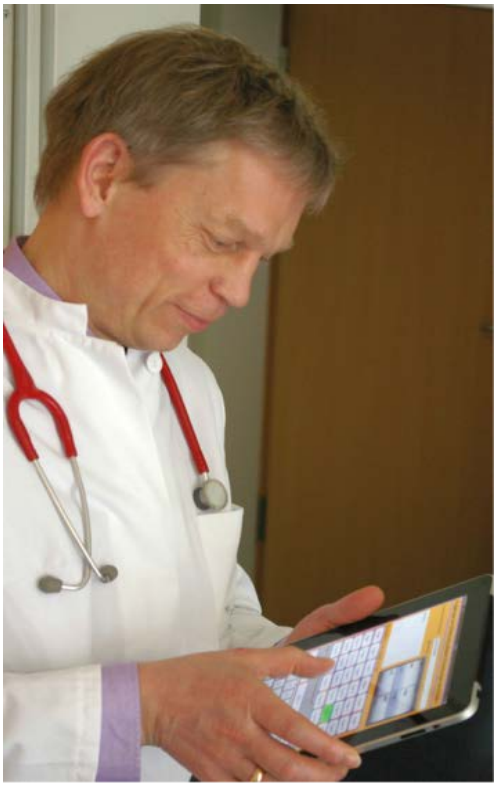
ABSCHLUSSBERICHT

Forschungsprojekt: Kurze Wege prospektiv

Projektnummer. 32.5.13.71.0003.0

Förderung: Karlheinz-Hartmann-Stiftung



Ein Projekt der Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover,

Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

(Leitung: Prof. C. Kratz)

Berichtszeitraum: 01. Januar 2018 bis 30. Juni 2021

Das Projektteam

Projektleitung	**Prof. Dr. med. Lorenz Grigull** MHH-Kinderonkologie seit 1. Juli 2020 Universitätsklinik Bonn Zentrum für Seltene Erkrankungen Lorenz.Grigull@ukbonn.de
Stellvertretende Projektleitung	**Dr. med. Urs Mücke,** MHH-Kinderonkologie Muecke.Urs@mh-hannover.de
Projektpartner	**Prof. Dr. rer. nat. habil. Frank Klawonn** Leiter der Projektgruppe Bioinformatik und Statistik Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Braunschweig Frank.Klawonn@helmholtz-hzi.de
	Prof. Dr.-Ing. Werner Lechner Data Mining Verfahren, Computertechniken und KI-Diagnostiksysteme Firma KImedi GmbH, Donauwörth werner.lechner@kimedi.de
	Christa Lechner Lehrerin für Pflegeberufe Durchführung der Feldversuche in Arztpraxen Firma KImedi GmbH, Geschäftsführerin, Donauwörth christa.lechner@kimedi.de
	Priv.-Doz. Dr. med. Martin Mücke Allgemeinmedizinische Praxis in Bonn und Zentrum für Seltene Erkrankungen der Uniklinik Bonn

Zusammenfassung

Die medizinische Diagnose eines Patienten wird aufgrund von Hinweisen aus der Krankengeschichte und den klinischen Befunden, sowie gegebenenfalls mithilfe von laborchemischen, neurophysiologischen und ergänzenden diagnostischen Verfahren erstellt. Besonders bei den so genannten Seltenen Erkrankungen („orphan diseases“) können lange Latenzen vom ersten Symptom bis zur endgültigen Diagnose auftreten. Das bedeutet für die Patienten erhebliches Leid und eine mögliche Therapie oder unterstützende und entlastende Maßnahmen verzögern sich. Die Betroffenen gehen dann häufig von Arzt zu Arzt und von Untersuchung zu Untersuchung. Die Suche nach der Diagnose und nach einer hilfreichen Therapie fühlt sich dann an wie der Gang durch ein Labyrinth.

Der Weg zur Diagnose einer Seltenen Erkrankung kann wie ein Gang durch ein Labyrinth sein

Im Rahmen eines von der Robert Bosch Stiftung geförderten Forschungsprojektes „Seltene chronische Erkrankungen – Kurze Wege zur Diagnose“ (abgekürzt: „Kurze Wege“) entwickelten die Autoren des hier vorliegenden Forschungsberichtes ein KI-Diagnostiksystem für Menschen mit

Seltenen Erkrankungen [5]. Bei diesem KI-Diagnostiksystem handelt es sich im Kern um ein Softwarepaket, das als diagnose-unterstützendes Werkzeug für Ärzte dient.
Bei dem im vorliegenden Bericht beschriebenen Forschungsprojekt „Kurze Wege prospektiv“ besteht die weiterführende Aufgabe darin, dieses KI-Diagnostiksystem nun in Feldversuchen prospektiv zu evaluieren. Konkret geht es darum, in ärztlichen Praxen und an universitären Zentren für Seltene Erkrankungen dieses KI-Diagnostiksystem als diagnoseunterstützendes Werkzeug einzusetzen und mit den Randbedingen ärztlicher Ambulanzen vor Ort zu erproben.

Nach abschließender tatsächlicher Diagnosestellung dient die bestätigte Diagnose zur Verbesserung der Auswerteverfahren. Alle Fragebögen, die von Patienten mit einer schließlich bestätigten Diagnose ausgefüllt wurden, verbessern den Datenbestand. Durch die Einbeziehung dieser Antwortmuster in die nachfolgenden Trainingsläufe der KI-Diagnostiksysteme, entsteht ein lernfähiges System, das mit jedem diagnostizierten Patienten seine Erkennungsrate für Seltene Erkrankungen erhöht.

Innovativ an diesem Projekt ist der

- Einsatz erfahrungsbasierter Fragebogen im Zusammenspiel mit kombinierten Data Mining sowie KI-Verfahren,
- die ausgesprochen hohe Zuverlässigkeit des Systems sowie
- eine bedienerfreundliche Anwendung auf einem handelsüblichen Computer mit selbsterklärender Nutzer-Oberfläche und selbstlernender Funktion.

Die Ergebnisse zeigen eindrücklich, dass Menschen mit verschiedenen Seltenen Erkrankungen in der prädiagnostischen Phase Gemeinsamkeiten teilen und sich daher die Erkennung von Seltenen Erkrankungen durch anamneseorientierte Phänomen-Erfassung unterstützen lässt. So konnte im Rahmen des Forschungsprojektes der Robert-Bosch-Stiftung der Prototyp eines KI-Diagnostiksystems entwickelt werden. Selbstverständlich liegt die Diagnosefindung grundsätzlich im Verantwortungsbereich von Ärzten, in deren Händen dieses KI-Diagnostiksystem die Sensibilisierung für Seltene Erkrankungen erhöht und den Weg zur endgültigen Diagnose verkürzen kann.

Im Rahmen von Feldstudien füllten Patienten an den folgenden medizinischen Einrichtungen Fragebögen aus:

- in der Arztpraxis von Dr. Mücke in Bonn,
- am Zentrum für Seltene Erkrankungen der Uniklinik Bonn,
- in der Kinderklinik an der Medizinischen Hochschule Hannover.

Ergänzend kam eine Vielzahl von online ausgefüllten Fragebögen von betroffenen Patienten hinzu, denn die Software des KI-Diagnostiksystems ist als APP ist im Apple Store frei verfügbar und lässt sich kostenlos auf jedes iPad laden. Um die APP auf einem iPad zu installieren genügt es, die APP mit dem Suchwort „q53“ im Apple Store zu suchen. Dann erscheint die Aufforderung zum Laden der APP mit dem vollständigen Namen

Q53 PLUS KI DIAGNOSTIK

Wir möchten Sie als Leser dieses Forschungsberichtes ermutigen, die APP des KI-Diagnostiksystem auf ein iPad zu laden und zu erproben. Über entsprechende Rückmeldungen würden wir uns natürlich ganz besonders freuen.

Vor dem Beginn der Feldversuche war es wegen der retrospektiven Sichtweise nicht möglich, einen Patienten mit Seltener Erkrankung durch den Fragebogen auch prospektiv zu identifizieren. Dies ist jetzt durch die Durchführung dieses Forschungsprojektes gelungen. Somit konnte der so genannte „proof of concept“ durch dieses von der Karlheinz-Hartmann-Stiftung geförderten Forschungsprojektes überzeugend erbracht und der medizinische Fortschritt durch die Digitalisierung der Medizin belastbar nachgewiesen werden.

Nun steht ein KI-Diagnostiksystem zur Verfügung, das dem niedergelassenen Haus– oder Kinderarzt, dem Lotsen in einem Zentrum für Seltene Erkrankungen oder auch dem Experten hilft, bei Patienten mit ungewöhnlichem Krankheitsverlauf mithilfe eines einfachen Fragebogens den Verdacht auf eine Seltene Erkrankung zu lenken und so gezielter weitergehende Diagnostik zu initiieren. Der Wert von Patientenbeobachtungen während der Vordiagnostik wird durch unsere Daten unterstrichen.

Ganz grundsätzlich bietet die Digitalisierung der Medizin viele Chancen zur Verbesserung des Gesundheitssystems und die Unterstützung der Diagnostik durch die Verfahren der Künstlichen Intelligenz leisten dazu einen besonders wirksamen Beitrag.

Das folgende Foto zeigt die typische Situation beim Erfassen der Antworten des Q53-Fragebogens auf dem iPad. Die Aufnahme entstand an der Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover. Man sieht das betroffene Kind, die Mutter und eine Pflegekraft der MHH, welche die Antworten der Mutter bzw. des Kindes in das iPad eingibt. Dabei muss nicht wirklich getippt werden, sondern es nur die zutreffende Antwortstufe zwischen „nein“ und „ja“ anzuklicken.

Feldversuch in der Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover

Danksagung

Unser Dank gilt allen

- Patienten,
- Selbsthilfegruppen,
- den am Projekt beteiligten Ärztinnen und Ärzten und
- den vielen medizinischen Einrichtungen,

die uns bei der Durchführung dieses Drittmittel-Forschungsprojektes unterstützt haben.

Unser Dank gilt auch den folgenden jungen Medizinern, die im Rahmen ihrer Studien- oder Promotionsarbeiten Fragen entwickelt und ausgefüllte Fragebögen gesammelt haben.

- Dr. med. Urs Mücke
- Dr. med. Ann-Karin Rother
- Dr. med. Anna-Lena Sieg
- Phillip Hahn

Besonders danken wir Dr. Martin Mücke vom ZSE der Uniklinik Bonn, der uns eine Vielzahl von Feldversuchen in seinen Praxisräumen ermöglichte, das KI-Diagnostiksystem nutzt und mit dem wir die Ergebnisse der Auswertungen von ausgefüllten Fragenbogen diskutieren können.

Unser Dank gilt auch Frau Petra Dietrich-Könneke, die sich im Sekretariat der MHH Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie verantwortungsvoll um die Verwaltung der Drittmittel kümmerte und immer stets hilfsbereit war.

Vor allem aber danken wir der Karlheinz-Hartmann-Stiftung, ohne deren finanzielle Unterstützung dieses Projekt nicht möglich gewesen wäre. Die Tatsache, dass Herr Hartmann selbst an einer zu spät erkannten Seltenen Erkrankung litt, motivierte uns in besonderer Weise in diesem Forschungsprojekt.

Inhaltsangabe

1 EINLEITUNG 10

1.1 KÜNSTLICHE INTELLIGENZ (KI) IN DER MEDIZIN 10

1.2 DIE MOTIVATION FÜR DAS PROJEKT 11

1.3 DAS TEAM DER FORSCHERGRUPPE 13

2 FUNKTIONSWEISE DES DIAGNOSESYSTEMS 14

2.1 DATENMODELL FÜR SELTENE DIAGNOSEN 14

2.2 VISUALISIERUNG DER TRAININGSDATEN MITTELS 3D-PUNKTWOLKEN 15

2.3 VISUALISIERUNG DER ANTWORTMUSTER MODALER PATIENTEN 19

3 AUSWAHL ALTERNATIVER KLASSIFIKATOREN 21

3.1 SUPPORT VECTOR MACHINE 21

3.2 RANDOM FOREST KLASSIFIKATOR 25

3.3 NEURONALES NETZ 27

3.4 FUSION ALGORITHMUS 31

4 TRAININGS- UND VALIDIERUNGSVERFAHREN 32

4.1 KREUZVALIDIERUNG 32

4.2 ROC-KURVEN, AUC-WERTE, KONFIDENZINTERVALLE UND CUT-OFF WERTE 37

4.3 KONFUSIONSMATRIZEN 41

5 ZERTIFIZIERUNG DES SOFTWARESYSTEMS ALS MEDIZINPRODUKT 44

5.1 SYSTEMBESCHREIBUNG IM ZERTIFIZIERUNGSANTRAG 46

5.2 FELDVERSUCHE 47

5.3 DER SCHUTZ DER DATEN 47

5.4 DIE DATENSCHUTZERKLÄRUNG 48

5.5 DIE DATENSICHERHEIT 52

5.6 RISIKOABSCHÄTZUNG 53

5.7 QUALITÄTSMANAGEMENT UND QUALITÄTSSICHERUNGSSPEZIFIKATIONEN 55

5.8 ERMITTLUNG DER USERZUFRIEDENHEIT 55

6 HANDHABUNG DER APP 56

6.1 LADEN UND STARTEN DER APP 57

6.2 AUSWAHL DES ZUGANGS 58

6.3 ZUGANG FÜR PATIENTEN 59

6.4 BASISANGABEN EINES PATIENTEN 60

6.5 ALLGEMEINE ANGABEN ZUR PERSON EINES PATIENTEN 61

6.6 AUSFÜLLEN DES FRAGEBOGENS DURCH DIE PATIENTEN 62

6.7 LETZTE SEITE 62

6.8 ZUGANG FÜR ÄRZTE 65

6.9 DARSTELLUNG DER RECHENERGEBNISSE 66

6.10 DOKUMENTIEREN DER ERGEBNISSE 68

6.11 HAFTUNGSAUSSCHLUSS 69

6.12 SCHLUSSWORT 70

7 FELDVERSUCH IN DER ARZTPRAXIS VON DR. MARTIN MÜCKE IN BONN 71

7.1 EVALUATION DES PROJEKTES 73

7.2 DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE 75

7.3 BEISPIELE FÜR PATIENTEN MIT SELTENEN ERKRANKUNGEN SE1, SE2 UND SE3 78

8 AUSBLICK 80

8.1 ERWEITERUNG DES FRAGENKATALOG AUF DIE SELTENE ERKRANKUNG „MORBUS FABRY“ 80

8.2 ERWEITERUNG DER AUSWERTUNG AUF 19 VERSCHIEDENEN SELTENE ERKRANKUNGEN 81

8.3 VERLÄNGERUNG DER GÜLTIGKEIT DER ZERTIFIZIERUNG 83

9 ANHANG 84

9.1 GENEHMIGUNG DER ETHIKKOMMISION 84

9.2 STORYBOARD DER IPAD-VIEWPORTS 85

9.3 ZUSAMMENSTELLUNG DER ERGEBNISSE 86

9.4 DER FRAGEBOGEN FÜR ELTERN 125

9.5 DER FRAGEBOGEN FÜR ERWACHSENE 129

9.6 LITERATUR 133

1 Einleitung

1.1 Künstliche Intelligenz (KI) in der Medizin

Seit 2007 entwickelt ein interdisziplinäres Team in Hannover (Ärzte, Informatiker, Mathematiker, Pflegende) verschiedene neue Ansätze, um den Weg zur Diagnose durch die Anwendung der Verfahren der Künstlichen Intelligenz (KI) zu verkürzen.

Am Beispiel von Menschen mit Seltenen Erkrankungen und zum Teil mit langen Phasen diagnostischer Latenz stellten wir uns der Herausforderung, das Erfahrungswissen der Betroffenen abzufragen und anschließend mathematisch zu modellieren, um die Diagnostik zu unterstützen. Hierfür wurden Interviews mit Fokus auf die Zeit vor der Diagnosestellung durchgeführt, analysiert und daraus ein Fragebogen erstellt. Prinzipiell entspricht dies einer standardisierten Anamnese mit den möglichen Antworten „nein“, „eher nicht“, „eher schon“ und „ja“.

