchte ich für die Übernahme der Betreuung und die hilfreichen Ratschläge nach dem Weggang von PD Dr. Iglesias danken.

Herrn Prof. Dr. Konrad möchte ich für die freundliche und Aufgeschlossene Zusammenarbeit mit dem Institut für wissensbasierte Systeme der TU Berlin danken.

Ganz besonders möchte ich meiner Schwester Susanne Schnabel, Harald Müller und Lars Nowak für die immer gute Zusammenarbeit bei der Erstellung des Expertensystems danken.

Meinen Eltern möchte ich für die Ermöglichung eines sorgenfreien Studiums und meiner Familie für die Geduld danken.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung **8**

1.1 Anwendung von Computern in der Medizin 9

1.2 Definition von Expertensystemen 10

1.3 Bisherige Expertensysteme in der Medizin 11

1.4 Ziel der Arbeit 15

1.5 Wahl des Problems 15

2 Krankheitsbilder und verfügbare Daten **18**

2.1 Krankheitsbild 18

2.1.1 Pathologie 18

2.1.2 Allgemeines klinisches Erscheinungsbild 20

2.1.3 Differentialdiagnose 21

2.1.4 Inzidenz 21

2.1.5 Therapie und Prognose 22

2.1.5.1 Bestrahlung 22

2.1.5.2 Chemotherapie 23

2.1.5.3 Operation 24

2.2 Verfügbare Daten 24

2.3 Experten zu diesem Thema 25

3 Theoretische Voraussetzung **26**

3.1 Konventionelle Prognoseabschätzung 27

3.1.1 Lernfähigkeit 27

3.1.2 Erklärung des Ergebnisses 28

3.2 Prognoseabschätzung durch den Computer 28

3.2.1 Technische Voraussetzungen 28

3.2.2 Wissensbasis 28

3.2.2.1 Definition des Wissens 30

3.2.2.2 Umsetzung und Aufbereitung des Wissens für den Computer 30

3.2.2.3 Vorschläge zur Bewertung des Wissens durch den Computer 32

3.2.3 Aufbereitung des Ergebnisses 32

3.2.4 Erklärung des Ergebnisses 32

3.2.5 Erweiterbarkeit und Lernfähigkeit 33

4 Realisierung **34**

4.1 Technische Voraussetzungen 34

4.2 Datenschutz 35

4.3 Wissensbasis 36

4.3.1 Implementierung von Literaturwissen, allgemeine Informationskomponente 36

4.3.2 Patientendaten 37

4.4 Umsetzung und Aufbereitung des Wissens für den Computer . 38

4.4.1 Kategorisierung der Prognosen 38

4.4.2 Festlegung einzelner Symptomgruppen (Blöcke) 39

4.4.3 Bewertung der Blöcke 40

4.4.4 Bewertung der einzelnen Symptome 41

4.4.5 Prognoseabschätzung neuer Patienten 46

4.4.6 Rückführung in vertraute Terminologie 47

4.4.6.1 Allgemeine Informationen (Text) 47

4.4.6.2 Aktuelle graphische Auswertung 47

4.4.6.3 Prognoseabschätzung 48

4.5 Erklärung des Ergebnisses der Prognoseabschätzung 48

4.6 Vorschläge zu weiteren Untersuchungen 48

4.7 Erweiterbarkeit und Lernfähigkeit 49

5 Ergebnisse **50**

5.1 Kurze Beschreibung des Systems 50

5.1.1 Patientendaten pflegen 51

5.1.1.1 Neue Patientendaten erfassen 51

5.1.1.2 Patientendaten anzeigen 52

5.1.1.3 Patientendaten drucken 52

5.1.1.4 Patientendaten ändern 52

5.1.1.5 Patientendaten löschen 53

5.1.2 Prognose erstellen 53

5.1.2.1 Erstellung 53

5.1.2.2 Ergebnis 55

5.1.3 Aus Patientendaten lernen 55

5.1.3.1 Patientenübernahme 56

5.1.3.2 Symptombewertung 56

5.1.4 Hirnstammgliom-Informationen 56

5.1.4.1 Allgemeine Informationen (Text) 57

5.1.4.2 Aktuelle graphische Auswertung 57

5.2 Ergebnisse des Systems 62

5.3 Kalibrierung des Systems 63

5.3.1 Blockbewertung 64

5.3.2 Einteilung des „Worstcase" 67

6 Diskussion **69**

7 Zusammenfassung **75**

8 Literaturverzeichnis **78**

A Fragebogen **91**

B Lebenslauf **98**

Abbildungsverzeichnis

3.1 Allgemeiner Aufbau von Expertensystemen 29

4.1 Abweichung des Experten vom Vorschlag des Systems 44

5.1 Logischer Aufbau von *HISTAGLI* 50

5.2 Erster Auswahlbildschirm 51

5.3 Patientendaten pflegen 52

5.4 Seitenauswahl 53

5.5 Prognose erstellen 54

5.6 Ergebnis der Prognoseerstellung 54

5.7 Aus Patientendaten lernen 55

5.8 Informationen über Hirnstammgliome 56

5.9 Inzidenz, Textinformationskomponente 57

5.10 Mediosagittalschnitt des Großhirns 58

5.11 Aktuelle graphische Auswertung 58

5.12 Prognose der eingegebenen Patienten 59

5.13 Alters- und Geschlechtsverteilung 60

5.14 Histologische Klassifizierung 60

5.15 Prognose in bezug auf die Histologie 61

5.16 „Worstcase" gegen Überlebensdauer bei symptomatischer Therapie (Bewertung 1) 65

5.17 „Worstcase" gegen Überlebensdauer bei symptomatischer Therapie (Bewertung 2) 66

5.18 „Worstcase" gegen Überlebensdauer bei symptomatischer Therapie (Bewertung 3) 66

Tabellenverzeichnis

4.1 Die ursprüngliche Bewertung der Blöcke 40

4.2 Beispiele für Bewertungsvorschläge durch *HISTAGLI* 42

5.1 Prozentualer Einfluß der Blöcke 65

5.2 Prozentuale Einteilung des „Worstcase" 67

5.3 Auswirkungen durch die Änderungen der Blockbewertung . . . 68

Kapitel 1

Einleitung

Dadurch, daß jeder Arzt verpflichtet ist, seinen Patienten diejenige Therapie zu empfehlen, mit der die beste Prognose zu erwarten ist, entsteht für den betreuenden Arzt die Notwendigkeit, seine Behandlungsempfehlungen stets nach dem neuesten Stand des aktuellen Wissens auszusprechen. Der Arzt muß sich in seinem Spezialgebiet entsprechend kontinuierlich über neueste Studien und Forschungsergebnisse informieren. Die Informationsmenge, die er hierbei beachten muß, ist groß und schwer überschaubar. Er verläßt sich dabei auf verschiedene Informationsquellen:

1. Aktuelle Fachliteratur
2. Enzyklopädien und Handbücher
3. Konsultation von Kollegen

Die einzelnen Informationsangebote sind nicht nur unterschiedlich strukturiert, sondern auch von verschiedener Aktualität und Verfügbarkeit.

Aktuelle Fachliteratur ist in der Regel aktuell und gut in Bibliotheken verfügbar. Einzelne veröffentlichte Studien und deren Ergebnisse sind jedoch immer isoliert und nicht erweiterbar. Bei speziellen, nicht sehr häufig auftretenden Krankheitsbildern erscheinen entsprechend der Gewichtung des Krankheitsbildes seltener Übersichtsartikel oder Studien zu diesem Thema. Bei akutem Informationsbedarf ist man deswegen oft auf alte Studien angewiesen. Unter Zuhilfenahme von Indizes oder

Datenbanken, wie zum Beispiel dem INDEX MEDICUS oder MEDLINE, erlangt man Hinweise auf die zu diesem Thema veröffentlichten Arbeiten und muß sich dann die entsprechenden Zeitschriften heraussuchen. Die Studien entsprechen dann häufig nicht mehr dem aktuellen Stand des Wissens.

Enzyklopädien und Handbücher sind ebenfalls in Bibliotheken gut verfügbar. Sie bieten auch zu seltenen Krankheitsbildern einen Überblick über verschiedene Studien mit den entsprechenden Hinweisen auf Primärliteratur. Durch die Drucklegung und seltenen Neuauflagen sind die Daten in der Regel nicht aktuell.

Konsultation von Kollegen ist eine sehr effektive Art der Wissensakquisition. Die Informationen sind allerdings abhängig von der entsprechenden Person und deren Informationsstand. Experten zu den einzelnen Themengebieten sind nicht immer verfügbar oder nur schwer erreichbar. Die Hemmschwelle, einen Experten ohne aktuellen Anlaß zu konsultieren, ist höher, als in einem Buch, einer Datenbank oder in der Fachliteratur nachzuforschen, da man bei individuellen Nachforschungen niemanden „stört".

1.1 Anwendung von Computern in der Medizin

In der Medizin gewinnen in der letzten Zeit Computer immer mehr an Bedeutung. Die Anwendungen reichen von einfachen Hilfsprogrammen, wie zum Beispiel Systemen zur Interpretation von Labordaten, über Krankenhausverwaltungsprogramme, Diagnosesysteme, interaktive Lernprogramme bis hin zu komplexen Entscheidungshilfeprogrammen, die immer mehr an Bedeutung gewinnen (siehe 1.3).

Am häufigsten werden Computer in der Medizin jedoch für einfache Recherchen in bezug auf Literatur oder allgemeine Informationen aus dem Internet genutzt. MEDLINE ist hier die bekannteste Anwendung und wird besonders an den Universitäten dem INDEX MEDICUS mittlerweile vorgezogen.

1.2 Definition von Expertensystemen

Expertensystem sind Computerprogramme, mit denen das Wissen und die logischen Schlüsse von Experten in einem begrenzten Gebiet nachvollzogen werden. Der praktische Nutzeffekt von Expertensystemen ist dabei die Entlastung der Experten von Routineaufgaben. Typische Charakteristika von Expertensystemen sind dabei:

- Transparente Erklärung der Problemlösung durch Angabe des verwandten Wissens
- Flexible Möglichkeit der Erweiterung und Änderung der Wissensbasis und der Entscheidungsstrukturen
- Benutzerfreundliche Bedienung (sowohl für den Benutzer, als auch für den Experten)
- Hohe Kompetenz in dem bearbeiteten Spezialgebiet

(siehe auch [125]). Medizinische Expertensysteme sind demzufolge Programme mit einer medizinischen Datenbasis, die Ärzte und klinisches Personal bei der Diagnosestellung, der Therapieplanung und der Patientenführung unterstützen [126].

Expertensysteme wurden bisher in der Regel nur für Gebiete entwickelt, auf denen es viele Experten gibt [122]. Dies hat zwei pragmatische Vorteile:

1. Die Ergebnisse der Expertensysteme können auf diesen Gebieten leicht kontrolliert werden
2. Es steht viel Fachwissen über das Gebiet zur Verfügung

Beide Argumente erleichtern die Planung und Entwicklung eines Expertensystems erheblich.

Datenbanken und Expertensysteme sind zunehmend auch für Ärzte besser verfügbar, da verstärkt Zugriff über Online-Dienste möglich ist [119]. Die Hemmschwelle der Ärzte, Computer zu benutzen, ist noch hoch [99]. Online-Datenbanken sind sehr aktuell, bewerten aber das gespeicherte Wissen nicht. Expertensysteme sind meist weniger aktuell als Datenbanken und

starr in ihrer Struktur. Dies bedeutet, daß sie meistens nicht dafür ausgelegt sind, automatisch dazuzulernen. Sie greifen auf einen Pool von Informationen zurück und wenden diesen auf das aktuelle Problem an.

In anderen Bereichen haben Expertensysteme als intelligente Datenbanken schon seit einiger Zeit eine wichtige Rolle übernommen. Als Beispiele seien an dieser Stelle die Betriebswirtschaft und die Börse genannt. Bei wichtigen Entscheidungen werden oft Computer noch einmal zu Rate gezogen, bevor man ein Risiko eingeht. Im Bereich der Technik treffen Computer häufig schon selbständige Entscheidungen, die dann lediglich von menschlichen Experten verifiziert werden. Die Entscheidungskriterien sind hier jedoch meist einfacher als in der Medizin und lassen sich besser verifizieren, da das Wissen, welches ihnen zugrunde liegt, von Menschen generiert und nicht durch die Natur vorgegeben wurde [125, S. 161-166].

1.3 Bisherige Expertensysteme in der Medizin

Expertensysteme in der Medizin sind erst seit einigen Jahren und nur punktuell im Einsatz. Sie gliedern sich im wesentlichen wie folgt auf:

1. Diagnosesysteme
2. Therapiesysteme
3. Systeme zur Interpretation von Meßdaten
4. Lehr– und Lernsysteme

Das bekannteste unter den medizinischen Diagnosesystemen ist sicherlich *MYCIN* [101], ein System zur Diagnose und Therapie von bakteriellen Infektionskrankheiten, welches bereits Mitte der siebziger Jahre entwickelt wurde und erstaunlich gute Ergebnisse lieferte. Es brachte anfangs bei der Diagnosestellung eine Übereinstimmung von ca. 60% mit den jeweiligen Experten. Dies auf den ersten Blick eher mäßige Ergebnis ließ sich aber durch eine generell nur bei 60% liegende Übereinstimmung in der Diagnose durch die Experten, mit deren Hilfe die Wissensbasis von *MYCIN* geschaffen wurde, erklären.

Als ein weiteres Diagnosesystem sei hier noch *INTERNIST* [120] genannt, welches aus etwa 600 individuellen Krankheitsprofilen und etwa 4000 Manifestationsmerkmalen ca. 75% aller internistischen Krankheiten diagnostizieren kann und vielleicht das derzeit zukunftsträchtigste Diagnosesystem darstellt [107].

Weitere Diagnosesysteme sind insbesondere in der Pathologie entwickelt worden [95, 96, 113, 116, 114, 136]. Der histologische Schnitt ist hierbei das Ausgangsmedium und die Klassifikation nach den Klassifikationskriterien der WHO (Weltgesundheitsorganisation) das Ziel [115]. Obwohl man meinen könnte, daß Pathologen nach einem bestimmten Satz von Regeln den histologischen Schnitt beurteilen und damit reliabel immer zu demselben Ergebnis kommen müßten, ist die Realität anders: Gerade die Diagnostik von histopathologischen Schnitten wird unter den Pathologen als Kunst betrachtet. Die Experten auf dem Gebiet können nur schwer erklären, was sie zu dieser oder jener Diagnose bewegte. Oft wird am Schluß, nach eingehender Diskussion der Situation, angegeben: „Es sah einfach wie ein X aus". Dabei stimmen verschiedene Pathologen durchaus nicht immer in ihrer Diagnose überein. Die Aufschlüsselung des pathologischen Wissens in für Computer verständliche Terme ist schwierig und hat bei regelbasierten Systemen seine Grenzen [94]. Die Wissensakquisition ist aber aufgrund der besseren Überschaubarkeit des Fachgebietes weiter fortgeschritten als in anderen Gebieten der Medizin und bietet gute Aussichten für die Zukunft [93, 130].

Diagnosesysteme gibt es, neben den bereits genannten, in unterschiedlichen Bereichen der Medizin: Der Inneren Medizin [91, 103, 106, 110], der Dermatologie [104], der Rheumatologie [122], der Kinderheilkunde [105] sowie der Radiologie [98]. Sie konnten sich bis jetzt jedoch nicht sehr breit durchsetzen, obwohl sie in letzter Zeit auf immer bessere Akzeptanz stoßen [107, 112].

Systeme zur Interpretation von Labordaten und anderen Testergebnissen werden mit weniger Vorbehalten akzeptiert, da sie mit vermeintlich „härteren" Daten arbeiten als andere Diagnosesysteme [107, 112, 135].

Insbesondere PUFF [90], ein Expertensystem zur Interpretation von Lungenfunktionstests, ist als Pioniersystem auf diesem Gebiet zu nennen. Aber auch andere Systeme gewinnen in letzter Zeit an Bedeutung [100, 102, 118]. Die Grenzen von „intelligenten" Laborgeräten (EKG, Blutzuckermessungen)

bis hin zu komplexen Entscheidungshilfesystemen sind fließend.

Es werden mittlerweile auch einige Therapiesysteme in unterschiedlichen Bereichen der Medizin genutzt. Ardizzone et al. [92] entwickelten NEWCHEM, ein Expertensystem, welches einen Therapieplan unter Berücksichtigung von Arzneimittelinteraktionen und molekular– und zellbiologischen Aspekten ausgibt. Dabei ist eine Austestung aller Arzneimittelkombinationen möglich. Deutsch et al. [102] implementierten ein System, welches den Zusammenhang zwischen Insulininjektionen und dem Blutzuckerspiegel simuliert und damit als therapiebegleitendes System eingesetzt werden kann. Heller et al. [111] schufen ein Konsultationssystem zur Diagnostik und Therapieempfehlung bei Patienten mit einer Bluthochdruckerkrankung.

Ein interessantes System zur Prognoseabschätzung unter Berücksichtigung einer mutmaßlichen Therapie entwickelten K. Spitzer et al. [132]: Zur Prognoseerstellung bei Patienten mit Subarachnoidalblutungen wurde ein regelbasiertes Expertensystem erstellt, welches auf zwei verschiedene Datenbasen zurückgreift, um dann eine für den Patienten optimale Therapie vorzuschlagen. Es kam den Autoren besonders auf möglichst geringe Komplikationen nach der Behandlung an. Um dieses zu erreichen, wurde einerseits auf eine Datenbank von 51 selbst therapierten Patienten und andererseits auf eine Literaturdatenbank von 59 aus 250 publizierten Studien über das Thema zurückgegriffen. Das System errechnete dabei die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient die Operation und Revision der Subarachnoidalblutung überlebt. Dabei errechnete es eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patienten, die tatsächlich starben als für die, die überlebten.

Ein weiteres Prognosesystem wurde von Tarassenko et al. [133] entworfen und umgesetzt. Sie setzten ein „neuronales Netz" (siehe auch [106, 123]) auf das Problem der Einschätzung der Rezidivgefahr an. Das System schätzte bei Patientinnen mit Brustkrebs die Wahrscheinlichkeit ab, innerhalb von drei Jahren nach Therapie ein Rezidiv zu entwickeln. Die Einschätzung des Systems (Rezidiv „ja" oder „nein") entsprach bei 72,7% der 183 untersuchten Patientinnen dem tatsächlichen Verlauf. Parallel hierzu wurden zehn Experten mit der selben Fragestellung konfrontiert. Die Einschätzung der Experten traf nur zu 65-70% zu und war damit signifikant schlechter, als die Einschätzung des Computers.

Als Lehr-/Lernsysteme sind Computer besonders geeignet: Sie sind preiswerter als menschliche Lehrer, werden nicht ungeduldig, wenn man sie häufiger dasselbe fragt und sind immer verfügbar. Hier wird in Zukunft wohl die Domäne der Expertensysteme in der Medizin liegen. Gerade in der medizinischen Ausbildung gehören mittlerweile interaktive Lernprogramme zur Standardausrüstung [99].

Von einer allgemeinen Akzeptanz und großer Verbreitung medizinischer Expertensysteme kann man jedoch noch nicht sprechen. Das medizinische Wissen ist nur schwer in formale Strukturen zu pressen, da Ärzte nicht in „wenn-dann" und „ja-nein" Kategorien denken, die für den formalen Aufbau einer computergerechten Verarbeitung jedoch notwendig sind (siehe auch [97]). Das Expertenwissen der Ärzte beruht nicht nur auf einem theoretischen Grundgerüst, sondern vor allem auf einem reichen Erfahrungsschatz durch die Therapie vieler Patienten. Die Entscheidungen von Ärzten werden nicht immer rational begründet, es spielen dabei viele schwer quantifizierbare Faktoren eine Rolle.

Eine umfassende Theorie, das heißt ein mathematisches Modell, wie Ärzte zu Entscheidungen kommen, existiert noch nicht [112, S. 9-35]. Das medizinische Wissen ist oft „unscharf", das heißt mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Dies macht die exakte Formulierung des Wissens und damit die Wissensakquisition schwierig [89, 126]. Die meisten medizinischen Expertensysteme arbeiten deswegen mit bedingten Wahrscheinlichkeiten (Bayes' Theorem), wobei keine festen „wenn-dann" Formulierungen verwendet werden müssen [89, 109]. Mit dem Theorem von Bayes kann zum Beispiel für jedes Symptom eine gewisse Wahrscheinlichkeit approximiert werden, mit der dieses Symptom Ausdruck einer bestimmten Krankheit ist. Diese Wahrscheinlichkeiten werden dann über alle vorhandenen Symptome addiert und zu einer Wahrscheinlichkeit, an einer bestimmten Krankheit zu leiden, zusammengefaßt. Dabei wird nur eine Aussage darüber gemacht, wie wahrscheinlich es ist, daß der Patient an dieser Krankheit leidet, nicht, ob er diese Krankheit nun tatsächlich hat. Gerade bei komplexeren Fragestellungen, wie die der Diagnosefindung, hat dieses Modell Vorteile gegenüber binären Entscheidungsbäumen.

1.4 Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es, Vor- und Nachteile, die bei der Planung und durch die Benutzung von Expertensystemen in der Medizin entstehen aufzuzeigen. Es soll die Formalisierbarkeit ärztlicher Entscheidungen demonstriert und deren Grenzen diskutiert werden.

Die Entwicklung von Expertensystemen in der Medizin soll mit dieser Arbeit unterstützt werden und Hemmschwellen gegenüber der Computernutzung in der Medizin abgebaut werden, ohne kritische Aspekte zu leugnen. Durch die Arbeit soll die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen der Medizin und der Informatik intensiviert werden und Folgeprojekte ermutigt werden ähnliche Wege der Zusammenarbeit, die zur Entwicklung eines Expertensystems notwendig sind, zu beschreiten.

Um die positiven Effekte und die Probleme bei der Entwicklung und der Anwendung eines medizinischen Expertensystems deutlich zu machen, schien es notwendig exemplarisch anhand eines konkreten Problems ein Expertensystem zu entwickeln. Dabei steht das gewählte Problem eher im Hintergrund. Das System soll so konzipiert werden, daß es sich mit relativ wenig Modifikationen auch auf andere Krankheitsbilder adaptieren läßt und als Modell für weitere Expertensysteme Pate stehen kann.

1.5 Wahl des Problems

Aus der Überlegung heraus, daß für medizinisch triviale Probleme die Notwendigkeit und damit die Akzeptanz eines Expertensystems gering wäre, entschlossen wir uns, ein seltenes Krankheitsbild, in diesem Fall die kindlichen Hirnstammgliome zum Gegenstand des Systems zu machen.

Die geringe Inzidenz (näheres siehe 2.1.4) des betrachteten Krankheitsbildes ist zwar der Häufigkeit der Nutzung abträglich, trägt aber dazu bei, es *dann* zu benutzen, wenn tatsächlich ein Kind an einem Hirnstammgliom erkrankt ist. In diesem Fall ist man ohnehin dazu gezwungen, auf entsprechende Fachliteratur zur Therapieentwicklung zurückzugreifen, wobei ein gut strukturiertes Expertensystem hierbei schon behilflich sein kann.

Bei einem etwas häufigeren Krankheitsbild ist der Nutzen eines Experten-

systems nicht ohne weiteres für jeden einsichtig, zumal bei häufig auftretenden Krankheitsbildern genügend Experten im näheren Umfeld zur Verfügung stehen, die man bei Bedarf zu Rate ziehen kann.

Bei sehr häufig vorkommenden Krankheiten ist das Hinzuziehen eines Expertensystems zudem weitgehend überflüssig, da diese aus dem Fachwissen jedes Arztes behandelt werden können, der in der Regel auch keine menschlichen Experten zu Rate ziehen, sondern aufgrund von gelerntem Wissen und Erfahrung in eigener Regie therapieren wird.

