

Andreas Wicht
Dr. sc. hum.

Methoden zur wissensbasierten Entscheidungsunterstützung bei der Diagnose von Begleiterkrankungen in der hämatologischen Onkologie

Promotionsfach: Medizinische Biometrie u. Informatik
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wetter

Der Umfang an Wissen zu Krankheit und Therapie nimmt stetig zu und es kommen fortwährend neue diagnostische Verfahren und Therapien in die klinische Anwendung. Die Vielzahl datenintensiver Methoden, welcher sich die moderne Medizin bedient, resultiert in einer Daten- und Informationsflut, der insbesondere in zeitkritischen Situationen und bei knappen personellen Ressourcen immer schwieriger zu begegnen ist. Sie verlangt eine umfassende Sichtung, sinnvolle Auswahl und korrekte Bewertung. Maligne Erkrankungen des blutbildenden Systems wie z. B. Leukämien und Lymphome machen schwerwiegende therapeutische Eingriffe in den menschlichen Organismus notwendig. Hochdosierte Chemotherapien, Bestrahlungen und Stammzelltransplantationen resultieren jedoch auch in (neuem) Risiko und verlangen eine intensive Überwachung der Patienten. So sind diese Patienten einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt, 80 Prozent entwickeln während ihres stationären Aufenthalts eine Infektion. Die klinische Herausforderung liegt indes darin, harmlose Begleiterscheinungen von schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Erkrankungen, wie der Sepsis zu unterscheiden und diese zeitnah zu erkennen. Die Sepsis ist eine systemische Entzündungsreaktion auf eine Infektion und stellt eine vital bedrohliche Erkrankung dar. Das frühzeitige Erkennen einer Sepsis hat entscheidenden Einfluss auf den Erfolg einer Behandlung (die Sterblichkeit nimmt mit jeder Stunde einer verspäteten Antibiotikagabe um ca. 7 Prozent zu).

Stehen Daten in strukturierter Form zeitnah zur Verfügung, so können diese durch ein wissensbasiertes System verarbeitet werden und der Arzt durch eine Warnmeldung über den klinischen Status eines Patienten informiert werden. Bisherige Ansätze zur rechnergestützten Entscheidungsunterstützung scheinen jedoch keine auf die Spezifik der hier vorliegenden Patienten der hämatologischen Onkologie ausgelegte Methoden zu bieten und nicht den Gesamtkontext (z. B. Differentialdiagnosen) zu berücksichtigen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung und prototypische Implementierung von Methoden zur wissensbasierten Entscheidungsunterstützung bei der Diagnose von Begleiterkrankungen (u. a. Sepsis, SIRS, Fever of unknown Origin) in der hämatologischen Onkologie. Iterativ wurden Entscheidungsmodelle entworfen, welche mit den klinischen Experten und Fokusgruppen diskutiert wurden und auch durch die Methode der passiven Beobachtung (Hospitation) Verifikations-Schritten unterworfen wurden. Der Diagnose-Prozess des Arztes kann mit einem ständigen Abwägen verglichen werden, in dem bestimmten Symptomen unterschiedlich starke Bedeutungen zugeordnet werden. Als technische Inferenzmethode wurde in der vorliegenden Arbeit die überdeckende Klassifikation gewählt, welche sich besonders bei unscharfem und unsicheren Wissen eignet. Insbesondere bei der Wissensakquise wird der Vorteil dieser Methode gegenüber anderen, z. B. probabilistischen Ansätzen deutlich. Die überdeckende Klassifikation wurde im Rahmen dieser Arbeit um »negativ-gewichtete« Relationen erweitert, um deren Trennschärfe zu erhöhen, wodurch diese in Richtung eines Diagnose-Scores entartet. In vorliegender Arbeit wird diese Transformation unter dem Begriff »Erweiterte Überdeckung« verwendet. Für die Auswahl relevanter Parameter für die Problemlösung des vorgestellten diagnostischen Problems wurden u. a. Leitlinien, klinische Studien und Expertenmeinungen herangezogen. Im Ergebnis wurden folgende Parameter als relevant eingestuft: Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck, CRP-Wert,

PCT-Wert, Quick-Wert, Leukozytenwert, mikrobiologischer Befund. Für die bei den hämatologischen Patienten notwendige gesonderte Bewertung der Leukozyten wurden darüber hinaus folgende Parameter als relevant eingestuft: Zeitpunkt der letzten Chemo-Applikation, Art der Grunderkrankung, Anteil der Blasten im Differentialblutbild.

