

Repräsentation therapeutischen Wissens in der Pädiatrischen Onkologie¹

E. Burger, C. Musinszki, R. Müller, U. Nauerth, K. Pommerening, M. Sergl, O. Thews²

Einleitung

Charakteristisch für die Pädiatrische Onkologie ist die protokollgesteuerte Therapie im Rahmen von multizentrischen Therapiestudien. In den zugehörigen Studienprotokollen (z. B. [1], [2]) werden detaillierte Behandlungspläne vorgeschlagen, die an die lokalen Verhältnisse anzupassen sind und dann als Grundlage für patientenindividuelle Therapieentscheidungen dienen. Insbesondere enthalten diese Pläne umfangreiche Empfehlungen zur Therapiemodifikation (ereignisgesteuerte Therapieplanung). Ferner ist in den Studienprotokollen umfangreiches Fachwissen in Textform niedergelegt, das den aktuellen Stand der Wissenschaft in diesem Gebiet widerspiegelt und jederzeit bei der Planung der Behandlung zur Verfügung stehen soll.

Zur Erfassung, Repräsentation und Verarbeitung dieses Wissens wird am MSD das Projekt TheMPO durchgeführt (**T**herapieplanung und **M**anagement in der **P**ädiatrischen **O**nkologie), in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe „Angewandte Informatik in der Pädiatrischen Onkologie“ der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Ziel des Projekts ist also speziell die Computerunterstützung der protokollgesteuerten Therapie, allgemein die Erstellung von Werkzeugen zur Therapieplanung.

Anforderungen

Die Behandlungsrichtlinien der Therapiestudien in der Pädiatrischen Onkologie werden von der Fachgesellschaft GPOH herausgegeben und repräsentieren das therapeutische Fachwissen in diesem Bereich auf dem aktuellen Stand. Die verwendeten Therapieprotokolle enthalten komplizierte Zeitabläufe, Randbedingungen und umfangreiche Richtlinien für Therapiemodifikationen bei Auftreten von Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten. Die Komplexität der Protokolle bedeutet eine erhebliche Belastung des behandelnden Arztes mit Berechnungs- und Dokumentationsaufgaben, so daß die Computerunterstützung der Anwendung dringend erwünscht ist.

Das dafür einzusetzende therapeutische Wissen besteht im wesentlichen aus den Teilen „Therapieschemata“ und „Hintergrundwissen“. Allen Studien ist gemeinsam, daß sie Klassifizierungen eines onkologischen Krankheitsbildes vornehmen (Einteilung des Tumors in Stadien und Risikogruppen) und für jedes Stadium oder jede Risikogruppe eine spezifische Sequenz von therapeutischen Einheiten (Therapieblöcken) vorschlagen, die sich aber ständig – abhängig von der Patientensituation – weiter verzweigen kann. Ein Therapieschema besteht also aus einer zeitlichen Abfolge von Therapieblöcken (s. Abb. 1), Zuordnungsregeln zu Therapiearmen, Regeln für Verzweigungspunkte, Abbruchkriterien und der Spezifikation des Dokumentationsbedarfs für wissenschaftliche Auswertung und Qualitätssicherung. Ein Therapieblock (s. Abb. 1 rechts) ist eine zeitliche Abfolge von zusammengehörigen Medikationen oder Bestrahlung mit Empfehlungen für die Dosierung („Grundformel“ + Modifikationsregeln) und zur Überwachung kritischer Parameter. Falls die Medikationen aus Infusionen bestehen, wird das Wissen weiter zergliedert bis hin zur Erstellung von Anmisch- und Tropfplänen aufgrund von Dosierungsregeln.

Eine Regel für den Eintritt in den Block N1 in Abb. 1 heißt: „Leukozyten über 2000/ μ l (Granulozyten über 800/ μ l), Thrombozyten über 50 000/ μ l, Hb über 10 g/dl“[1]. Eine Regel für die Verabreichung der DDP-Infusion heißt: „Bei Auftreten einer Hypokalzämie zusätzlich Gabe von 13 ml/m² Calcium gluconicum 20%ig (= 6 mval/m²) sehr langsam i.v. alle 4 Stunden über separaten Zugang“[1].