Ziel unseres Ansatzes war es, ein Expertensystem zu erstellen, welches folgende Eigenschaften besitzt:

1. Einfache benutzerfreundliche Bedienbarkeit
2. Erweiterbarkeit durch den Benutzer und Lernfähigkeit
3. Behandlung eines überschaubaren Krankheitsbildes, zu dem es wenig andere Informationen gibt
4. Integration einer „Stammdatenbank" ausgewählter Patienten, um die Wissensbasis generieren zu können
5. Implementation einer graphischen Auswertungskomponente, anhand derer der Benutzer einen Überblick über die aktuelle Datenbank erhält
6. Integration einer ausführlichen Erklärungskomponente, um die Ergebnisse nachvollziehbar zu machen
7. Miteinbeziehung einer Ausgangswissensbasis durch die Bewertung der „Stammdatenbank" mittels eines Experten, auf die der Anwender weiter aufbauen kann

Das nach diesen Vorgaben entwickelte Expertensystem *HISTAGLI* dient der Prognoseabschätzung und der allgemeinen Information über Hirnstammgliome. Es basiert auf den Daten von 23 Patienten und den Expertenaussagen von Priv. Doz. Dr. J. Iglesias-Rozas[1] sowie Prof. Dr. Lanksch[2]. *HISTAGLI*

[1] Virchow-Klinikum der Humboldtuniversität zu Berlin, Abteilung für Neuropathologie

[2] Virchow-Klinikum der Humboldtuniversität zu Berlin, Abteilungsleiter für Neurochirurgie

bereitet die aus den Patientendaten gewonnenen statistischen Daten graphisch auf und bietet dem Benutzer zusätzlich eine allgemeine Einführung über das Thema *Hirnstammgliome*.

Das Expertensystem erstellt auf Wunsch eine Prognoseabschätzung unter Berücksichtung verschiedener Therapieformen eines Patienten, für den 134 verschiedene Daten eingegeben werden müssen. Man kann das System durch Eingabe von neuen Patientendaten und Neubewertung der Wissensbasis „dazulernen“ lassen und damit immer auf dem neuesten Stand des Wissens bleiben.

Anhand des Problems „Prognoseerstellung bei Kindern mit Hirnstammgliomen“ soll exemplarisch die Entwicklung eines Expertensystems für ein seltenes Krankheitsbild in der Medizin demonstriert werden. *HISTAGLI* wurde zu diesem Zweck als experimentelles Expertensystem entwickelt. Nach Eingabe der Patienten, der Bewertung durch einen Experten und nachfolgender Kalibrierung wurde es in Hinblick auf die Anwendbarkeit evaluiert.

Das spezielle Problem der Prognose von Kindern mit Hirnstammgliomen ist nicht Ziel dieser Arbeit, da zu diesem Thema schon Arbeiten existieren [1, 73, 80, 88]. *HISTAGLI* bietet aber auch zu diesem Thema einige neue Gesichtspunkte und zeigt Aspekte auf, die durch konventionelle Studien nicht oder nur unzureichend aufzeigbar sind.

Kapitel 2

Krankheitsbilder und verfügbare Daten

2.1 Krankheitsbild

Hirnstammgliome sind relativ seltene (s. 2.1.4), primäre Tumoren in der Mittellinie des Hirnstammes. Die Tumoren entstehen meist in der Pons und wachsen von dort aus entweder infiltrativ oder verdrängend durch die Ventrikel in das umliegende Gewebe ein.

2.1.1 Pathologie

Die konventionelle histopathologische Malignitätseinteilung der Tumoren hat bei Hirnstammgliomen ihre Grenzen. Tumoren, die sonst als gutartig beschrieben werden, da sie nicht zur diffusen Infiltration neigen, sind im Hirnstammbereich allein aufgrund ihrer Lokalisation als klinisch bösartig anzusehen [53, 76]. In der Regel wachsen Hirnstammgliome von der Pons aus in den vierten Ventrikel ein [64, 65]. Sie führen zu einem meist symmetrischen Größenzuwachs des Hirnstammes („pontile Hypertrophie") [7, 13, 38, 53]. Die histopathologische Differenzierung [86, 87] gestaltet sich schwierig, da nur die wenigsten Tumoren aus einer isolierbaren Zellpopulation bestehen. Die endgültige Diagnose wird deswegen nach der am häufigsten vorkommenden Zellpopulation gestellt [23, 60].

Folgende Tumoren sind am häufigsten beschrieben [9, 15, 37, 50, 59]:

- Glioblastome
- fibrilläre Astrozytome Typ II
- pilozytische Astrozytome Typ I
- Medulloblastome
- Astroblastome
- polare Spongioblastome
- Gangliozytome

Die am häufigsten vorkommenden bösartigen Tumoren sind die Glioblastome, die auch unter den in dieser Arbeit betrachteten Patienten mit 26% der Fälle den größten Anteil ausmachten (siehe auch Abbildung 5.14, Seite 60). Sie zeichnen sich durch besondere Bösartigkeit aus [1, 35, 62], da sie infiltrativ wachsen und praktisch nicht in toto entfernt werden können [47]. Auch andere, besonders zellreiche Tumoren scheinen einen negativen Einfluß auf die Prognose zu haben [16].

An nächster Stelle folgen die fibrillären Astrozytome vom Typ II und die pilozytischen Astrozytome vom Typ I, die in dieser Arbeit bei jeweils 22% der betrachteten Patienten diagnostiziert wurden. Differenzierte Astrozytome neigen nur selten zur Infiltration des umliegenden Hirngewebes. Meist haben sie aber auch keine bessere Prognose als Glioblastome, wenngleich einige Autoren eine generell bessere Überlebenszeit der „gutartigen" Astrozytome sehen [1, 30, 35, 47].

Verkalkungen der Astrozytome sind rar und werden auf Folgen der Bestrahlung zurückgeführt [21, 22].

Die anderen oben angegebenen Tumoren sind im Hirnstammbereich sehr selten. Vergleiche bezüglich der Überlebenszeit der an diesen Tumortypen erkrankten Patienten gibt es nicht.

Trotz der histologisch unterschiedlich zu bewertenden Malignität sehen die meisten Autoren keinen oder einen nur sehr geringen Zusammenhang zwischen der Histologie des Tumors und der mittleren Überlebenszeit der Patienten [12, 30, 48, 49, 76]. Dies entspricht auch dem Eindruck, der sich aus der Auswertung der von uns betrachteten Patienten ergibt (siehe Abbildung 5.15, Seite 61).

2.1.2 Allgemeines klinisches Erscheinungsbild

Der klinische Krankheitsbeginn ist variabel und kann andere Krankheitsbilder vortäuschen, wodurch sich die Diagnosefindung verzögern kann (siehe 2.1.3). Initial auftretende Symptome sind meist Halsschmerzen, Diplopia, Strabismus, Hemiplegie, cerebelläre Symptome, Occulomotorius- und Abducensschwäche, bilaterale Pyramidenbahnzeichen, Hydrocephalus, Kopfschmerzen, Dysphagie und Facialisschwäche [4, 9, 14, 17, 32, 46, 55, 59, 73, 74].

Kunicki [43] teilt die Patienten in einer Metaanalyse der Literatur in zwei Gruppen auf: 1. Wachstum des Tumors transversal und in der Längsachse mit daraus folgenden Ausfällen der Hirnnerven, Symptomen der langen Bahnen und Kleinhirnbahnen. 2. Einwuchs in den IV. Ventrikel und Subarachnoidalraum ohne Infiltration tiefer Hirnstammstrukturen mit daraus folgenden Hirndruckzeichen in der Frühphase. Dem entspricht auch die bereits 1952 erstellte klinische Einteilung von Barnett und Hyland [9]: 1. Patienten mit initialen Zeichen eines Hydrocephalus. 2. Patienten mit initialer Hirnnervenbeteiligung und Beteiligung der langen Bahnen. 3. Patienten mit anderen Symptomen.

Etwas differenzierter unterteilen Stroink et. al. ihre Gruppe von 49 Patienten: I: Dorsal exophytisch wachsender Tumor. II(a): Diffus intrinsisch, den Hirnstamm nicht vergrößernder Tumor. II(b): Diffus intrinsisch den Hirnstamm vergrößernder Tumor. III: Fokal intrinsisch cystische Tumoren. IV: Fokal intrinsisch solide Tumoren.

Entsprechend unterschiedlich sind die Ausprägungen und das Erscheinungsbildes der Krankheit. Die ersten Symptome treten im Durchschnitt schon 4-16 Monate vor Diagnosestellung der Krankheit auf [11, 49, 59, 73, 75] und werden häufig fehlinterpretiert, da sie unspezifisch sind (siehe 2.1.3).

An Therapiemöglichkeiten stehen die Operation (siehe 2.1.5.3), die Chemotherapie (siehe 2.1.5.2), die Bestrahlung (siehe 2.1.5.1) und alle möglichen Kombinationen dieser Therapien zur Verfügung.

Die Prognose ist insgesamt schlecht. Die Kinder überleben die Krankheit im Durchschnitt nur 6-18 Monate (siehe 2.1.5). Der Tod tritt in der Regel nach einem komatösen Zustand unterschiedlicher Länge durch Ateminsuffizienz und Herzkreislaufversagen infolge der Zerstörung der Hirnstammstruk-

turen ein.

2.1.3 Differentialdiagnose

Da besonders bei Krankheitsbeginn neurologisch eher unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen im Vordergrund stehen (siehe 2.1), kann dies die Diagnosefindung erschweren und zu einer breiten Differentialdiagnose wie Multipler Sklerose [18, 67, 77], Entzündungen anderer Genese [36], Hämangiome [53], Schwannome oder Tuberkulome der Pons [18] sowie andere Tumoren des zentralen Nervensystems [20, 26, 29] führen. Bei initialem Krampfanfall ist auch eine Verwechslung mit einer Epilepsie möglich.

Früher war die Diagnose eines Hirnstammglioms nur durch invasive Methoden wie der Pneumencephalographie, die die Patienten belasteten, möglich und trotzdem nicht sehr sicher [10, 14].

Durch die gute Verfügbarkeit von nichtinvasiven Diagnosemöglichkeiten wie der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), der Computer-Tomographie (CT), unter Umständen mit intrathekaler Metrimacidapplication [52] oder als Cysternographie [72], hat sich die Wahscheinlichkeit einer zutreffenden Diagnose bereits im Frühstadium verbessert [34, 40, 41, 52]. Schwierigkeiten kann unter Umständen die Unterscheidung eines Primärtumors im Hirnstamm von einer Metastase machen [82]. Das MRT bietet dem CT gegenüber den Vorteil eines geringeren Auftretens von Knochenartefakten und ist mittlerweile das diagnostische Verfahren der Wahl beim Verdacht eines Tumors im Hirnstammbereich [34, 40, 85].

2.1.4 Inzidenz

Tumoren des Zentralnervensystems sind nach den Leukämien die häufigsten Tumoren des Kindesalters. Sie sind damit die häufigsten soliden Tumoren dieser Altersgruppe [61].

Die Inzidenz von Hirnstammgliomen beträgt 8–16,1% aller kindlichen Hirntumoren, 28,7% aller infratentoriellen pädiatrischen Tumoren [38, 46, 49, 57, 71, 75] und 13-16% der Tumoren der hinteren Schädelgrube im Kin-

desalter [39].

Eine Häufung besteht zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr [54, 63, 78].

Regionale Unterschiede sind ebensowenig beschrieben wie genetische Prädispositionen.

2.1.5 Therapie und Prognose

Die Prognose, das heißt die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung, ist im allgemeinen schlecht und wird in der Literatur mit 6-18 Monaten angegeben [1, 32, 38, 39, 73, 76, 80, 88]. Die Fünf-Jahresüberlebenszeit liegt dabei zwischen 5% und 40% [8, 19, 47, 49, 51, 56].

Besonders ungünstig auf die Prognose wirkt sich die Lokalisation zwischen den lebensnotwendigen Strukturen des Hirnstammes aus, die eine operative Therapie erschwert, auch wenn einige Autoren hier keinen klaren Zusammenhang zwischen den Läsionen der Hirnnervenkerne und der Überlebenszeit fanden [35].

Zur Therapieplanung kann eine Biopsie sinnvoll sein [3, 6], die aber mit einem gewissen Risiko behaftet ist [2, 38] und bei der ein signifikanter Diagnose-Unterschied zur Autopsie besteht [76]. Im CT kann oft schon die Histologie des Tumors erahnt werden [12]. Daher ist es notwendig, genau abzuwägen, ob eine Biopsie zur Therapieplanung erforderlich ist. Neuere Studien belegen allerdings, daß diagnostische Biopsien, die stereotaktisch durchgeführt werden, nur ein geringes Mortalitätsrisiko in sich bergen [1].

Welche Form der Therapie, ob Bestrahlung, Operation, Chemotherapie oder eine Kombination aus den dreien, den Kindern die beste Prognose ermöglicht, ist nicht sicher und von vielen Faktoren, die sich gegenseitig beeinflussen, abhängig [80]. Klare Angaben darüber, in welcher Form verschiedene Einzelfaktoren Einfluß auf die Prognose nehmen, existieren bislang kaum.

2.1.5.1 Bestrahlung

Die Bestrahlung war lange Zeit die einzige Möglichkeit der Therapie, da die meisten Tumoren den früheren Operationsmethoden nicht zugänglich waren und eine suffiziente Chemotherapie nicht verfügbar war.

Auch wenn man von einer Bestrahlung keinen primär kurativen Ansatz erwarten kann, wird in den meisten Therapiestudien über eine erstaunliche Überlebenszeit nach gutem Ansprechen der Bestrahlung berichtet [33, 49, 59, 66, 78, 83], so daß sogar von einer kurativen Perspektive gesprochen wird [8]. Die Bestrahlung wird aggressiv mit 4000-6000 rad über 6-8 Wochen durchgeführt [8, 56]. Hyperfraktionierte Bestrahlung hat der konventionellen Bestrahlung gegenüber keinen Vorteil [58].

Der Erfolg der Bestrahlung hängt weniger von der Histologie des Tumors, als vielmehr vom frühen Ansprechen (early-respond) auf die Therapie ab [32, 48, 49]. Die Bestrahlung sollte besonders bei vermuteten Glioblastomen auf das ganze Hirn ausgedehnt werden, da diese besonders infiltrativ wachsen [47].

Andere Autoren wie Atac et al. [5] und Golden et al. [32] sahen dagegen kaum Erfolge durch die Bestrahlung.

2.1.5.2 Chemotherapie

Eine Kombination aus Chemotherapie und Bestrahlung kann die Überlebenszeit der Kinder entscheidend verlängern, wenn sie auch keinen kurativen Ansatz bildet [62].

Besonders sich schnell teilende, in der Regel infiltrativ wachsende Tumoren sprechen gut auf die Chemotherapie an [30]. Dies sind gleichzeitig die infiltrativ wachsenden Tumoren. Bei den langsam wachsenden ausdifferenzierten Astrozytomen ist diese Behandlungsform dagegen nur wenig erfolgversprechend.

Die Chemotherapie wird bei Glioblastomen je nach Tumortyp mit Vincrystin, CCNU (1-(2-chlorethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosurea), BCNU (1,3-bis(2-chlorethyl)-1-nitrosurea), Methylprednisolon und eventuell unter intrathekaler Methotrexatapplikation, in unterschiedlichen Kombinationen durchgeführt [62, 69]. Die Therapieschemata ändern sich schnell und die betroffenen Kinder sollten nach den neuesten Protokollen der sich damit beschäftigenden Arbeitsgruppen wie zum Beispiel der Childrens Cancer Study Group (CCG-944) behandelt werden.

Auch unter einer chemotherapeutischen Behandlung sehen etliche Auto-

ren keine prinzipiell verlängerte Überlebenszeit der Kinder [42, 75]. Derek et. al [19] kamen in einer prospektiven randomisierten Studie mit 87 Kindern zu dem Ergebnis, daß sich die Überlebenszeit der Kinder mit Hirnstammgliomen, die eine Behandlung mit Bestrahlung und adjuvanter Chemotherapie bekamen, im Vergleich zu den Kindern, die ausschließlich bestrahlt wurden nicht signifikant unterschied. Sie fanden dagegen ein erhöhtes Infektionsrisiko der Kinder, die eine adjuvante Chemotherapie bekamen.

2.1.5.3 Operation

Die Operation der Hirnstammgliome ist aufgrund ihrer Lokalisation sehr schwierig und mit hohen Risiken behaftet [24]. Bei totaler Entfernung des Tumors verspricht sie aber einen kurativen Ansatz [56], besonders unter Einsatz minimalinvasiver Methoden [25].

Besonders bei Tumoren mit externem Wachstum und zystischer Komponente ist die Operation eine erfolgversprechende Therapiemethode [68, 76].

Obwohl sich nicht alle Tumoren in toto entfernen lassen, verspricht schon die Verkleinerung der Tumormasse eine Verlängerung der Überlebenszeit [31, 76].

Auch hier läßt sich laut einiger Autoren kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Operation und der Überlebenszeit herstellen [48].

2.2 Verfügbare Daten

Die veröffentlichten und oben zitierten Studien über kindliche Hirnstammgliome belaufen sich alle auf etwa 20-90 Kinder. Aufgrund der geringen Anzahl der Krankheitsfälle sind dabei nur sehr schwache Aussagen über den Einfluß einzelner Symptome in bezug auf die Prognose möglich. Statistisch werden in der Regel nur Initialsymptome ausgewertet (siehe 2.1), nicht aber deren Relevanz auf die Prognose unter bestimmten Therapieformen. Die oben zitierten Studien geben jeweils nur über einen Teilaspekt der Krankheit Auskunft und widersprechen sich zum Teil eklatant, was die Beurteilung der Therapiemöglichkeiten und der zu erwartenden Prognose angeht. Da es aufgrund der geringen Inzidenz nur wenig aktuelle Veröffentlichungen zur Prognose

von Hirnstammgliomen gibt, mußte auch auf ältere Studien zurückgegriffen werden. Dies unterstreicht noch einmal die Notwendigkeit die aktuellen Patienten prospektiv zu verfolgen und den Therapieerfolg dann retrospektiv zu beurteilen.

2.3 Experten zu diesem Thema

Aufgrund der geringen Inzidenz gibt es keine Experten, die sich ausschließlich mit Hirnstammgliomen bei Kindern befassen. Pädiatrisch/onkologisch werden die betroffenen Kinder von den Kinderonkologen und Neuropädiatern betreut, chirurgisch von den Neurochirurgen und Neuropathologen, sofern eine solche Fachdiziplin in dem Schwerpunktkrankenhaus oder der Klinik besteht, in welchem oder welcher das erkrankte Kind betreut wird. Kinderneurochirurgen sind äußerst selten und nur an sehr großen Kliniken beschäftigt. Spezielle Kinderneuropathologen gibt es nicht.

Kapitel 3

Theoretische Voraussetzung

Die Einschätzung der Prognose, das heißt der zu erwartenden Überlebensdauer nach Diagnosestellung, stellt ein schwieriges Problem dar. Man ist dabei auf die Erfahrungen mit Patienten angewiesen, die den Krankheitsverlauf schon hinter sich haben und muß abschätzen, was die Patienten noch zu erwarten haben. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung kann man aber noch nicht wissen, welche Ereignisse noch eintreten werden, die den Krankheitsverlauf positiv oder negativ beeinflussen.

Es gibt viele Ereignisse, die die Prognose beeinflussen können, die nicht vorhersehbar oder nur schwer abschätzbar sind. Zum Beispiel kann man im voraus nicht sagen, wie ein Patient auf eine empfohlene Therapie reagieren, beziehungsweise wie ein bestimmter Tumor auf eine bestimmte Therapieart ansprechen wird. Hierüber existieren nur statistische Aussagen, die für den einzelnen Patienten nicht relevant sein müssen.

Die Prognose im Sinne der zu erwartenden Überlebensdauer eines Patienten abzuschätzen ist somit mit einer prinzipiellen Unsicherheit belastet. Mit dieser theoretischen „Unschärfe“ in der Prognoseabschätzung haben Ärzte aufgrund ihrer Erfahrung gelernt umzugehen. Je weniger Informationen sie über die Krankheit eines Patienten besitzen, desto unpräziser sind die Aussagen über seine Prognose unter einer bestimmten Therapie.

3.1 Konventionelle Prognoseabschätzung

Bei der Einschätzung der Prognose von Kindern mit seltenen Krankheitsbildern ist der behandelnde Arzt zum größten Teil auf die Art und Schwere der vorhandenen Symptome angewiesen.

Es gehen jedoch noch etliche nur schwer oder gar nicht quantifizierbare Faktoren in die Beurteilung mit ein:

1. Sozialer Hintergrund des Kindes
2. Erfahrungsschatz des Experten in bezug auf diese Krankheit
3. Allgemeiner Eindruck des Kindes auf den Arzt/ Der Allgemeinzustand des Kindes
4. Psychische Verfassung des Kindes
5. Die Grunderkrankung (Art und Größe des Tumors)

Die menschlichen Experten in der Medizin bewerten die Relevanz der Symptome eines Patienten in bezug auf die Prognose größtenteils unbewußt aufgrund von Erfahrungswerten oder „Faustregeln“. Bei einigen Symptomen sind aus der Literatur Zahlen bekannt, die sich aber immer auf ein begrenztes Klientel beschränken und selten aktualisiert werden. Bei vielen Symptomen ist der schlechte Einfluß auf die Prognose krankheitsübergreifend bekannt (siehe Kapitel 2.1.5). Zahlen hingegen, die die Wertigkeit eines Symptoms in Verbindung mit anderen Symptomen bezüglich der Prognose eines Krankheitsbildes angeben, gibt es nicht.

3.1.1 Lernfähigkeit

Die Vermittlung dieser Erfahrungen sowie das Erlernen derselben geschieht in der Regel durch persönliche Gespräche, Bücher, Zeitschriften oder aktuelle Veröffentlichungen.

Experten lernen in ihrem Fachgebiet durch die oben angeführten Möglichkeiten immer mehr dazu. Das heißt, im Laufe eines Expertenlebens nimmt die Wissensbasis des Experten immer weiter zu. Veraltetes Wissen wird als veraltet erkannt und automatisch durch neuere Erkenntnisse ersetzt.

3.1.2 Erklärung des Ergebnisses

Gute Experten können ihr Wissen anderen nachvollziehbar machen. Das bedeutet, daß sie interaktiv auf Nachfragen antworten und erklären können, wie sie zu der Lösung des Problems gelangten. Sie sind weiterhin in der Lage, bei unzureichenden Informationen weitere Fragen zu stellen, die zu einer besseren Aussage bezüglich des Problems führen. Wenn man bei einem Kind mit einem Hirntumor beispielsweise keine Angabe über die Größe des Tumors gemacht hat, kann der Experte fragen, wie groß der Tumor ist und die Antwort in seine Überlegungen miteinbeziehen. Er kann auch ohne die Auskunft eine Angabe machen, die aber nicht so präzise ausfallen wird.

3.2 Prognoseabschätzung durch den Computer

3.2.1 Technische Voraussetzungen

Der allgemeine Aufbau eines Expertensystems besteht aus dem Experten, der Wissensakquisition (= Transfer von Wissen des Experten in das System), der Wissensbasis, einer Inferenzkomponente (= Logische Regeln des Systems, zum Beispiel: Probabilistisches Schließen oder Schließen bei regelbasierten Systemen (Näheres siehe [124, 125]), einer Erklärungskomponente, einer Dialogkomponente (Benutzerschnittstelle) und dem Benutzer (siehe Abbildung 3.1 Seite 29) und [121].