Die Antwortmuster der ausgefüllten Fragebögen stellen zusammen mit den bestätigten Diagnosen die Basis der mathematischen Verfahren dar und werden als „data sets“ bezeichnet. Das KI-Verfahren kennzeichnende „Trainieren“ dieser „data sets“ entspricht einem iterativen Lösen hochdimensionaler Gleichungssysteme und erfordert einen enormen Rechenaufwand. Danach, in der so genannten „Recallphase“, erfolgt das Auswerten eines ausgefüllten Fragebogens durch das einfache Einsetzen des Antwortmusters in die gelösten und auf einem Server gespeicherten Gleichungssysteme. Der große praktische Vorteil von KI-Verfahren besteht darin, dass die Rechenzeit für die „Recallphase“ vernachlässigbar gering ist. Daher lassen unmittelbar nach der Beantwortung der letzten Frage des Fragebogens die diagnostischen Hinweise dem Arzt bzw. dem dazu berechtigten medizinischen Personal anzeigen.

Dieses Prinzip ist kennzeichnend für jedes menschliche Lernen. Nach einer schier endlos erscheinenden Lernphase (z.B. für ein Musikinstrument) erfolgt der Recall (das Spielen) wie von selbst. KI-Verfahren bilden diesen Prozess nach. Daher ist unser diagnostisches Werkzeug in der Lage, in Echtzeit zielführende diagnostische Hinweise zu generieren.

KI-Verfahren sind dafür prädestiniert, Muster in großen Datenmengen zu erkennen. Während diese Rechenleistung früher nur von Großrechnern erbracht werden konnte, sind die erforderlichen mathematischen Verfahren heute auf angemieteten Servern und lokalen PCs abrufbar. Im

Gegensatz zu Expertensystemen (verwendet und entwickelt in den 80er und 90er Jahren) arbeiten KI-Verfahren grundsätzlich anders, nämlich prinzipiell selbstlernend.

Für betriebswirtschaftliche Fragestellungen und bei der automatisierten Überwachung von Datenströmen stellen KI-Verfahren ihre enorme Leistungsfähigkeit schon länger unter Beweis. Der Einsatz von KI-Verfahren in der Medizin erfolgte bisher eher zögerlich. Noch vor ca. 10 Jahren dauerte das Trainieren der meist umfangreichen medizinischen Datenbestände selbst auf parallelen Serverstrukturen noch wochenlang, was konkrete Anwendungen auf wenige Sonderfälle begrenzte. Inzwischen sind die verfügbaren Rechenleistungen so gestiegen, dass sinnvolle und sehr nützliche medizinische Anwendungen, wie z.B. die maschinelle Auswertung radiologischer Aufnahmen, nun möglich sind und sich momentan als diagnostische Standards bewähren.

Trotz dieser Erfolge von KI-Diagnostiksystem gibt innerhalb der Ärzteschaft manchmal Vorbehalte, denn KI-Diagnostiksystem sind Blackbox-Systeme deren Entscheidungen sich nicht logisch und anschaulich erklären lassen. Völlig unbegründet sind allerdings die Bedenken mancher Ärzte, dass die finale Diagnose bald von KI-Verfahren übernommen werden könnte. Richtig ist vielmehr: KI-Diagnostiksysteme dienen zur Unterstützung des diagnostischen Prozesses und reihen sich nahtlos ein in die Diagnostik mittels der bekannten Diagnostiktools, wie z.B. Laborwerte, radiologische Scans und andere Untersuchungsmethoden. Selbstverständlich bleibt die finale Diagnose, wie auch nachfolgende therapeutische Entscheidungen, bei den dafür verantwortlichen Ärztinnen und Ärzten.

1.2 Die Motivation für das Projekt

In der Medizin gilt die Anamnese als Grundlage des Diagnoseprozesses. Die Anamnese basiert auf der Informationsgenerierung durch das Gespräch mit dem Patienten und/oder dessen Angehörige. Es stellt für jeden medizinischen Experten eine große Herausforderung dar, aus den unterschiedlichen Informationen der Betroffenen die zur Diagnose gehörenden Angaben herauszufiltern und über diese zu einer Verdachtsdiagnose zu gelangen. Älteren und daher erfahrenen Ärztinnen und Ärzten geling dies gut.

Trotzdem lassen sich Fehldiagnosen nicht ausschließen. Erschwerend ist dabei die meist mangelhaft ausgeprägt Fehlerkultur in Deutschland. Fehldiagnosen werden nicht thematisiert und Fehlervermeidungsstrategien nicht in Erwägung gezogen. Enttäuschte Patienten wenden sich an

andere medizinische Einrichtungen und die verantwortliche Ärztin bzw. der verantwortliche Arzt kennen die Gründe für dafür nicht.

Unser System basiert ganz wesentlich auf der Sicht der Betroffenen, also der Patienten bzw. bei Kindern den Eltern zu. Betroffene mit Symptomen sind

- hochmotiviert eine Antwort auf ihre Beschwerden zu finden,
- nutzen das Internet für Recherchen,
- kennen ihre Symptome gut,
- waren immer sehr interessiert unseren Fragebogen auszufüllen und
- haben uns bestätigt, dass sie sich durch die Art der Fragen angesprochen fühlten.

Die Ergebnisse zeigen eindrücklich, dass Menschen mit verschiedenen Seltenen Erkrankungen in der prädiagnostischen Phase Gemeinsamkeiten teilen.

Abb. 1.1: Typische Aussagen von Patienten mit Seltenen Erkrankungen

Unsere Ergebnisse der Auswertung der Feldversuche spiegeln wider, dass

- das Erfahrungswissen (= die gute Anamnese) hilft, die Diagnose zu stellen und
- KI-Verfahren sehr gut Muster erkennen können.

Beides sind Wahrheiten, die im genannten Kontext neu und vielversprechend sind. Grundsätzlich gilt natürlich, dass es keinesfalls gewollt ist, den Arzt-Patient Kontakt, die die ärztliche Diagnose und schon gar nicht die ärztliche Verantwortung zu ersetzen. Stattdessen soll die heute verfügbare hohe Computerleistung die Ärztin oder den Arzt an wichtige Differenzialdiagnosen erinnern, damit die Diagnosewege eventuell verkürzt werden und zeitnah eine gezielte Behandlung oder Beratung erfolgen kann. Wir sind davon überzeugt, dass ärztliches Wissen, das durch die Ergebnisse der KI-Verfahren unterstützt wird, mit zu einem diagnostischen System führt, das besser ist, als jeder der beiden einzelnen Beiträge.

Jetzt liegt jetzt für den Praxistest der Prototyp eines diagnostischen Werkzeugs vor, das der niedergelassenen Haus– oder Kinderärztin oder dem niedergelassenem Haus- oder Kinderarzt, der Lotsin oder dem Lotsen in einem Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSE) oder auch der medizinischen Expertin oder dem medizinischen Experten helfen könnte, vor allem bei einem ungewöhnlichem Krankheitsverlauf mithilfe eines einfachen Fragebogens den Verdacht auf eine Seltene Erkrankung zu lenken und so gezielter weitergehende Diagnostik initiieren zu können.

1.3 Das Team der Forschergruppe

Die Wissenschaftler **Prof. Dr. med. Lorenz Grigull**
Prof. Dr. rer. nat. habil. Frank Klawonn
Prof. Dr.-Ing. Werner Lechner

der Forschergruppe veranstalten regelmäßige Treffen bzw. virtuelle Meetings, diskutieren die die Vorgehensweise im Forschungsprojekt, tauschen sich über aktuelle Forschungsergebnisse aus und interpretieren Zwischenergebnisse ihrer Forschungsarbeiten. An diesen Besprechungen nehmen häufig interessierte Gäste sowie weitere Kooperationspartner teil. Protokolle belegen diese interessanten und vor allem inhaltlichen Diskussionen. Wegen der Durchführung der Zulassung der Software als Medizinprodukt war es erforderlich, die formalen Abläufe, die Zuständigkeiten, die Entscheidungsabläufe und viel Weiteres mehr zu beschreiben. Die Graphik 1.2 zeigt dazu das Organigramm der Forschergruppe.

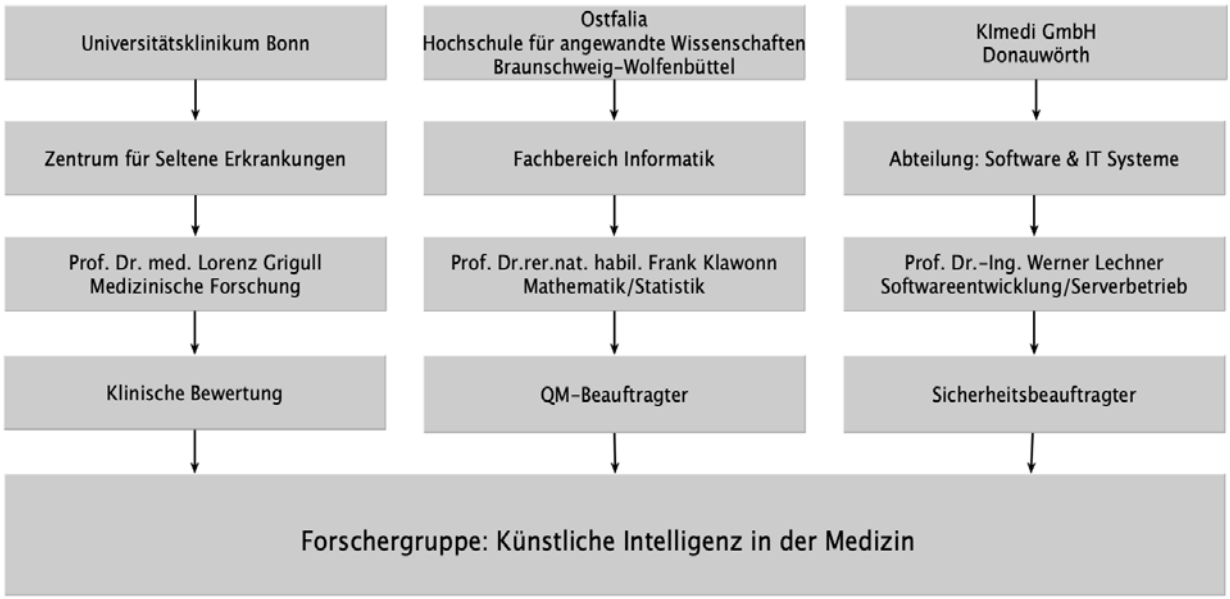


Abb. 1.2: Organigramm der Forschergruppe „Künstliche Intelligenz in der Medizin“

2 Funktionsweise des Diagnosesystems

2.1 Datenmodell für Seltene Diagnosen

Die Forschergruppe entwickelte in den Jahren 2014 bis 2017 ein KI- und Fragebogen-basiertes diagnostisches Unterstützungsinstrument für ausgewählte Seltene Erkrankungen. Die Robert-Bosch-Stiftung förderte dieses Forschungsprojekt. Dieses System erzielte in Pilotstudien durch die Auswertung der von Patienten ausgefüllten Fragebögen eine durchschnittliche Sensitivität von 90%. Aus diesen Erfahrungen lernten wir, dass die Erfahrungen der Patienten während der diagnostischen Reise eine wertvolle Information darstellen, die Ärztinnen und Ärzten bei der Frühdiagnose einer Seltenen Erkrankung hilft. Vor allem bei Seltenen Erkrankungen, an die bei der Diagnostik nicht sofort gedacht wird, demonstrierte das KI-Diagnostiksystem seine hohe Leistungsfähigkeit.

Das Datenmodell des KI-Diagnostiksystems enthält 6 Diagnosegruppen, wobei sich die Seltenen Erkrankungen sich in 3 Untergruppen ausgewählter Seltener Erkrankungen gliedern:

Diagnosegruppe	Diagnosen in der Trainingsmenge	
Seltene Erkrankungen (SE)	SE1	pulmonale Hypertonie Mukoviszidose zystische Fibrose
	SE2	Sarkoidose Syringomyelie systemischer Lupus erythematodes Akromegalie Ehlers-Danlos-Syndrom Morbus Still Nagel-Patella-Syndrom"
	SE3	demyelinisierende Polyneuropathie Clusterkopfschmerz Morbus Menier Morbus Fabry
Sonstige, nicht seltene Krankheiten	SO	
Chronische Erkrankungen	CH	
Psychosomatische Erkrankungen	PSY	

Tab. 2.1: Diagnosegruppen

Dieses Projekt bewies die Hypothese, dass Personen mit völlig unterschiedlichen Seltenen Erkrankungen ähnliche prä-diagnostische Erfahrungen machen. Mehrere Seltene Erkrankungen mit einem großen Bedarf an diagnostischer Unterstützung wurden ausgewählt, weil eine wissenschaftlich fundierte Befragung unter medizinischen Experten in Deutschland diese speziellen Diagnosen am häufigsten benannt hatte.

2.2 Visualisierung der Trainingsdaten mittels 3D-Punktwolken

Die Plausibilität dieser speziellen Einteilung der Diagnosegruppen (Tab. 1) lässt sich durch die Visualisierung der Antwortmuster als 3D-Punktwolken nachvollziehen. Das Antwortmuster eines Fragebogens besteht aus 53 Antwortstufen, die zwischen 1 und 4 variieren, sowie den Zahlenwerten für das Geschlecht und das relative Lebensalter. Beschränkt man sich in der graphischen Darstellung auf die 53 Antwortstufen, dann entspricht das Antwortmuster einem ganzzahligen Vektor im Zahlenbereich 1,2,3 und 4. Z.B. bedeutet die Zahl 1 die Anwort „nein“ und die Zahl 4 die Antwort „ja“. Um einen 53-dimensionalen Vektor als Punkt im 53D-Vektorraum graphisch zu projizieren, wählt man das „Sammon“-Verfahren als mathematische Projektion. Damit gelingt es, die 53D-Vektoren aller Antwortmuster auf 3D-Vektoren zu reduzieren, die sich dann leicht als 3D-Punkte in den 3D-Würfel eintragen lassen. Wendet man diese Projektion auf alle Antwortmuster der Trainingsmenge SE1/SO an, dann erhält man folgende, in der Abb. 2.1 darstellten beiden 3D-Punktwolken.

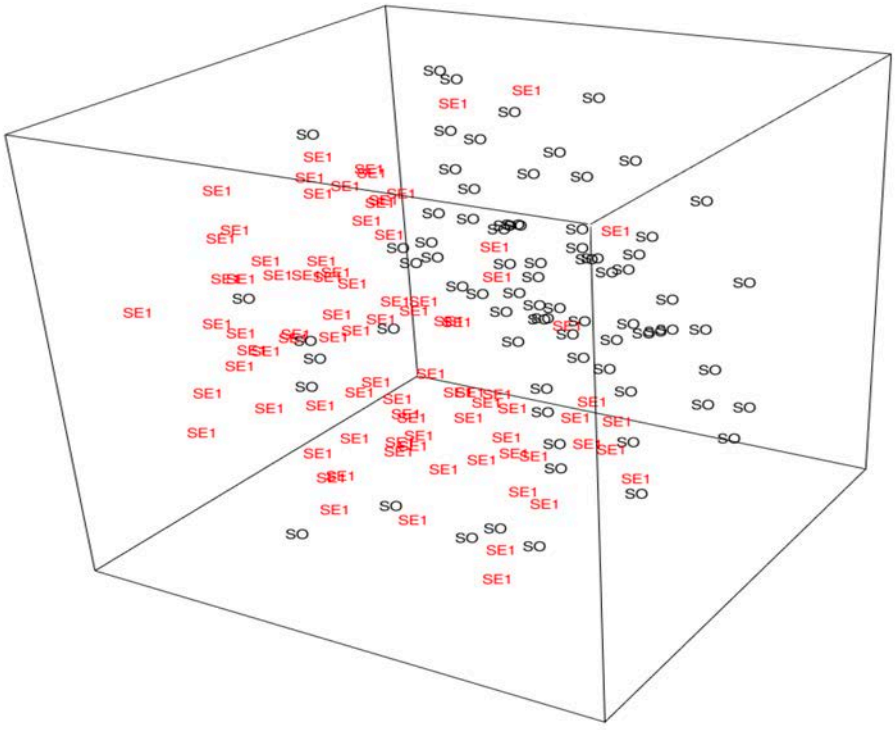


Abb. 2.2.1: Die Punktwolken der beiden Datenmodelle SE1 und SO

Die meisten der Antwortmuster der Diagnosegruppe SE1 liegen eher links unten und die Antwortmuster der Diagnosegruppe SO eher rechts oben im Vektorraum. Daher ist es grundsätzlich möglich, mittels der verschiedenen Data Mining bzw. KI-Algorithmen die beiden Punktwolken mathematisch zu trennen und ein neues Antwortmuster einer der beiden Punktwolken, d.h. einer der beiden Diagnosen, zuzuordnen.