Aus informatischer Sicht besitzt das „ausführbare“ Wissen einer Studie also im wesentlichen eine Baumstruktur, und die Behandlung eines bestimmten Patienten ist ein von der Wurzel bis zu einem der Blätter verlaufender Pfad, der von den vorliegenden Befunden und Diagnosen sowie dem individuellen Ansprechen des Patienten auf die bisherige Therapie oder – im Falle der Randomisierung – von einem Zufallsprozeß gesteuert wird.

Das Hintergrundwissen besteht aus den theoretischen Grundlagen des Fachgebiets in Text und Bildern und ist zum wesentlichen Teil in den gedruckten Studienprotokollen zusammengefaßt. Es soll ‘online’ zur Verfügung stehen und kontextsensitiv bei der Therapieplanung abgerufen werden können (s. Abb. 2).

¹ Das Projekt wird durch Zuschüsse aus Mitteln der Stiftung Rheinland-Pfalz für Innovation gefördert.

² Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

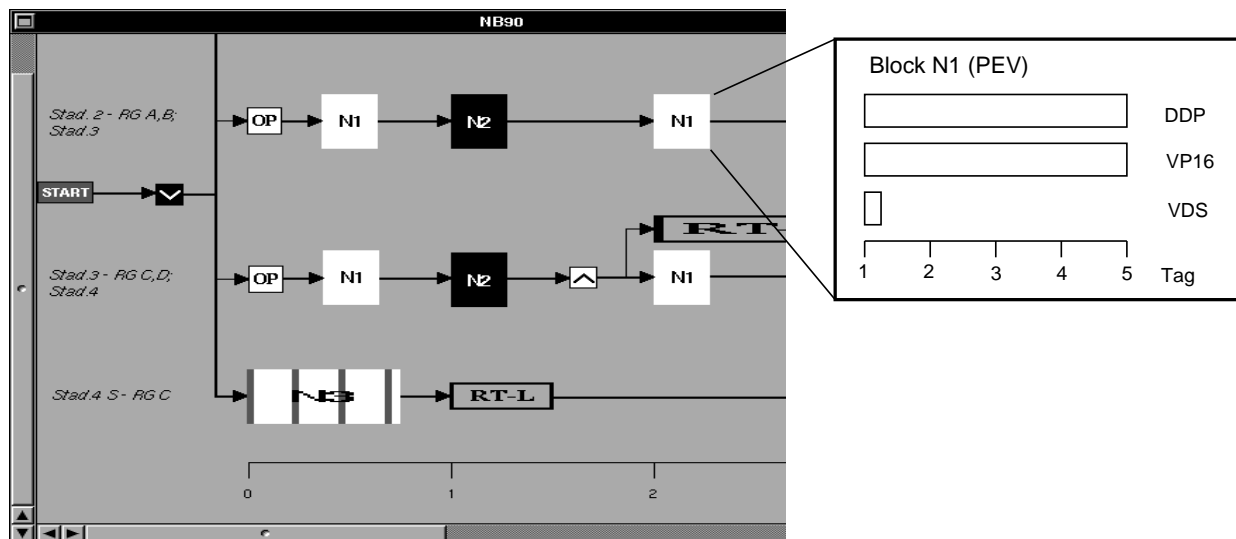


Abb. 1: Teil eines Therapieschemas und Zoom in einen Block (nach [1])

The screenshot shows a software interface for DDP (Cisplatin) therapy planning. The main window is titled 'DDP-Tagesdosis (1. Block N1 für Schneider Anja)'. It displays patient information: Schneider, Anja (NB90), born 12.4.1992, and the date 16.8.1994. Below this, it shows 'DDP (inf.) - Applikation für den 16.8.1994'. A table lists dosage settings for Cisplatin, Glucose, NaCl, and Gesamtvolumen, with columns for Sollwerte, mod. Sollwerte, and Istwerte. Buttons for 'Information', 'Dosis-Modifikation', 'Report', and 'Verlaufsplan' are visible. To the right, a window titled 'NB90-Studien' shows 'Wirkungen und Nebenwirkungen der 1. Cisplatin (DDP)'. The text describes the drug's mechanism of action (changing the spatial structure of DNA), its administration (40 mg/m² x d Tage 1-4 as 96h-Dauerinfusion), and its contraindications (nephrotoxicity).