Ein Expertensystem, welches dem Benutzer eine aktive Hilfe sein soll, sollte keine allzugroßen Systemanforderungen stellen. Um eine größere Verbreitung zu ermöglichen, sollte es unter einem gängigen Betriebssystem lauffähig, einfach installierbar und leicht bedienbar sein. Am besten sollten Bedienungshinweise vom Programm nach Aufforderung gegeben werden.

3.2.2 Wissensbasis

Um ein Entscheidungshilfeprogramm zu entwickeln, muß man einem Programm einen gewissen Ausschnitt menschlichen Wissens „beibringen". Die-

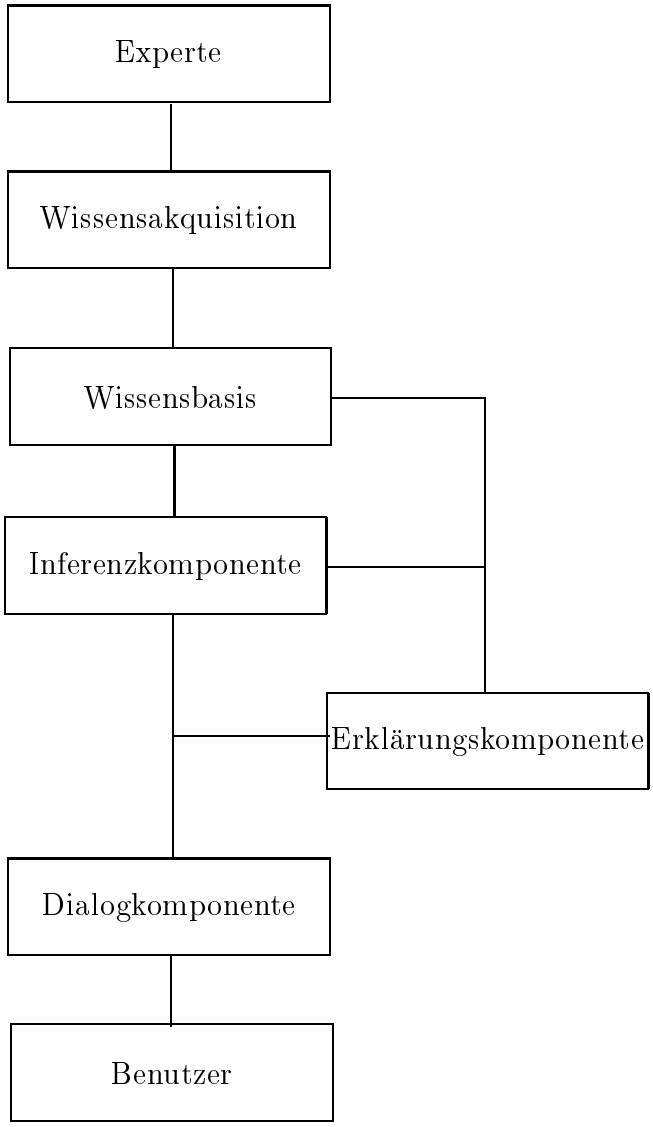

Abbildung 3.1: Allgemeiner Aufbau von Expertensystemen

ser Ausschnitt menschlichen Wissens ist die *Wissensbasis* des Systems. Sie besteht aus Fakten, Informationen über deren Umgang und die Bewertung der Fakten.

3.2.2.1 Definition des Wissens

Wenn menschliches Wissen in Form von „Fakten" im Computer gespeichert wird und auf Nachfrage hin angezeigt werden kann, spricht man von einer Datenbank. Eine Datenbank wird nicht als Entscheidungshilfesystem bezeichnet, weil sie das Wissen, über welches sie verfügt, nicht auf neue Problemstellungen anwenden kann. Dem Menschen können Datenbanken keine aktive Entscheidungshilfe geben, da sie nur als passives Nachschlagewerk dienen. Die aus den Daten resultierenden Schlußfolgerungen muß der Mensch dann selber ziehen.

Entscheidungshilfesysteme hingegen bereiten das ihnen beigebrachte Wissen eines oder mehrerer Experten auf und können es auf neue Probleme anwenden.

Dies kann auf verschiedene Art und Weise geschehen:

1. Das System versucht aufgrund eingegebener Fallbeispiele ähnliche Fälle herauszufiltern und kann dadurch dem Menschen die Entscheidung zu einer bestimmten Diagnose oder Therapie vereinfachen
2. Dem System werden ausschließlich Regeln beigebracht, die dann auf neue Patienten angewendet werden können
3. Das System erzeugt aufgrund eingegebener Fälle automatisch oder halbautomatisch Regeln, die es dann auf neue Patienten anwenden kann. Auf diese Weise kann es mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit Aussagen zur Diagnose oder Therapie machen

3.2.2.2 Umsetzung und Aufbereitung des Wissens für den Computer

Für die drei unter 3.2.2.1 angegebenen Möglichkeiten existieren verschiedene Techniken, dem Computer das Wissen über ein bestimmtes Problem beizubringen.

Wenn man sich darauf beschränkt, viele Fallbeispiele einzugeben, aus denen der Computer dann „ähnliche" Fälle heraussucht, entfällt das Bewerten des eingegebenen Wissens durch einen Experten. Das System kann durch die Eingabe von neuen Fällen automatisch hinzulernen. Das heißt, bei einem neuen Patienten kann es immer „ähnlichere" alte Patienten heraussuchen und dem Benutzer vorschlagen. Ein gravierender Nachteil dieser Methode des Wissenstransfers in den Computer besteht darin, daß die Daten, die eingegeben werden müssen, typisch für das entsprechende Krankheitsbild sein müssen. Durch die Eingabe sehr „untypischer" Daten kann die Wissensbasis unkontrolliert zerstört werden.

Bringt man dem Computer ausschließlich Regeln bei, die dieser dann auf neue Patienten anwendet, setzt das ein erhebliches Maß an vorhandenem abstraktem Wissen über das entsprechende Problem voraus. Dieses Wissen ist gerade bei seltenen Krankheitsbildern nicht vorhanden. Die Regeln ändern sich auch mit der Zeit und mit neuen Behandlungsmethoden. Sie müßten deswegen in regelmäßigen Abständen aktualisiert werden. Das schränkt diese Methode des Wissenstransfers in den Computer erheblich ein.

Ein praktikabler Mittelweg zwischen den beiden Methoden ist die halbautomatische Erzeugung von Regeln unter der Supervision eines oder mehrerer Experten aufgrund von einer geringen Anzahl von Beispielen. Neue Fälle können auf diese Art und Weise auch von „Nicht-Experten" eingegeben werden, da die Wissensbasis erst durch die Bewertung der eingegebenen Fälle entsteht.

Der Nachteil dieser Methode ist, daß man jedesmal nach einer hinreichend großen Anzahl von neuen Fällen das System durch einen oder mehrere Experten neu bewerten lassen muß. Bei einer vollautomatischen Regelerzeugung entfällt dieses Problem, wobei hier wiederum die unter Punkt 1 beschriebenen Einschränkungen gelten: Eine unkontrollierte Eingabe untypischer Patienten oder untypischer Symptome würde zu einer Zerstörung der Wissensbasis führen.

3.2.2.3 Vorschläge zur Bewertung des Wissens durch den Computer

Aus den oben ausgeführten Überlegungen heraus scheint die halbautomatische Erzeugung von Regeln unter der Supervision eines Experten unter Zuhilfenahme eines Wissensingenieurs am sinnvollsten zu sein. Der Computer sollte mit einer geringen Anzahl von Fallbeispielen „gefüttert" werden und anhand dieser dem Experten Vorschläge zur Bildung neuer Regeln machen. Diesem Vorschlag kann der Experte dann folgen, oder er „überstimmt" das System und gibt aufgrund seiner Erfahrung in dem Fachgebiet eine abweichende Bewertung ein.

3.2.3 Aufbereitung des Ergebnisses

Anhand des erlernten Wissens des Expertensystems (siehe 3.2.2.1) soll das System dem Benutzer eine Entscheidungshilfe bei seinem neu eingegebenen Patienten geben. Das heißt, das Wissen der Wissensbasis muß intelligent auf den neu eingegeben Patienten angewendet werden.

Die Ergebnisse der Berechnungen sollten in eine dem Benutzer vertraute Terminologie zurückgeführt werden. So nützt es dem Benutzer wenig, wenn das System eine Prognose von „4" mit einer Sicherheit von „3" angibt. Notwendig für ein sinnvolles Arbeiten sind Angaben wie: „Der Patient hat bei einer operativen Therapie sehr wahrscheinlich eine Lebenserwartung von 1-3 Jahren."

3.2.4 Erklärung des Ergebnisses

Auch der Weg, der zu dem ausgegebenen Ergebnis geführt hat, sollte dem Benutzer nachvollziehbar gemacht werden. Er sollte dabei vorgeführt bekommen, welche Regeln zu der entsprechenden Einschätzung geführt haben. Bei einer unsicheren Einschätzung der Prognose wären Vorschläge sinnvoll, wie man das Ergebnis erhärten könnte, also welche Untersuchungen noch zu machen wären, um eine größere Sicherheit bei der Prognoseabschätzung zu erreichen. Dies entspricht auch dem üblichen Vorgehen menschlicher Experten, die zu Rate gezogen werden und Hinweise geben, welche Untersuchungen noch durchgeführt werden müssen, um eine größere Sicherheit bezüglich der

Therapieplanung zu erlangen.

3.2.5 Erweiterbarkeit und Lernfähigkeit

Damit das Expertensystem ständig auf dem neuesten Stand bleibt, ist es notwendig, es zu aktualisieren, das heißt neue Patienten einzugeben und die Wissensbasis in regelmäßigen Abständen zu aktualisieren.

Es muß nicht nur möglich sein, neue Patienten aufzunehmen, sondern auch „alte" Patienten zu löschen, um auf dem neuesten Stand des Wissens gerecht zu werden, da „alte" Patienten eventuell nicht nach den neuesten Therapieschemata behandelt wurden. Das System sollte den Benutzer darauf aufmerksam machen, wenn es nicht mehr auf dem neuesten Stand ist und eine Überarbeitung vorschlagen, der man dann folgen kann oder nicht. So kann sichergestellt werden, daß man sich nicht auf *zu* alte Daten beruft.

Kapitel 4

Realisierung

Das Expertensystem *HISTAGLI* wurde mit der Unterstützung von Lars Nowak, Harald Müller und Susanne Schnabel entwickelt, die das System programmierten und darüber ihre Studienarbeit an der Technischen Universität Berlin anfertigten [121]. Die Realisierung erfolgte mit Hilfe der fachlichen Unterstützung von Priv. Doz. Dr. José R. Iglesias-Rozas.

Bei der Realisierung des Expertensystems stand die Benutzerfreundlichkeit im Vordergrund, es sollte einfach in der Handhabung und leicht verständlich sein. Es sollte sowohl dem Anfänger als auch dem Fortgeschrittenen Möglichkeiten zur Anwendung bieten. *HISTAGLI* ist komplett menügesteuert und bietet dem Benutzer an jeder Stelle die Möglichkeit, sich Hilfe zu verschaffen.

4.1 Technische Voraussetzungen

Das Expertensystem *HISTAGLI* wurde auf PC-Basis unter MS-DOS (Microsoft Disk Operating System) entwickelt. Die Benutzeroberfläche ist unabhängig von graphischen Benutzeroberflächen wie Windows 3.1/95, dem Präsentationsmanager von OS/2 oder X-Windows unter Unix. Es läuft aber unter den gängigen DOS-Emulationen der genannten Betriebssysteme mit Graphikunterstützung nach VESA-Standart. Damit ist eine plattformübergreifende Benutzbarkeit gewährleistet.

Zur Benutzung von *HISTAGLI* benötigt man einen PC mit dem Betriebs-

system MS-DOS 3.3 oder folgende (beziehungsweise entsprechender Emulation), eine Farbgraphik-Karte und einen graphikfähigen Monitor sowie ein Diskettenlaufwerk oder eine Festplatte mit ca. 1MB freiem Speicherplatz, abhängig von der Anzahl der einzugebenden Patienten. Das System kann auf der Festplatte durch einfaches Kopieren der Files von Diskette installiert werden.

Der logische Teil des Expertensystems wurde anfangs in Prolog, einer neueren Programmiersprache der künstlichen Intelligenz [108], realisiert. Prolog bietet sehr mächtige Strukturen zur Wissensbasis- und Regelerzeugung. Leider gelang es mittels der verfügbaren Prologinterpreter nicht, eine sichere Benutzerschnittstelle zu erstellen, die fehlerhafte Eingaben erkennt oder gar nicht erst zuläßt. Deswegen wurde in einem sehr frühen Stadium die Benutzerschnittstelle in Turbo-Pascal realisiert. Da die Benutzereingaben und Systemausgaben relativ umständlich und zeitintensiv über gesonderte Dateien zwischen den einzelnen Programmteilen „übergeben" werden mußten, war die Geschwindigkeit des Systems zunächst sehr langsam. So entschlossen wir uns, auf Kosten der Eleganz des Systems auch den logischen Teil in Turbo-Pascal umzuschreiben. Hierbei waren die durch den Prologteil vorgegeben Strukturen sehr hilfreich.

Alle Patientendaten wurden anfangs als Pascal-records gespeichert. Aufgrund späterer Kompatibilität mit anderen Datenbanken wurden die Patientendaten in dBase-Dateien umgewandelt und das Expertensystem entsprechend angepaßt. Dies hatte wiederum einen leichten Performanceverlust zur Folge, aber dadurch wurde erst die Möglichkeit geschaffen, die Dateien in zukünftige Datenbanken zu integrieren.

4.2 Datenschutz

Da Hirnstammgliome bei Kindern relativ selten sind (siehe Kapitel 2.1.4, Seite 21), ist es besonders wichtig, daß die Daten nicht auf den jeweiligen Patienten zurückführbar sind. Gerade die potentiellen Benutzer des Systems sind Ärzte, die entweder bereits Erfahrung mit Kindern mit Hirnstammgliomen haben oder die Erfahrungen sammeln. Die Wahrscheinlichkeit, daß jemand einen Patienten wiedererkennt, ist damit groß.

Es wurde deswegen nicht nur auf die Angabe des Namens, sondern auch

auf die Angabe des Geburtsdatums verzichtet. Das Alter, welches für die Prognoseabschätzung notwendig ist, wird nur in ganzen Jahren erfaßt und ausgegeben.

4.3 Wissensbasis

Die Wissensbasis von *HISTAGLI* besteht aus verschiedenen Teilen:

1. Der Patientendatenbank
2. Den aus der Bewertung der Symptome gewonnenen Regeln
3. Der allgemeinen Informationskomponente

Um diese Wissensbasis aufzubauen, waren verschiedene Stufen der Wissensakquisition notwendig:

1. Literaturstudium zum Thema „Hirnstammgliome bei Kindern"
2. Interviews mit Experten über allgemeine Aspekte von Hirnstammgliomen in der Funktion eines Wissensingenieurs, der die Terminologie beider Fachrichtungen beherrscht
3. Erfassung der Symptome von 23 Kindern, die an einem „Hirnstammgliom" erkrankten, in der Patientendatenbank
4. Bewertung der Symptome durch einen Experten

4.3.1 Implementierung von Literaturwissen, allgemeine Informationskomponente

Die Lerntexte, die in *HISTAGLI* zur Verfügung stehen, haben einen Menüartigen Aufbau. Hierbei wird darauf geachtet, daß der Benutzer sich nur soweit in das Thema vertiefen muß, wie es seinem Vorwissen oder Wissensbedürfnis entspricht. Dies wird durch die baumartige Struktur der Texte erreicht, in denen man durch Anwählen von Schlüsselwörtern, die invers dargestellt werden, sich weiter hinunter bewegen kann (siehe Kapitel 5.1.4.1, Seite 57).

Bei dieser Art der Lerntextimplementierung kann der jeweilige Anwender selbst entscheiden, wie weit er sich in die Materie einarbeiten kann. Es ist zum Beispiel sehr leicht möglich, sich durch die Lektüre der übergeordneten Bildschirme einen groben Überblick zu verschaffen, ohne sich in die Details des jeweiligen Themas einarbeiten zu müssen. Andererseits kann man Wissenslücken, die nur in kleinen Teilgebieten der Materie bestehen, sehr schnell tiefergehend betrachten und sich dabei auch an Bildern, die in die Texte implementiert sind, orientieren.

Wem die Informationen aus den menüartig aufgebauten Informationstexten noch nicht ausführlich genug sind, der kann die entsprechenden weiterführenden Literaturhinweise abrufen. Die Literaturhinweise können auch aktualisiert werden, und der jeweilige Benutzer ist dadurch immer auf dem neuesten Stand der Fachliteratur.

4.3.2 Patientendaten

Es wurden 134 klinische/neurologische und histologische Kriterien von 23 Kindern mit Hirnstammgliomen, die in den Jahren zwischen 1970 und 1992 am Virchow-Klinikum auftraten[1] in das Expertensystem mit einbezogen. Das Alter der Patienten lag zwischen einem und 18 Jahren (siehe Kapitel 5.1.4.2, Seite 57 und Abbildung 5.13, Seite 60).

Zur Erfassung der Symptome neuer Patienten wurden spezielle Bildschirmmasken erstellt („Fragebogen"). Diese Fragebogen erlauben eine bequeme Eingabe und fangen bereits einfache Fehler ab. So ist es beispielsweise nicht möglich, bei „Sehstörungen" „ja" und bei „Doppelbilder" oder „Visusminderung" „nein" anzugeben. Mögliche Eingaben sind „j" für „ja", „n" für nein oder „-" für „unbekannt". Bei den anamnestischen Daten sind auch Datumsangaben, die plausibilitätsgeprüft werden, notwendig. Einige Angaben sind als Ein- oder Mehrfachauswahl realisiert und verlangen eine eindeutige Zuordnung. So muß beispielsweise der Tumortyp eindeutig zugeordnet werden. Der Fragebogen ist 14 Bildschirmseiten lang und beinhaltet insgesamt 134 klinische, anamnestische, radiologische, laborchemische und histopathologische Angaben (siehe Anhang A). Er hält sich eng an den von

[1] In den Abteilungen für Neurochirurgie (Abteilungsleiter Prof. Dr. Lanksch), Neuropathologie (Priv. Doz. Dr. Iglesias) und Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie (Abteilungsleiter: Prof. Dr. .G. Henze) des Virchow-Klinikums

Frau Dr. I. Wagner in ihrer Dissertation entwickelten Fragebogen [80].

4.4 Umsetzung und Aufbereitung des Wissens für den Computer

Von der Grundannahme ausgehend, daß sich jedes zusätzliche Symptom bei einem Kind mit einem Hirnstammgliom negativ auf die Prognose auswirkt, wurden die klinischen Symptome der Patienten als Grundgerüst zur Prognoseabschätzung benutzt.

4.4.1 Kategorisierung der Prognosen

Die möglichen Prognosen, das heißt die Lebenserwartung nach Diagnosestellung bei Kindern mit Hirnstammgliomen, wurden in sechs Kategorien unterteilt:

1. $\leq$ 3 Monate
2. $>$ 3 Monate und $\leq$ 6 Monate
3. $>$ 6 Monate und $\leq$ 1 Jahr
4. $>$ 6 Monate und $\leq$ 3 Jahre
5. $>$ 3 Jahre und $\leq$ 5 Jahre
6. $>$ 5 Jahre

Es wurden dabei die drei in der Onkologie üblichen (4-6) und drei „neue" (1-3) Kategorien verwendet. Die in der Onkologie üblicherweise verwendete Kategorie „Überlebenszeit geringer als ein Jahr" wurde in drei Kategorien (1-3) unterteilt. Die neuen Kategorien erschienen aufgrund der generell geringen Lebenserwartung von Kindern mit Hirnstammgliomen sinnvoll, um präzisere Angaben über die Prognose machen zu können. Bei den Überlebenszeiten der Patienten, die *HISTAGLI* zugrunde liegen (siehe Abbildung 5.12, Seite 59), wären sonst nur drei Patienten in der Kategorie >5 Jahre, fünf in der Kategorie zwischen 6 Monaten und 3 Jahren und die restlichen 15 in den Kategorien unter 3 Jahren vorhanden.

4.4.2 Festlegung einzelner Symptomgruppen (Blöcke)

Die einzelnen Symptome wurden sechs verschiedenen Symptomgruppen, den sogenannten *Blöcken*, zugeordnet (Die angegebenen Seitenzahlen beziehen sich auf den Fragebogen im Anhang A):

1. Histopathologie nach Priv. Doz. Dr. Iglesias-Rozas [116] und Tumortyp (Astrozytom Grad I, II, Glioblastom, sonstige gutartige oder sonstige bösartige Tumoren, Seite 10-13)
2. Ergebnisse radiologischer Untersuchungen wie „CT" oder „MRT", Tumorgröße, Angiographie sowie Lumbalpunktion (Seite 8-10)
3. Allgemein neurologische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Hirndruck, Ataxie (Seite 2,3 und 4)
4. Störung der Hirnnerven I-XII (Seite 5)
5. Cerebelläre Symptome und Symptome der langen Bahnen wie „schlaffe Lähmung", „Babinski" oder „Hyperreflexie" (Seite 6 und 7)
6. Anamnestische Daten wie Alter, Geschlecht und Beginn der Symptomatik (Seite 1 und 4)

Dadurch, daß die Symptome einzelnen Blöcken zugeordnet sind, kann man durch unterschiedliche Bewertung der Blöcke ganzen Symptomgruppen eine besondere Wertigkeit in bezug auf die Prognose geben. Einige Symptome sind dabei sehr viel wichtiger als andere. So spielt zum Beispiel die Tumorgröße (größer oder kleiner als 2cm Durchmesser) eine bedeutendere Rolle für die Prognose als ein einzelnes histologisches Merkmal.

Da die einzelnen Symptome verschiedenen Blöcken zugeordnet sind, ist auf diese Art und Weise eine doppelte Bewertung möglich: Zum einen die Einzelbewertung der Symptome und zum anderen die Bewertung des Blockes, dem die Symptome zugeordnet sind. So wird verhindert, daß ein ganzer Block durch die Neubewertung der ihm zugeordneten Symptome, eine höhere Wertigkeit in bezug auf die Gesamtprognose bekommt.

Dies bedeutet zum Beispiel, daß durch die histologische Untersuchung einer Biopsie sich nicht der Einfluß der Histologie auf die Gesamtprognose vergrößert. Dies würde passieren, wenn man die einzelnen Symptome und Untersuchungsergebnisse ausschließlich summieren würde.

Blocknummer	1	2	3	4	5	6
Einfluß auf die Prognose	50%	30%	10%	5%	3%	2%

Tabelle 4.1: Die ursprüngliche Bewertung der Blöcke

4.4.3 Bewertung der Blöcke

Unter der Bewertung der einzelnen Blöcke wird im folgenden der prozentuale Einfluß der oben beschriebenen Symptomgruppen auf die vom System errechnete Prognose verstanden. Die Bewertung der einzelnen Blöcke variierte zwischen 2% und 60% . Die Summe der Bewertungen betrug per Definitionem 100% und wurde bei Änderungen konstant gehalten.

Dieses Vorgehen bedingte eine iterative Vorgehensweise, da Expertenwissen über den prozentualen Anteil einzelner Symptomgruppen auf die Prognose eines Patienten nicht vorlag. Die Expertenaussagen gingen eher in folgende Richtung: "Die Histologie hat einen größeren Einfluß als die radiologischen Untersuchungsergebnisse." als in die gewünschte prozentuale Einteilung.

Die Rolle, die die Experten dabei einnahmen, war eher eine ratgebende als eine beurteilende. Ihre Funktion bestand zu diesem Zeitpunkt darin, plausible Ausgangswerte für das System zur Verfügung zu stellen, mit denen dann weiter gearbeitet werden konnte.