Wendet man das „Sammon“-Verfahren auf das zweite Datenmodell mit den Diagnosen SE2 und CH an, dann entsteht das in der Abb. 2.2 dargestellte Ergebnis:

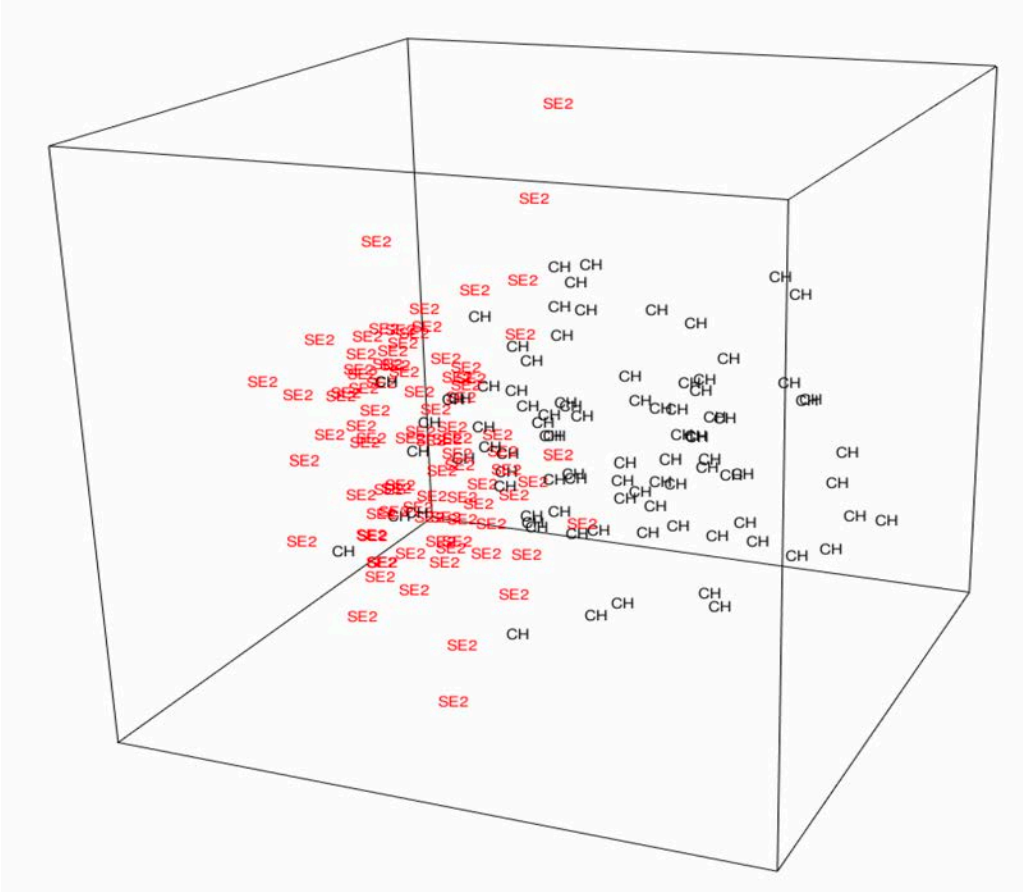


Abb. 2.2.2: Die Punktwolken der beiden Datenmodelle SE2 und CH

Wieder liegen die beiden Punktwolken meistens in der linken bzw. der rechten Seite des 3D-Vektorraumes. Daher ist es auch bei dem zweiten Datenmodell SE/CH möglich, die beiden Punktwolken mathematisch zu trennen und dann in der Anwendung ein neues Antwortmuster ohne bekannte Diagnose alternativ einer der beiden Diagnosen zuzuordnen.

Für das dritte Datenmodell SE3/PSY ergibt sich schließlich mittels des „Sammon“-Verfahrens die folgende Darstellung (Abb. 2.2.3) der beiden Punktwolken. Wiederum befinden sich die beiden Punktwolken meistens in der linken bzw. rechten Bildhälfte und eine mathematische Trennung ist auch hier grundsätzlich möglich, d.h. ein neues Antwortmuster lässt sich einer der beiden Diagnosen SE3 oder PSY zuordnen.

Die Aufteilung der verschiedenen Diagnosen in die 6 Diagnosegruppen SE1, SE2, SE3, SO, CH und PSY ist das Ergebnis sehr umfangreicher Simulationen mit vielen

unterschiedlichen und relevanten Diagnosegruppen. Damit eine Trennung der Punktwolken und damit auch eine möglichst fehlerfreie Zuordnung eines neuen Antwortmusters zu einer der Punktwolken erfolgen kann, kommt es letztlich darauf an, dass innerhalb einer Diagnosegruppe Diagnosen mit möglichst unterschiedlichen Symptomen und somit auch möglichst unterschiedlichen Antwortmustern erscheinen.

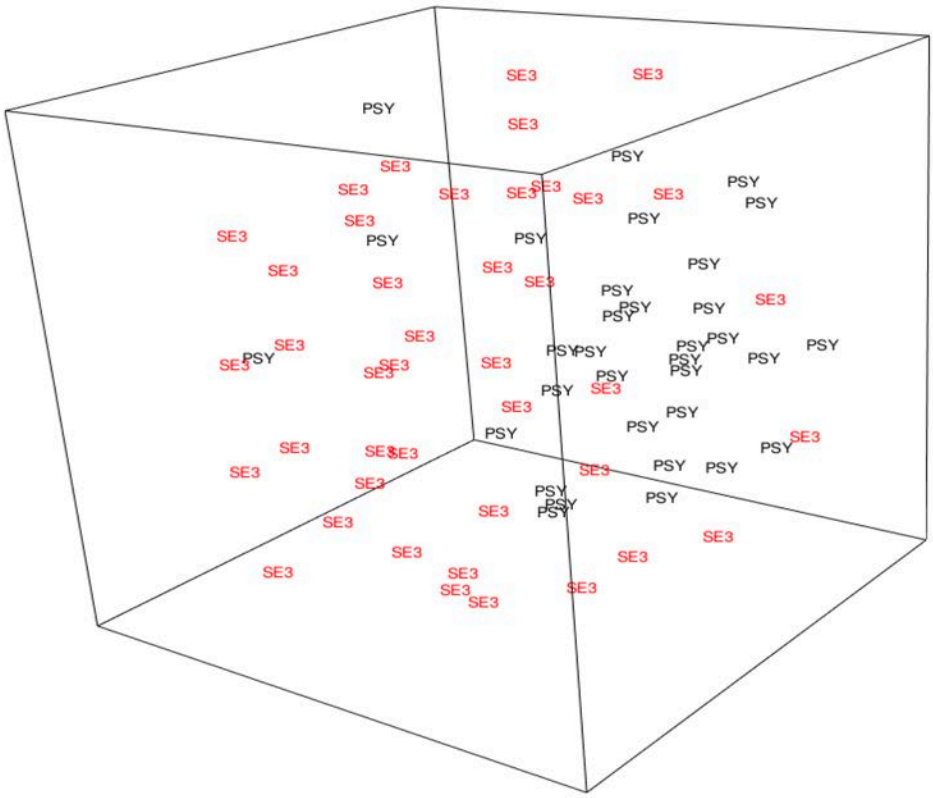


Abb. 2.2.3: Die Punktwolken der beiden Datenmodelle SE3 und PSY

Die gut gelungene, aufwändig entwickelte Aufteilung aller Antwortmuster in 6 verschiedene, geeignete Diagnosegruppen ist die Voraussetzung, um hohe Werte der Sensitivität von ca. 90% erzielen zu können. Versucht man dagegen alle Diagnosen in einem einzigen Datenmodell abzubilden, dann reduziert sich zwar der Rechen- und Programmieraufwand, aber die später erforderliche Zuordnung eines neuen Antwortmusters zu einer der Punktwolken gelingt wesentlich schlechter.

Die Abb. 2.2.4 stellt die 6 Punktwolken für alle 6 Diagnosegruppen dar. Die eben beschriebene Problematik der Zuordnung eines neuen Antwortmusters zu einer der 6 Diagnosen lässt sich in dieser Graphik gut nachvollziehen. Die starke Überlappung der 6 Punktwolken, welche mathematisch zu trennen wären, überfordert die Data Mining ebenso wie die KI-Algorithmen.

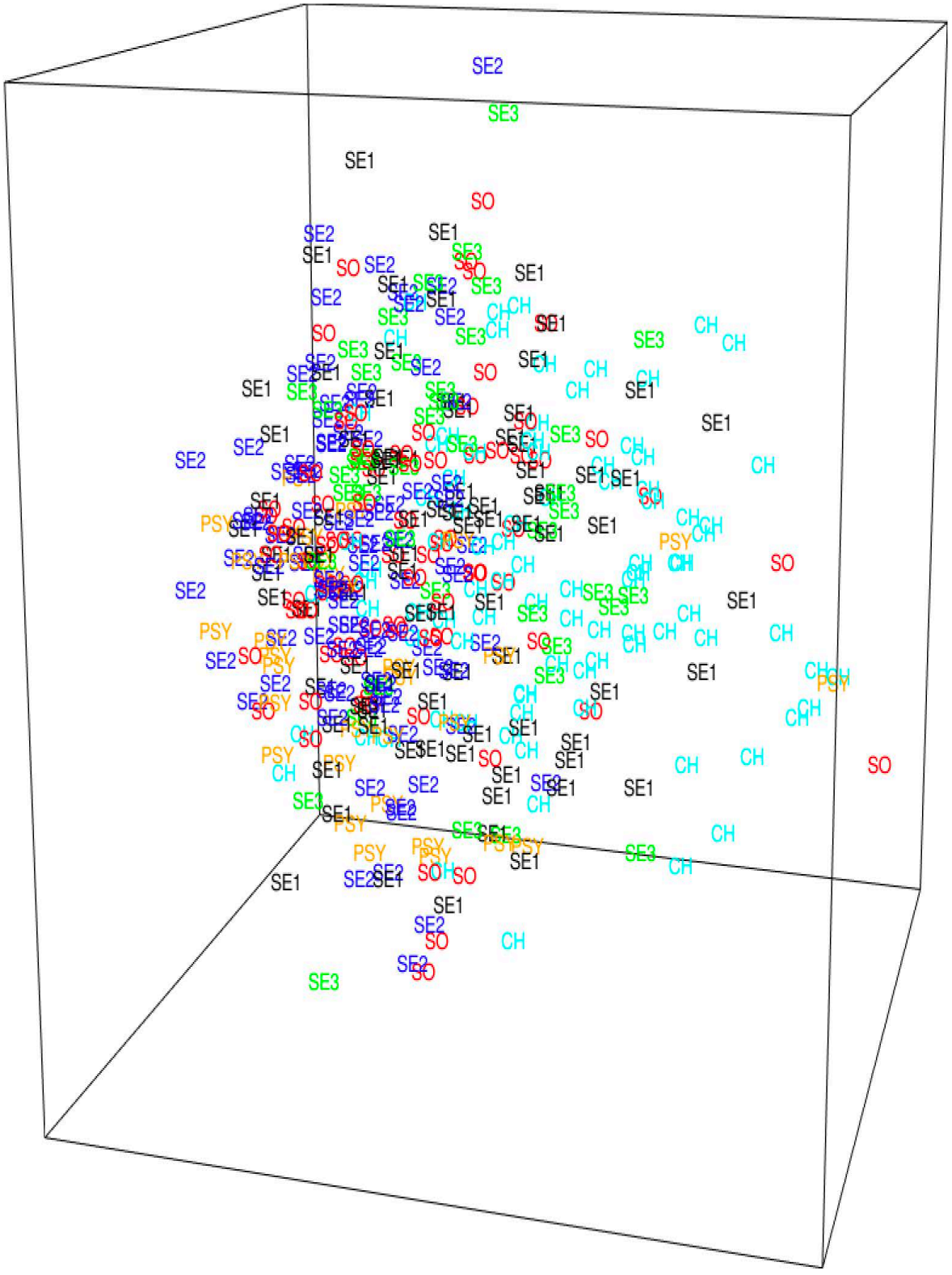


Abb. 2.2.4: Die Punktwolken aller 6 Diagnosegruppen (SE1, SE2, SE3, SO, CH, PSY)

2.3 Visualisierung der Antwortmuster modaler Patienten

Eine weitere interessante Möglichkeit der Visualisierung der Datenbasis stellen die Profilgraphiken typischer Antwortmuster dar. Dazu trägt man nach oben die Nummer der Frage und nach rechts die Antwortstufe eines typischen Patienten einer Diagnosegruppe auf. Ein typischer Patient ist ein virtueller Patient, dessen Antworten aus einer Mittelung aller Antwortmuster in seiner Diagnosegruppe ergeben. Da es sich bei den Antwortstufen um diskrete Einheiten handelt, also 1 für „nein“, 2 für „eher nicht“, 3 für „eher schon“ und 4 für „ja“, eignet sich der Modalwert, also die am häufigsten gegebenen Antwortstufen für eine Diagnosegruppe, besser als der Mittelwert.

Modale Patienten eignen sich besonders gut zur Kontrolle der Ergebnisse der KI-Verfahren. Falls das KI-Diagnostiksystem für eine bestimmte Diagnosegruppe zwar eine hohe relative Punktzahl („score“) liefert, aber das Antwortmuster dieses zu diagnostizierenden Patienten stark vom Modalpatienten dieser vermeintlich erkannten Diagnose abweicht, dann weist dieser Widerspruch auf einen fehlerhaften Wert für den score hin. Dieser Fall tritt vor allem auf, wenn die gegebenen Antworten eines Patienten erfunden sind und die KI-Verfahren mit der Interpretation dieser Antwortendamit überfordert sind.

Die nachfolgenden 3 Paarungen (Abb. 2.3.1) zeigen die visualisierten modalen Antwortmuster der 3 Datenmodelle. Ganz deutlich lässt sich der Unterschied der Antwortmuster in diesen Profilen erkennen. Vereinfacht ausgedrückt bestimmen die KI-Verfahren eine Maßzahl, den Score, für die Überstimmung eines neuen Antwortmusters mit einem der 6 modalen Antwortmuster, d.h. es lassen sich 6 relative sowie auch 6 absolute Werte für den jeweiligen Score bestimmen, wobei der absolute Score die Anzahl der gleichen Antwortstufen beim neuen und beim modalen Antwortmuster zählt.

Ein Test der KI-Verfahren besteht darin, als neues Antwortmuster ein modales Antwortmuster zu verwenden. Für diesen Fall nimmt der Score einen relativen Wert von 100% an und die Scores für die anderen 5 modalen Antwortmuster sinken auf 0% ab. Die gemittelte relative Abweichung von diesem theoretisch korrekten Ergebnis (Sollwert), ermöglicht eine Kontrolle des Systemzustandes des KI-Diagnostiksystems. Bei einer Auswertung für alle 6 modalen Antwortmuster folgt ein Maß für die Integrität des KI-Verfahren.