Abb. 2: Die Integration des Informationssystems in die Therapieplanung (Ausschnitt)
 [„Report“ erzeugt eine ausführliche Beschreibung der Dosisberechnung]

Konzeption

Die Wissensobjekte werden in einem semantischen Netz strukturiert. Das Hintergrundwissen ist nach dem Modell von [3] über diesem Netz hypertextartig angeordnet. Die therapeutischen Aktionen werden nach dem Problemlösungsmodell der Planverfeinerung spezifiziert ('skeletal plan refinement' [4]). Dabei werden Handlungspläne zuerst abstrakt spezifiziert. Der abstrakte Plan besteht aus einer Sequenz von Entitäten, die durch Parameter und Regeln charakterisiert sind. Die Parameter können selbst auch wieder Entitäten sein. Wird ein Plan instanziiert (bei der konkreten Anwendung), wird er in seiner hierarchischen Struktur abgearbeitet und auf jeder Ebene die Parameter bestimmt, bis die konkreten Handlungsvorschläge für die aktuelle Situation vorliegen.

Der Zugriff auf das therapeutische Wissen geschieht somit zum einen automatisiert in Form von eingebetteter Expertensystemfunktionalität, die aus Wissensbasis und Patientenakte individuelle Behandlungsvorschläge erarbeitet. Das Wissen steht zum andern auch interaktiv über ein leicht zu bedienendes Informationssystem zur Verfügung. Großes Gewicht liegt auf der Bereitstellung von Autorenwerkzeugen zur direkten Bearbeitung des therapeutischen Wissens durch Mediziner (Wissenserwerbskomponente). Diese Werkzeuge bestehen aus einem grafischen Editor für Ablaufpläne und einem Regeleditor für Entscheidungspunkte und Therapiemodifikationen nach dem Vorbild von [5]. Zur Bearbeitung des Hintergrundwissens wird ein Editor für semantische Netze benötigt, der mit einem Hypertextsystem integriert ist.

Werkzeuge zum Wissenserwerb können allgemeingültige, generische Werkzeuge sein (z. B. Expertensystem-

Shells), die aber für spezielle Aufgaben nicht leicht anpaßbar und für Laien schwer handhabbar sind. Das andere Extrem ist die Parametrisierung ansonsten starr vorgegebener Abläufe; dieses Konzept ist aber an modifizierte Aufgaben schwer anpaßbar und nicht auf analoge Situationen übertragbar. Im Projekt wird ein Mittelweg beschritten: Die zu entwickelnden Werkzeuge sind auf eine spezielle Wissensstruktur zugeschnitten und dadurch für Anwender besonders leicht zu handhaben (und auch leichter zu entwickeln als universelle Werkzeuge). In einer vorgegebenen Wissensstruktur (Modellskelett) wird vom Anwender ein konkretes Modell definiert.

Die Editoren sollen, soweit sinnvoll, die direkte Manipulation (z. B. 'drag and drop') von grafischen Objekten gestatten. So sollen Ablaufpläne grafisch zusammengestellt werden können. (Abb. 1, linker Teil, wurde mit einem solchen Werkzeug erstellt.) Für die Regeleingabe wird ein Begriffslexikon ('Medical Dictionary') zur Auswahl und Zusammenstellung von Bedingungen bereitgestellt, wobei Verknüpfungen aus einem (grafisch gestalteten) Werkzeugkasten ausgewählt werden, so daß auch 'drag and drop' von Formelelementen möglich ist, s. Abb. 3; ein ähnliches, aber weniger komfortables Werkzeug wird in [6] in anderem Zusammenhang vorgeschlagen. Werkzeuge dieser Art ermöglichen Fachexperten, ohne Einschaltung eines 'knowledge engineers' direkt ihr Wissen abzubilden. Auch die nötige Verlaufsdocumentation der Behandlung soll damit vom Anwender frei konfiguriert werden können, anstatt starr im Programmcode vorgegeben zu sein. Im Hintergrund des Editors werden direkt syntaktische und (soweit möglich) semantische Überprüfungen durchgeführt und die Wissens Elemente in die interne Form umgewandelt („inkrementeller Wissenscompiler“), die zur Verarbeitung durch eine noch zu entwickelnde Inferenzmaschine geeignet ist.