Die Bewertung der Blöcke erfolgte zunächst durch die Expertenaussagen von Priv. Doz. Dr. Iglesias-Rozas und Prof. Dr. Lanksch, die sich nach intensiven Beratungen auf die Einteilung in Tabelle 4.1, Seite 40 einigten, da keine publizierten Zahlen bezüglich des Einflusses dieser Blöcke auf die Prognose der Kinder vorlagen.

Diese Bewertung des Einflusses der einzelnen Blöcke führte leider zu einem recht unbefriedigenden Ergebnis. Daraufhin untersuchte ich mit dem System den Einfluß der einzelnen Blöcke auf die Gesamtprognose (siehe Kapitel 5.3.1, Seite 64), um zu einem besseren Ergebnis zu kommen (siehe Kapitel 5.3, Seite 63).

4.4.4 Bewertung der einzelnen Symptome

Unter der Bewertung eines Symptoms wird im folgenden die Relevanz des Symptoms in bezug auf die Prognose verstanden.

Die Bewertung der Symptome wurde für jede Therapieform einzeln vorgenommen, da die einzelnen Symptome unter verschiedenen Therapieformen eine unterschiedliche Wertigkeit haben können. So ist es zum Beispiel möglich, daß die Art des Tumors unter einer Chemotherapie einen größeren Einfluß hat als bei einer Operation.

Vorschläge zur Symptombewertung durch *HISTAGLI*: Dem Experten, der die Symptome bewerten soll, werden mittels einer einfachen, nachfolgend beschriebenen Analyse der jeweiligen Daten halbquantitative Vorschläge zur Bewertung jedes einzelnen Symptoms gemacht.

Ihm wird dabei angezeigt, bei wievielen Patienten das jeweilige Symptom auftrat, welche Therapie sie erhielten und wie lange sie nach Diagnosestellung überlebten.

Die einzelnen Symptome werden für den Bewertungsvorschlag folgendendermaßen analysiert:

Es wird zuerst die Kategorie bestimmt, in die für eine Therapieform die meisten Patienten fallen (das sogenannte *Maximum*). Berücksichtigt wird auch die Gesamtsumme der Fälle pro Therapie über alle Kategorien und die Restsumme, also Gesamtsumme minus Maximum.

Der Bewertungsvorschlag beschreibt den mutmaßlichen Einfluß des Symptoms auf die Prognose und kann nur die Werte *gering* (1), *mittel* (2) und *groß* (3) annehmen.

Seine maximale Höhe (also 3) erreicht er nur dann, wenn das Maximum (die absolute Patientenanzahl der vorzuschlagenden Kategorie) größer als die Restsumme (die Summe aller Patienten der anderen Kategorien) - immer bezogen auf eine bestimmte Therapie - ist.

Der geringen Fallzahlen wegen wurde zusätzlich die Bedingung eingebaut, daß mindestens zwei Fälle innerhalb einer Kategorie vorliegen müssen.

Die mittlere Bewertung von *zwei* wird vergeben, falls es weder links noch

Bewertungsvorschläge:

Kategorie-Nummer:	1	2	3	4	5	6	
Therapie							Summe
1. Therapieform	1						1
2. Therapieform		2					2
3. Therapieform			5				5
4. Therapieform	1		1	1		2	5
5. Therapieform	3		1	1			5
6. Therapieform	1		1			2	4

Legende:

1.	Th.:	„nicht signifikant"	weil Summe weniger als 2
2.	Th.:	Kat. 2, Bew. 2	absolutes Maximum, aber Summe nur 2
3.	Th.:	Kat. 3, Bew. 3	absolutes Maximum, keine Restsumme
4.	Th.:	„nicht signifikant"	zwar Maximum, aber Summe der anderen größer (3)
5.	Th.:	Kat. 1, Bew. 3	Maximum echt größer der Restsumme
6.	Th.:	Kat. 6, Bew. 1	wie 5., aber gleich Restsumme

Tabelle 4.2: Beispiele für Bewertungsvorschläge durch *HISTAGLI*

rechts vom bestimmten Maximum eine weitere Häufung von Fällen gibt, die Summe der übrigen Fälle aber gleich oder größer als die des Maximums ist.

Bei weiteren Häufungen in anderen Kategorien, die höchstens drei Kategorien vom Maximum entfernt sein dürfen, bekommt der Vorschlag nur die Bewertung *eins*.

In allen anderen Fällen wird „keine signifikante Aussage" vorgeschlagen (Beispiele siehe Tabelle 4.2).

Endgültige Entscheidung des Experten: Dieser vorläufigen Einstufung kann der Experte dann folgen oder den Computer „überstimmen", das heißt eine abweichende Bewertungsregel eingeben.

Gerade bei geringer Anzahl von Patienten kann es leicht passieren, daß zufällige Häufungen zu Bewertungsvorschlägen durch das Expertensystem führen, die dem Experten sofort als nicht ursächlich verantwortlich für den Einfluß auf die Prognose auffallen. Dadurch wird eine Plausibilitätskontrolle bei kleinen Zahlen erreicht, die einem Computer bei vollautomatischer Interpretation des Wissens nicht beizubringen wäre.

Es besteht auch die Möglichkeit, Symptomkomplexe mit maximal drei Symptomen höher zu bewerten, als die Summe der einzelnen Symptome. Dadurch können Symptomkomplexe, denen der Experte eine besondere Bedeutung zumißt, einen größeren Einfluß auf die abschließende Gesamtprognose bekommen, als die Summe der Einzelsymptome (siehe Seite 44). Mehr als drei Symptome in einem Symptomkomplex zusammenzufassen schien nicht sinnvoll, da darüber kein Expertenwissen verfügbar war. Bei einer vollautomatischen Bewertung der Wissensbasis wäre es theoretisch möglich, alle Symptome zu permutieren und alle Kombinationen zu bewerten. Dabei könnten dann auch Symptomkomplexe mit mehr als drei Symptomen betrachtet werden. Der Rechenaufwand steigt aber schnell in nicht mehr bewältigbare Dimensionen. Durch eine Permutation aller denkbaren Kombinationen der 120 Symptome würden $120! = 6.69 \cdot 10^{198}$ verschiedene Kombinationen entstehen, die bewertet werden müßten. Dies ist mit herkömmlichen Rechnern im Moment nicht zu bewältigen.

Symptombewertung durch den Experten Anhand der eingegebenen Patienten wurden die Symptome von Priv. Doz. Dr. Iglesias-Rozas bewertet. Er wich dabei in der Regel nur unwesentlich von den Vorschlägen des Systems ab. Dabei tendierte er generell dazu, die Symptome mit einer geringeren Sicherheit (siehe Kapitel 4.4.4, Seite 41) zu bewerten, als es das System vorschlug. So bewertete er zum Beispiel das Symptom 12 („Fallneigung nach einer Seite") in der Kategorie 1 (Lebenserwartung < 3 Monate) mit einer Sicherheit von „1" anstelle von „2", dem Vorschlag des Systems (siehe Abbildung 4.1, Seite 44).

Auf eine vollautomatische Regelerzeugung wurde aus folgenden Gründen verzichtet:

- Bei der bisher noch relativ geringen Zahl von Patienten ist nicht gewährleistet, daß nicht auch zufällige Kombinationen durch den Computer überbewertet werden, denen menschliche Experten keinen oder nur unwesentlichen Einfluß auf die zu erwartende Prognose einräumen.
- Eine vollautomatische Bewertung wäre auch deswegen ungünstig, da bei unsachgemäßer Behandlung oder Eingabe von „untypischen" Patienten das System nach einiger Zeit keine zuverlässigen Angaben mehr

```
Symptom Nr. 12  >Fallneigung nach einer Seite<
Ist bereits als Frühsymptom vorhanden bei  5  Patienten.


Kategorie-Nummer         1       2       3       4       5       6

Therapieform             | < 3 M | < 6 M | < 1 J | < 3 J | < 5 J | > 5 J | Summe
-------------------------------------------------------------------------------
Operation            |       |   1   |       |       |       |       |   1
Bestrahlung          |       |       |   1   |       |       |       |   1
Op. + Bestr. + Chemo |       |       |       |   1   |       |       |   1
Symptomatische Th.   |   2   |       |       |       |       |       |   2
-------------------------------------------------------------------------------
Summe                |   2   |   1   |   1   |   1   |       |       |   5



Bewertung: Therapie: Symptomatische Th. wurde in Kategorie 1 mit 1 bewertet.
Vorschlag: Kategorie 1 Bewertung 2
```

Abbildung 4.1: Abweichung des Experten vom Vorschlag des Systems

machen würde[2].

Aus diesen Gründen wurde das System *starr* gehalten und schlägt dem Benutzer erst nach fünf neu eingegeben Patienten eine Aktualisierung und eine Neubewertung der Wissensbasis vor.

Wenn der Experte immer den Vorschlägen des Expertensystems folgt, entspricht dies einer vollautomatischen Bewertung der einzelnen Symptome.

Symptomkombinationen: Es ist möglich, Zweier- und Dreier-Symptomkombinationen gesondert zu bewerten und mit einer höheren Wertigkeit in das Ergebnis eingehen zu lassen, als die Summe der Einzelsymptome. Diese Symptomkombinationen (siehe unten) werden nicht jedesmal bei einer Neubewertung der Symptome geändert. Wenn sich jedoch die Bewertung der einzelnen, an der Symptomkombination beteiligten, Symptome ändert, verändert sich auch der Einfluß des Einzelsymptoms auf die Gesamtprognose mit dem Gewichtungsfaktor der jeweiligen Symptomkombination.

[2]Ein Expertensystem ist nur so gut, wie die Eingaben der Experten

Von Priv. Doz. Dr. Iglesias-Rozas wurden folgende Symptomkombinationen als besonders ungünstig für eine lange Überlebenszeit angegeben:

- Symptomkombinationen mit Gewichtungsfaktor 1,3
  1. Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen
  2. Schwindel und Nystagmus
  3. Gangstörungen, Fallneigung nach einer Seite und Paresen
  4. Gangstörungen, Fallneigung nach hinten und Paresen
  5. Konzentrationsschwierigkeiten, Müdigkeit und Persönlichkeitsveränderungen
  6. Hörverlust und Tinnitus
  7. Tumorlokalisation: Pons und Tumorlokalisation: Kleinhirn
  8. Tumorlokalisation: Medulla oblongata und Tumorlokalisation: Zervikalmark
- Symptome mit Gewichtungsfaktor 1,5
  1. Doppeltsehen und Visusminderung
  2. Koordinationsstörungen, Ataxie und Dysarthrie
  3. Doppelseitiger Babinski und schlaffe Lähmungen aller vier Extremitäten
  4. Hohe Kerndichte und Nekrosen des Tumors
  5. Gefäßreichtum und Gefäßanomalien
  6. Typische *und* atypische Mitosen
  7. Zellpolymorphie und Kernpolymorphie

Kommen diese Symptomkombinationen bei einem Patienten vor, wird die Summe der einzeln bewerteten Symptome zugrundegelegt und mit ihrem Gewichtungsfaktor GF (= 1,3 oder 1,5) multipliziert ($Bew = GF \sum_{i=1}^{n} Symptom_i$). Die Einzelbewertung der Symptome geht dann natürlich nicht noch einmal mit in die Berechnung ein.

4.4.5 Prognoseabschätzung neuer Patienten

Mit Hilfe der unter 4.4.2, Seite 39 und 4.4.4 beschriebenen Bewertung der Blöcke, Symptome und Symptomkombinationen schätzt dann das Expertensystem eine Prognose für die neuen Patienten ab. Dabei werden die verschiedenen Therapieformen wie Operation, Bestrahlung, Chemotherapie oder Symptomatische Therapie sowie alle Kombinationen der invasiven Therapieformen berücksichtigt.

Die Prognoseabschätzung geschieht in verschiedenen Stufen:

1. In der „untersten“ Stufe werden Symptomkombinationen bewertet, die einen höheren Einfluß haben, als die Summe der Einzelsymptome. Falls Symptomkombinationen vorliegen, werden die darin enthaltenen Symptome nicht noch einmal bewertet.

2. Als zweite Stufe der Bewertung folgen die einzelnen Symptome des Patienten.

3. Folgend werden die bewerteten Symptome und Symptomkombinationen ihrer Zugehörigkeit nach in die sechs Blöcke eingeordnet (siehe Kapitel 4.4.2, Seite 39). Daraus wird für jeden Block ein Wert berechnet, der der Summe der in ihm enthaltenen Symptome und Symptomkombinationen entspricht.

4. Anschließend werden die sechs Blöcke entsprechend ihrer Wertigkeit (siehe Kapitel 4.4.2, Seite 39) zu einem „Score” aufaddiert.

5. Dieser „Score” wird mit einem virtuellen Patienten verglichen, der alle Symptome aufweist und im folgenden „Worstcase” genannt wird. Der „Worstcase” wird für jede Therapiemöglichkeit getrennt nach jeder Symptomneubewertung errechnet und abgespeichert.

Aufgrund dieser Klassifizierung wird einem neuen Patienten für jede Therapieform eine Prognosekategorie zugeordnet, die der Einteilung unter 4.4.1, Seite 38 entspricht.

4.4.6 Rückführung in vertraute Terminologie

Um verständliche Ausgaben zu ermöglichen, war es notwendig, alle Aussagen des Systems in umgangssprachliche Ausdrücke oder Graphiken umzuwandeln.

4.4.6.1 Allgemeine Informationen (Text)

Die allgemeine Informationskomponente (Kapitel 5.1.4.1, Seite 57) war von vornherein als Textinformationsdatenbank ausgelegt und bedurfte keiner weiteren Umwandlung.

4.4.6.2 Aktuelle graphische Auswertung

Alle in der Wissensbasis vorhandenen Patientendaten wurden graphisch aufgearbeitet ausgegeben (siehe Kapitel 5.1.4.2, Seite 57).

Es sind dabei verschiedene Verknüpfungen der einzelnen Datenbankkomponenten (siehe Abbildung 5.11, Seite 58) möglich:

1. Alter und Geschlecht
2. Anamnesedauer
3. Quantität der klinischen Symptome
4. Tumorlokalisation und Ausdehnung
5. Histologische Merkmale und Diagnose
6. Therapie
7. Prognose

Zwischen der Art der Therapie und der Anamnesedauer konnte keine sinnvolle Verknüpfung gefunden werden. Ansonsten wurden für jede der Komponenten im Einzelnen sowie zwischen allen Komponenten untereinander insgesamt 27 Graphikmasken erstellt, die den Einfluß der Datenbankkomponenten untereinander darstellen. Hierbei können Unterschiede augenfällig werden, die einer weiteren Abklärung bedürfen. Die Graphiken sind unterschiedlich

aufgebaut. Je nach Komponenten wurden Balken- oder Tortengraphiken verwendet und ein sinnvoller Maßstab anhand der eingegebenen Patientendaten errechnet (siehe Kapitel 5.1.4.2, Seite 57).

4.4.6.3 Prognoseabschätzung

Auch das Ergebnis der Prognoseabschätzung neuer Patienten bedurfte einer Umwandlung in allgemeinverständliche Ausgaben. Die Ausgabe der Prognoseabschätzung erfolgt in vollständigen Sätzen. Auch Nachfragen des Systems, also Vorschläge zu weiteren Untersuchungen, erfolgen in ganzen Sätzen.

4.5 Erklärung des Ergebnisses der Prognoseabschätzung

Das Ergebnis der Prognoseabschätzung wird auf Nachfrage hin detailliert in Hinblick auf das Zustandekommen erklärt. Es werden für jede Therapie und Therapiekombination getrennt die bewerteten Symptome des Patienten ausgegeben und gezeigt, wie die Prognoseabschätzung zustande kam (ausführlicheres dazu siehe Kapitel 5.1.2.1, Seite 53). Dabei werden diejenigen Symptome und Symptomkombinationen zuerst ausgegeben, die einen besonders großen Einfluß auf die Prognose hatten.

4.6 Vorschläge zu weiteren Untersuchungen

Auf Wunsch macht das System weiterhin Vorschläge zu Untersuchungen, die zu einer genaueren Aussage über die Prognose des Patienten führen würden. Dabei werden besonders die fehlenden Untersuchungsergebnisse berücksichtigt, die eine hohe Bewertung besitzen.

Diese Vorschläge werden ebenso wie die Erklärungen entsprechend ihrer Wertigkeit für die Prognoseabschätzung ausgegeben, das heißt: Diejenigen Vorschläge, die den größten Einfluß hätten, werden zuerst angezeigt.

4.7 Erweiterbarkeit und Lernfähigkeit

Damit das Expertensystem ständig auf dem neuesten Stand bleibt, ist es notwendig, es zu aktualisieren. Nach fünf neu eingegebenen Patienten, die unter der Diagnose „Hirnstammgliom“ verstorben sind oder länger als 5 Jahre überlebt haben, schlägt das System eine Neubewertung der Wissensbasis vor. Vor Ablauf von fünf Jahren nach Diagnosestellung oder dem Tod des Kindes ist eine Neubewertung der Symptome in bezug auf die voraussichtliche Lebenserwartung nicht möglich, da die tatsächliche Überlebensdauer des Kindes noch unklar ist.

Kapitel 5

Ergebnisse

5.1 Kurze Beschreibung des Systems

Das Expertensystem *HISTAGLI* ist nach dem logischen Muster in Abbildung 5.1, Seite 50 aufgebaut.

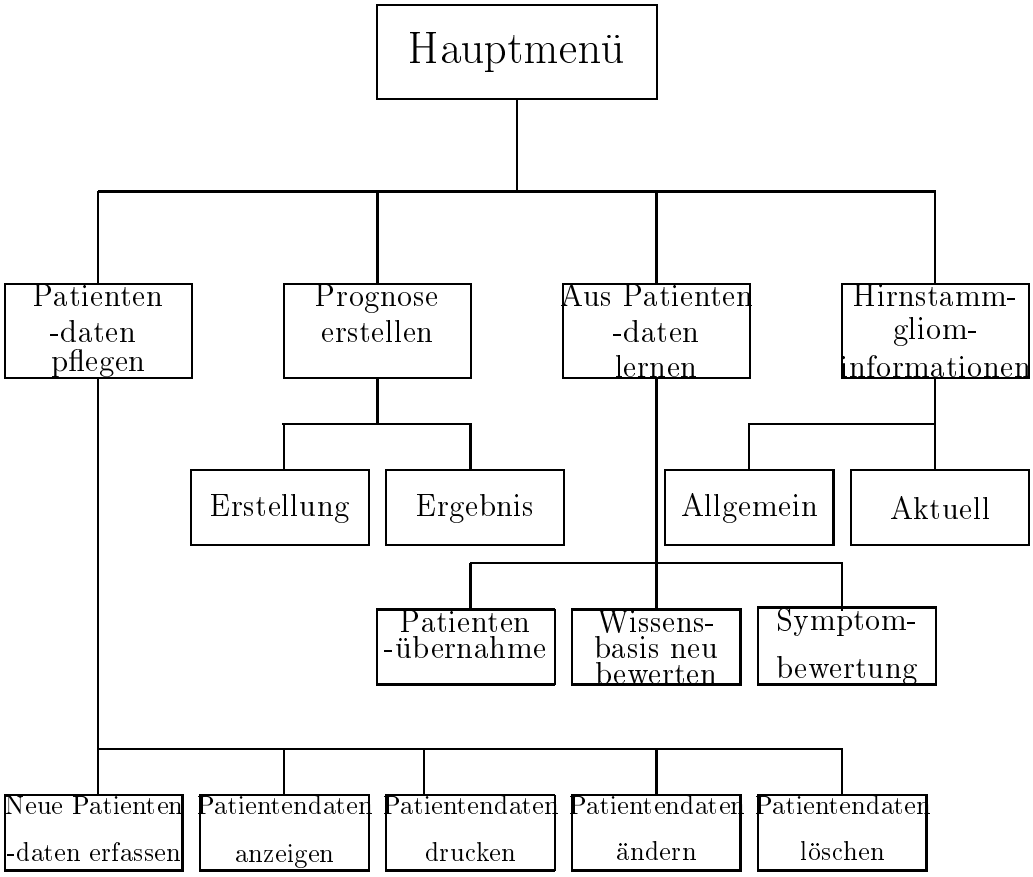

Abbildung 5.1: Logischer Aufbau von *HISTAGLI*

Nach dem Eingangsbildschirm gelangt man in den ersten Auswahlbildschirm (siehe Abbildung 5.2, Seite 51). Von hier aus kann man sich im Menü durch Auswahl der einzelnen Punkte mit den Cursor-Tasten oder durch Eingabe der voranstehenden Nummer herunterarbeiten. Durch Drücken der Escape–Taste gelangt man wieder zurück. Im ersten Auswahlbildschirm kann man zwischen vier verschiedenen Optionen wählen, die im folgenden kurz mit den dazugehörigen Unterpunkten beschrieben werden.

```
Nowak,                    HISTAGLI                    Datum: 31.03.96
Schnabel                                               Zeit: 12:00:00

                  (1) Patientendaten pflegen

                  (2) Prognose erstellen

                  (3) Aus Patientendaten lernen

                  (4) Hirnstammgliom-Informationen


Meldung:
Esc=Ende
```

Abbildung 5.2: Erster Auswahlbildschirm

5.1.1 Patientendaten pflegen

Hier kann man zwischen fünf weiteren Unterpunkten (siehe Abbildung 5.3, Seite 52) auswählen.

5.1.1.1 Neue Patientendaten erfassen

Unter diesem Unterpunkt werden Anamnesedaten eines neu einzugebenden Patienten anhand eines 14-seitigen Fragebogens erfaßt (siehe Anhang A). Aus Datenschutzgründen werden weder die Namen, noch das Geburtsdatum der Patienten erfaßt. Statt dessen wird jedem Patienten eine eindeutige Nummer zugeordnet, unter der man auf die Daten auch später wieder zugreifen kann. Das Alter des Kindes wird in Jahren und Monaten eingegeben.

Schon bei der Eingabe wird eine Plausibilitätskontrolle einzelner Punkte durchgeführt. Es ist nicht möglich, Angaben zu machen, die offensichtlich

```
Nowak,                    HISTAGLI                    Datum: 31.03.96
Schnabel             Patientendaten pflegen            Zeit: 12:00:00

                    (1) Neue Patientendaten erfassen

                    (2) Patientendaten anzeigen

                    (3) Patientendaten drucken

                    (4) Patientendaten ändern

                    (5) Patientendaten löschen

Meldung:
Esc=Ende
```

Abbildung 5.3: Patientendaten pflegen

keinen Sinn ergeben (zum Beispiel Sehstörungen: „n" und Doppeltsehen: „j", siehe auch Kapitel 4.3.2 Seite 37 und Seite 4 des Fragebogens im Anhang A).

5.1.1.2 Patientendaten anzeigen

Hier können alle Daten der bereits eingegebenen Patienten nach Eingabe der Patientennummer angezeigt werden. Verwendet wird hierbei die Form des schon zur Erfassung benutzten Fragebogens.

5.1.1.3 Patientendaten drucken

Die eingegebenen Patientendaten können formatiert ausgedruckt werden. Hierbei wird ebenfalls die Eingabemaske des Erfassungsfragebogens benutzt.