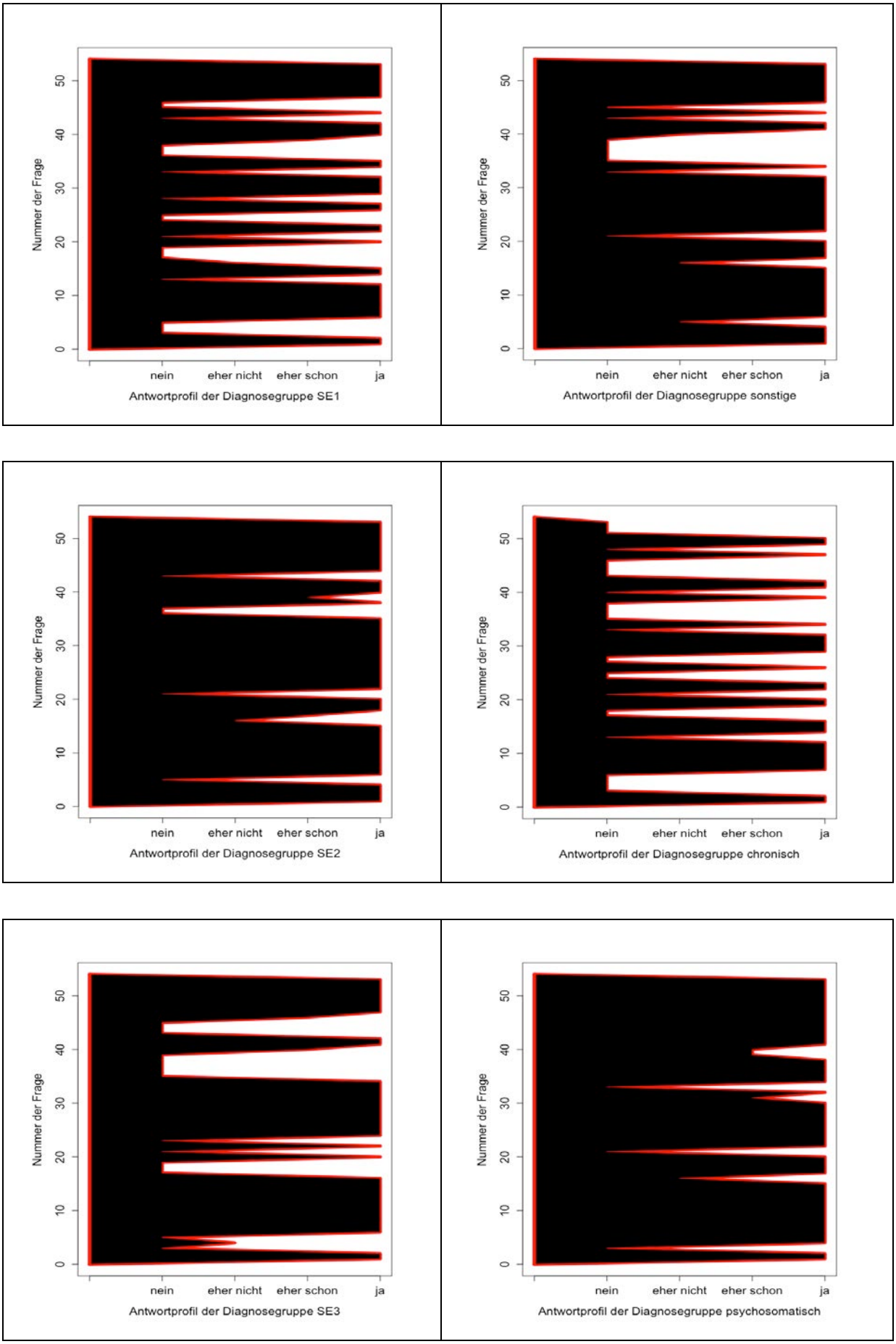


Abb. 2.3.1: Modale Antwortmuster der 3 Datenmodelle

3 Auswahl alternativer Klassifikatoren

Bei einem Klassifikator handelt es sich um ein mathematisches Verfahren. Damit lässt sich berechnen, mit welcher relativen Punktzahl („score“) sich ein Antwortmuster einer speziellen Diagnosegruppe zuordnen lässt. Es gibt eine Vielzahl solcher mathematischer Verfahren, die auf einer großen Vielfalt der unterschiedlichsten Algorithmen basieren. Die Entscheidung für die Verwendung eines geeigneter Klassifikators hängt von der Art und dem Umfang der Datensätze ab, die zu klassifizieren sind, wobei die einzelnen Klassifikatoren mit Stärken und Schwächen behaftet sind.

Für das hier beschriebene Projekt „Kurze Wege prospektiv“ wählten wir 3 völlig unterschiedliche, sich gegenseitig ergänzende Verfahren der Klassifikation aus und kombinierten die Einzelergebnisse mittels eines so genannten „Fusion-Algorithmus zu einem finalen score.

Die Auswahl der Verfahren erfolgte unter der Bedingung, dass sich die Schwächen der Verfahren gegenseitig kompensieren und die Stärken der Verfahren ergänzen. Dies führt nach der Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Klassifikatoren im Fusion-Algorithmus zu einem Endergebnis, das besser ist als jedes der Einzelergebnisse.

Nach zahlreichen aufwändigen Simulationen für ganz unterschiedliche Klassifikatoren erwiesen sich die folgenden 3 Verfahren für die vorliegenden Antwortmuster der Fragebögen als besonders gut geeignet:

- Support Vektor Machine (Graphisches Verfahren)
- Random Forrest (Verfahren mit Entscheidungsbäumen)
- Mehrlagige neuronale Netze (Basis von KI-Verfahren)
- Fusionalgorithmus (gewichtete Addition)

3.1 Support Vector Machine

Support Vektoren sind spezielle Stützvektoren innerhalb des Support Vektor Verfahrens, wobei die Rechenergebnisse von der Lage dieser Vektoren abhängen. Je nach dem Typ des vorliegenden Rechenfahrens bezeichnet man die entsprechenden Algorithmen als Support Vektor Maschine, als Support Vektor Regression oder als Support Vektor Klassifikation. Der Ausdruck „Maschine“

weist auf die Herkunft dieses Verfahrens aus dem Gebiet des maschinellen Lernens hin. Die grundlegenden Arbeiten zu Support Vektoren stammten aus dem Jahr 1995.

Die Abb. 3.1.1 visualisiert die grundlegende Problematik. Die farbigen Punkte symbolisieren die Messwerte einer roten und grünen Klasse. Aus Gründen der Anschaulichkeit handelt es sich nur um 2-dimensionale Punkte, die jeweils einem Datensatz mit zwei Attributen entsprechen. Im n-dimensionalen Raum entsprechen die dargestellten Geraden des 2D-Raumes dann Hyperflächen mit der Dimension n-1.

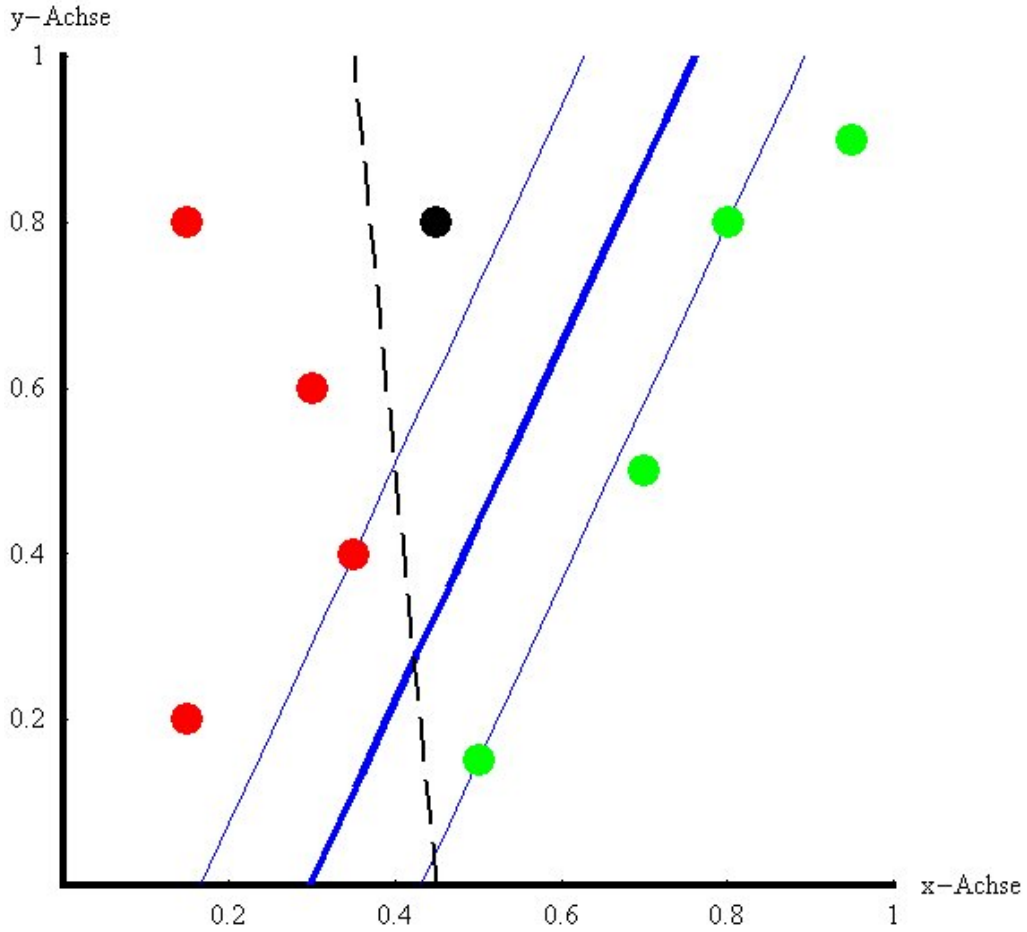


Abb. 3.1.1: Beispiele für Support Vektoren

Die Klassifizierung eines neuen Punktes, dessen Klasse nicht bekannt ist, erforderlich eine geometrische Trennung der roten und grünen Punkte durch die durchgezogene dicke blaue Linie. Liegt der neue schwarze Punkt links der Trennlinie, dann gehört er zur roten Klasse bzw. umgekehrt zur grünen Klasse. Die beiden parallel verlaufenden dünnen Linien begrenzen einen punktfreien Korridor. Punkte, die auf diesen beiden Grenzlinien liegen, nennt man Support Vektoren.

Grundsätzlich erfordert ein erfolgreiches Trennen einen möglichst breiten freien Raum zwischen den Punktgruppen. Allgemein existieren in der Abb. 3.1.1 beliebig viele Trennlinien, wie z.B. die schwarze gestrichelte Linie. Für diese Trennlinie misslingt die Klassifizierung des eingezeichneten neuen schwarzen Punktes, denn der entsprechende Datensatz würde der Klasse der roten Punkte zugeordnet. Dagegen ergibt sich im Fall der durchgezogenen blauen Trennlinie die richtige Klassifizierung.

Die Abb. 3.1.2 zeigt den günstigen, allerdings leider nur theoretischen Fall, für den sich die beiden Punktgruppen fehlerfrei trennen lassen. Bei der Klassifikation eines neuen Punktes ist dann zu berechnen, ob dieser neue Punkt links oder rechts von der roten Linie A liegt.

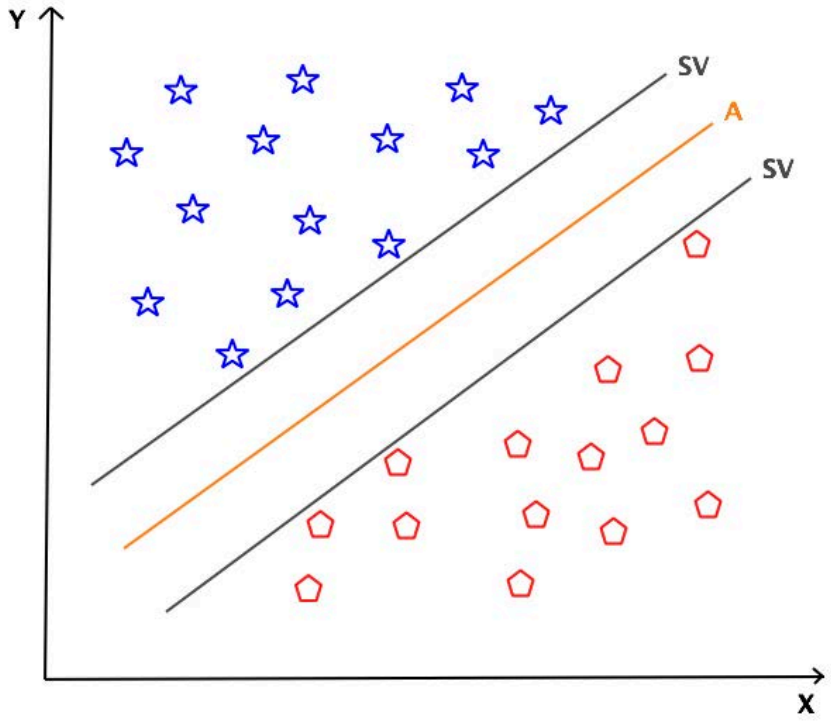


Abb. 3.1.2: Fehlerfreie Trennung der beiden Punktgruppen

Die Dimension der Punkte stimmt mit der Anzahl der Fragen im Fragebogen überein. Der Fragebogen zur Erfassung Seltener Erkrankungen (Q53) besteht aus 53 Fragen sowie den Angaben zum Alter und zum Geschlecht. Daher liegt bei Q53 Antwortmuster ein 55-dimensionaler Vektorraum vor, dessen graphische Darstellung nicht mehr möglich ist. Die Abb. 3.1.3 veranschaulicht die Problematik z.B. für einen 3-dimensionalen Vektorraum, was einem Fragebogen mit nur 3 Fragen entspräche.

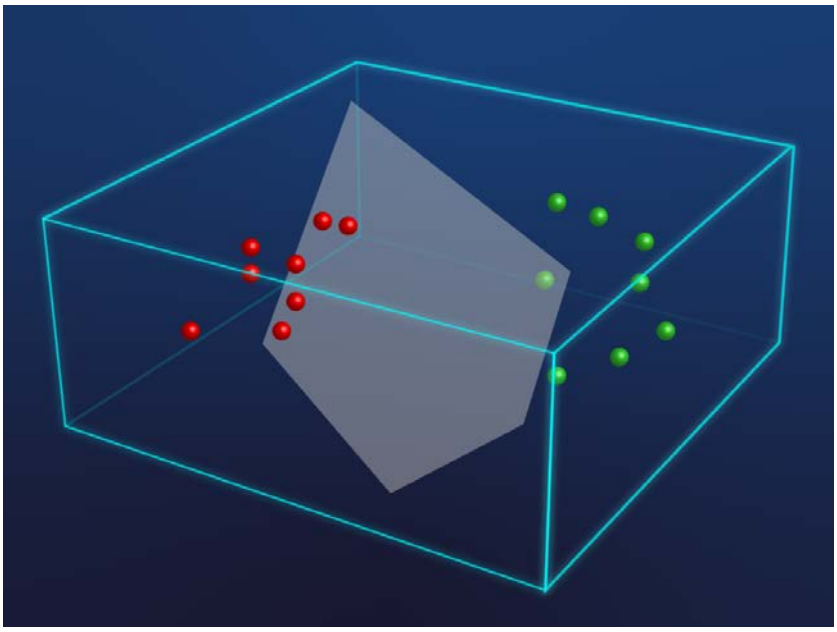


Abb. 3.1.3: Punktwolken im 3D-Vektorraum

Bei den bisherigen Beispielen (siehe Abb. 3.1.3) lagen die Punkte in der Ebene immer so günstig verteilt, dass eine Trennung leicht möglich war. In der Regel überlappen sich jedoch die Punktwolken. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn trotz unterschiedlicher Erkrankungen der Fragebogen in ähnlicher Weise beantwortet wurde.

Hier hilft der so genannte „Kerneltrick“ weiter. Dazu erhöht man künstlich die Ordnung der Punkte, denn in einem nur genügend hochdimensionalen Vektorraum lassen sich die Punkte durch Hyperflächen besser trennen. Ein anschaulicher Vergleich für diese ungewohnte Vorgehensweise ist ein luftleerer Luftballon mit aufgemalten bunten Punkten. Beim Aufblasen vergrößert sich der Abstand zwischen den Punkten und irgendwann ist dann eine Trennung der Punkte möglich. Das „Aufblasen“ entspricht mathematisch einer Transformation des Vektorraumes mittels genannten Kernelfunktionen. Wählt man eine geeignete Kernelfunktion und transformiert in ausreichender Weise, dann gelingt eine nahezu fehlerfreie Trennung der Punkte.

Letztlich läuft der gesamte SVM-Algorithmus mathematisch betrachtet auf die Inversion einer quadratischen Matrix hinaus. Der Rang dieser Matrix entspricht der Anzahl der Fragebogen des Datenmodells. Bei z.B. 1000 Fragebögen wäre eine 1000x1000 Matrix zu invertieren, was bei einem Datensatz mit fehlenden, widersprüchlichen oder schwach variierenden Werten im Antwortmusters zu numerischen Problemen führen kann.

3.2 Random Forest Klassifikator

Der Random Forest (RF) Algorithmus erstellt aus den Antwortmustern der Fragebögen eine Serie von Entscheidungsbäumen (Decision Trees), die anschaulich betrachtet eine Art Wald (daher der Name forest) bilden. Diese Entscheidungsbäume konstruiert man mit Teilmengen der Fragebögen. Der Weg der Entscheidungen basiert auf dem Informationsgewinn sowie der Korrelationsmatrix zwischen den einzelnen Antworten der Fragebögen. Jeder einzelne der zahlreichen Entscheidungsbäume stellt am Ende eine separate Entscheidung zur Klassifizierung eines Datensatzes dar. Jene Klasse, die am Ende der Berechnungen die Mehrzahl aller Entscheidungsbäume auf sich vereinigt, wird als finale Klassifikation des Datensatzes interpretiert und eine Wahrscheinlichkeit zugeordnet.

