

TIM: Ein wiederverwendbares Inferenzmodul für temporale Zusammenhänge

in der protokollgesteuerten Therapie

M. Sergl¹, K. Pommerening¹

Im Rahmen der Entwicklung des wissensbasierten Systems TheMPO (Therapieplanung und Management in der Pädiatrischen Onkologie), das die protokollgesteuerte Krebstherapie bei Kindern unterstützt, entsteht zur Zeit ein Modul zur Ermittlung und Auswertung zeitlicher Zusammenhänge (TIM: Temporales Inferenz-Modul). Im Vordergrund steht dabei der Versuch, eine Problemlösungsmethode unabhängig von Domain-Spezifika und unter dem Anspruch der Wiederverwendbarkeit mit anderen Bereichs-Ontologien und Applikationen zu modellieren.

Einleitung

Protokollgesteuerte Therapie enthält temporales Wissen in unterschiedlicher Form und mit unterschiedlicher Bedeutung. Abstrakte Beschreibungen von Zeitpunkten, Zeiträumen und zeitlichen Abhängigkeiten (z. B. Abfolge, Gleichzeitigkeit, Wiederholung) liegen in den Therapieprotokollen (Abfolge von Therapie- und Diagnose-Aktionen gesteuert durch Patientenreaktionen) sowie auch in der allgemeineren bereichsspezifischen Wissensbasis (z. B. Aktualitäts-/ Gültigkeitszeiträume von Messungen und Befunden) vor. Zum Zweck der semantischen Konsistenzanalyse bei der Wissensakquisition muß über diese temporalen Daten inferiert werden. Typische Konsistenzbedingungen sind beispielsweise:

(1) Übereinstimmung von im Ablaufplan dargestellten zeitlichen Zusammenhängen und den für die einzelnen Therapieaktionen definierten Zeitangaben: *„Die Chemotherapieblöcke N1 und N2 sind im Ablauf aufeinanderfolgende Therapiesequenzen (ohne Überschneidung). Es muß daher sichergestellt sein, daß die erfaßten Zeitintervalle für beide Blöcke keine Überschneidung zulassen.“*

(2) Berechenbarkeit relativer Zeitangaben: *„Der Beginn eines Therapieblocks X ist relativ zur Zeit eines Blocks Y definiert. Es ist zu überprüfen, daß für jeden konkreten Therapieablauf, in dem Block X zur Anwendung kommt, Block Y eine zuvor durchlaufene Therapiesequenz ist.“*

In der Patientenakte sind vor allem konkrete Zeitbeschreibungen (Dokumentation von Beobachtungen, Befunden, Therapieaktionen und Therapieergebnissen) in Form von Kalender- und Uhrzeitdaten enthalten. Auch über diese Daten kann zur Ermittlung größerer Zusammenhänge (z. B. Trends, zeitlich-kausale Zusammenhänge) inferiert werden. Zur Folgerung der Therapievorschlüsse aus abstraktem Protokollwissen und dem Faktenwissen der Patientenakte werden abstrakte Zeitbeschreibungen in konkrete Kalender-/Uhrzeit-Daten umgerechnet. Beispiele für typische Fragestellungen in diesem Zusammenhang:

(3) *„In der abstrakten Therapieplandefinition beginnt Block X 14 Tage nach Beginn von Block Y. An Tag 3 von Block X wird Medikament Z verabreicht. Außerdem muß während Block X alle zwei Tage die Zahl der Leukozyten erhoben werden. Der erste Therapietag des Patienten A ist der 25. Mai 1997. Wann muß mit Block X begonnen werden? Welche diagnostischen Maßnahmen sind am 30. Mai 1997 notwendig? An welchen Tagen ist der Patient für spezielle diagnostische oder therapeutische Verfahren voranzumelden?“*

Mit einer einheitlichen temporalen Ontologie für alle Bereiche des TheMPO-Systems (Patientenakte, Wissensbasis, Inferenz) wurde die Voraussetzung geschaffen, die verschiedenen oben genannten Anforderungen mit dem gleichen Problemlösungs-Modul zu erfüllen.