5.1.1.4 Patientendaten ändern

Alle eingegebenen Daten können hier geändert werden. Um zu vermeiden, daß man immer den gesamten Fragebogen durcharbeiten muß, kann man hier einzelne Seiten des Eingabefragebogens ändern (siehe Abbildung 5.4, Seite 53).

```
Patientendaten ändern (Patient Nr. 1)
---------------------

 Alter und Geschlecht                          (Seite 1)
 Neurologische Symptome                        (Seite 2 + 3 + 4)
 Hirnnervenstörungen                           (Seite 5)
 Cerebelläre Symptome                          (Seite 6)
 Erhöhter Hirndruck                            (Seite 6)
 Symptome der Langen Bahnen                    (Seite 7)
 Radiologischer Befund                         (Seite 8)
 Untersuchungsbefunde                          (Seite 9)
 Computertomographie                           (Seite 10)
 Histopathologie (Art des Tumors)              (Seite 10)
 Histologische Kriterien nach P.D. Iglesias    (Seite 11 + 12 + 13)
 Angaben zur Therapie                          (Seite 14)
 ENDE
```

Abbildung 5.4: Seitenauswahl

5.1.1.5 Patientendaten löschen

Einzelne Patienten, die nicht mehr aktuell sind, können gelöscht werden. Eine bereits vergebene Nummer wird dabei nicht noch einmal vergeben, um mit einer bestimmten Nummer immer auf denselben Patienten zugreifen zu können, auch wenn inzwischen Patienten gelöscht wurden.

5.1.2 Prognose erstellen

Hier (siehe Abbildung 5.5, Seite 54) kann entweder eine neue Prognose erstellt, oder die letzte Prognose, die errechnet wurde, angezeigt werden.

5.1.2.1 Erstellung

Für neu eingegebene Patienten, die noch nicht in die Wissensbasis übernommen wurden, kann hier eine Prognoseabschätzung vorgenommen werden. Für jede Therapieform und jede Kombination der Therapieformen wird die Prognoseabschätzung einzeln ausgegeben. Die Therapieform, mit der die beste Prognose zu erwarten ist, wird ganz oben angezeigt (siehe Abbildung 5.6, Seite 54).

```
Nowak,                    HISTAGLI                    Datum: 31.03.96
Schnabel               Prognose erstellen              Zeit: 12:00:00

                    (1) Erstellung

                    (2) Ergebnis


Meldung: Aktuelle Patientennummer: 1
Esc=Ende
```

Abbildung 5.5: Prognose erstellen

```
Nowak,                    HISTAGLI                    Datum: 31.03.96
Schnabel               Prognose erstellen              Zeit: 12:00:00
```

Therapie	Prognose	Sicherheit
Operation	über 5 Jahre	sicher
Op. + Best. + Chemo	zwischen 3 und 5 Jahren	nicht sehr sicher
Bestrahlung	zwischen 3 und 5 Jahren	nicht sehr sicher
Symptomatische Therapie	zwischen 3 und 5 Jahren	sicher
Chemotherapie	zwischen 3 und 5 Jahren	nicht sehr sicher
Bestrahlung + Chemo	unter 3 Monaten	nicht sehr sicher

```
Meldung:
Esc=Ende Aktuelle Patientennummer: 2        F1=Erklärung F2=Vorschläge
```

Abbildung 5.6: Ergebnis der Prognoseerstellung

```
Nowak,                    HISTAGLI                    Datum: 31.03.96
Schnabel                Lernkomponente                 Zeit: 12:00:00

                    (1) Patientenübernahme

                    (2) Symptombewertung



Meldung:
Esc=Ende
```

Abbildung 5.7: Aus Patientendaten lernen

Man kann sich die Ergebnisse der Berechnung erklären lassen. Es werden dabei nacheinander alle Symptome und Symptomkombinationen angezeigt, die das System zu der Prognose veranlaßt haben. Diejenigen Symptome, die am schwerwiegendsten sind, werden zuerst angezeigt.

Unter dem Punkt „Vorschläge" kann man sich vom System Vorschläge machen lassen, welche noch nicht vorliegenden Untersuchungsergebnisse die Prognoseabschätzung für eine bestimmte Therapie erhärten könnten und zu einer größeren Sicherheit führen würden. Auch hier werden die Untersuchungen, die den größten Einfluß haben, als erste angezeigt.

5.1.2.2 Ergebnis

Um Wartezeiten bei häufigem Zugriff auf einen Patienten zu vermeiden, wird die zuletzt errechnete Prognoseabschätzung gespeichert und kann direkt angezeigt werden, ohne daß sie neu ausgerechnet werden muß. Damit ließen sich Vorschläge des Systems zu weiteren Untersuchungen während der Behandlung eines Kindes schnell erneut abfragen.

5.1.3 Aus Patientendaten lernen

Unter diesem Punkt (Abblidung 5.7, Seite 55) verbirgt sich ein Teil der Wissensakquisition des Systems.

```
Nowak,                    HISTAGLI                    Datum: 31.03.96
Schnabel          Hirnstammgliom-Informationen          Zeit: 12:00:00

                  (1) Allgemeine Informationen (Text)

                  (2) Aktuelle Auswertung (Graphik)



Meldung:
Esc=Ende
```

Abbildung 5.8: Informationen über Hirnstammgliome

5.1.3.1 Patientenübernahme

Neu eingegebene Patienten, deren Behandlung abgeschlossen wurde, können vom System übernommen werden. Ihre Daten gehen dann sofort in die aktuelle graphische Auswertung ein (ausführlicher siehe Kapitel 5.1.4.2, Seite 57). Desweiteren werden sie bei der nächsten Symptomneubewertung mit einbezogen und fließen damit in die Berechnungen der Prognosen nach Neuaufbau der Wissensbasis ein.

5.1.3.2 Symptombewertung

Die einzelnen Symptome sollten nach einiger Zeit neu bewertet werden, um einen aktuellen Stand des Systems zu gewährleisten. Das System schlägt nach jeweils fünf neu übernommenen Patienten eine Neubewertung der Symptome vor. Die Neubewertung kann aber auch zu jedem beliebigen anderen Zeitpunkt erfolgen. So lassen sich sehr einfach neue Forschungsergebnisse in die Symptombewertung umsetzen.

5.1.4 Hirnstammgliom-Informationen

Dieser Punkt (Abbildung 5.8, Seite 56) unterteilt sich in zwei Unterpunkte.

```
                    INZIDENZ

 1,4% aller intracraniellen Tumoren
 9,4% aller intracraniellen Tumoren von Kindern
28,7% der Tumoren der hinteren Schädelgrube von Kindern

Kinder     : w = m
Erwachsene : m > w
Insgesamt  : m > w,

Kinder > Erwachsene

(43, 95, 101)

43. Hoffmann, H.J., L. Becker, M.A.Craven: A clinically and
   pathologically distinct group of benign brain stem gliomas.
   Neurosurg. 7 (1980) 243-248
```

Abbildung 5.9: Inzidenz, Textinformationskomponente

5.1.4.1 Allgemeine Informationen (Text)

Die Textinformationskomponente besitzt einen hypertextartigen Aufbau. Das heißt, daß am Anfang nur wenige Informationen angeboten werden und man sich durch Anwahl der invers dargestellten Schlüsselwörter näher über das Thema informieren kann. Durch Anwahl der angegebenen Literaturhinweise lassen sich schnell die entsprechenden ausführlichen Hinweise oder Bilder auf den Bildschirm holen (siehe Abbildung 5.8, Seite 56 und Abbildung 5.9, Seite 56).

5.1.4.2 Aktuelle graphische Auswertung

Die aktuelle graphische Auswertung der eingegebenen Patientendaten dient der Verknüpfung der einzelnen Datenbankkomponenten (Abbildung 5.11, Seite 58).

Abgesehen von der Kombination *Therapie* und *Anamnesedauer* sind für alle Kombinationen zwischen den einzelnen Komponenten Graphiken verfügbar, die den Zusammenhang verdeutlichen. Wenn man beispielsweise die Kombination P–P eingibt, werden die allgemeinen Überlebenszeiten der Patienten ausgegeben (siehe Abbildung 5.12, Seite 59). Gibt man die

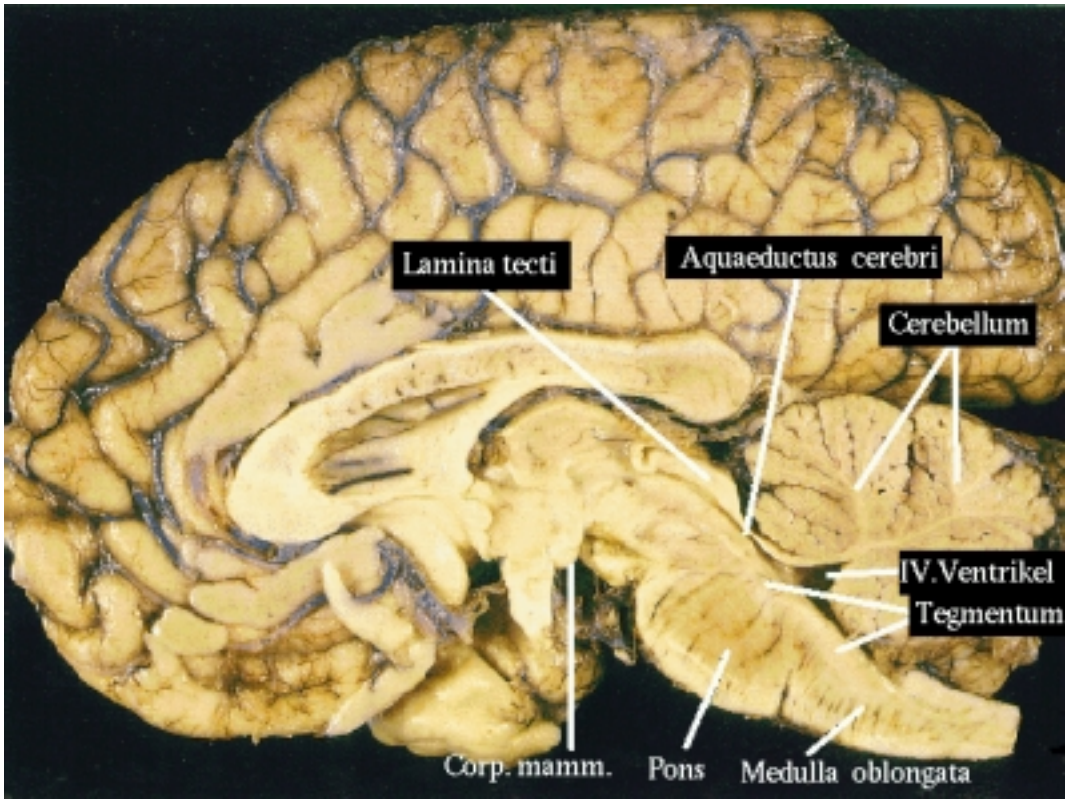

Abbildung 5.10: Mediosagittalschnitt des Großhirns

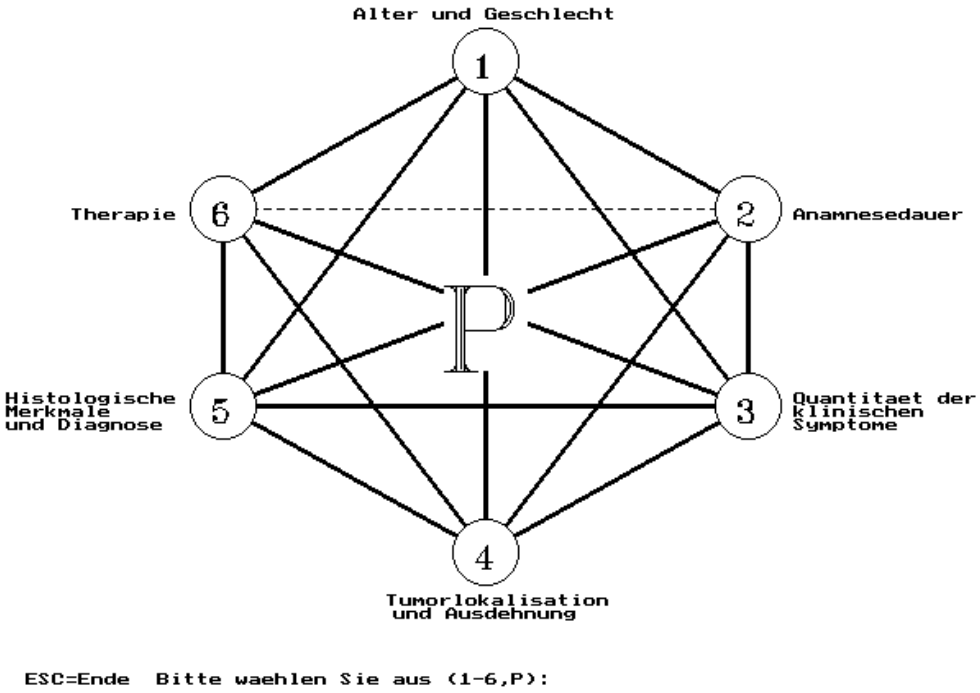

Abbildung 5.11: Aktuelle graphische Auswertung

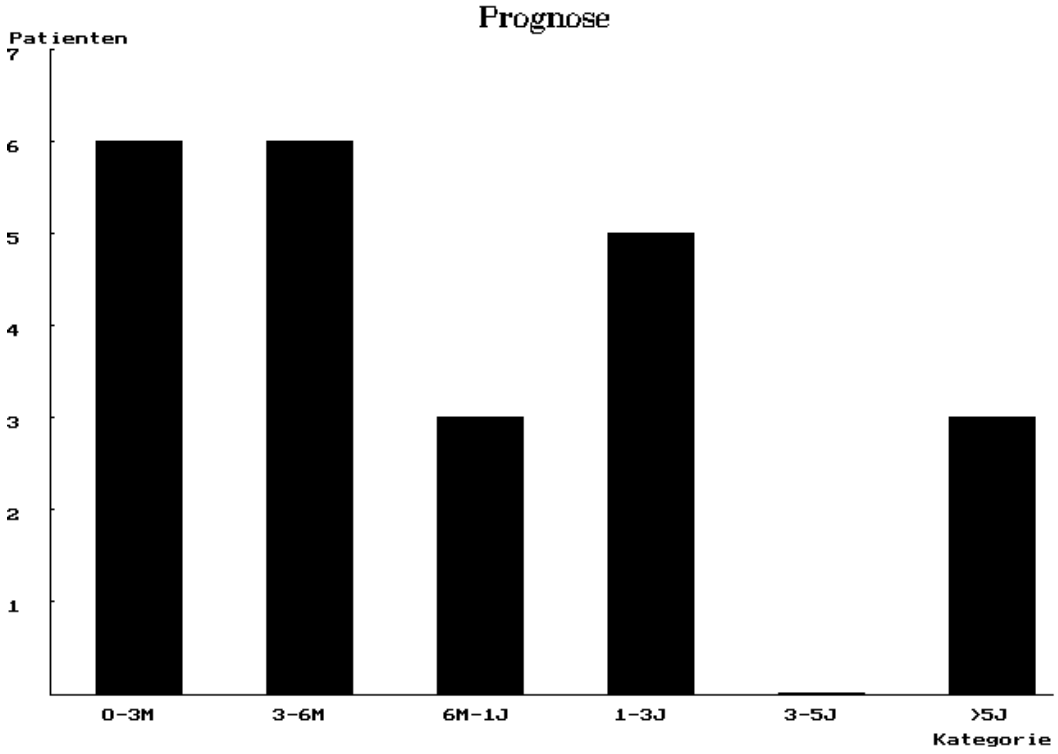

Abbildung 5.12: Prognose der eingegebenen Patienten

Kombination 1–1 ein, bekommt man einen Überblick über die Alters- und Geschlechtsverteilung aller Patienten (siehe Abbildung 5.13, Seite 60).

Gibt man die Kombination 5–5 ein, erscheint eine Tortengraphik, die einen Überblick über die verschiedenen Tumortypen der Patienten gibt (Abbildung 5.14, Seite 60).

Mit der Kombination P–5 kann man sich nun die Prognose unter Berücksichtigung des Tumortyps anzeigen lassen (Abbildung 5.15, Seite 61).

Für die anderen Kombinationen sind ähnliche Grahpiken verfügbar, die den Benutzer in die Lage versetzen können, unterschiedliche Einflußfaktoren zu identifizieren und weiter zu untersuchen.

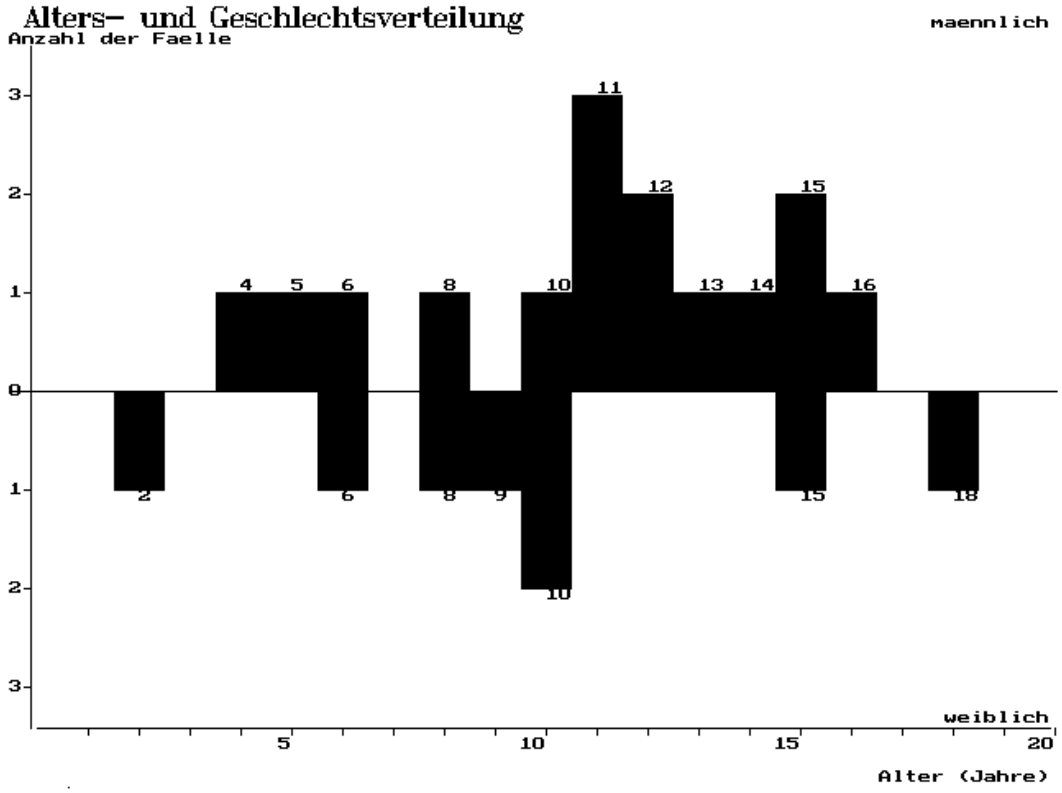

Abbildung 5.13: Alters- und Geschlechtsverteilung

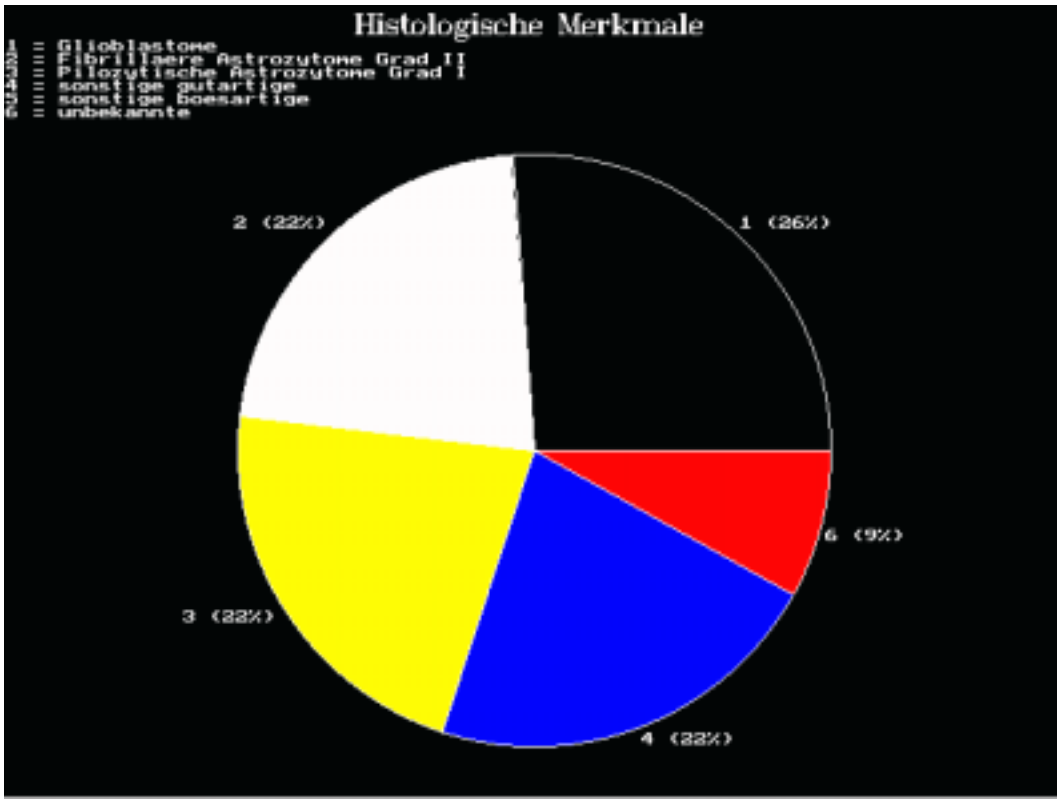

Abbildung 5.14: Histologische Klassifizierung

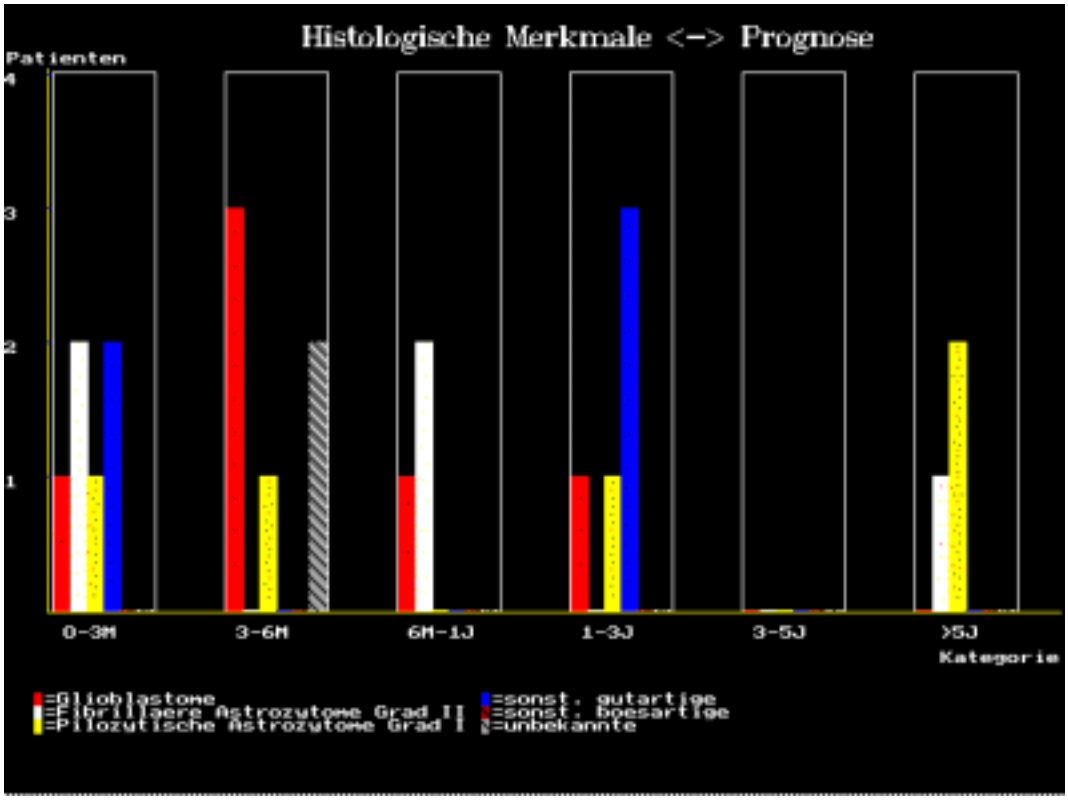

Abbildung 5.15: Prognose in bezug auf die Histologie

5.2 Ergebnisse des Systems

Die Ergebnisse des Systems sind schwer zu beurteilen, da ein „Goldstandard" fehlt. Theoretisch müßte man eine große Anzahl von Kindern mit Hirnstammgliomen prospektiv verfolgen und dann vergleichen, ob die von *HISTAGLI* eingeschätzte Prognose zutrifft. Hierfür ist das Krankheitsbild zu selten, beziehungsweise das System noch zu jung. Deswegen wurden die Patienten, die der Wissensbasis zugrundeliegen, zur Beurteilung herangezogen und der damit verbundene Bias in kauf genommen. Da die Wissensbasis nicht vollautomatisch erzeugt, sondern von einem Experten beurteilt wurde, ist der Bias nicht ganz so schwerwiegend zu beurteilen.