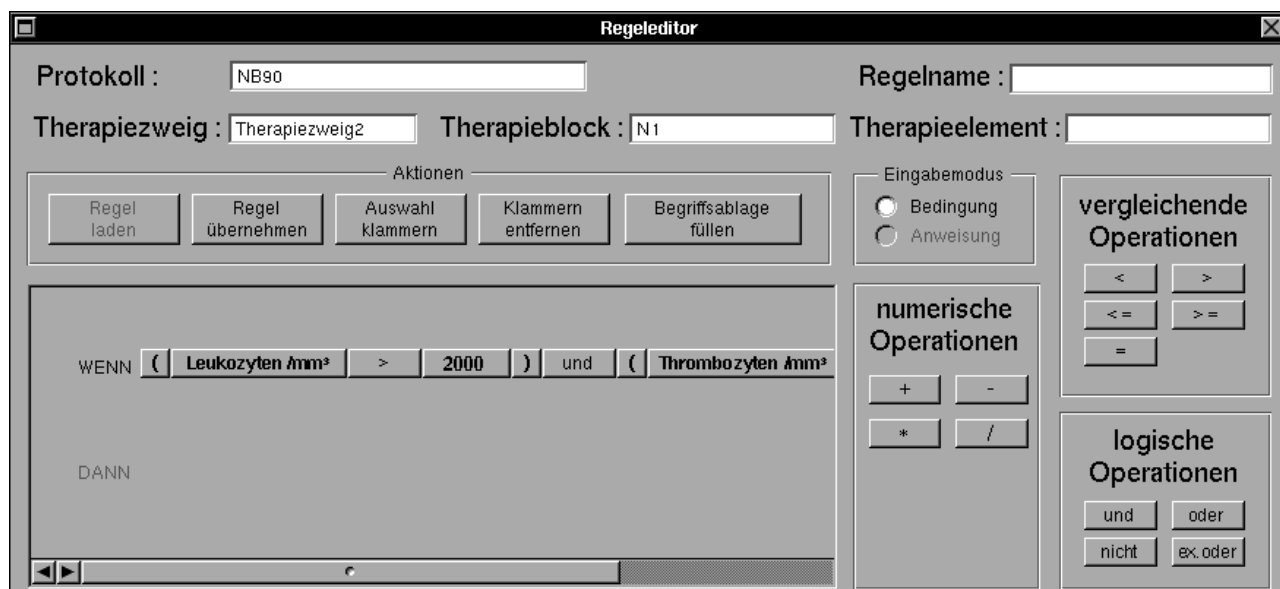


Abb. 3: Der Regeleditor (Ausschnitt), Regel für den Eintritt in Block N1

Für das Hintergrundwissen wird der Konzeptraum-Ansatz von Cimino, Elkin und Barnett verfolgt [3]. Hier wird ein semantisches Netz (der „Konzeptraum“) aus den Begriffen des Fachgebiets als zentrale Schaltstelle für die Informationssuche geschaffen. Das Hintergrundwissen ist über diesem Netz hypertextartig angeordnet. Dieser Ansatz hat den Vorteil, daß er das für die Therapieplanungskomponente nötige Netz von Wissensobjekten ebenfalls verwendet und, wenn nötig, einfach erweitert; das für die Definition von Regeln usw. verwendete Begriffslexikon ist einfach eine spezielle Sicht auf das semantische Netz. Darüber hinaus ist dieser Ansatz besonders für medizinische Informationssysteme sehr geeignet, da er mit vorhandenen standardisierten Terminologiesystemen für Dokumentation und Literatursuche – wie ICD, TNM und SNOMED – verträglich ist und somit besonders gut in den Arbeitsablauf des Mediziners integrierbar ist, der bei der Dokumentation seiner Maßnahmen täglich mit diesen Terminologiesystemen umgeht.

Da der Konzeptraum-Ansatz alleine noch nicht das leichte Zurechtfinden im Informationssystem garantiert, wird das Informationssystem darüberhinaus auch mit Hypertext-Navigationshilfen [7] versehen.

Realisierung

Das System, bestehend aus mehreren unabhängig voneinander lauffähigen Programmen, wird unter UNIX und einer einheitlichen grafischen Benutzeroberfläche (NEXTSTEP) mit leistungsfähigen Entwicklungswerkzeugen erstellt: der Programmiersprache GNU-C (einschließlich C++ und Objective-C), der NeXT-Entwicklungsumgebung mit Project Builder, Interface Builder und Application Kit, dem Hypertextsystem HyperSense, dem objektorientierten Datenbanksystem POET.