Wissensrepräsentation

Zur Repräsentation der aufgeführten zeitlichen Strukturen wurde der Bereichsontologie eine temporale Ontologie nach

E. Keravnou [1] zugrundegelegt. Sie beschreibt die zeitliche Existenz von Wissensentitäten (Therapieaktionen, Befun-

¹ Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

den etc.) durch Abbildung auf Intervalle von Zeitachsen, wobei diese Zeitachsen temporale Kontexte innerhalb der „Welt“ (z. B. „Jahr 1997“, „Lebensdauer des Patienten“) repräsentieren. Insbesondere induziert jedes Objekt mit zeitlicher Relevanz einen zeitlichen Kontext, im Fall der protokollgesteuerten Therapie z.B. den Zeitkontext „Therapie“, Zeitkontexte für die verschiedenen „Therapieblöcke“ im Therapieschema (Therapiesequenzen, aus denen die Therapieabläufe zusammengesetzt werden, und die zu verschiedenen Zeitpunkten wiederkehren können) oder einen Zeitkontext „Beobachtung eines bestimmten Symptoms“. Jedem Zeitkontext wird eine geeignete zeitliche Granularität hinzugefügt (z.B. Stunden, Tage). Die zeitliche Existenz eines Objekts wird durch ein Intervall sowie den referenzierten Kontext bestimmt. Die Intervalle können dabei mit den Status offen, halboffen oder abgeschlossen gekennzeichnet werden, was die Abbildung von ungenauen oder unsicheren Zeitangaben in der Form erlaubt, daß eine obere bzw. untere Schranke des Zeitintervalls definiert wird, innerhalb deren die wirklichen (unbekannten) Intervallgrenzen liegen. Dabei ist die Definition der zeitlichen Existenz nicht auf jeweils einen temporalen Kontext beschränkt; durch Zeitpunktszuordnungen zwischen Kontexten (z. B. Tag 1 von Block X wird Tag 10 der Therapie zugeordnet) können beliebig viele verschiedene Kontexte referenziert werden. Insbesondere enthält die Ontologie einen universellen Zeitkontext „reale Kalender-/Uhrzeit“ und ein universelles Objekt „Jetzt“. Zeitliche Zusammenhänge zwischen Objekten können durch Objektrelationen dargestellt werden (z. B. die Relationen „zeitliche Folge“, „zeitliche Überschneidung“).

Anwendung

Das Bereichswissen für die „protokollgesteuerte Therapie“ läßt sich in allgemeines konzeptuelles Begriffswissen für die Pädiatrische Onkologie, in Therapieprotokoll-Wissen und Patientenwissen unterteilen. Jeder der Bereiche enthält temporales Wissen unterschiedlichen Abstraktionsgrades. Allgemeine Begriffe wie z. B. „Therapieblock MR 1“ induzieren einen abstrakten zeitlichen Kontext, d. h. eine Zeitachse, deren Nullpunkt durch den Beginn des Blocks ist. Die so bestimmte Zeitachse wird bei der Definition der zeitlichen Existenz für die Verabreichung einer Infusion innerhalb eines Blocks referenziert. Durch die zeitliche Existenz eines Therapieblocks im Ablaufplan erhält der Block-Zeitkontext konkretere Bedeutung (der erste N1-Block im 2. Therapiezeitweig des NB90-Protokolls beginnt im Anschluß an die Tumorsektion und dauert 5 Tage). Hiermit wird eine Kontext-Relation definiert, die implizit auch die Anwendungen der Einzelinfusionen Therapietagen zuordnet. Durch die Anwendung von Therapieaktionen im Patientenkontext werden schließlich die abstrakten Therapietage mit konkreten Kalendertagen (oder patientenspezifischen Zeitkontexten wie „Alter des Patienten“) identifiziert. Laborwerte und Befunde induzieren abstrakte und patientenbezogene Zeitkontexte „Erhebungszeit“ und „Gültigkeitszeit“. Hauptsächlich auftretende Objektrelationen sind in den Therapieplänen „vor“/„nach“, „vorangehend“/„folgend“, „überschneidend“ oder „gleichzeitig“ sowie „wiederholt“ als zeitliche Zusammenhänge zwischen Therapieblöcken oder diagnostischen Maßnahmen und die Relation „beinhaltet“/„ist enthalten“ zwischen einem Therapieblock und den darin definierten Therapietagen. In der Patientenakte gibt es Objektrelationen „vor“/„nach“ und „vorangehend“/„folgend“ zwischen Therapietagen, Therapieaktionen, Patientenreaktionen und anderen medizinisch relevanten Ereignissen im Lebenslauf des Patienten. Insbesondere die Zuordnung einer Beobachtung bzw. eines Befundes zu einer Therapieaktion mit der zeitlich-kausalen Objektrelation „folgt als Reaktion auf“ ist für die Therapieunterstützung von Bedeutung (z. B. zur

Etablierung patientenindividueller Regeln über Zusatzbehandlungen oder Modifikationen der Therapievorschriften) [2, 3].