Die Abb. 3.2.1 enthält im Rootknoten ganz oben eine der 55 Fragen, für die 4 unterschiedliche Antworten (1=nein,2=eher nicht, 3=eher schon, 4=nein) möglich sind. Würde z.B. die Antwort „ja“ sein, dann wird dieser Antwort in der nächsten Ebene dem Knoten 2 (rechts oben) zugeordnet bzw. umgekehrt bei einer Antwort „nein“ ginge es dann am Knoten 6 weiter.

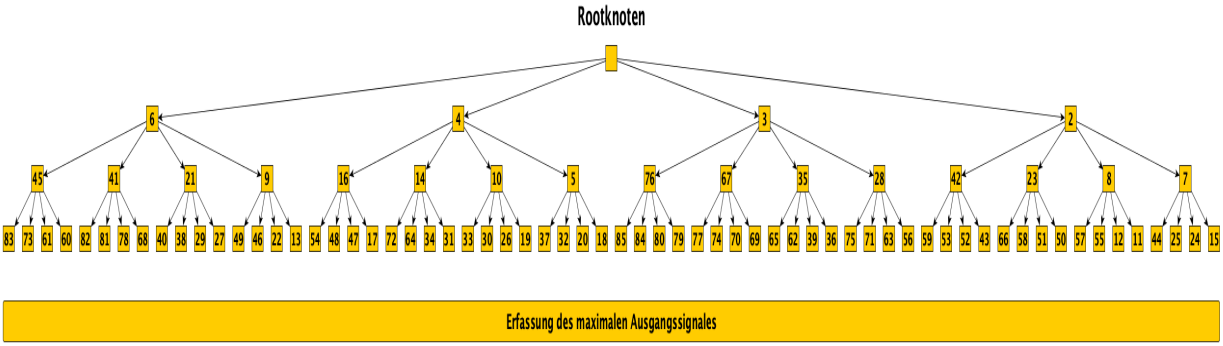


Abb. 3.2.1: Darstellung der Klassifikation anhand von Entscheidungsbäumen

Einen zum Klassifizieren geeigneten Entscheidungsbaum entwickelt man in Richtung des größten Informationsgewinnes oder alternativ auch in Richtung des größten Korrelationskoeffizienten. Beginnend mit dem obersten Knoten, dem Rootknoten, liefern die Formeln der Statistik Zahlenwerte für den Informationsgewinn bzw. den Korrelationskoeffizienten. ”Gewonnen“ hat jenes Attribut, das den maximalen Wert erreicht. Aus seinen m Stufen entstehen danach m weitere Verzweigungen, dessen Knoten die Nummern 1 bis m tragen. Diese m Knoten liegen in der Tiefe=1 des entstehenden Entscheidungsbaumes.

In der Tiefe 1 steht nun ein in reduzierter Datensatz zur Verfügung, der die Bedingung der ersten Attributstufe des Gewinnerattributs aus dem Rootknoten enthält. Entsprechend gehören zum

Knoten 2 die Datensätze mit der zweiten Attributsstufe. Dem Knoten m sind die Datenätze mit der Attributsstufe des Gewinnerattributs zugeordnet.

Die weitere Entwicklung des Entscheidungsbaumes wiederholt sich sinngemäß für die nächste Tiefe=2. Wieder ist der Gewinner zu ermitteln und entsprechend den Stufen des Gewinnerattributes die nächste Tiefe des Entscheidungsbaumes zu bestimmen. Bei jeder weiteren Tiefe fällt das Gewinnerattribut des ”Vaterknotens“ weg und am Ende bestehen die Knoten in der letzten Tiefe nur noch aus einem einzigen Attribut und der Klasse.

Der Wert der Klasse in der letzten Tiefe stellt die gesuchte Lösung beim Klassifizieren eines aktuellen Datensatzes dar. Dazu parst man den gespeicherten Graphen des Entscheidungsbaumes von oben nach unten und gibt den Wert der Klasse am Ende des Entscheidungsbaumes aus. In der Regel enden jedoch viele Entwicklungen nicht in der letzten Tiefe, sondern in geringeren Tiefen. Der Grund liegt an einer häufig etwas zu geringen Anzahl von Antwortmustern, bei denen nicht alle Varianten der Antwortmöglichkeiten angekreuzt wurden. Das Ende eines ”Zweiges“ im Entscheidungsbaum nennt in Analogie zu einem natürlichen Baum ein ”Blatt“.

Beim Random Forest handelt es sich um einen Algorithmus, der erheblichen Programmieraufwand erfordert und bei vielen Attributen mit zahlreichen Antwortstufen jeden Speicher zum Überlaufen bringt. Der Algorithmus eignet sich daher für einfach strukturierte Datensätze, so wie sie bei den Q53 Antwortmustern mit nur 55 Fragen vorliegen. Allerdings gilt dies nur, wenn in den vorhandenen Antwortmustern möglichst alle Varianten möglicher Antworten bei allen Klassen vorliegen.

Als sehr vorteilhaft erweist sich jedoch, dass die aufwändige Entscheidungsbaum-Entwicklung nur beim Programmstart oder bei einer geänderten Datenbasis erfolgen muss und die Algorithmen als Modul in frei verfügbaren mathematischen Bibliotheken zur Verfügung stehen. Der Entscheidungsbaum selbst liegt danach in einer gespeicherten mathematischen Beschreibung vor, die beim Klassifizieren eines neuen Antwortmusters zeitsparend parsen lässt.

Das Random Forest Verfahren erwies sich beim Q53-Fragebogen als besonders gut geeignet. Es erzielte auf der Basis der vorhandenen 6 Datenmodelle des Q53-Fragebogen eine Sensitivität von ca. 90%.

3.3 Neuronales Netz

Künstliche neuronale Netze simulieren in einer sehr vereinfachten Weise die Strukturen in biologischen Gehirnen. Ein künstliches Neuron entspricht einer Recheneinheit, die Eingangssignale mit Faktoren, den so genannten Gewichten, multipliziert und aufsummiert. Erreicht die Summe einen Grenzwert, dann „feuert“ das Neuron, indem es auf den Ausgang ein Signal legt, das dann wiederum als Eingangssignal auf die nachfolgenden Neuronen wirkt.

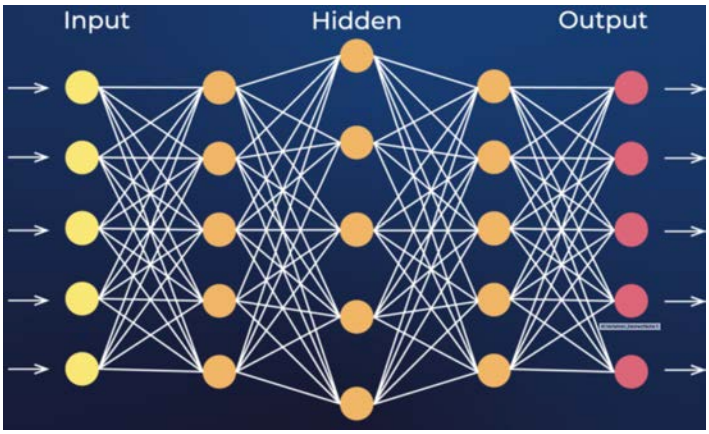


Abb. 3.3.1: Grundsätzliche Struktur eines neuronalen Netzes mit 3 Zwischenschichten

Die Netzstruktur besteht insgesamt aus einer Eingangsschicht mit einer Anzahl von Neuronen, die mit der Anzahl der Fragen übereinstimmt. Die Ausgangsschicht weist 6 Neuronen auf und jeder Neuronenausgang liefert eine Maßzahl für die einzelnen 6 Diagnosegruppen. Die „Hidden Neurons“ bestehen aus 3 Zwischenlagen, wobei die Anzahl der Eingangsneuronen fortgeschrieben wird. Jeder einzelne der farbigen Kreise in der Abb. 3.3.1 enthält einen Algorithmus, der die Eingangssignale gewichtet addiert und entsprechend der Fermifunktion (Abb. 3.3.2) ein Ausgangsignal erzeugt.

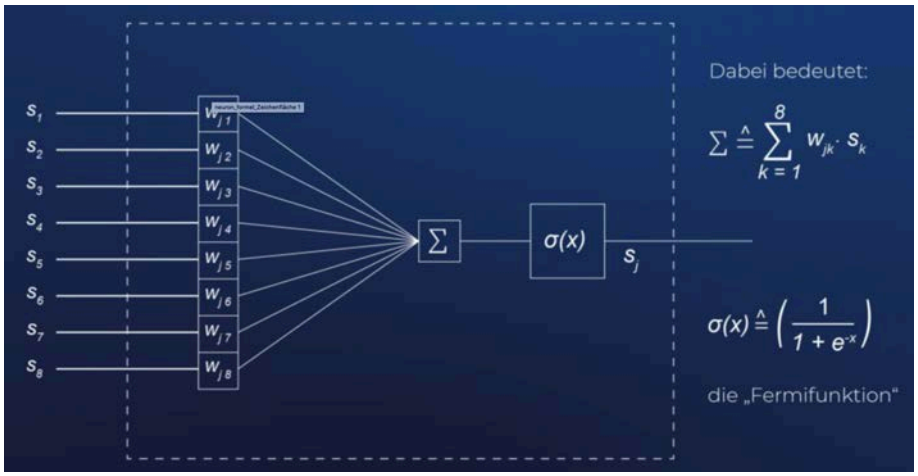


Abb. 3.3.2: Neuronaler Knoten

Beim maschinellen Lernen der neuronalen Netze steht ein geschlossenes Lösungsverfahren, das in einem Schritt die Gewichte des Netzes bestimmen würde, grundsätzlich nicht zur Verfügung. Daher kann das Lernen, das auch als Trainieren bezeichnet wird, nur in ganz vielen kleinen Schritten („iterativ“) erfolgen. Der grundlegende Zusammenhang dazu lautet:

Neuer Wert der Lösung = Alter Wert der Lösung + kleine Verbesserung

Der Trainingsprozess beginnt mit zufälligen Werten für die Gewichte w. Dann legt man ein erstes Antwortmuster am Eingang an und berechnet mit den noch zufälligen Gewichten die Ausgangssignale. Bei den Trainingsdaten ist die korrekte Diagnose bekannt. Daher lässt aus der Differenz der tatsächlichen Ausgangssignale mit den gewünschten Ausgangssignalen ein Fehlervektor bestimmen. Danach korrigiert man die Gewichte so, dass der Fehlervektor für das erste Antwortmuster kleiner wird. Danach schaltet man das nächste Antwortmuster auf die Eingangssignale und wiederholt die Berechnung der Ausgangssignale und Reduzierung des Fehlervektors für das zweite Antwortmuster, wobei sich der Fehlervektor für das erste Antwortmuster eventuell wieder erhöht. Diese Abfolge wiederholt man für alle Antwortmuster und danach startet der Trainingsprozess erneut.

Anschaulich lässt sich diese Vorgehensweise mit dem Lernen von Vokabeln mittels eines Zettelkastens vergleichen. Hat man in einem Durchgang die Vokabeln im Zettelkasten gelernt, beginnt man wieder von vorne und wiederholt dies, bis alles sitzt. Allerdings ist die Mathematik hier dem Menschen weit überlegen, denn die Lernalgorithmen, wie z.B. der beliebte Backpropagation-Algorithmus, messen und steuern in dynamischer und in optimaler Weise den Trainingsprozess. Die Menge der zu trainierenden Daten ist dabei praktisch unbegrenzt.

Einen Eindruck vom Rechenbedarf beim Trainieren eines neuronalen Netzes vermittelt die Zählung der insgesamt erforderlichen künstlichen Neuronen. Das im KI-Diagnostiksystem eingesetzte neuronale Netz ist wie in der Abb. 3.3.1 aufgebaut. Somit folgen beim Q53 mit seinen 55 Fragen insgesamt 9405 Gewichte, deren Wert einzeln und iterativ zu bestimmen ist.

Anzahl der Neuronen = 53 x 53 + 53 x 53 + 53 x 53 + 53 x 6 = 3 x 53 x 53 + 53 x 6 = 9405

Die Kontrolle des Trainingsprozesses erfolgt technisch anschaulich durch die Betrachtung der Treffer- und der Fehlerkurve. Dazu teilt man den Datensatz der Antwortmuster in eine Trainingsmenge und in eine Testmenge auf. Mit der Trainingsmenge und dem Backpropagation-Algorithmus bestimmt man die Gewichte des neuronalen Netzes und berechnet danach mittels der Testdaten den Fehler für diese Einstellungen des neuronalen Netzes. Die Trefferkurve, die wegen der zufällig gewählten Startwerte für die Gewichte, bei 0% beginnt, erreicht im Idealfall am Ende des Lernprozesses 100%. Die Fehlerkurve zeigt dazu den umgekehrten Verlauf, d.h. sie beginnt bei 100% und endet im besten Fall bei 0%.

Die Abb. 3.3.3 zeigt ein Beispiel für den Verlauf einer Treffer- Fehlerkurve beim Trainieren der Antwortmuster von Patienten einer Seltenen Erkrankung. Trotz der relativ schwachen Konvergenz gelingt es dem Backpropagation-Algorithmus nach 300 Trainingszyklen die Trefferrate 0% auf 100% zu erhöhen und umgekehrt die Fehlerrate von 100% auf ca. 8% zu reduzieren. Deutlich sieht man am Verlauf der roten Fehlerkurve in der Abb. 3.3.3, wie der Backpropagation-Algorithmus arbeitet. Trotz der zeitweisen Verschlechterungen (z.B. in der Iteration 200 bis 250) der Trainingsergebnisse, stellt sich dennoch nach und nach die Konvergenz ein.

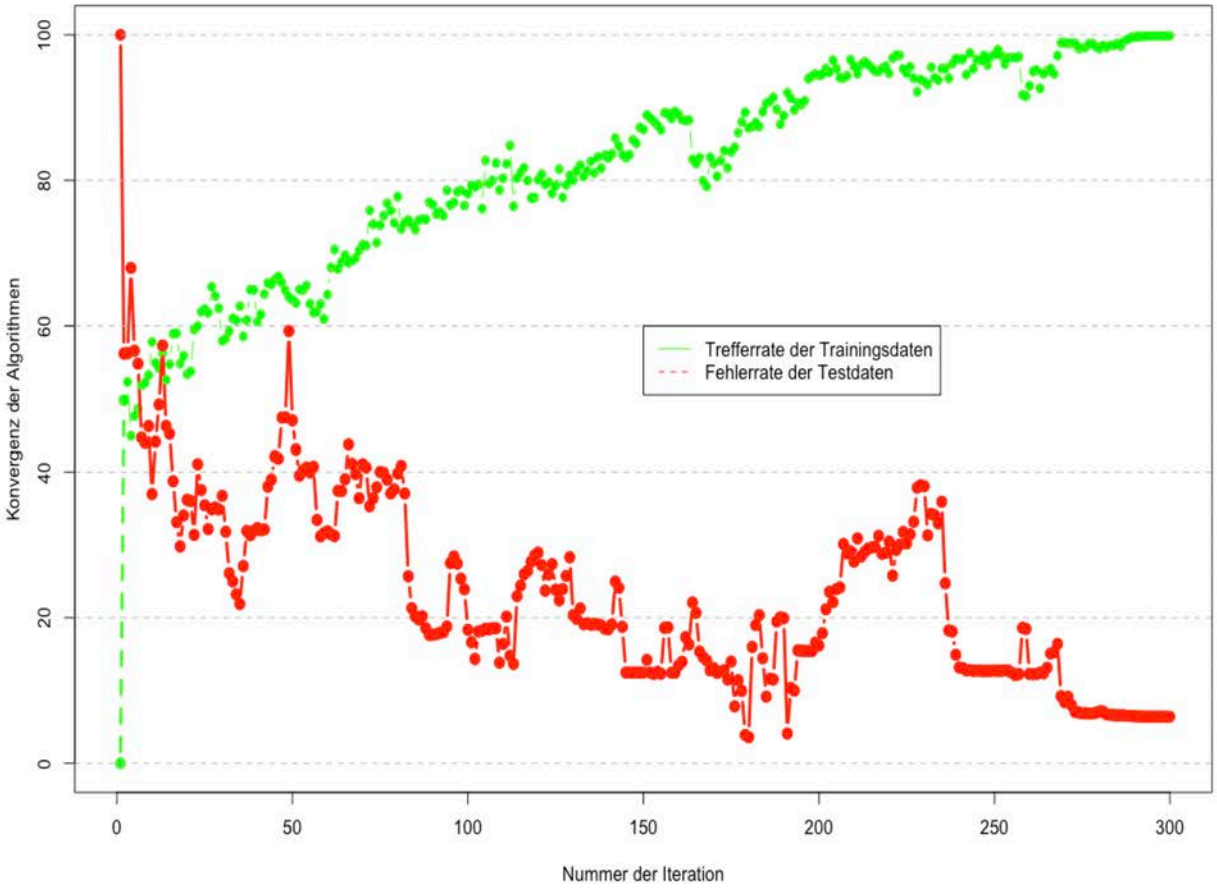


Abb. 3.3.3: Deep Learning mit dem Backpropagation-Algorithmus

Für die Graphen in der Abb. 3.3.3 sind ganz grundsätzlich drei Sonderfälle möglich:

Fall A: Das neuronale Netz lernt zwar die Antwortmuster und die Trefferkurve erreicht 100%, aber das Netz generalisiert nicht, d.h. „es hat gelernt, aber nichts begriffen“. In diesem Fall sinkt die Fehlerkurve nicht ab und bleibt in der Nähe der 50% Linie hängen.