Das wissensbasierte System wurde als webbasierte Anwendung konzipiert, prototypisch implementiert und testweise mit einem kommerziellen Patienten-Daten-Management-System (PDMS) verbunden. Das System wurde einem mehrstufigen Evaluationsprozess unterzogen und auf Grundlage prototypischer Falldaten evaluiert. Die Quote korrekt gestellter Diagnosen lag im ersten Schritt bei 71 Prozent. Adaptierungen am konkreten Wissensmodell (Verfeinerungen von Parameter-Ausprägungen und Anpassungen von Gewichtungen) konnten zwar einzelne Scores in bestimmten Fällen verbessern, hatten aber keine Auswirkung auf das Gesamt-Ergebnis der System-Diagnosen. Nach Review kontroverser Fälle durch zwei unabhängige klinische Fachexperten lag die Quote korrekter Diagnosen durch das System bei 79 Prozent. Im dritten Schritt wurde ein weiteres Set von Falldaten analysiert. Hier lag die Quote korrekter Diagnosen zunächst bei 59 Prozent. Nach Review kontroverser Fälle stieg diese auf etwa 79 Prozent. Für die Diagnosen Sepsis und SIRS ergibt sich eine Sensitivität von 100 Prozent, die Spezifität liegt für die Diagnose Sepsis bei 100 Prozent, für die Diagnose SIRS bei 84,6 Prozent. Die Sensitivität für die Diagnose Bakteriämie liegt bei 100 Prozent, die Spezifität beträgt ebenfalls 100 Prozent. Die Sensitivität bei den Diagnosen FUO und Sonstiges liegt unter 50 Prozent bei 42,9 Prozent (FUO) bzw. 33,3 Prozent (Sonstiges), die Spezifität beträgt 100 Prozent (FUO) bzw. 93,3 Prozent (Sonstiges).

Die Evaluationsergebnisse zeigen, dass das entwickelte System gut zwischen den Diagnosen differenzieren kann. Die Komplexität des in der vorliegenden Arbeit zugrundeliegenden diagnostischen Problems und die Schwierigkeit der Interpretation einer Menge von Befunden hinsichtlich bestimmter Diagnosen wurde durch die durchgeführte Evaluation deutlich: So sind sich bei einigen Fällen selbst die Fachexperten uneinig über die zu stellenden Diagnosen gewesen.

Eine wesentliche Herausforderung lag u. a. darin, anhand eines Daten-Snapshots eine diagnostische Bewertung vorzunehmen. Hierin kann jedoch gleichzeitig eine Schwäche gesehen werden, da Verläufe bei dem hier vorgestellten Ansatz weitestgehend unberücksichtigt bleiben. Jedoch wäre es prinzipiell möglich, die aggregierten Bewertungen des Systems selbst wiederum in einem zeitlichen Verlauf zu beobachten. Hier könnten dann beispielsweise Verschiebungen der Symptomatik weg von einer eher harmlosen Diagnose, hin zu einer schwerwiegenden Diagnose erkannt werden.

Die vorliegende Arbeit ist im Rahmen des Forschungsprojekts »Entwicklung einer Softwareumgebung zur Generierung von organisationsspezifischen Anwendungen zum Behandlungsprozessmanagement« (ESGOAB) entstanden. An diesem Verbundprojekt kooperierten das Universitätsklinikum Heidelberg, das Deutsche Forschungszentrum für Künstliche Intelligenz (DFKI) Kaiserslautern sowie zwei Hersteller kommerzieller klinischer Software.