Exemplarisch wurde die Übereinstimmung der errechneten Prognose mit der tatsächlichen Überlebensdauer der eingegebenen Patienten überprüft.

HISTAGLI liefert für jeden Patienten eine Prognoseabschätzung für jede der nachfolgend aufgeführten bewerteten Therapien beziehungsweise Kombinationen von Therapieformen:

1. Operation
2. Bestrahlung
3. Chemotherapie
4. Operation und Bestrahlung
5. Operation und Chemotherapie
6. Bestrahlung und Chemotherapie
7. Operation, Bestrahlung und Chemotherapie
8. Symptomatische Therapie

Da die Bewertung der einzelnen, jeweils einer Therapieform zugehörigen Symptome auf Basis der eingegebenen Patientendaten erfolgte, kann das System keine Aussagen über Therapien machen, die die Patienten der Wissensbasis nicht erhalten haben. Konkret gab es keine Patienten, die die Kombinationen der Therapieformen *Operation und Bestrahlung* oder *Operation und Chemotherapie* erhalten hatten. Daher wurden diese auch nicht bewertet.

Das hat zur Folge, daß *HISTAGLI* zur Zeit noch keine Aussagen über Patienten machen, die diese Kombinationen der Therapieformen erhielten oder erhalten sollen.

Die Variablen „Symptome" und „Therapieform" können nicht als unabhängig voneinander betrachtet werden, da in der Praxis bestimmte Symptome zu bestimmten Therapieformen führen.

Symptome, die bei einem Patienten zu einer Entscheidung für eine operative Therapie führten, wurden nur in diesem Kontext bewertet. Das heißt, *HISTAGLI* wird bei diesem Patienten eine realistische Prognoseabschätzung für die Therapieform „Operation" ausgeben. Bei demselben Patienten ist es jedoch möglich, daß *HISTAGLI* eine wesentlich bessere Prognose eine andere Therapieform betreffend ausgibt, da die Symptome für diese Therapie nicht bewertet wurden und somit nicht negativ in die Berechnung eingehen.

Das Wissen über die Prognoserelevanz einzelner Symptome, die zu einer bestimmten Therapie geführt haben, kann mit dieser Art und Weise der retrospektiven Wissensakquisition nicht auf andere Therapieformen angewandt werden.

Dieses Wissen ist generell nur schwer zu erlangen, da es unethisch wäre, einem Kind mit bestimmten Symptomen eine vermutlich gute Therapie zu verwehren, nur um prospektiv zu überprüfen, wie lange es ohne diese Therapie oder mit einer anderen Therapie überleben würde.

Die Anwendbarkeit auf neue Patienten ist dadurch eingeschränkt. Um das System sinnvoll nutzen zu können, muß man die Therapie, die das Kind erhalten wird, im Prinzip schon kennen und darf *HISTAGLI* nicht dazu benutzen, als Entscheidungshilfe bei der Therapieplanung zu fungieren. Allenfalls, wenn aufgrund der Erfahrung der Kliniker mehrere Therapieformen als gleichwertig zu betrachten sind, kann *HISTAGLI* eine Hilfestellung sein.

5.3 Kalibrierung des Systems

Um das System zu kalibrieren, muß man nach der Symptombewertung durch einen Experten auch die Gewichtung der einzelnen Blöcke (siehe Kapitel 4.4.2, Seite 39) und die Grenzen zum „Worstcase" (näheres in Kapi-

tel 5.3.2, Seite 67) festlegen.

5.3.1 Blockbewertung

Der Einfluß der einzelnen Symptom–Blöcke auf die Gesamtprognose wird prozentual angegeben.

Eine „ideale" Blockbewertung würde zum Ergebnis haben, daß nach Erstellung der Wissensbasis der prozentuale Anteil am „Worstcase" mit der tatsächlichen Überlebensdauer nach der Diagnosestellung umgekehrt proportional korreliert. Das heißt: Ein Patient, der nach Diagnosestellung nur noch kurz gelebt hat, sollte einen höheren prozentualen Anteil am „Worstcase" haben, als ein Patient, der noch sehr lange gelebt hat. Diese Abhängigkeit muß nicht linear sein, da sich durch das gezielte Setzen von entsprechenden Grenzen zum „Worstcase" eine beliebige Abhängigkeit nachvollziehen läßt.

Unter dieser Vorgabe ließe sich die Blockbewertung theoretisch automatisieren. Dadurch, daß sechs verschiedene Blöcke vorhanden sind, ist allerdings der Rechenaufwand so hoch, daß die Kapazitäten vorhandener Rechner bei weitem überstiegen würden:
Bei sechs Blöcken und einer angenommenen Genauigkeit von 5% (was immer noch sehr grob eingeteilt ist) würden sich $\binom{14}{6} = 360360$ verschiedene Möglichkeiten der Gewichtung der einzelnen Blöcke ergeben. Bei jeder Möglichkeit müßte die Wissensbasis neu erstellt werden, das heißt, für jede Therapieform ein neuer „Worstcase" ausgerechnet und für alle Patienten eine Prognose abgeschätzt werden. Diese müßte dann in bezug zur tatsächlichen Überlebensdauer gesetzt werden. Bei der jetzigen Geschwindigkeit üblicher Computersysteme würde dies mehrere Monate für die vorhandenen 23 Patienten dauern und sich mit jedem weiteren Patienten entsprechend verlängern.

Da es zum Einfluß der einzelnen Blöcke auf die Gesamtprognose keine Zahlen gibt, wurden anfangs die von den Experten geschätzten Einflußgrößen der einzelnen Blöcke (Tabelle 5.1, Seite 65, Bewertung 1) genutzt, um zu einer Prognoseabschätzung zu gelangen.

Dies führte zu einer mäßigen Abhängigkeit des Anteils am „Worstcase" von der tatsächlichen Überlebenszeit. In Abbildung 5.16, Seite 65 wurde die tatsächliche Überlebensdauer gegen den von *HISTAGLI* ausgegebenen Anteil am „Worstcase" exemplarisch für die „symptomatische Therapie" aufgetra-

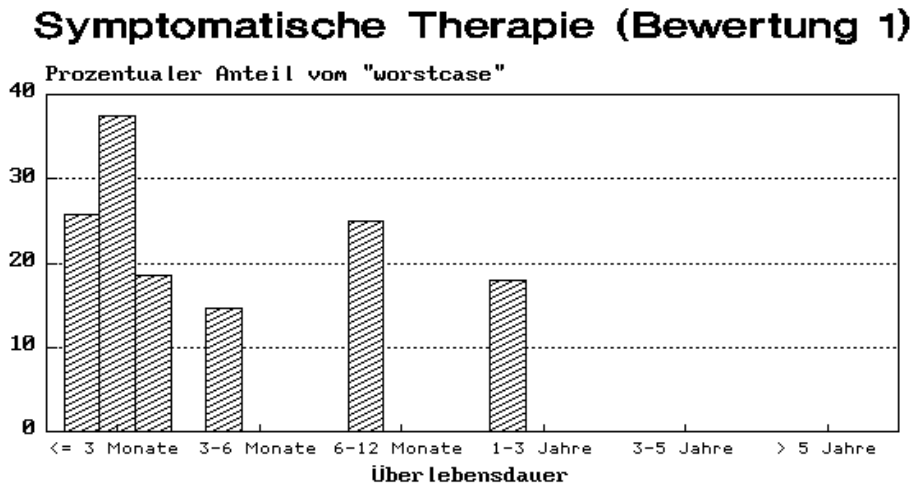

Abbildung 5.16: Anteil vom „Worstcase" gegen tatsächliche Überlebensdauer

Blocknummer	1	2	3	4	5	6
1. Bewertung	50%	30%	10%	5%	3%	2%
2. Bewertung	35%	25%	15%	10%	8%	7%
3. Bewertung	25%	25%	25%	10%	8%	7%

Tabelle 5.1: Prozentualer Einfluß der Blöcke

gen.

Die schlechte Abhängigkeit ist vermutlich auf die relativ hohe Gewichtung des Histologieblocks mit 50% durch die befragten Experten zurückzuführen. Aufgrund der in Kapitel 2.1.1, Seite 18 zitierten Literatur, die einen geringeren Einfluß der Histologie auf die Prognose vermuten läßt, wurde die Bewertung der Histologie (Block 1) zugunsten der Blöcke 2, 4, 5 und 6 gesenkt (siehe Tabelle 5.1, Seite 65, Bewertung 2). Dies führte zu einer besseren Abhängigkeit des Anteils vom „Worstcase" (siehe Abbildung 5.17, Seite 66).

Die besten Ergebnisse konnten jedoch mit einer nochmaligen Senkung der Histologiebewertung zugunsten der allgemeinen Symptomatik (Block 3) erreicht werden (siehe Tabelle 5.1, Seite 65, Bewertung 3 und Abbildung 5.18, Seite 66).

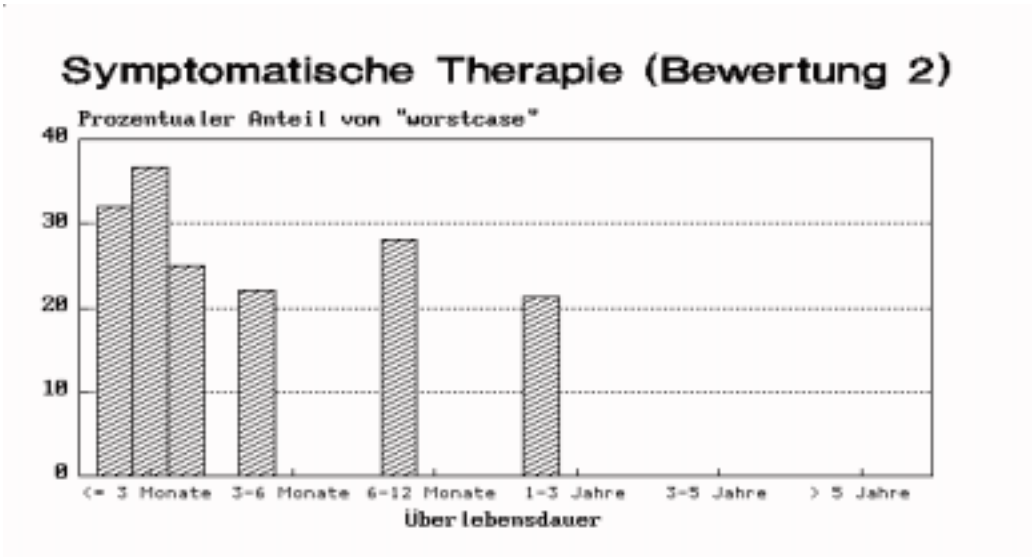

Abbildung 5.17: Anteil vom „Worstcase" gegen tatsächliche Überlebensdauer

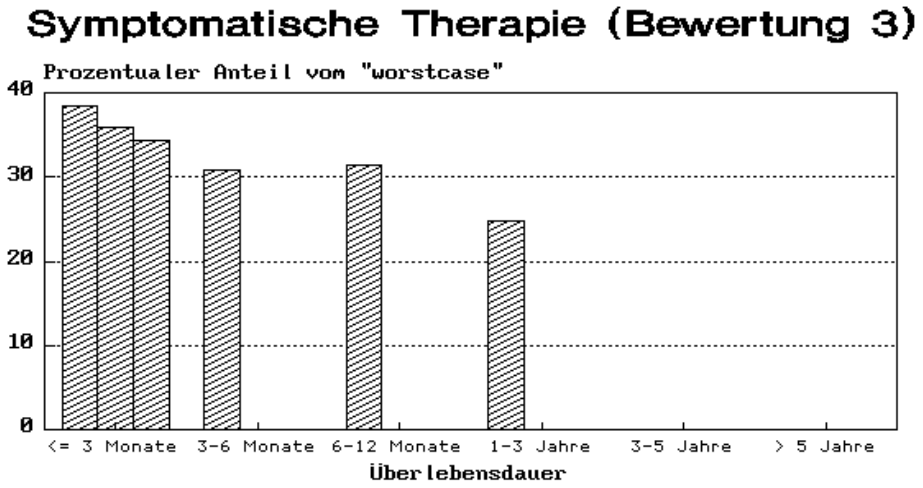

Abbildung 5.18: Anteil vom „Worstcase" gegen tatsächliche Überlebensdauer

Therapie	< 3M	3-6 M	6M - 1J	1-3J	3-5J	> 5 J
Operation	60	55	50	45	40	0
Bestrahlung	70	40	20	10	5	0
Chemotherapie	70	40	20	10	5	0
Che. + Bestr.	40	35	30	25	20	0
Che., Bestr. + Op.	70	40	20	10	5	0
Symptomatische Therapie	35	30	25	20	15	0

Tabelle 5.2: Prozentuale Einteilung des „Worstcase"

5.3.2 Einteilung des „Worstcase"

Die Grenzen in bezug auf den „Worstcase" wurden nach Optimierung der Blockbewertung festgelegt (siehe Tabelle 5.2, Seite 67). Die Zahlen geben an, wie groß der prozentuale Anteil am „Worstcase" mindestens sein muß, um in die entsprechende Klasse zu kommen.

Es wurden 5%–Abstufungen als minimale Einheit gewählt. Dies wurde nicht durch das System vorgegeben, sondern aus pragmatischen Gründen gemacht. Bei den Therapieformen „Operation" und „symptomatische Therapie" sowie „Chemotherapie und Bestrahlung" ließen sich mit einer „linearen"[1] Einteilung die besten Ergebnisse erzielen.

Bei den Therapieformen „Bestrahlung", „Chemotherapie" und „Chemotherapie, Bestrahlung und Operation" wurde eine pseudologarhythmische[2] Einteilung gewählt. Bei der Chemotherapie und der Bestrahlung ist gerade initial ein guter Erfolg die Regel. Längere Überlebenszeiten der Kinder sind aber bei diesen Therapieformen die Ausnahme, da sie meist palliativ eingesetzt werden und die Tumormasse zwar vermindern, nicht aber den Tumor vollständig entfernen können.

Die Quote der richtig eingeschätzten Patienten in bezug auf ihre tatsächliche Lebenserwartung betrug nach Festlegung der Grenzen zum „Worstcase" (siehe Tabelle 5.2, Seite 67) damit 78,26%.

Die Steigerung der Trefferquote des Systems von 39,12% auf 78,26% durch die Änderung der Blockbewertung ließ sich unter Beibehaltung der Einteilung

[1] Die Einteilung ist natürlich in bezug auf die tatsächliche Überlebenszeit nicht linear, da die Klassen selbst keine lineare Einteilung der Überlebenszeit bilden

[2] Die Einteilung ist auch hier eher eine „doppeltlogarhythmische"

Therapie	Pat.-Nr.	Klasse	1. Bewertung	2. Bewertung	3. Bewertung
Operation	1	2	1 (63,94%)	1 (61,11%)	***2*** (58,10%)
	8	6	***6*** (39,66%)	***6*** (38,51%)	***6*** (36,66%)
	10	1	***1*** (70,74%)	***1*** (68,44%)	***1*** (65,37%)
	17	4	1 (87,34%)	1 (83,24%)	1 (79,77%)
	20	1	2 (57,74%)	2 (55,84%)	3 (52,45%)
	34	6	***6*** (17,09%)	***6*** (24,62%)	***6*** (32,28%)
	37	6	***6*** (12,66%)	***6*** (17,07%)	***6*** (21,58%)
Bestrahlung	4	3	4 (14,36%)	4 (18,27%)	***3*** (20,92%)
	21	2	***2*** (69,81%)	***2*** (68,52%)	***2*** (69,16%)
	38	3	4 (17,66%)	4 (18,88%)	***3*** (20,49%)
Chemotherapie	33	2	***2*** (50,00%)	***2*** (50,00%)	***2*** (50,00%)
	35	1	***3*** (33,70%)	***3*** (35,00%)	***3*** (35,58%)
Che. + Bestr.	18	4	5 (23,26%)	***4*** (27,50%)	***4*** (27,50%)
	28	4	5 (23,26%)	***4*** (27,50%)	***4*** (27,50%)
Che., Bestr. + Op.	31	4	5 (6,94%)	***4*** (10,66%)	***4*** (13,43%)
	32	2	***2*** (54,51%)	***2*** (55,16%)	***2*** (55,15%)
	36	2	***2*** (63,33%)	***2*** (63,31%)	***2*** (62,76%)
Sympt. Therapie	2	4	5 (17,91%)	***4*** (21,24%)	***4*** (24,85%)
	3	3	4 (24,99%)	***3*** (28,19%)	2 (31,41%)
	6	1	***1*** (37,37%)	***1*** (36,69%)	***1*** (35,92%)
	11	2	6 (14,62%)	4 (22,08%)	***2*** (30,78%)
	12	1	5 (18,57%)	3 (25,05%)	2 (34,30%)
	19	1	3 (25,82%)	2 (32,04%)	***1*** (38,49%)
Trefferquote			9/23 (39,13%)	14/23 (60,87%)	18/23 (78,26%)

Tabelle 5.3: Auswirkungen durch die Änderungen der Blockbewertung
Legende:
Klasse= Überlebensklasse (1 = <3M – ... – 6 = >5Jahre)
Die Zahlen in Klammern beziffern den prozentualen Anteil am „Worstcase".
Die fettgedruckten Zahlen stimmen mit der tatsächlichen Überlebensklasse überein.
Trefferquote: Anzahl/Grundgesamtheit (Prozent) der richtig eingeschätzten Patienten.

des „Worstcase" erreichen.

Betrachtet man zusätzlich die Abweichung der berechneten Überlebensklasse von der tatsächlichen Überlebensdauer um nur eine Klasse, wird die Verbesserung der Trefferquote noch deutlicher und erhöht sich damit auf 86,96% .

Zur Übersicht wurde eine Auflistung aller 23 momentan betrachteten Patienten, geordnet nach den verschiedenen Therapieformen und mit Angabe des prozentualen Anteils am „Worstcase" in Tabelle 5.3, Seite 68 erstellt.

Kapitel 6

Diskussion

Ein Qualitätsmerkmal eines Expertensystems ist die Genauigkeit, mit der es in der Lage ist, Verläufe von Ereignissen vorauszusagen um damit eine Entscheidungshilfe für den Benutzer zu sein. Anzustreben ist dabei eine Vorhersage, die möglichst dem tatsächlichen Verlauf entspricht. Dies kann man in einem Quotienten $\frac{Anzahl\ der\ korrekt\ eingeschätzten\ Fälle}{Anzahl\ aller\ Fälle}$ als „Trefferquote“ ausdrücken. Die Anzahl der korrekt eingeschätzten Fälle kann dabei zum Beispiel die in Übereinstimmung mit unabhängigen Experten gestellte Diagnose sein. Weitere Beispiele sind die Vorhersage, ob ein Patient überlebt oder nicht oder die Prognose, wie der Verlauf eines Laborwertes eines Patienten unter anderen Beatmungseinstellungen an einer Beatmungsmaschiene sein wird.

Die Grenzen, was dabei als *korrekt* beziehungsweise als *nicht korrekt* betrachtet wird, sind dabei letztendlich Definitionssache. Bei *ja–nein* Verläufen (zum Beispiel *Patient entwickelte ein Rezidiv* versus *Patient entwickelte kein Rezidiv*) ist die Grenze mitunter sehr klar definiert. Bei Verlaufsprognosen, die quantitative Angaben enthalten (zum Beispiel *Laborwertverläufe* oder *Überlebensdauer nach einer Therapie*), müssen zur Ermittlung der Trefferquote definierte Toleranzgrenzen festgelegt werden.

Die Trefferquoten der unter Kapitel 1.3 (Seite 11) angeführten Expertensysteme liegen zwischen 60% ([101]) und 72,7% ([133]), wobei die Toleranzgrenzen unterschiedlich eng gesteckt waren.

Bei dem System von Spitzer et al. [132] wurde auf eine Toleranzgrenze ganz verzichtet und der Erfolg des Systems allein in der signifikant unterschiedlichen Beurteilung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten

nach einer akuten Subarachnoidalblutung im Vergleich zum tatsächlichen Verlauf gemessen. Dies geschah unter Inkaufnahme von Ausreißern in beiden Richtungen.

Bei dem System von Tarassenko et al. [133] sind die Kriterien für eine korrekte Prognose sehr klar: Ein Rezidiv des operierten Brusttumors innerhalb von 3 Jahren nach der Operation. Das System hat dabei entweder recht oder irrt sich und erreicht damit eine höhere Trefferquote als die Vergleichsgruppe der Experten.

Von *HISTAGLI* wird mit 78,26% (bzw. 86,96% bei einer maximalen Abweichung um eine Kategorie) im Vergleich zu den genannten Systemen eine sehr gute Trefferquote bei einer engen Toleranzgrenze mit sechs Überlebenskategorien (siehe Kapitel 4.4.1 Seite 38) erreicht. Dieses gute Ergebnis entstand durch die flexible Grundstruktur, die manuelle Gewichtung der einzelnen Blöcke und durch das sinnvolle Setzen der Grenzen zum „Worstcase".

Dies darf allerdings nicht darüber hinwegtäuschen, daß diese Quote nur für die bereits eingegebenen Patienten gültig ist, obwohl anzunehmen ist, daß sich das System auch bei neu einzugebenden Patienten nicht um Größenordnungen irren wird. Diese Vermutung begründet sich darauf, daß es sich um ein regelbasiertes System handelt, welches nicht mit dem Vergleich zu alten Patienten arbeitet, sondern aus den generierten Regeln eine neue Einschätzung vornimmt. Wie *HISTAGLI* neu eingegebene Patienten bewertet, konnte aufgrund der geringen Datenbasis, bedingt durch die Seltenheit der Erkrankung, noch nicht ausreichend überprüft werden.

Bei drei der fünf Patienten, die nicht richtig eingeschätzt wurden, lag *HISTAGLI* nur um eine Kategorie daneben. Es gab somit nur zwei echte „Ausreißer":

Ein Kind beispielsweise, das operiert wurde, erreichte 79,77% Prozent des „Worstcase" und wurde von *HISTAGLI* mit einer voraussichtlichen Prognose von weniger als drei Monaten eingeschätzt. Das Kind hatte aber eine tatsächliche Überlebenszeit von fast 3 Jahren (35 Monaten). Die Symptome des Kindes waren bei Diagnosestellung gravierend: Es hatte eine Ataxie, einen Hydrocephalus und der Tumor hatte einen Durchmesser von mehr als zwei Zentimetern, war in der Pons und dem Kleinhirn lokalisiert und wuchs in den IV. Ventrikel ein. Die Histologie war jedoch gutartig. Der Tumor konnte bei der Operation weitestgehend entfernt werden, so daß das Kind noch fast 3

Jahre lebte. *HISTAGLI* schätzte die Prognose aufgrund der schwerwiegenden Symptome als sehr schlecht ein, da das System bisher keinerlei Informationen über die Art und Weise der Operation besitzt und über die Prognoserelevanz verschiedener Operationstechniken auch kaum Expertenwissen verfügbar ist. Diesem Kind wäre sicherlich auch von einem menschlichen Experten keine sehr günstige Prognose gestellt worden.