Fall B: Falls die Fragen nur schwach mit den bestätigten Diagnosen korrelieren, dann ist ein Lernen nicht möglich und die Treffer- und die Fehlerkurve konvergieren nicht.

Fall C: In diesem wünschenswerten Fall steigt die Trefferkurve auf 100% an und die Fehlerkurve sinkt auf 0% ab, d.h. in diesem Fall hat das neuronale Netz gelernt, generalisiert und hat somit „begriffen“.

Auf leistungsfähigen PC’s dauern Trainingsläufe normalweise immer noch viele Stunden. Dies ist ein Nachteil von neuronalen Netzen, denn eine Änderung der Netz- oder der Datenstrukturen erfordert einen Neustart des ganzen Trainingsvorganges. Erschwerend kommt hinzu, dass der Trainingsprozess zeitweise wieder rückwärts verläuft, d.h. die iterativ gewonnene neue Lösung ist schlechter als die vorhergehende Lösung (Abb. 3.3.3, Iteration 200 bis 250).

Der enorme Vorteil neuronaler Netze besteht allerdings darin, dass nach Abschluss des aufwändigen Trainierens die Auswertung eines Antwortmusters ohne nennenswerte Rechenzeit erfolgen kann. Dies lässt sich mit dem Lernen eines Menschen vergleichen. Z.B. übt ein Musiker jahrelang, um dann ein schwieriges Stück mühelos vorzutragen. Oder man denke an das Lernen einer Fremdsprache. Hat man genügend lange und intensiv gelernt, fällt danach das Sprechen leicht.

Freilich ist ein neuronales Netz gegenüber dem Menschen in gewisser Weise im Vorteil, denn es vergisst nichts, braucht beim Lernen keine Pausen und neue Datensätze lassen sich leicht nachlernen.

3.4 Fusion Algorithmus

Das KI-Diagnostiksystem verwendet die Klassifikatoren „Support Vector Machine“, „Random Forest“ sowie ein künstliches neuronales Netz. Ein Fusion-Algorithmus erzeugt aus den drei Einzelergebnisse schließlich die Scores der finalen Diagnose. Der Algorithmus selbst besteht aus einer gewichteten Mittelwertbildung, wobei die einzelnen Gewichte die Sensitivität der 3 Klassifikatoren abbilden.

Die Kombination der Ergebnisse einzelner unterschiedlicher Verfahren führt zu einem Gesamtergebnis, das einerseits die Schwächen der Einzelverfahren ausgleicht und andererseits die Stärken der einzelnen Verfahren erhöht. Im Idealfall ist das Endergebnis der Berechnungen dann besser als das beste Einzelergebnis.

Jeder der 3 Klassifikatoren liefert ein Ergebnis, das jeder Diagnose im Datenmodell einen relativen Score zuordnet. Das könnte, z.B. wie in Tab. 3.4.1 dargestellt, aussehen. Die Kombination der Einzelergebnisse erfolgt durch ein Abstimmungsverfahren, bei dem jene Lösung gewinnt, welche die höchste Summe ihrer Einzelscores auf sich vereinigt. Das Zahlenbeispiel veranschaulicht diesen „Fusion-Algorithmus“, der für die eingetragenen Zahlenwerte die Diagnose 1 mit einem Score von 70% als endgültige Diagnose ausgeben würde.

	SE1	**sonstige**	**SE2**	**chronisch**	**SE3**	**psychosomatisch**
Support Vektor	60%	40%	30%	20%	30%	30%
Random Forrest	70%	50%	60%	50%	60%	40%
Neuronales Netz	80%	30%	60%	50%	60%	50%
absolute Summen	210%	120%	150%	120%	150%	120%
relative Summen	70%	40%	50%	40%	50%	40%

Tabelle 3.4.1: Zahlenbeispiel für das Fusion-Verfahren

Die Kombination der Scores lässt sich optimieren, wenn man statt der einfachen Mittelung eine gewichtete Addition einsetzt. Damit berücksichtigt der Fusion-Algorithmus die unterschiedliche Skalierung der berechneten Scores, die sich aus den drei unterschiedlichen Klassifikationsverfahren ergeben. Die Gewichtsfaktoren folgen aus den Rechenläufen der stratifizierten, mehrfachen Kreuzvalidierung, die im folgenden Kapitel 4 beschrieben wird.

4 Trainings- und Validierungsverfahren

4.1 Kreuzvalidierung

Um zu validieren, wie gut das KI-Diagnostiksystem bei neuen Antwortmustern die korrekte Diagnose findet, bestände der einfachste Weg darin, die Hälfte der Trainingsmenge abzutrennen und als Testmenge zu verwenden. Nun ist es häufig aber so, dass nur eine begrenzte Anzahl von Trainingsdatensätzen vorhanden ist und daher die verbleibende halbe Anzahl von Antwortmustern nicht mehr zum Trainieren ausreicht. Für diesen Fall knapper Datenmengen, der auch für viele Diagnosegruppen des hier beschriebenen KI-Diagnostiksystems zutrifft, eignet das Validierungsverfahren der stratifizierten, k-fachen Kreuzvalidierung.

Bei einer Kreuzvalidierung wählt ein statistischer Algorithmus den k-ten Teil der Trainingsmenge als Validierungsdatensatz aus, trainiert das System mit dem verbliebenen Datensatz, wertet danach den Validierungsdatensatz aus und wiederholt dieses Vorgehen für alle möglichen jeweils unterschiedlichen Validierungsdatensätze. Als Wert für k eignet sich k=10 besonders gut, weil dann immer noch 90% des Datensatzes als Trainingsmenge zur Verfügung stehen und die dafür erforderliche Rechenzeit sich noch beherrschen lässt. Die Abb. 4.1.1 veranschaulicht die Aufteilung eines Datensatze in 5 gleich große Anteile.

Abb. 4.1.1: Zahlenbeispiel für k=5

Stratifiziert bedeutet, dass die Auswahl der jeweiligen Fragebögen für die einzelnen Validierungen nach statistischen Regeln erfolgt und die Verteilung der Diagnosen in den Validierungsdatensätzen näherungsweise der Verteilung der Diagnosen im gesamten Trainingsdatensatz entspricht. Nach jedem k-ten Intervall der Kreuzvalidierung stellt das Trainingsprogramm die Anzahl der korrekt erkannten Diagnosen aus dem Validierungsintervall für alle drei Klassifikatoren und für den Fusion-Algorithmus graphisch dar. So lässt sich auch bei einer begrenzten Datenlage erkennen, welche Sensitivität sich erreichen lässt.

Für das maschinelle Lernen standen insgesamt 1155 Fragebögen mit bestätigten Seltenen Erkrankungen zur Verfügung, die sich gemäß der Tab.2.1 auf insgesamt 6 Diagnosegruppen verteilten und sich in 3 unabhängige Paarungen für jeweils 2 Diagnosegruppen gliedern:

Datenmodell 1:	Seltene Erkrankungen (SE1)	⇔	sonstige, nicht seltene Erkrankungen (SO)
Datenmodell 2:	Seltene Erkrankungen (SE2)	⇔	chronische Erkrankungen (CHR)
Datenmodell 3:	Seltene Erkrankungen (SE3)	⇔	psychosomatische Erkrankungen (PSY)

Das maschinelle Lernen trainiert diese drei voneinander unabhängigen Datenmodelle jeweils für die Klassifikatoren Support Vektor, Random Forest, Neuronales Netz und Fusion und berechnet somit je Validierungsintervall 4 Werte für die Sensitivität je Validierungsintervall.

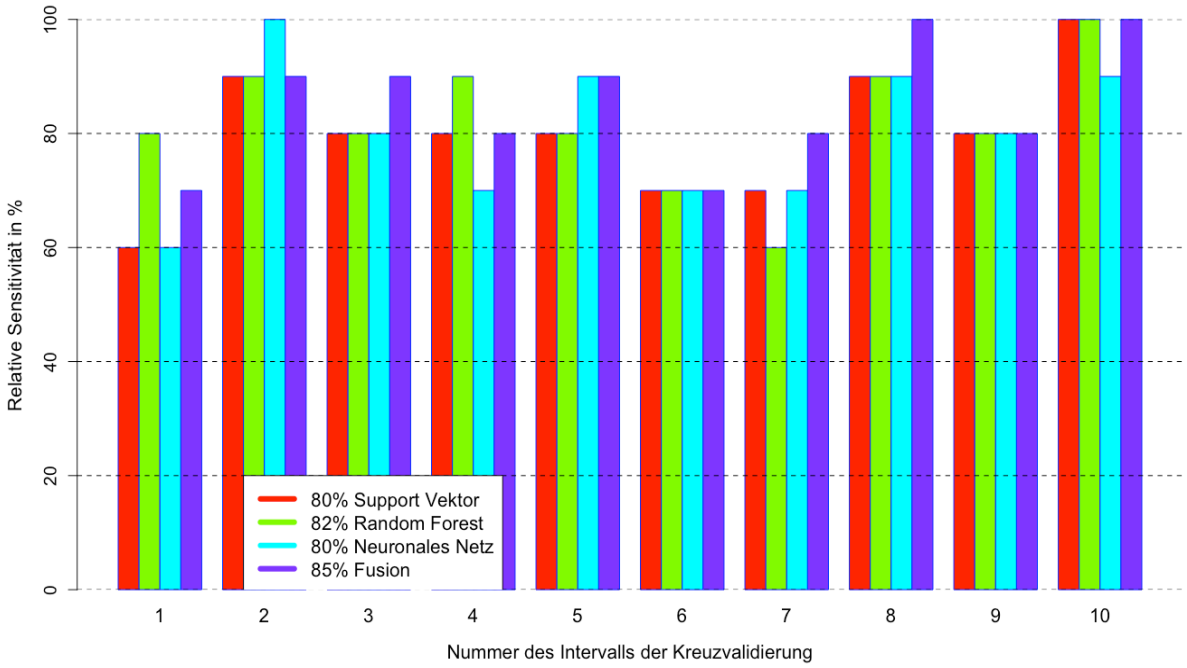


Abb. 4.1.2: Typische Ergebnisse einer stratifizierten, 1-fachen Kreuzvalidierung

Bei den in der Abb. 4.1.2 dargestellten Rechenläufen konnte der Fusion-Algorithmus eine Sensitivität von insgesamt 85% erzielen und liegt damit besser als die Teilergebnisse der 3 einzelnen Klassifikatoren.

Die folgenden drei Graphiken für die drei Datenmodelle verbinden dazu die Ergebnisse der Kreuzvalidierung je Intervall zur Anschaulichkeit mit einem Kurvenverlauf. Als Score dient die relative Anzahl der je Intervall richtig erkannten Diagnosen. Würde z.B. ein Validierungsintervall 10 Antwortmuster enthalten, dann bedeutet ein relativer Score von 80%, dass von den 10 Antwortmusters 8 der richtigen Diagnose zugeordnet werden konnten.

Zur besseren Sichtbarkeit der teilweise überlappender Kurvenverläufe stellen die nachfolgenden drei Graphiken (Abb. 4.1.3, 4.1.4, 4.1.5) für die drei Datenmodelle nur den interessierenden relativen Wertebereich der „true positives“ dar, d.h. die vertikale Achse beginnt nicht bei Null. Die in der Legende aufgeführten relativen Werte beziehen sich auf die Summe der in den k Validierungsintervallen bestimmten und dann gemittelten relativen „true positive“ Werten.

Die Abb. 4.1.3 bezieht sich auf das Datenmodell 1 (SE1 ⇔ SO) und zeigt den Verlauf der 10-fachen Kreuzvalidierung. Dieses Datenmodell besteht aus 180 Antwortmustern und somit entfallen auf jedes der 10 Validierungsintervalle jeweils 18 zufällig ausgewählte Antwortmuster. Würden davon z.B. 9 „true positive“ erkannt, dann entspräche dies einem relativen Wert von 9/18 bzw. 50%.

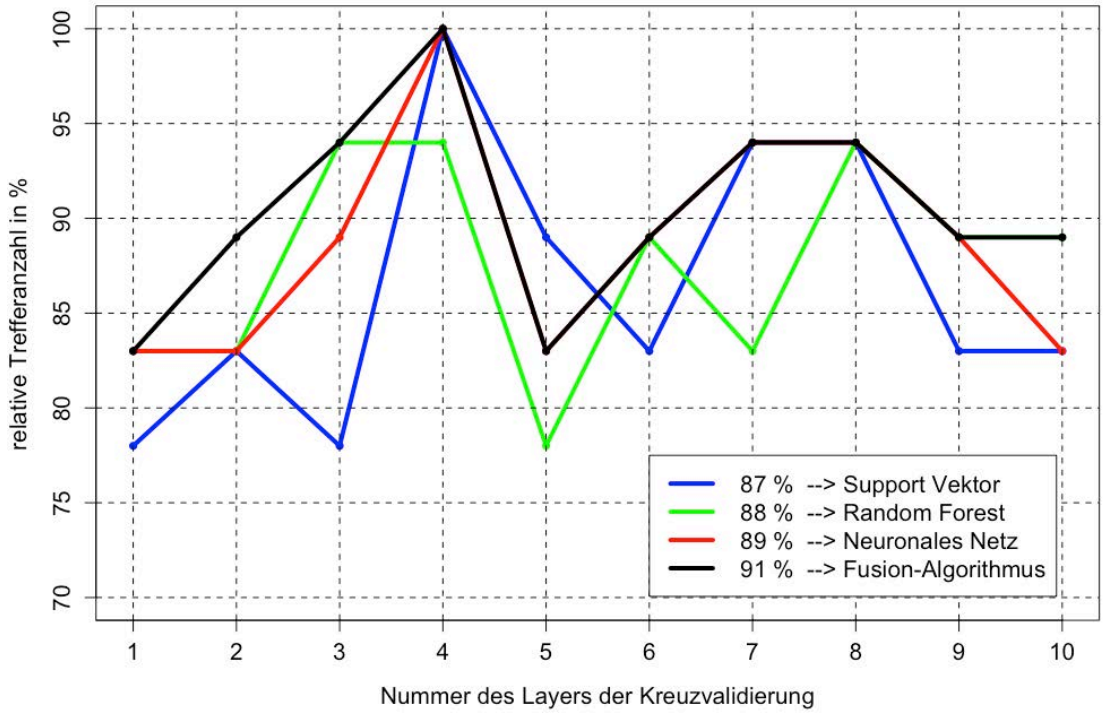


Abb. 4.1.3: Ergebnisse der 10-fachen Kreuzvalidierung für das Datenmodell 1 (SE1 ⇔ SO)

Wie die Legende in der Abb. 4.1.3 bestätigt, liefert der Fusion-Algorithmus den besten Wert, der noch über den besten Werten der einzelnen Klassifikatoren liegt. Damit verbessert sich das Ergebnis des neuronalen Netzes von 89% noch um zwei weitere Prozentpunkte und erreicht im Fusion-Klassifikator 91%. Das interessante Intervall = 3 zeigt, wie der Fusion-Algorithmus den hohen Wert des Random Forest Klassifikators übernimmt und somit die geringeren Werte des Support Vektors und des neuronalen Netzes nicht zur Verschlechterung des Endergebnis beitragen.