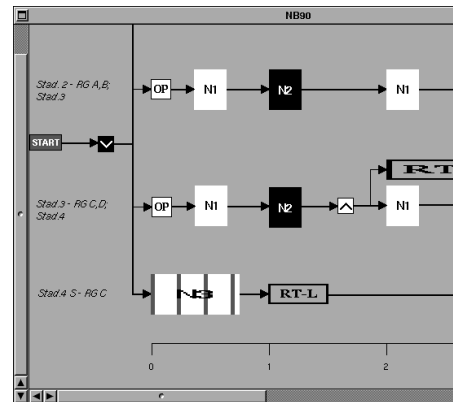
Erfassung der Kontexte und Relationen

Bei der Definition der abstrakten Begriffe (Laborwerte, Befunde, allgemeine therapeutische und diagnostische Maßnahmen) im Konzept-Editor werden automatisch die dadurch induzierten abstrakten Zeitkontexte erfasst. Die abstrakte Blockdefinition sowie Erfassung von Applikationstagen und -uhrzeiten der einzelnen Infusionen, Medikamente oder Bestrahlungsanwendungen eines Therapieblocks geschieht mit dem Therapieblock-Editor (Abb. 1).

Verschiebung des Applikationsbeginns (h)	DDP (Inf.)	VDS (Inf.)	VP16 (Inf.)
	0	1	0
1. Tag	<input checked="" type="checkbox"/> 50 %	<input checked="" type="checkbox"/> 100 %	<input checked="" type="checkbox"/> 100 %
2. Tag	<input checked="" type="checkbox"/> 100 %	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> 100 %
3. Tag	<input checked="" type="checkbox"/> 100 %	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> 100 %
4. Tag	<input checked="" type="checkbox"/> 100 %	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> 100 %
5. Tag	<input checked="" type="checkbox"/> 50 %	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> 100 %

Abb. 1: (links) Ausschnitt aus der Erfassungsmaske des Therapieblock-Editors. Für jeden Tag und jedes Medikament wird der zu verabreichende Anteil (in %) eingetragen.

Abb. 2: (rechts) Ausschnitt aus einem Ablaufplan: Der Editor stellt Symbole für Operationen, Chemotherapie, Radiotherapie etc. sowie für Stratifizierung (∇), Randomisierung (R) und parallele Verläufe (∧) sowie gerichtete Verbindungen zur Darstellung der Reihenfolge zur Verfügung.



Zur Erfassung der abstrakten Therapieabläufe wurde für TheMPO ein grafischer Therapieplan-Editor entwickelt. Er ermöglicht die Anordnung der vordefinierten Therapieblöcke zu komplexen regelgesteuerten Ablaufplänen sowie die Erfassung von expliziten Zeitpunkten/-intervallen und zeitlichen Abhängigkeiten. Durch die grafische Anordnung werden insbesondere die temporalen Objektrelationen erfasst (Abb. 2). Durch die explizite Eingabe von relativen und absoluten Zeitpunkten und -intervallen (Abb. 3) wird die zeitliche Existenz der abstrakten Therapieblock-Objekte sowie Kontext-Relationen (hier Zeitpunkts-Zuordnungen) zwischen den zugehörigen Zeitkontexten definiert (Abb. 4).

Abb. 3: (links) Erfassung eines Zeitpunkts (in Tagen) mit ungenauen Grenzen (Intervallstatus „offen“) relativ zu einem anderen Block-Zeitkontext.

Abb. 4: (rechts) Erfassung einer Kontextrelation. Hier wird Tag 1 eines neu hinzugefügten Blocks (Typ N2) Tag 6 eines ausgewählten Blocks (Typ N1) zugeordnet.

In der Patientenakte kann durch den behandelnden Arzt insbesondere der Therapiebeginn angegeben werden. Alle anderen Daten werden durch den Inferenzalgorithmus aus den Therapieplänen und Therapieblockdaten unter Berücksichtigung der Patientenreaktionen ermittelt. Es besteht jedoch während der Therapie die Möglichkeit zur Modifikation der Zeitdaten durch den Arzt.