Wenn weitere Daten von Patienten, die operiert wurden, in die Datenbank eingespeist würden, wäre es sicher möglich, Qualitätskriterien für eine gelungene Operation zu erarbeiten und zusätzlich in das System zu implementieren. Dies müßte in enger Zusammenarbeit mit einem Neurochirurgen erfolgen, war jedoch aufgrund der geringen Fallzahl bis jetzt noch nicht möglich.

Weitere Verbesserungen ließen sich durch die Schaffung eines individuellen „Worstcase" erlangen. Zur Zeit benutzt *HISTAGLI* einen „Worstcase" pro Therapie, mit dem die Patienten dann anhand der eingegebenen Symptome verglichen werden. Sind über einen Patienten aber nur wenig Informationen (= sichere Beurteilung von Symptomen) vorhanden, werden diese nicht eingegebenen Symptome so behandelt, als wären sie *nicht* vorhanden. Dies kann zu einer Fehlbeurteilung des Patienten führen, von dem dann angenommen wird, er habe nur wenig Symptome bei Diagnosestellung, dabei wurde er nur nicht ausreichend untersucht oder die Symptome wurden nur unzureichend dokumentiert. Das System würde folglich eine zu gute Prognose errechnen. Durch einen individuellen „Worstcase", der nur von den Symptomen ausgeht, die mit „j" oder „n" beantwortet wurden und nur diese in die Berechnung einbezieht, könnten hier mit großer Sicherheit bessere Ergebnisse erzielt werden.

Mehr Patienten in der Datenbank würden sicherlich ebenfalls bessere Aussagen über die Abhängigkeiten innerhalb des Systems zulassen. Gerade bei den Therapieformen, die selten vertreten waren (Bestrahlung, kombinierte Chemotherapie und Bestrahlung), konnten nur schlechte Aussagen über die Einflußfaktoren der einzelnen Blöcke gemacht werden. Die Einteilung in bezug auf den „Worstcase" erfolgte hier anhand von Parallelen zu anderen Therapieformen.

Die Blöcke in Abhängigkeit von der Therapie zu bewerten, wäre eine weitere Möglichkeit, die Ergebnisse zu verbessern. Leider reichen die zur Zeit

zur Verfügung stehenden Daten hierzu noch lange nicht aus.

Die Informationskomponente ist sehr informativ und gestattet dem Benutzer einen schnellen Überblick anhand verschiedener Verknüpfungen über den Bestand der Datenbank. Es kann ein einfacher Überblick über die Alters- und Geschlechtsstruktur, die Aufteilung der Histologie, die verschiedenen Therapieformen und alle Einzelsymptome gewonnen werden.

Eine statistische Prüfung auf signifikante Unterschiede der eingegebenen Daten bei verschiedenen Verknüpfungen könnte bei zunehmenden Patientenzahlen hilfreich sein. Dies setzt allerdings eine große Disziplin bei der Datenerfassung voraus, die bei dem jetzigen retrospektiv erhobenen Datengut nicht gewährleistet ist. Die dadurch gewonnenen Zahlen wären im streng statistischen Sinne auch nicht sauber, da man für einen Signifikanztest die Kriterien wie „Anzahl der Patienten", „erwarteter Unterschied", das „Signifikanzniveau" und die „Power" vorher definieren sollte und nicht erst im Verlauf einer Studie. Sinnvoll wäre hier eine halbautomatische Prüfung die vor (!) Eingabe der Patientendaten festgelegt werden müßte.

HISTAGLI kann hier nur Hinweise liefern, wo augenfällige Unterschiede bestehen und den Benutzer dadurch veranlassen, dies näher zu prüfen. Durch das verwendete dBase-Dateiformat ist es einfach, die Daten in gängige Statistikprogramme wie SAS oder SPSS (Statisic Package for the Social Science) zu exportieren und weiterzuverarbeiten.

Bei der Prognoseerstellung von Patienten mit Hirnstammgliomen steht der behandelnde Arzt vor einer schwierigen Aufgabe, bei der er aufgrund des seltenen Auftretens auf das Studium von Literatur angewiesen ist. Eine Hilfestellung an dieser Stelle kann der Einsatz von geeigneten Expertensystemen sein, da diese im Gegensatz zu menschlichen Experten jederzeit verfügbar sind.

Das System *HISTAGLI* befindet sich weiter in Erprobung. Es müssen noch mehr Patientendaten eingegeben werden, um genauere Aufschlüsse über den Einfluß der einzelnen Symptomblöcke und Einzelsymptome zu gewinnen. Die Aussichten sind erfolgversprechend, da das System jetzt schon sehr gute Aufschlüsse über die zugrundeliegenden Zusammenhänge zuläßt. Die Art und Weise der Wissensakquisition und der Gewichtung der einzelnen Komponenten der Wissensbasis ist sehr mächtig und läßt dem Benutzer großen Spielraum zur Anpassung an neue Gegebenheiten. Es ist weiterhin geplant,

das System im World-Wide-Web, einem Teil des Internets, dem weltweiten Verbund aller vernetzten Computer, einer breiten Öffentlichkeit zugänglich zu machen.

HISTAGLI kann bei der Wahl der Therapie nur eingeschränkt Hilfestellung geben, da die Bewertung der Symptome retrospektiv anhand von Kindern erfolgte, die eine bestimmte Therapie erhielten und damit eine bestimmte Zeit überlebten. Es existiert kein Wissen darüber, wie lange die Kinder unter einer anderen Therapieform überlebt hätten. Demzufolge kann *HISTAGLI* auch nur eingeschränkt Hilfestellung bei der Wahl der Therapie bei neu eingegebenen Kindern geben. Wenn jedoch die Entscheidung für eine Therapie gefallen ist, kann *HISTAGLI* eine recht gute Prognoseabschätzung für das Kind unter der jeweiligen Therapie errechnen. Hilfe zur Therapiefindung kann *HISTAGLI* nur dann geben, wenn zwei verschiedene Therapieformen von den behandelnden Therapeuten als gleichwertig eingestuft werden.

Insgesamt wird die Medizin in näherer Zukunft durch den Einsatz von Expertensystemen stark beeinflußt werden. Der Einsatz von wissensbasierten Expertensystemen wird sich nicht nur auf intelligente Datenbanken beschränken, sondern wird den behandelnden Arzt auch bei der Diagnosestellung und dem Therapiekonzept beratend unterstützen. Durch die zunehmende Verfügbarkeit von Online–Diensten wird auch in der Medizin die Nutzung von intelligenten Datenbanken und Expertensystemen zunehmen, auch wenn zur Zeit die Domäne der Computeranwendungen in der Medizin die Aus- und Weiterbildung ist.

Daß Expertensysteme selbständig Therapiekonzepte und Behandlungsschemata entwickeln, ist noch nicht sinnvoll, da demgegenüber die juristische Verantwortung des behandelnden Arztes steht und das Wissen über die einzelnen Schritte der Therapie noch nicht ausreichend formalisierbar ist. Bei Entscheidungen, die Patienten betreffen, kann man sich anhand eines Expertensystems informieren, aber man kann sich nur schwer darauf berufen, wenn es zu einem juristischen Konflikt kommt.

Die Wissensakquisition stellt nach wie vor das größte Problem bei der Entwicklung von Expertensystemen dar. Das medizinische Denken ist nur schwer formalisierbar und Mediziner sind meist im Umgang mit Computern eher unerfahren. Der Wissenserwerb des Computers ist am effektivsten, wenn er durch den Experten selbst erfolgt. Da es aber nur wenige medizinische Ex-

perten gibt, die in der Lage sind, selber Expertensysteme zu entwerfen und zu verwirklichen, wird man auch in Zukunft auf die Arbeit von Wissensingenieuren angewiesen sein mit allen dazugehörigen Kommunikationsproblemen. Alternativ sind Systeme mit vollautomatischem Wissenserwerb denkbar, die aber direkt abhängig von der Qualität der Eingabe der Symptome sind. Denkbar wären auch Expertensystemshells, die eine benutzerfreundliche Gestaltung eines Expertensystems durch den jeweiligen Experten selbst zulassen und keine allzugroßen theoretischen Anforderungen an ihn stellen.

Ein Expertensystem kann auch im Idealfall immer nur das Wissen repräsentieren, welches ihm eingegeben wurde. Die Art und Weise der Wissensakquisition determiniert die Ausgabe. Es ist schon aus diesem Grunde ratsam, es immer vorsichtig zu benutzen.

Kapitel 7

Zusammenfassung

Computer gewinnen in der Medizin immer mehr, insbesondere zu Datenbankanfragen (zum Beispiel ,,Medline"), an Bedeutung. Immer häufiger gibt es mittlerweile auch medizinische Expertensystem, die sich mit der Interpretation der eingegebenen Daten befassen. Bislang wurden Expertensysteme fast ausschließlich für Gebiete entwickelt, zu denen viel Expertenwissen besteht. Dies macht die Entwicklung einfacher, da die Regeln besser bewertet werden können. Es birgt jedoch die Gefahr, daß die Aussagen des Systems aus dem Allgemeinwissen der meisten Ärzte beantwortbar sind und für diese deswegen unattraktiv erscheint.

Mit dem vorgestellten Expertensystem *HISTAGLI* wurde ein Expertensystem entwickelt, welches eine Art der Regelbewertung anwendet, die in dieser Form neu ist. Als Krankheitsbild wurden Hirnstammgliome im Kindesalter gewählt. Hirnstammgliome sind ein relativ seltenes Krankheitsbild, was den Vorteil hat, daß die mutmaßliche Akzeptanz dadurch erhöht wird. Das Krankheitsbild diente nur exemplarisch der Veranschaulichung, in welcher der Art und Weise dieses Expertensystem funktioniert.

Rein regelbasierte Expertensysteme sind unflexibel und können nicht auf aktuelle Entwicklungen eingehen. Bei Expertensystemen, die vollautomatisch die Regeln aus eingegebenen Patienten generieren, besteht die Gefahr fehlerhafter Eingaben, die dann die Datenbasis zerstören können. Aus diesen Gründen entschied ich mich für eine halbautomatische Regelerzeugung durch das Expertensystem.

Mein Anteil bei diesem Projekt war zum einen die Arbeit eines Wissens-

ingenieurs, der das Expertenwissen in für Informatiker verständliche Begriffe überträgt, den Rahmen für das Expertensystem festlegt und das System auf die Anwendbarkeit überprüft und evaluiert. Zum anderen habe ich die gesamte inhaltliche Gestaltung des Systems, die Art der Regelerzeugung, die Vorschläge, die das System den Experten macht und die Gewichtung der einzelnen Komponenten festgelegt, und komplette Ausgabeschnittstelle der Informations- und Prognosekomponente des Systems wurde nach meinen Vorgaben verwirklicht.

HISTAGLI besteht aus einer Informationskomponente, einer Datenbank und einer Prognoseerstellungskomponente.

Die Informationskomponente bietet dem Benutzter einen inhaltlichen Überblick über das Krankheitsbild. Dieses Angebot umfaßt ein hierarchisch, hypertextartig aufgebautes System mit kurzen Texten, Schemazeichnungen, Bildern und Literaturhinweisen, die einen Einblick in die Problematik geben.

In der Datenbank sind sämtliche Patienteneingaben sowohl als Text, als auch in Form von Torten- und Balkengraphiken für den Benutzer einsehbar. Hier besteht die Möglichkeit eigene Patienten einzugeben und die Wissensbasis neu zu bewerten und zu aktualisieren.

In der Prognoseerstellungskomponente wird eine Prognose in sechs verschiedenen Kategorien unter Berücksichtigung verschiedener Therapieschemata für einen eingegebenen Patienten erstellt und der Weg zur Prognoseerstellung erläutert.

Aufgrund von 134 eingegebenen anamnestischen und histopathologischen Patientendaten und -befunden ist *HISTAGLI* in der Lage eine Prognose für den eingegebenen Patienten abzuschätzen. Es wurden die Daten von 23 Kinder, die an einem Hirnstammgliom erkrankt waren und zwischen 1970 und 1992 im Virchow-Klinikum diagnostiziert wurden, eingegeben. Die Wissensbasis wurde anhand dieser Daten von PD Dr. Iglesias bewertet. Das System machte zur Bewertung Vorschläge, die aber von PD Dr. Iglesias nicht zwingend in allen Fällen befolgt wurden.

Dieselben 23 Patienten wurden anschließend *HISTAGLI* zur Prognoseabschätzung eingegeben. Nach entsprechender Kalibrierung fand sich dabei eine hohe Korrelation von 78,26% (bzw. 86,96% bei einer Kategorie Toleranz) Übereinstimmung mit den tatsächlichen Prognosen der Patienten. Dieses Er-

gebnis ist nur mit Einschränkungen auf neue Patienten übertragbar, da die Fallzahl zu gering für statistische Aussagen ist. Bei entsprechender Pflege des Systems ist mit wachsenden Fallzahlen mit einer immer höher werdenden Genauigkeit zu rechnen. Das vorgestellte Expertensystem eignet sich auch zur Prognoseerforschung anderer seltener Krankheitsbilder, an die es angepaßt werden kann.

Kapitel 8

Literaturverzeichnis

Literatur, Hirnstammtumoren

[1] A.L. Albright, A.N. Guthkelch, R.J. Packer, R.A. Price, and L.B. Rourke. Prognostic factors in pediatric brain-stem gliomas. *J. Neurosurg.*, 65:751–755, 1986.

[2] A.L. Albright, R.J. Packer, R. Zimmermann, L.B. Rorke, J. Boyett, and G.D. Hammond. Magnetic resonance scans should replace biopsies for the diagnosis of diffuse brain stem gliomas: A report from the children's cancer group. *Neurosurgery*, 33:1026–1030, 1993.

[3] A.L. Albright, R.A. Price, and A.N. Guthkelch. Brain stem gliomas of children. a clinicopathological study. *Cancer*, 52(12):2313–2319, 1983.

[4] B.J. Alpers and J.C. Yaskin. Gliomas of the pons: Clinical and pathological characteristics. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 41:435–459, 1939.

[5] M.S. Atac and G. Blaauw. Radiotherapy in brain stem gliomas. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 81(4):281–290, 1979.

[6] P. Baghai, J.K. Vries, P.C. Bechtel, H.J. Hoffman, and D.H. Reigel. Retromastoid approach for biopsy of brain stem tumours. *Neurosurgery*, 10(5):574–579, 1982.

[7] J.B. Jr. Ball. Enlarged brain stem. *Semin. Roentgenol.*, 19(1):3–4, 1982.

[8] M. Bamberg, H.E. V. Budach, Clar, and G. Schmitt. Therapie der hirnstammtumoren – palliatives konzept mit kurativer perspektive? *Strahlentherapie*, 160(10):577–586, 1984.

[9] H.J. Barnett and H.H. Hyland. Tumours involving the brain stem. *Quart. J. Med.*, 21:265–284, 1952.

[10] P. Bassoe. Glioma of the bulb and pons. *Archives of Neurology and Psychatry*, 14:396–408, 1925.

[11] O.J. Beck. Die anwendung des nd-yag-lasers bei der behandlung von tumoren im bereich des kraniozervikalen Übergangs. *Fortschr. Med.*, 102(3):41–44, 1984.

[12] M.S. Berger, M.S. Edwards, D. LaMasters, R.L Davis, and C.B. Wilson. Pediatric brain stem tumours: Radiographic, pathological, and clinical correlations. *Neurosurgery*, 12(3):298–302, 1983.

[13] L.T. Bilaniuk, R.A. Zimmermann, P. Littman, E. Gallo, L.B. Rorke, and L. Schut. Computed tomography of brain stem gliomas in children. *Radiology*, 134:89–95, 1980.

[14] P.F. Bray, S. Carter, and J.M. Taveras. Brainstem tumours in children. *Neurology (Minneap.)*, 8:1–7, 1958.

[15] R.C. Buckley. Pontine gliomas: A pathologic study and classification of 25 cases. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 9:779–819, 1930.

[16] P.C. Burger and R.T. Vollmer. Histologic factors of prognostic significance in the glioblastoma multiforme. *Cancer*, 46:1175–1186, 1980.

[17] H. Cairns. Mental disorders with tumours of the pons. *Folia Psychiat. Neerl.*, 53:193–203, 1950.

[18] M. Cherington, K.M. Sadler, and D.W. Ryan. Facial myokymia. *Surg. Neurol.*, 11(6):478–480, 1979.

[19] R. Derek, T. Jenkin, C. Boesel, I. Ertel, A. Evans, R. Hittle, J. Ortega, R. Sposto, W. Wara, C. Wilson, J. Anderson, S. Leikin, and G.D. Hammond. Brain-stem tumors in childhood: A prospective randomized trial of orradiation with and without adjuvant ccnu, vcr, and prednisone. a report of the childrens cancer study group. *J. Neurosurg.*, 66:227–233, 1987.

[20] A.R. Dick and H.H. White. Unusual features of brain stem tumors. *Postgrad. Med.*, 46:121–125, 1969.

[21] G. Dierssen, J. Figolls, F. Trigueros, and A. Vazquez. A pontine astrocytoma with radiological evidence of very extensive and dense calcification. case report. *Neurochirurgia*, 27(6):190–192, 1984.

[22] P.K. Duffner, D.M. Klein, and M.E. Cohen. Calcification in brain stem gliomas. *Neurology*, 28:832–834, 1978.

[23] M. Eder and P. Gedigk. *Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie*. Springer Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1986.

[24] W. Entzian. Removal of intraponto-mesencephalic spongioblastoma. *Neurosurg. Rev.*, 6(2):67–70, 1983.

[25] V.A. Fasano, G.F. Lombard, and R.M. Ponzio. Preliminary experiences with the use of three lasers (co2, nd: Yag, argon) in some posterior fossa tumours in childhood. *Childs Brain*, 1983.

[26] M. Feinsod, M. Bentin, S. andMoscovitch, and U. Wald. Brainstem tumour presenting with unilateral astereognosis. *Ann. Neurol.*, 1980.

[27] J. Ferner, H. und Staubesand, editor. *Sobotta, Johannes: Atlas der Anatomie des Menschen Bd. I.* Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1982.

[28] H. Frick and D. Leonard, H. und Starck, editors. *Spezielle Anatomie Bd. III.* Thieme Stuttgart, 1980.

[29] W.A. Friedman, J.K. Vries, and R.G. Quisling. Ganglioglioma of the medulla oblongata. *Surg. Neurol.*, 1979.

[30] D.S. Fulton, V.A. Levin, W.M. Wara, M.S. Edwards, , and C.B. Wilson. Chemotherapy of pediatric brain stem tumours. *J. Neurosurg.*, 1981.

[31] C.A. Garcia, P.A. McGarry, and M. Collaca. Ganglioglioma of the brain stem. case report. *J. Neurosurg.*, 1984.

[32] G. Golden, N.R. Ghatak, and A. Hirano. Malignant glioma of the brain stem. a clinicopathological analysis of 13 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1972.

[33] J.S. Greenberger, J.R. Cassady, and M.B. Levene. Radiation therapy of thalamic, midbrain and brain stem gliomas. *Radiology*, 1977.

[34] J.S. Han, C.T. Bonstelle, B. Kaufman, J.E. Benson, R.J. Alfidi, M. Clampitt, C. Van Dyke, and R.G. Huss. Magnetic resonance imaging in the evaluation of the brainstem. *Radiology*, 1984.

[35] M. Hara and K. Takeuchi. A temporal study of survival of patients with pontine gliomas. *J. Neurol.*, 1977.

[36] C.C. Hare and A. Wolf. Intramedullary tumours of the brain stem. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1934.

[37] F. Henschen. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, chapter Tumoren des ZNS und seiner Hüllen, III G Tumoren der Brücke. Springer Verlag Berlin, 1955.

[38] H.J. Hoffmann, L. Becker, and M.A. Craven. A clinically and pathologically distinct group of benign brain stem gliomas. *Neurosurg*, 1980.

[39] R.: Hooper. Intracranial tumours in childhood. *Childs Brain*, 1975.

[40] R. Jooma, M.J. Torrens, J. Bradshaw, , and B. Brownell. Subependymomas of the fourth ventricle. *J. Neurosurgery*, 1985.

[41] E. Kazner, S. Wende, T. Grumme, W. Lanksch, and O. Stochdorph. Subependymomas of the fourth ventricle. *Neurosurgery*, 1985.

[42] P. Krauseneck. *Verh. Dtsch. Krebs Ges. 5*, chapter Möglichkeiten und Grenzen der Chemotherapie maligner hirneigener Tumoren. Gustav Fischer Verlag Stuttgart-New York, 1984.

[43] A. Kunicki. Some remarks on the mode of spread of primary benign brain-stem tumours based on description of three cases. *Zentralbl. Neurochir.*, 1983.

[44] J. Langman. *Medizinische Embryologie.* Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 1985.

[45] K.R.L. Lassiter and et al. Surgical treatment of brain stem gliomas. *J. Neurosurg.*, 1971.

[46] L.P. Lassmann and V.E. Arjona. Pontine gliomas of childhood. *Lancet*, 1967.

[47] F. Lee. Radiation of infratentorial and supratentorial brain-stem tumours. *J. Neurosurg.*, 1975.

[48] V.A. Levin, M.S. Edwards, W.M. Wara, J. Allen, J. Ortega, and P. Vestnys. 5-fluorouracil and 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1- nitrosourea (ccnu) followed by hydroxyurea, misonidazole, and irradiation for brain stem gliomas: A pilot study of the brain tumour research center and the childrens cancer group. *Neurosurgery*, 1984.

[49] P. Littman, P. Jarret, L.T. Bilaniuk, L.B. Rorke, R.A. Zimmermann, D.A. Bruce, S.C. Carabell, , and L. Schut. Pediatric brain stem gliomas. *Cancer*, 1980.

[50] R.V. Mantravadi, R. Phatak, S. Bellur, E.J. Liebner, and R. Haas. Brain stem gliomas: An autopsy study of 25 cases. *Cancer*, 1982.

[51] G.W. Marsa, J.C. Probert, J.L. Rubinstein, and M.A. Bagshaw. Radiation therapy in the treatment of childhood astrocytic gliomas. *Cancer*, 1973.

[52] M.E. Mawad, A.J. Silver, S.K. Hilal, and S.R. Ganti. Computed tomography of the brain stem with intrathecal metrizamide. part ii: Lesions in and around the brain stem. *AJR*, 1983.

[53] J. H. Menkes and K. Till. *Textbook of Child Neurology*, chapter Tumors of the nervous System. Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1990.

[54] W. Müller. Über das vorkommen von glioblastomen im kaudalen hirnstamm. *Acta Neurochir.*, 1973.

[55] M.G. Netsky and R.R.I. Strobos. Neoplasms within the midbrain. *Arch. Neurol. Psychiatry*, 1952.

[56] Y. Onoyama, E. M. Abe, Yabumoto, T. Sakomato, T. Nishidai, and S. Suyama. Radiation therapy in the treatment of glioblastoma. *Amer. J. Roentgenol.*, 1976.

[57] R.J. Packer, J. Allen, S. Nielsen, C. Petito, M. Deck, and B. Jereb. Clinical manifestations of meningeal gliomatosis. *Ann. Neurol.*, 1983.