Auffällig ist das Intervall = 5, denn hier übernimmt der Fusion-Algorithmus den Wert des neuronalen Netzes, dessen rote Line an dieser Stelle verdeckt ist. Bei diesem Intervall verschlechtert sich das Endergebnis durch den Fusion-Algorithmus. Bei allen anderen der 9 von 10 Intervallen verläuft die schwarze Linie des Fusion-Algorithmus oberhalb der anderen Linien, d.h. der Fusion-Algorithmus übernimmt in 9 von 10 Fällen die Ergebnisse des jeweils besten Klassifikators als finales Ergebnis.

Für das Datenmodell 2 (SE2 ⇔ CHR) stellt die Abb. 4.1.4 stellt den Verlauf der 10-fachen Kreuzvalidierung graphisch dar. Im Gegensatz zum Datenmodell 1 (SE1 ⇔ SO) entscheidet sich der Fusion-Algorithmus nun in 3 Intervallen (2,3,8) nicht für den Klassifikator mit dem besten Ergebnis. Daher liegt das Endergebnis nicht mehr über den besten Ergebnissen der einzelnen Klassifikatoren, wobei offenbar der hohe Wert von 91% für diese Einzelergebnisse vom Fusion-Algorithmus nicht mehr zu überbieten war.

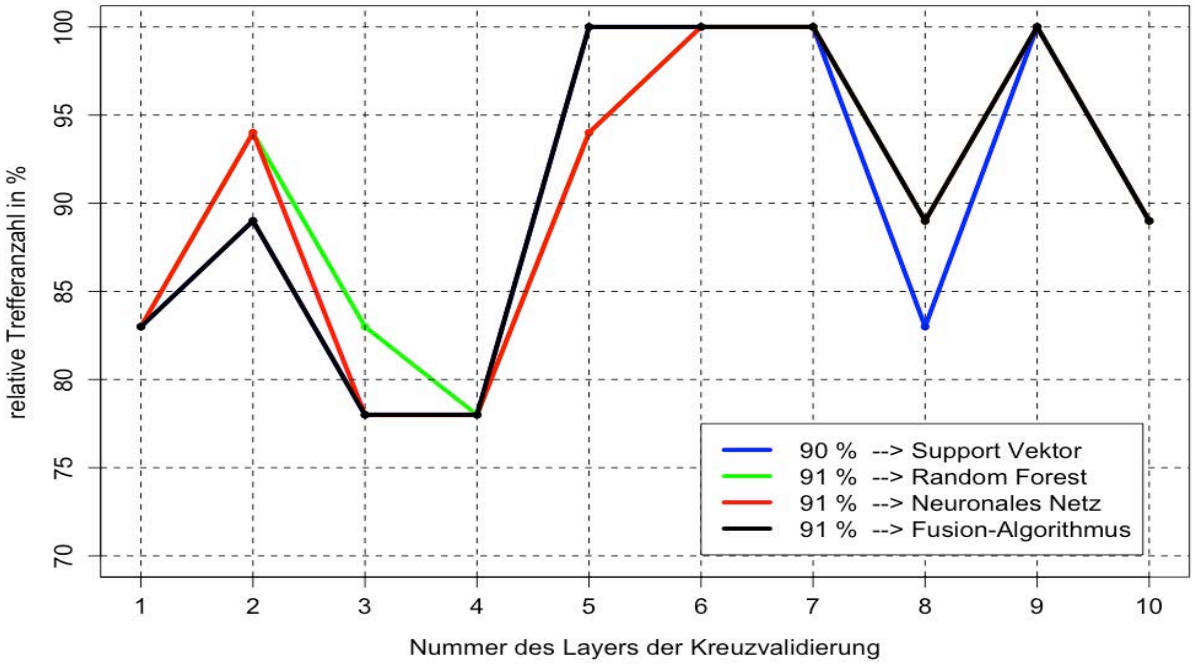


Abb. 4.1.4: Ergebnisse der 10-fachen Kreuzvalidierung für das Datenmodell 2 (SE2 ⇔ CHR)

Für das Datenmodell 3 (SE3 ⇔ PSY) spiegelt die Abb. 4.1.4 den Verlauf der 10-fachen Kreuzvalidierung wider. In diesem Fall entscheidet sich der Fusion-Algorithmus nur in den beiden Intervallen (1,2) nicht für den Klassifikator mit dem besten Ergebnis. Auf der anderen Seit fällt das Intervall 5 auf, denn hier liefert der Fusion-Algorithmus einen Wert von 88%, obwohl das neuronale Netz mit 75% den besten Wert der einzelnen Klassifikatoren berechnet. In absoluten Zahlen bedeutet dies, dass vom neuronalen Netz 6 der 8 zufällig ausgewählten Antwortmuster richtig zugeordnet werden und der sich daran anschließende Fusion-Algorithmus führt dann sogar zu 84% korrekt ausgewerteten Antwortmustern.

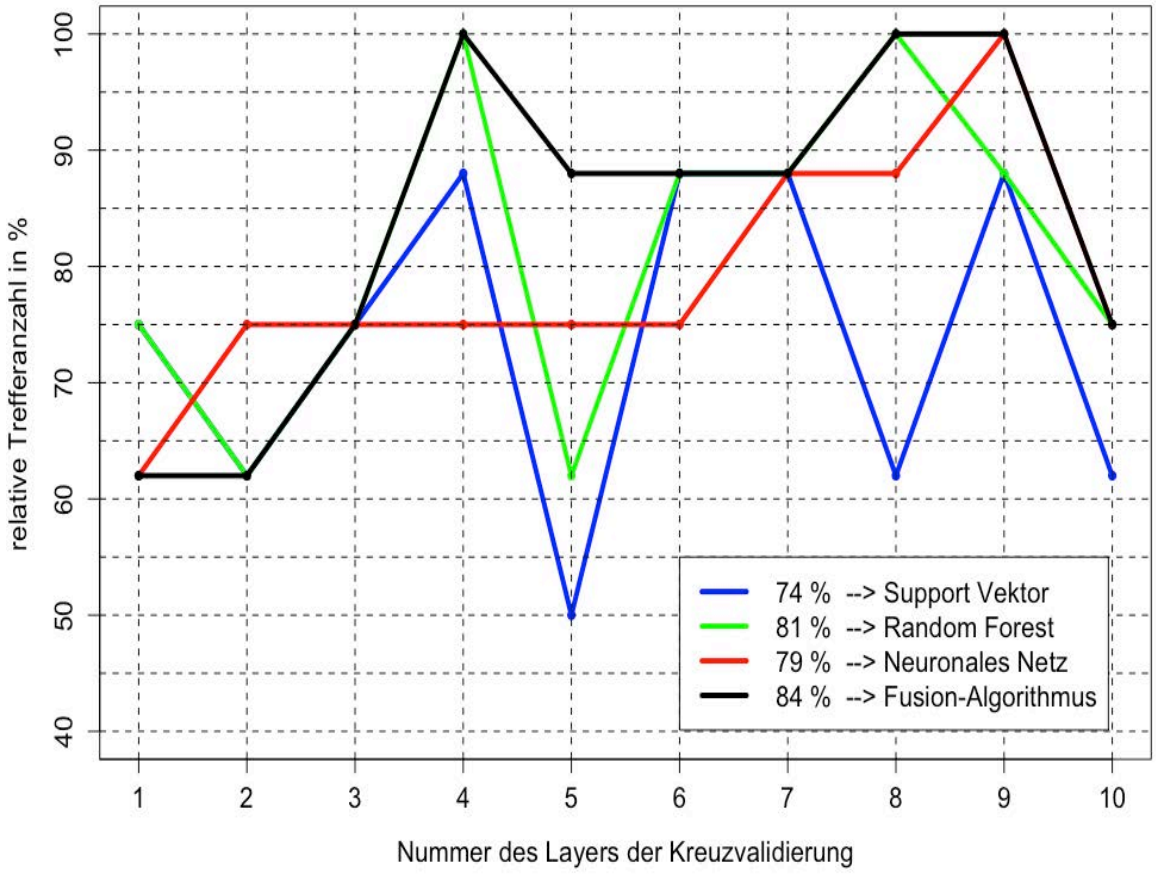


Abb. 4.1.4: Ergebnisse der 10-fachen Kreuzvalidierung für das Datenmodell 3 (SE3 ⇔ PSY)

4.2 ROC-Kurven, AUC-Werte, Konfidenzintervalle und cut-off Werte

Ein weiterer Test des KI-Diagnostiksystems besteht in der Erzeugung von ROC-Kurven, in denen der AUC-Wert („Area Under the Curve“), das Konfidenzintervall (CI) und der cut-off Wert graphisch eingetragen sind. Der cut-off ist ein Grenzwert für den die Sensitivität und die Spezifität optimale Werte annehmen und dient im KI-Diagnostiksystem zur Unterscheidung zweier Diagnosegruppen. Allgemein betrachtet, quantifizieren die ROC-Kurven und deren Parameter die Fähigkeit der KI-Algorithmen zur Trennung der verschiedenen Diagnosegruppen.

Die Abb. 4.2.1 zeigt die ROC-Kurve für die SE1 Gruppe der Seltenen Erkrankungen. Der erzielte AUC-Wert von 96,21% bestätigt die erfolgreichen Trainingsrechenläufe. Die dargestellte Diagonale entspricht als Referenz einem Ergebnis, das nur zufällig entstanden wäre. Daher sollte der Unterschied zur ROC-Kurve möglichst groß sein, was hier offensichtlich der Fall ist.

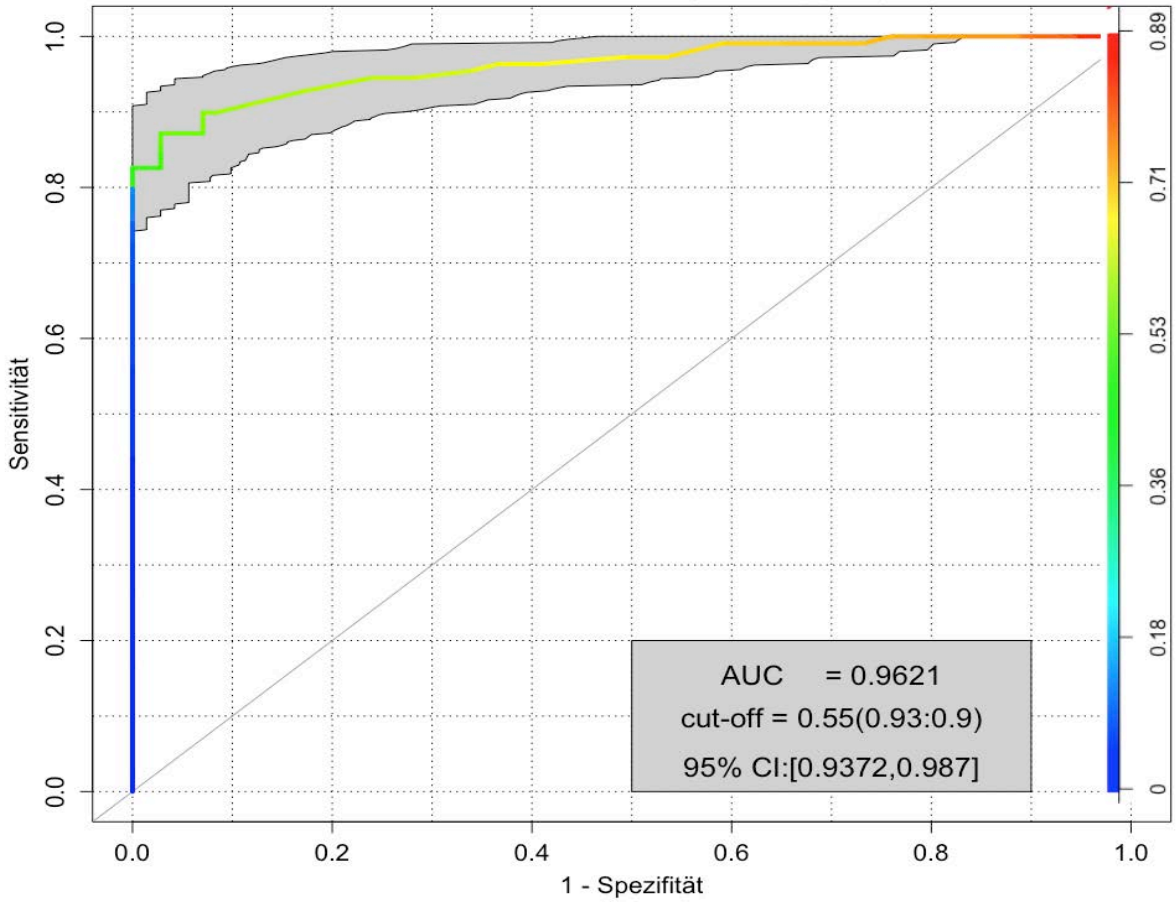


Abb. 4.2.1: ROC-Kurve für die Diagnosegruppe SE1

Der Ausdruck cut-off = 0.55 (0.93:0.9) bedeutet, dass bei einem Grenzwert von 0,55 die Sensitivität mit 0,93 und die inverse Spezifität 0, 9 jeweils optimale Werte annehmen. Stellt man diesen Grenzwert zur Unterscheidung der Diagnosegruppen SE1 zu der Gruppe der sonstigen

Erkrankungen ein, dann erhält man die besten Ergebnisse. Wie an den Werten von CI zu sehen ist, liegt das Konfidenzintervall bei diesem Datenmodell zwischen 0,93 und 0,98, was 95% entspricht.
Die grau unterlegte Fläche, welche die ROC-Kurve umschließt, visualisiert das Konfidenzintervall, das sich für die Diagnosegruppe SE1 ergibt. Diese Fläche sollte – im Gegensatz zum AUC-Wert - möglichst klein sein.

Die folgenden Abb. 4.2.2 bis 4.2.7 zeigen die ROC-Kurven für die anderen 5 Diagnosegruppen SE2, SE3, CHR, PSY und SO. Dabei ist festzustellen, dass sich bei den Diagnosegruppen SE2, SE3 und CHR gute Ergebnisse erzielt werden konnten. Bei den Diagnosegruppen PSY und SO fallen die Ergebnisse etwas ungünstiger aus. Der Grund liegt darin begründet, dass bei der Diagnosegruppe PSY die Datenlage der Trainingsdaten noch eher gering ist und dass die Diagnosegruppe SO eine große Vielfalt an Antwortmustern aufweist.