Das gewählte Vorgehen ist die inkrementelle Prototyp-Entwicklung. So wurde in einem ersten Schritt ein System entwickelt, das Grundanforderungen abdeckt: eine objektorientierte Patientendatenverwaltung, ein interaktives Werkzeug für die Zusammenstellung von Infusionsvorschriften und Therapieblöcken aus einer einfachen Medikamentendatenbank, die patientenindividuelle Verordnung von Therapieblöcken und Infusionen mit genauen Dosisangaben und zeitlichen Ablaufplänen, die Steuerung des gesamten Therapieverlaufs exemplarisch („fest verdrahtet“) für das Therapieschema ALL-BFM90 (akute lymphoblastische Leukämie). Dieses System zeigte die Machbarkeit mit dem gewählten Ansatz; insbesondere ist die Resonanz bei der Anwender-Zielgruppe sehr positiv.

Gegenstand der derzeitigen Arbeit am Projekt ist die Erstellung der generischen Wissenserwerbswerkzeuge wie im Abschnitt „Konzeption“ erläutert. Die Wissensobjekte werden in der objektorientierten Datenbank abgelegt. Die Objektorientierung erleichtert die Navigation und das Zusammenstellen verschiedener Sichten auf die Daten. Ein Redesign der Wissensstruktur nach den Prinzipien von KADS (‘Knowledge Acquisition and Design Structuring’ [8]) ist in Arbeit. Die Abbildungen 1 bis 3 zeigen exemplarisch einige Aspekte der bisherigen Realisierung.

Diskussion und Ausblick

Für eine fundierte Beurteilung der vorgestellten Konzepte und Werkzeuge ist es noch zu früh. In der klinischen Routine wird zur Zeit das Programm CATIPO (von Herrn Bachert in Heidelberg) eingesetzt, das Dosierungs- und Infusionsberechnungen ermöglicht, ohne allerdings wissensbasierte oder grafische Komponenten zu beinhalten. Die Erfahrungen aus der Anwendung dieses Programms fließen in die Konzeption von TheMPO ein. Eine systematische klinische Erprobung der Wissenserwerbswerkzeuge ist im momentanen Entwicklungsstand noch nicht sinnvoll; die Diskussion mit dem potentiellen Anwenderkreis findet aber kontinuierlich statt, ebenso wie laufende kleine Praxistests.

Weitere Komponenten des TheMPO-Projekts sind eine Patientenakte, die die patientenindividuelle Therapieplanung unterstützt und dokumentiert, und eine Inferenzmaschine, die die Verbindung zwischen Wissensbasis und Patientenakte herstellt.

Literatur

1. F. Berthold: *Multizentrische therapiebegleitende Studie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Neuroblastom (Neuroblastomstudie NB 90)*, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie, 1990.
2. H. Riehm: *Studie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie (Non-B-ALL), ALL-BFM 90*, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, 1991.
3. J. J. Cimino, P. L. Elkin and G. O. Barnett: As we may think: The concept space and medical hypertext. *Comp. Biomed. Res.* 25 (1992), 238–263.
4. S. W. Tu, M. G. Kahn, M. A. Musen, J. C. Ferguson, E. H. Shortliffe, L. M. Fagan: Episodic skeletal-plan refinement based on temporal data. *Comm. ACM* 32 (1989), 1439–1455.
5. J. D. Walton, M. A. Musen, D. M. Combs, C. D. Lane, E. H. Shortliffe and L. M. Fagan: Graphical access to medical expert systems III. Design of a knowledge acquisition environment. *Meth. Inform. Med.* 26 (1987), 124–134.
6. U. Gappa, F. Puppe, S. Schewe: Graphical knowledge acquisition for medical diagnostic expert systems. *Art. Intell. Med.* 5 (1993), 185–211.
7. J. Nielsen: The art of navigating through hypertext. *Comm. ACM* 33 (1990), 296–310.
8. D. S. W. Tansley, C. C. Hayball: *Knowledge-based Systems Analysis and Design – A KADS Developer’s Handbook*. New York: Prentice Hall 1993.