Realisierung der Problemlösungsmethode

Für die Auswertung der Therapieabläufe wurde die Problemlösungsmethode „Episodic-Skeletal-Plan-Refinement“ [4] verwendet und konkretisiert. Die spezielle Problemlösungsmethode zur Ermittlung der zeitlichen Zusammenhänge ist regelbasiert und beruht auf den Prinzipien der Prädikatenlogik. Zeitkontexte erscheinen als Atome, Kontextrelationen und Objektrelationen als strukturierte Fakten in der temporalen Wissensbasis; durch Regeln wird festgelegt, wie unter Berücksichtigung der vorhandenen Kontextrelationen die Umrechnung von einem Kontext in einen anderen geschehen muß und wie neue Objektrelationen aus den eingetragenen gefolgert werden können. Die wichtigsten Aufgaben der temporalen Problemlösungsmethode sind die semantische Konsistenzprüfung des temporalen Wissens in der Wissensbasis – Beispiel (1), (2) – und Berechnung von Zeitpunkten, insbesondere von konkreten Kalenderdaten für die Therapieaktionen während der Behandlung – Beispiel (3). Durch geeignete Formulierung der Regeln kann der Inferenzmechanismus einer Logiksprache (z. B. PROLOG) zur Beantwortung der Fragestellungen genutzt werden. Beispiele:

- (4) Kontextrelation (Zeitpunkts-Zuordnung) und Objektrelation (zeitliche Abfolge) als Fakten in der temporalen Bereichs-Wissensbasis: $zp_zuord(block_B, tage, 1, block_A, tage, 14)$.
 $zp_zuord(therapie, tage, 1, block_A, tage, 1)$.
 $vor(block_A, block_B)$.

(Tag 1 von Block B entspricht Tag 14 des Blocks A und Tag 1 von Block A entspricht Tag 1 der Therapie, wobei Block A auch kürzer als 14 Tage sein kann. Gemeint ist der 14. Tag auf der Zeitachse, die am Beginn von Block A ihren Ursprung hat. Ferner liegt Block A im Therapieplan explizit vor Block B).

- (5) Regeln (deskriptive Form, keine Implementation) zur Umrechnung von Zeitkontexten:

(Symmetrie) $zp_zuord(Kontext_1, tage, X1, Kontext_2, tage, X2):-$

$zp_zuord(Kontext_2, tage, X2, Kontext_1, tage, X1)$.

(Translationsinvarianz) $zp_zuord(Kontext_1, tage, X1, Kontext_2, tage, X2):-$

$zp_zuord(Kontext_1, tage, (X1 - C), Kontext_2, tage, (X2 - C))$.

(Transitivität) $zp_zuord(Kontext_1, tage, X1, Kontext_2, tage, X2):-$

$zp_zuord(Kontext_1, tage, X1, Kontext_3, tage, X3)$,

$zp_zuord(Kontext_3, tage, X3, Kontext_2, tage, X2)$.

Die Implementation der bisher modellierten Tasks wird zur Zeit mit der Programmiersprache PROLOG getestet.

Diskussion

Die gewählte temporale Ontologie ermöglicht die Abbildung von Zeitpunkten und -intervallen, zusammengesetzten zeitlichen Strukturen (z. B. Einzelanwendungen innerhalb eines Therapieblocks), absoluten und relativen Zeitangaben sowie allgemeiner Objektrelationen ohne Annahmen über Bereichswissen. Aufbauend auf dieser Ontologie kann ein wiederverwendbares temporales Inferenzmodul realisiert werden. Für die bereichsspezifischen Anforderungen können bei der Realisierung (mit PROLOG) ohne besonderen Aufwand zusätzliche Fakten und Regeln in das Kernmodul inte-

integriert werden. Auch wenn an einzelnen Stellen eine harte Codierung von Berechnungsalgorithmen für Zeitangaben banal und weniger aufwendig erscheinen mag, hat der vorgestellte Ansatz doch den Vorteil der Flexibilität, d. h., dieselbe Berechnungsmethode wird an allen Stellen des Systems verwendet und ist zentral erweiterbar und wartbar, was den Gesamtaufwand reduziert. Nicht zu vernachlässigen ist auch die Wiederverwendbarkeit des Moduls in anderen Systemen, bei denen verschiedene Zeitangaben umzurechnen sind.

Literatur

- [1] E. T. Keravnou, Temporal diagnostic reasoning based on time-objects, *Artificial Intelligence in Medicine* 8 (1996) 235-265.
- [2] R. Müller, M. Sergl, U. Nauwerth, D. Schoppe, K. Pommerening, H.-M. Dittrich, TheMPO: A Knowledge-Based System for Therapy Planning in Pediatric Oncology, *Computers in Biology and Medicine* (in press) (1997).
- [3] R. Müller, O. Thews, C. Rohrbach, M. Sergl, K. Pommerening, A graph-grammar approach to represent causal, temporal and other contexts in an oncological patient record, *Methods of Information in Medicine*, 35 (1996), 127-141.
- [4] S. W. Tu, M. G. Kahn, M. A. Musen et al., Episodic skeletal-plan refinement based on temporal data, *Communications of the ACM* 32 (1989), 1439-1455.