[58] R.J. Packer, J.M. Boyett, R.A. Zimmermann, L.B. Rorke, A.M. Kaplan, A.L. Albright, M.T. Selch, J.L. Finley, G.D. Hammond, and

W.M. Wara. Hyperfraktionated radiation therapie (73 gy) for children with brain stem gliomas. a childrens cancer group phase i/ii trial. *Cancer*, 1993.

[59] H.S. Panitch and B.O. Berg. Brain stem tumours of childhood and adolescence. *Am. J. Dis. Child.*, 1970.

[60] C. Pilcher. Spongioblastoma of the pons. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1934.

[61] I.F. Pollack. Brain tumors in children. *New England Journal of Medicine*, 1994.

[62] D.H. Reigel, T.B. Scarff, and J.E. Woodford. Biopsy of pediatric brain stem tumours. *Childs Brain*, 1979.

[63] W.O. Renier and F.J.M. Gabreels. Evaluation of diagnosis and non-surgical therapy in 24 children with a pontine tumour. *Neuropädiatrie*, 1980.

[64] L.J. Rubinstein. *Tumours of the central nervous system.* Washington, D.C. 2nd series, 1972.

[65] D.S. Russell and L.J. Rubinstein. *Pathology of Tumours of the Nervous System. Fourth edition.* Edward Arnold London, 1977.

[66] M.C. Ryoo, G.A. King, C.T. Chung, W.S. Yu, and R.H. Sagerman. Irradiation of primary brain-stem tumours. *Radiology*, 1979.

[67] N.B.S. Sarkari and E.R. Bickerstaff. Relapses and remissions in brain stem tumours. *Br. Med. J.*, 1969.

[68] R. Schönmayr and A.L. Agnoli. Brain stem tumours-diagnosis and surgical treatment. *Neurosurg. Rev.*, 1983.

[69] W.R. Shapiro. Chemotherapy of primary malignant brain tumours in children. *Cancer*, 1975.

[70] G.E. Sheline. Radiation therapy of tumours of the central nervous system in childhood. *Cancer*, 1975.

[71] K.H. Shin, G. Fisher, and J.H. Webster. Brain stem tumours in children (a review of 26 cases 1960 - 1976). *J. Can. Assoc. Radiol.*, 1979.

[72] J.R. Steele and J.C. Hoffman. Brainstem evaluation with ct cisternography. *Am. J. Neuroradiol.*, 1980.

[73] P. Strange and L. Wohlert. Primary brain stem tumours. *Acta Neurochir.*, 1982.

[74] A.R. Stroink, H.J. Hoffmann, E.B. Hendrick, and R.P. Humphreys. Diagnosis and management of pediatric brain-stem gliomas. *J. Neurosurg.*, 1986.

[75] Y. Tokuriki, H. Handa, J. Yamashita, T. Okumura, and J.T. Paine. Brainstem glioma: An analysis of 85 cases. *Acta Neurochirurgica*, 1986.

[76] T. Tomita, D.G. McLone, and T.P. Naidich. Brain stem gliomas in childhood. rational approach and treatment. *J. Neurooncol.*, 1984.

[77] B.T. Troost, J. Martinez, L.A. Abel, and R.C. Heros. Upbeat nystagmus and internuclear ophthalmoplegia with brainstem glioma. *Arch. Neurol.*, 1980.

[78] R. Villani, S.M. Gini, and G. Tomei. Follow-up study of brain stem tumours in children. *Childs Brain*, 1975.

[79] J.P. Vinken and G.W. Bruyn. *Handbook of Clinical Neurol. Vol 17*, chapter Tumours of the pons and medulla oblongata Chap. 19. North-Holland Publishing Company Amsterdam, 1974.

[80] I. Wagner. *Einfluß verschiederer Faktoren auf die Prognose von Hirnstammgliomen und deren gegenseitige Beeinflussung.* PhD thesis, FU-Berlin, 1985.

[81] A. Waldeyer, A. und Mayet. *Anatomie des Menschen Bd. I+II.* Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1980.

[82] L.A. Weisberg. Computed tomography in the diagnosis of brain stem gliomas. *Comput. Tomogr.*, 1979.

[83] T.R. Whyte, M.Y Colby, and D.D. Layton. Radiation therapy of brain stem tumours. *Radiology*, 1969.

[84] C.R. Zaret, M.M. Behrens, and H.M. Eggers. Congenital ocular motor apraxia and brainstem tumour. *Arch. Ophthalmol.*, 1980.

[85] R.A. Zimmermann and L.T. Bilaniuk. Resistive nmr of brain stem gliomas. *Neuroradiology*, 1985.

[86] K.J. Zülch. Historical development of the classification of brain tumours and the new proposal of the who. *Neurosurg. Rev.*, 1981.

[87] K.J. Zülch. *Brain Tumours. Their Biology and Pathology.* Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1986.

[88] U.-M. Zurmöhle. *Prognose von Kindern mit Kleinhirntumoren.* PhD thesis, Bayerische Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg, 1993.

Literatur, Expertensysteme

[89] J.B. Adams. Probabilistic reasoning and certainty factors. *Mathematical Biosciences*, 1976.

[90] J.S. Aikins, J.C. Kunz, E.H. Shortliffe, and R.J. Fallat. Puff: An expert system for interpretation of pulmonary function data. *Computers in Biomedical Research*, 1983.

[91] P.L. Alvey, C.D. Myers, and M.F. Graves. High performance for expert systems: I. escaping from the demonstrator class. *Med. Inform.*, 1987.

[92] E. Ardizzone, F. Bonadonna, S. Gaglio, R. Marceno, C. Nicolini, C. Ruggiero, and F. Sorbello. Artificial intelligence techniques for cancer treatment planning. *Med. Inform.*, 1988.

[93] P.H. Bartels. The diagnostic pattern in histopathology. *Am. J. Clin. Path.*, 1989.

[94] P.H. Bartels and H. Hiessl. Expert systems in histopathology, ii. knowledge representation and rulebased systems. *Analyt. Quant. Cytol. Histol.*, 1989.

[95] P.H. Bartels and J.E. Weber. Expert systems in histopathology, i. introduction and overview. *Analyt. Quant. Cytol. Histol.*, 1989.

[96] M. Bibbo, P.H. Bartels, H.E. Dytch, J.H. Puls, and G.L. Wied. Rapid cytophotometry and its application to diagnostic patology. *Cervical Neoplasia Appl. Pathol.*, 1987.

[97] M.S. Blois. Expert systems: More than a book, less than a human. *Clin. Comp.*, 1987.

[98] G.H. du Bouley, D. Teather, B.A. Morton, K.M. Wills, P.R. Innocent, and D. Plummer. Brains – a computer adviser system to aid in ct scan interpretation and cerebral disease diagnosis. *Neuroradiology*, 1987.

[99] R. Busse. *Medizinische Informatik im Medizinstudium; Umfragen unter Studierenden und Hochschullehrern, internationale Vergleiche und Vorschläge für ein zukünftiges Curriculum.* PhD thesis, Philippsuniversität Marburg, 1991.

[100] P.D. Clayton, R.S. Evans, T. Pryor, R.M. Gardner, P.J. Haug, O.B. Wigertz, and H.R. Warner. Bringing help to the clinical laboratory – use of an expert system to provide automatic interpretation of laboratory data. *Ann. Clin. Biochem.*, 1987.

[101] R. Davis, B.G. Buchanan, and E.H. Shortliffe. Production rules as a representation for a knowledge-based consultation program. *Artificial Intelligence*, 1977.

[102] T. Deutsch, M.A. Boroujerdi, E.R. Carson, F.E. Harvey, P.H. Sonksen, G. Tamás, and C.D. Williams. The prinzples and prototyping of a knowledge-based diabetes managment system. *Comp. Meth. and Prog. in Biomed.*, 1989.

[103] C. Devriès, P. Degoulet, X. Jeunemaitre, D. Sauquet, V. Morice, G. Chatellier, F. Aime, and J. Ménard. Integrating managment and expertise in a computerised system for hypertensive patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1987.

[104] A.Y. Finlay and P. Hammond. Expert systems in dermatology: the computer potential. the example of facial tumour diagnosis. *Dermatologica*, 1986.

[105] P. François, C. Robert, B. Cremilleux, C. Bucharles, and J. Demongeot. Variables processing in expert system building: Application to the etiological diagnosis of infantile meningitis. *Med. Inform.*, 1990.

[106] M. Förster, T. Waschulzik, K. Kirchner, W. Moser, V. Böhm, W. Brauer, R. Engelbrecht, T. Koschinsky, G. Entenmann, and DIADOQ. Förderschwerpunkt wissensbasen in der medizin (medwis): Erstellung einer wissensbasis für die diagnose des sekundärversagens mittels neuronaler netze unter verwendung einer strukturierten entwicklungsmethode für feedforwardnetze (senn). *Inf., Biometr. und Epidemiolog. in Med. und Biol.*, 1995.

[107] I. Guggenmoos-Holzmann. Klinische entscheidungsfindung und expertensysteme. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.*, 1985.

[108] M. Hanus. *Problemlösen mit Prolog.* Stuttgart, 1987.

[109] R. Haux. Knowledge-based decision support for diagnosis and therapie: On the multiple usability of patient data. *Meth. Inform. Med.*, 1989.

[110] P.S. Heckerling, A.S. Elstein, C.G. Terzian, and M.S. Kushner. The effect of incomplete knowledge on the diagnosis of an computer consultant system. *Med. Inform.*, 1991.

[111] B. Heller, J. Meyer-Fujara, and I. Schlegelmilch, S. und Wachsmuth. *Informatik aktuell, KI-94, Anwendungen der Künstlichen Intelligenz*, chapter Ein Konsultationssystem zur Hypertonie auf der Basis modular organisierter Wissensbestände. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York,London, Paris, Tokyo, Honkong, Barcelona, Budapest, 1994.

[112] R. Hucklenbroich, P. und Toellner, editor. *Künstliche Intelligenz in der Medizin, klinisch methodologische Aspekte medizinischer Expertensysteme*. Stuttgart, Jena, New York, 1993.

[113] P. Hufnagel, H. Gusky, G. Wolf, K. Wenzelides, and K. Martin, H. und Roth. The particle expert system for tumor grading by automated image analysis. *Anal. and Quant. Cytol. and Histol.*, 1989.

[114] J.R. Iglesias and J. Esparza E. Kazner, C. Aruffo. A model of semiantomatical type-specific diagnosis of brain tumours. mathematical fundaments and practical application. *Br. J. Radiol.*, 1986.

[115] J.R. Iglesias and A. Mohnhaupt M.J. Sanchez, A. Sendra. Computer model of archive and diagnosis of brain tumours based on the who-classification. *EDV Med. Biol.*, 1983.

[116] J.R. Iglesias, F. Pfannkuch, C. Aruffo, E. Kazner, and J. Cervos-Navarro. Histopathological diagnosis of brain tumours with the help of a computer: mathematical fundaments and practical application. *Acta Neuropathol.*, 1986.

[117] C.E. Jr. Kahn. Validation, clinical trial, and evaluation of a radiology expert system. *Meth. of Inform. in Med.*, 1991.

[118] HJ. Lutz, H. und Bender. Möglichkeiten der computeranwendung in anästhesie und intensivmedizin. *Notfallmed.*, 1986.

[119] W.P. McKinney and G. Bunton. Exploring the medical applications of the internet: A guide for beginning users. *The American Journal of the Medical Sciences*, 1993.

[120] R.A. Miller, H.E. Jr. Pople, and J.D. Myers. Internist-1, an experimental computer-based diagnostic consultant for general internal medicine. *The New England Journal of Medicine*, 1982.

[121] H. Müller, L. Nowak, and S. Schnabel. Entwurf und implementierung eines expertensystems zur prognose und therapie von hirnstammgliomen. Master's thesis, Technischen Universität Berlin, Fachbereich Informatik, 1989.

[122] H.J.B. Moens, A.J. Hirshberg, and A.M.C. Claessens. Data-source effects on the sensitivities and specifities of clinical features in the diagnosis of rheumatoid arthritis: The relevance of multiple sources of knowledge for a decision-support system. *Med. Dec. Making*, 1992.

[123] B.H. Mulsant. A neural network as an approach to clinical diagnosis. *MD Comput.*, 1990.

[124] U.G. Oppel, U. Fischer, K.D. Hepp, S. Herfurth, A. Hierle, B. Liesenfeld, H.-J. Lüddeke, and C. Salzsieder, E. und Sell. Kausal-probabilistische expertensysteme im medwis-projekt diadoq. *Inform., Biometr. und Epidemiol. in Medizin und Biolog.*, 1995.

[125] F. Puppe. *Einführung in Expertensysteme, Studienreihe Informatik.* Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1988.

[126] K. Schill. *Medizinische Expertensysteme – Methoden und Techniken.* Oldenbourg, München, Wien, 1990.

[127] N.F. Schor, P. Troen, S. Adler, J.G. Williams, S.L. Kanter, D.E. Mahlimg, B. Sorrows, I. Skogseid, and G.M.Jr. Bernier. Integrated case studies and medical decision making: A novel, computer-assisted bridge from the basic science to the clinics. *Academ. Med.*, 1995.

[128] V. Schwarz, P. Hohenberger, C.O. Köhler, , and P. Schlag. Setting up a decision support system with decision tables. *Meth. Inform. Med.*, 1989.

[129] G. Sieben, M. Praet, H. Roels, G. Otte, L. Boullart, , and L. Calliauw. The development of a decision support system for the pathological diagnosis of human cerebral tumors based on a neural network classifier. *Acta Neurochirurgica*, 1994.

[130] A.W.M. Smeulders and A.M. van Ginneken. An analysis of pathology knowledge and decision making for the development of artificial inteligence-based consulting systems. *Analyt. and Quant. Cytology and Histology*, 1989.

[131] K.A. Spackman. A program for machine learning of counting criteria: empirical induction of logic-based classification rules. *Comput. Methods. Programs. Biomed.*, 1985.

[132] A. Spitzer, K.; Thie and K. Kunze. Spontaneus subarachnoid haemorrhage: expert system for aprraisal of the prognosis and computer-supported decision for therapie. *J. Neurol.*, 1988.

[133] L. Tarassenko, R. Whitehouse, G. Gasparini, and A.L. Harris. Neural network prediction of relaps in breast cancer patients. *Neural. Comput.*, 1996.

[134] J.E. Weber, P.H. Bartels, W. Griswold, W. Kuhn, S.H. Paplanus, and A.R. Graham. Colonic lesion expert system. *Analyt. and Quant. Cytology and Histology*, 1988.

[135] S.M. Weiss, C.A. Kulikowsky, and R.S. Galen. *Readings in Medical Artificial Intelligence*, chapter Developing Microprozessor-Based Expert Models for Instrument Interpretation. London, Amsterdam, Don Mills, Ontario, Sydney, 1984.

[136] W.H. Wolberg and O.L. Mangasarian. Computer-aided diagnosis of breast aspirates via expert systems. *Analyt. and Quant. Cytology and Histology*, 1990.

Anhang A

Fragebogen

```
Fragebogen Seite 1
------------------
Patient Lfd.-Nr.:_

Alter in Jahren :__   (zum Zeitpunkt der Diagnosestellung)
Geschlecht (m/w):_

Fragebogen Seite 2
------------------
j=ja    n=nein    -=unbekannt
                                  A                  B
Neurologische Symptome:     Frühsymptome   bei Diagnosestellung
-----------------------     ------------   --------------------
Kopfschmerzen ..............    ( )                ( )
Übelkeit ...................    ( )                ( )
Erbrechen ..................    ( )                ( )
Kopfschiefhaltung ..........    ( )                ( )
Schlafstörungen ............    ( )                ( )
Schwindel ..................    ( )                ( )
Nystagmus ..................    ( )                ( )
Anisocorie .................    ( )                ( )
Blickparese ................    ( )                ( )
Ptose ......................    ( )                ( )
Gangstörungen ..............    ( )                ( )
Fallneigung nach einer Seite    ( )                ( )
            nach hinten ....    ( )                ( )
drop attacks ...............    ( )                ( )
Koordinationstörungen ......    ( )                ( )
Paresen ....................    ( )                ( )
Faszikulationen ............    ( )                ( )
```

Fragebogen Seite 3

j=ja n=nein -=unbekannt

Neurologische Symptome:	A Frühsymptome	B bei Diagnosestellung
Myoklonien	( )	( )
Sensibilitätsstörungen	( )	( )
Taubheitsgefühl im Gesicht .	( )	( )
Dysphagie	( )	( )
Dysarthrie	( )	( )
Hörverlust	( )	( )
Tinnitus	( )	( )
Sphinkterstörungen	( )	( )
Kreislaufstörungen	( )	( )
Trismus	( )	( )
Konzentrationsschwierigkeit	( )	( )
Müdigkeit	( )	( )
Bewußtseinsminderung	( )	( )
Persönlichkeitsveränderungen	( )	( )
Zerebrale Krampfanfälle	( )	( )
Meningismus	( )	( )
Hirnblutung	( )	( )

Fragebogen Seite 4

j=ja n=nein -=unbekannt

Neurologische Symptome:	A Frühsymptome	B bei Diagnosestellung
Sehstörungen	( )	( )
Doppeltsehen	( )	( )
Visusminderung	( )	( )

Anamnesedauer

	Datum	Klassifikation (1-6)	Differenz
Erste Symptome :	0. 0. 0		
Diagnose :	0. 0. 0		0 Monate
Tod :	0. 0. 0	Klasse: 0	0 Monate

Fragebogen Seite 5

j=ja n=nein -=unbekannt

	A Frühsymptome	B bei Diagnosestellung
Hirnnervenstörungen:	( )	( )
I	( )	( )
II	( )	( )
III	( )	( )
IV	( )	( )
V	( )	( )
VI	( )	( )
VII	( )	( )
VIII	( )	( )
IX	( )	( )
X	( )	( )
XI	( )	( )
XII	( )	( )

Fragebogen Seite 6

j=ja n=nein -=unbekannt

Cerebelläre Symptome:	A Frühsymptome	B bei Diagnosestellung
Ataxie	( )	( )
Koordinationstörungen	( )	( )
Intentionstremor	( )	( )
Muskelhypotonie	( )	( )
Dysarthrie (Skandieren)	( )	( )
Erhöhter Hirndruck	( )	( )

Fragebogen Seite 7
---

j=ja n=nein -=unbekannt

	Frühsymptome	bei Diagnosestellung	
Symptome der langen Bahnen:	( )	( )	
schlaffe Lähmungen	( )	( )	-> Pyramidal
eine Extremität	( )	( )	
zwei Extremitäten	( )	( )	
vier Extremitäten	( )	( )	
Babinski	( )	( )	
einseitig	( )	( )	
doppelseitig	( )	( )	
Hyperreflexie	( )	( )	-> Parapyramidal
eine Extremität	( )	( )	
zwei Extremitäten	( )	( )	
vier Extremitäten	( )	( )	
Klonus	( )	( )	
Sensibilitätsstörungen	( )	( )	
Erbrechen	( )	( )	
Kopfschmerzen	( )	( )	
Papillenödem	( )	( )	
Hydrocephalus	( )	( )	

Fragebogen Seite 8

Radiologischer Befund: Tumorausdehnung und Lokalisation
==========

Ausdehnung:
---

größer als 2 cm	kleiner als 2 cm	unbekannt
( )	( )	( )

Lokalisation:
---

j=ja n=nein -=unbekannt

Pons	( )
Mittelhirn	( )
Medulla oblongata	( )
Kleinhirn	( )
Zervikalmark	( )

Einwuchs IV. Ventrikel: ( )

Fragebogen Seite 9
---

j=ja n=nein -=unbekannt

Lumbalpunktion:

Eiweißerhöhung ..... ( )
Tumorzellen ..... ( )

Echoencephalographie

Ventrikelerweiterung ..... ( )
(Hydrocephalus)

Encephalographie
---

patholog. Liquorzirkulation ( )

Angiographie
---

pathologische Durchblutung . ( )

Fragebogen Seite 10
---

j=ja n=nein -=unbekannt

Computertomographie:
---

hypodens ..... ( )
hyperdens ..... ( )

nach Kontrastmittelgabe:
hypodens ..... ( )
hyperdens ..... ( )

Histopathologische Tumordiagnose:
==========

Art des Tumors:

Glioblastom ..... ( )
Astrozytom II ..... ( )
Pilozytisches Astrozytom ... ( )
sonstige gutartige ..... ( )
sonstige bösartige ..... ( )
unbekannt ..... ( )

Fragebogen Seite 11
---

j=ja n=nein -=unbekannt

Histologische Kriterien
--> nach P.D. Iglesias ( )
==========

Knotige Architektur ..... ( )
Cystische Architektur ..... ( )
Diffus infiltrierender Tumor ( )
Nestförmige Kerngruppen .... ( )
Kernreihen ..... ( )
Hohe Kerndichte ..... ( )
Nekrosen ..... ( )
Blutungen ..... ( )
Verkalkungen ..... ( )
Stroma ..... ( )
Gefäßreichtum ..... ( )
Gefäßanomalien ..... ( )

Fragebogen Seite 12
---

j=ja n=nein -=unbekannt

Histologische Kriterien
--> nach P.D. Iglesias
==========

Gefäßverschlüsse ..... ( )
Zellpolymorphie ..... ( )
Vergrößerte Zellkörper ..... ( )
Kernpolymorphie ..... ( )
Vergrößerte Kerne ..... ( )
Runde Kerne ..... ( )
Ovale Kerne ..... ( )
Längliche Kerne ..... ( )
Typische Mitosen ..... ( )
Atypische Mitosen ..... ( )
Degenerative Veränderungen
ohne Verkalkungen ..... ( )
Lympho - granulo -
plasmazellul. Infiltration . ( )

Fragebogen Seite 13
---

j=ja n=nein -=unbekannt

Histologische Kriterien
--> nach P.D. Iglesias
==========

Nervenzellgehalt ..... ( )
Makro- und Mikrophagen ..... ( )
Undifferenzierte Zellen .... ( )
Vakuolisierung ..... ( )
Markscheidengehalt ..... ( )
Prominente Nucleoli ..... ( )
Tumor-Wachstum in die
Leptomeningen ..... ( )

Fragebogen Seite 14

Angaben zur Therapie:
==========

Therapie (numerisch): ( )

1 : Operation	4 : Operation + Bestrahlung
2 : Bestrahlung	5 : Operation + Chemotherapie
3 : Chemotherapie	6 : Bestrahlung + Chemotherapie
7 : alle drei Therapien	8 : Symptomatische Th.

	Monate	Wochen
Zeit von Diagnosestellung bis Operation:	0	0

Anhang B

Lebenslauf

Name	: Kai Philipp Schnabel
Geboren	: 30. August 1964 in Berlin-Schöneberg
Eltern	: Dr. rer. nat. Edmund und
	Dipl. Phys. Ruth Schnabel (geb. von Bergmann)
Familienstand	: verheiratet, 2 Kinder
Grundschule	: 8/71 – 7/77 Südgrundschule Berlin
Gymnasium	: 8/77 – 12/83 Dreilinden-Gymnasium Berlin
Abitur	: 12/83 in Berlin
MTA-Ausbildung	: 4/84 – 9/84 LTA in Berlin
Chemiestudium	: 10/84 – 4/85 TU Berlin
Medizinstudium	: 4/85 – 4/92 FU–Berlin und
	McMaster-University, Hamilton, Ontario, Kanada
Staatsexamen	: 4/92
Teilapprobation	: 5/92
AIP	: 11/92 – 5/94 Universitätskinderklinik und
	Poliklinik KAVH der FU-Berlin
Vollapprobation	: 6/94
Assistenzarzt	: 6/94 – 10/95 Universitätskinderklinik und
	Poliklinik KAVH der FU-Berlin
	: seit 7/96 AG Reformstudiengang Medizin am
	Virchow-Klinikum/Charité medizinische Fakultät der
	Humboldt-Universität zu Berlin