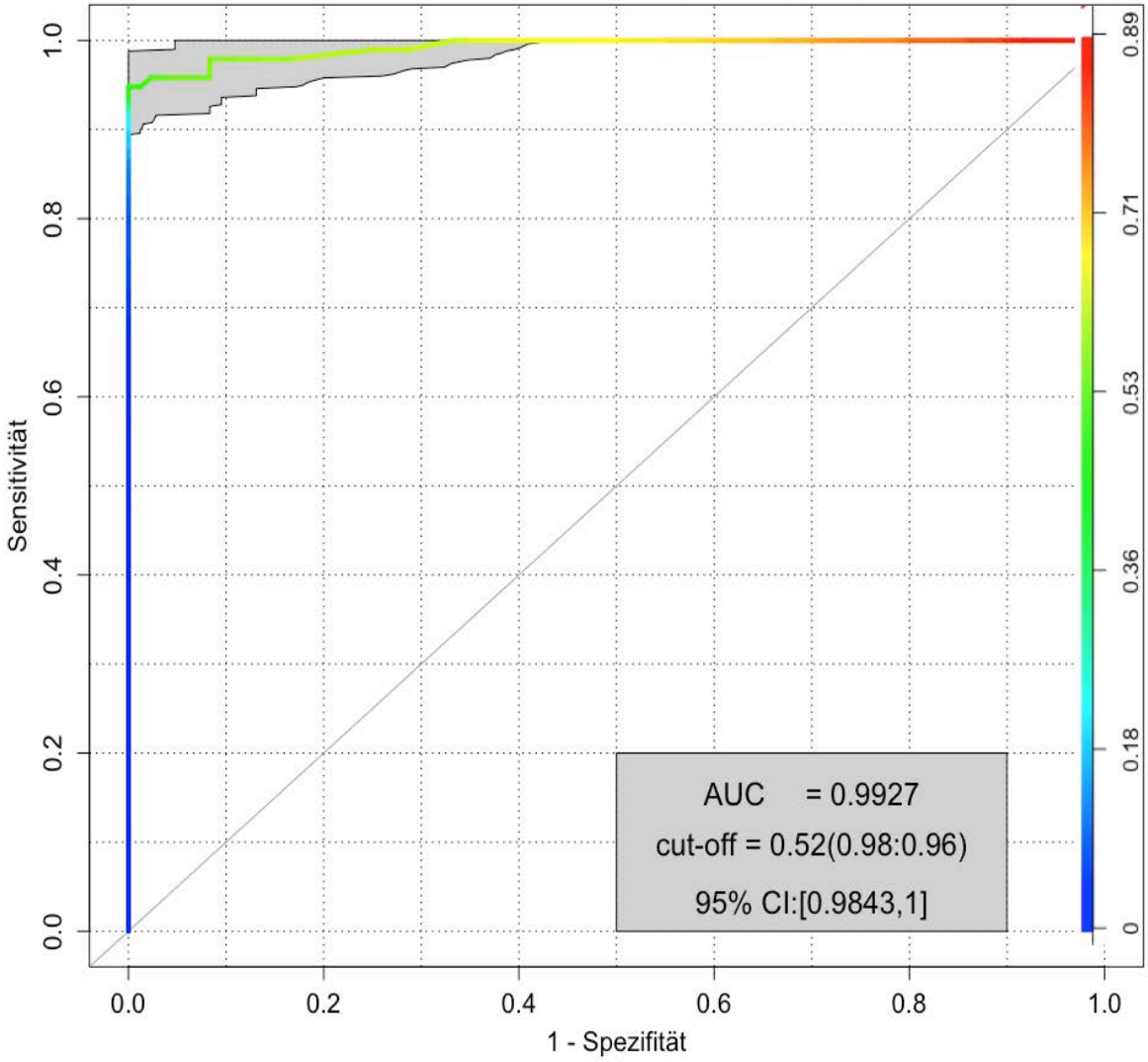


Abb. 4.2.2: ROC-Kurven für die Diagnosegruppe SE2

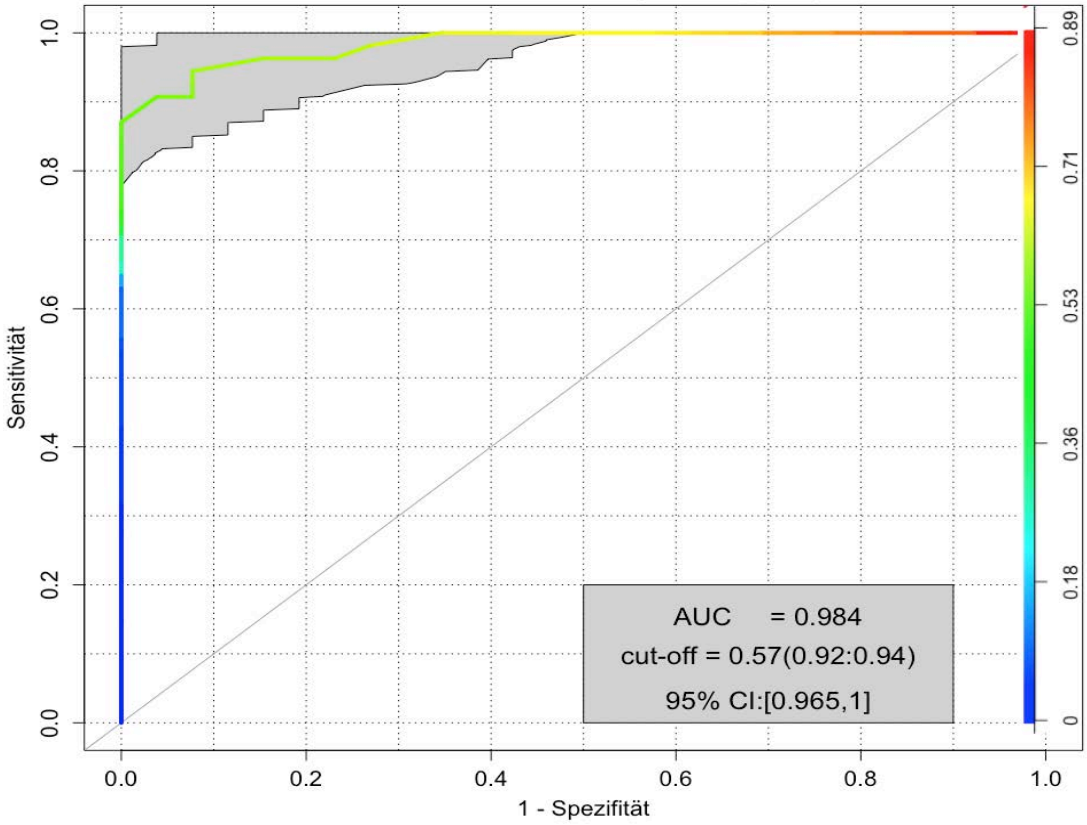


Abb. 4.2.3: ROC-Kurven für die Diagnosegruppe SE3

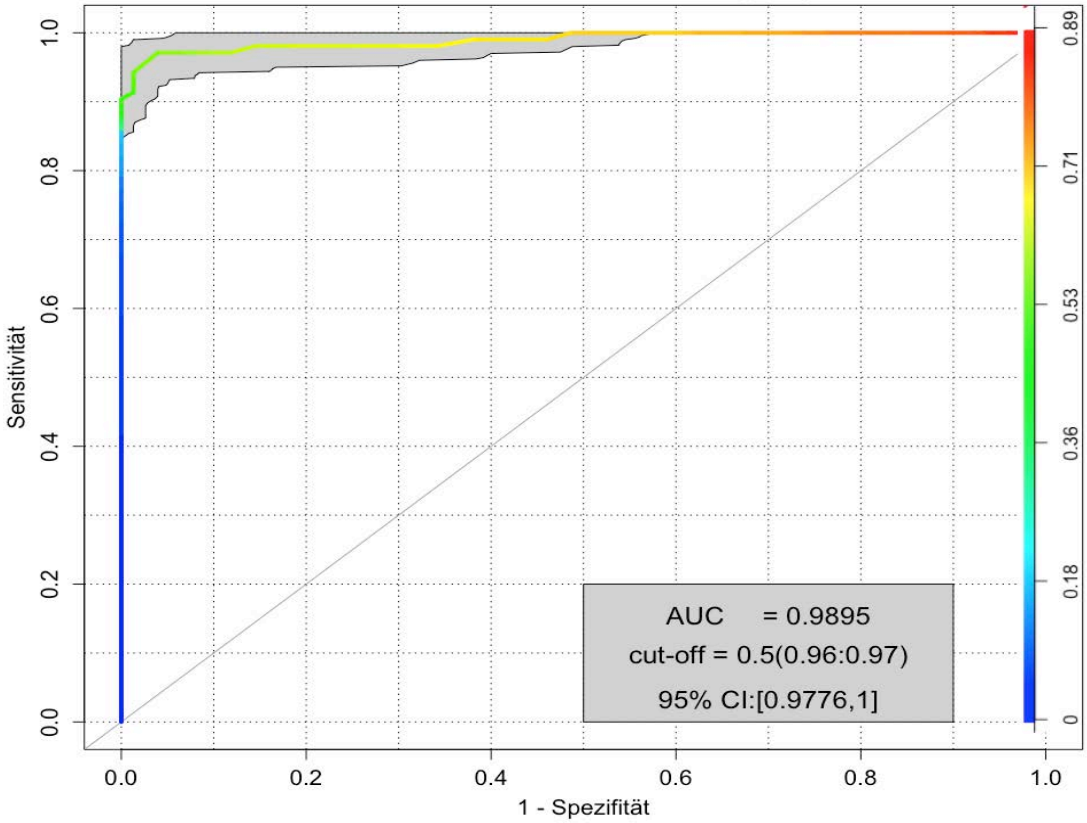


Abb. 4.2.4: ROC-Kurven für die Diagnosegruppe der chronischen Erkrankungen

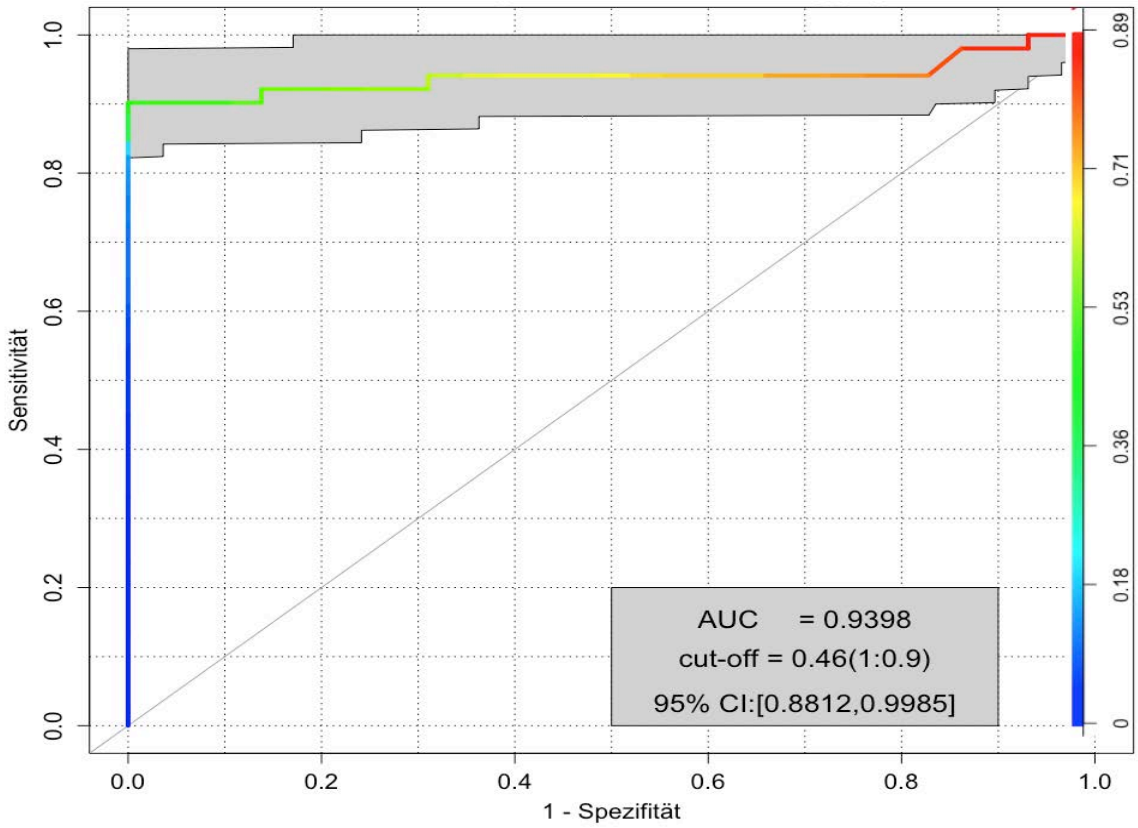


Abb. 4.2.5: ROC-Kurven für psychosomatische Erkrankungen

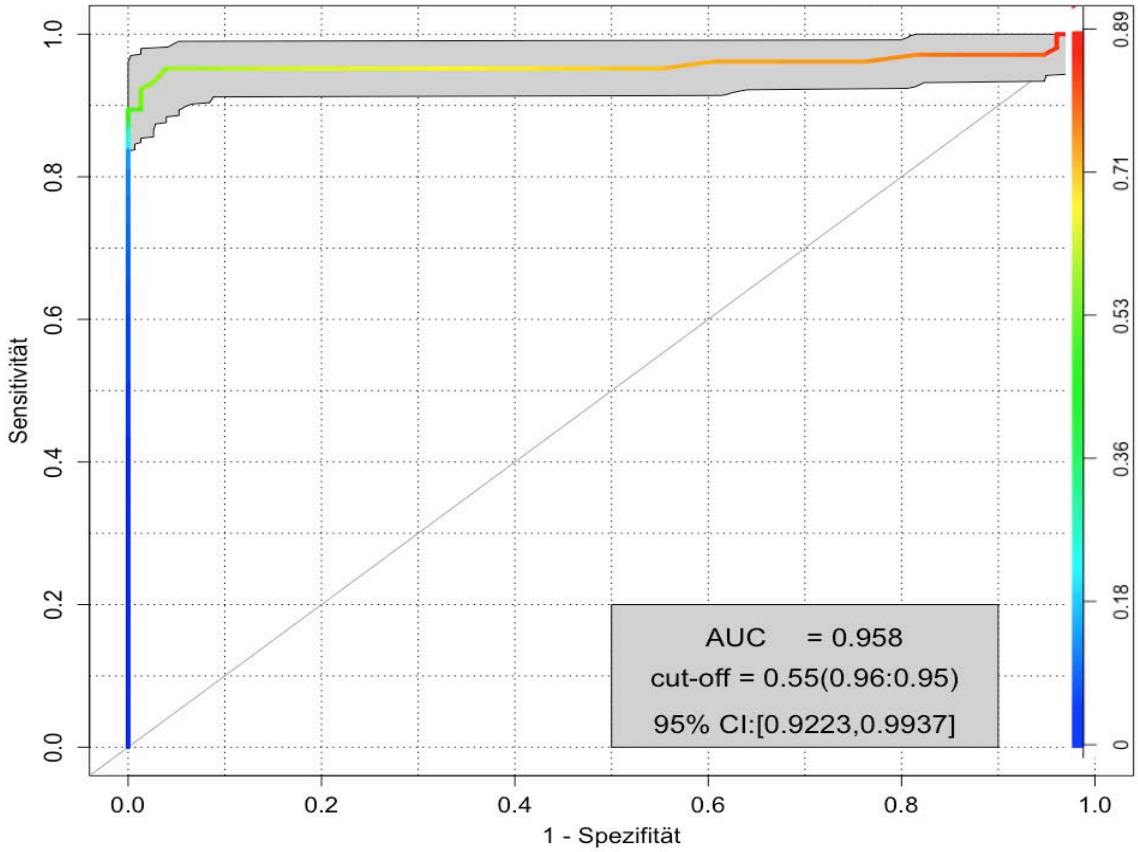


Abb. 4.2.6: ROC-Kurven für sonstige Erkrankungen

4.3 Konfusionsmatrizen

Bei Konfusionsmatrizen handelt es sich um eine anschauliche Darstellung der richtig und falsch zugeordneten Diagnosen („true positive“, „false positive“, „true negative“, „false negative“). In der Hauptdiagonalen der quadratischen Konfusionsmatrix steht die Anzahl der korrekten Ergebnisse und die anderen Matrixelemente geben die Anzahl der falsch erkannten Diagnosen an. Die Konfusionsmatrizen sehen in einer Tabellenschreibweise für das Datenmodell 1 (SE1 ⇔ SO) und die 3 Klassifikatoren und einschl. des Fusion-Verfahrens wie folgt aus:

Support Vektor		
	SE1	SO
SE1	74	8
SO	16	82
Summen	90	90

Random Forest		
	SE1	SO
SE1	75	7
SO	15	83
Summen	90	90

Neuronales Netz		
	SE1	SO
SE1	75	5
SO	15	85
Summen	90	90

Fusion		
	SE1	SO
SE1	78	5
SO	12	85
Summen	90	90

Tab. 4.4.1 Konfusionsmatrizen der einzelnen Klassifikatoren für das Datenmodell 1 (SE1 ⇔ SO)

In der Darstellung oben links erkennt man, dass der Support Vektor Klassifikator von den insgesamt vorhandenen 90 Antwortmustern SE1 74 der richtigen Diagnosegruppe SE1 zuordnet und die restlichen 16 Antwortmuster für eine SO hält. Dies ergibt eine relative Trefferrate für „true positive“ von 74/90 bzw. 82,2% und umgekehrt folgt aus 16/94 bzw. 17,7% die Rate der „false positive“.

Ein Blick auf die einzelnen Zahlenwerte in der Tab. 4.4.1 zeigt, dass der Fusion-Algorithmus mit 78 „true positive“ Werten das beste Ergebnis erzielt hat und im Vergleich zu den entsprechenden Werten 74, 75 und 75 der einzelnen Klassifikatoren somit besser ist als das beste Einzelergebnis. Bei der Auswertung eines neuen Antwortmusters mit unbekannter Diagnose interessiert die Leistungsfähigkeit der einzelnen Klassifikatoren nicht, sondern nach außen ist nur das Ergebnis des Fusion-Algorithmus sichtbar. Entsprechend den Zahlenwerten in der Tabelle 4.4.1 unten rechts folgt somit ein Endergebnis von 78/90 bzw. 86,6% für die richtig erkannten Diagnosen des Diagnosesystems.

Die Tab. 4.4.2 zeigt die Konfusionsmatrizen für das Datenmodell 2 (SE ⇔ CHR). Als Endergebnis lässt sich eine Rate für „true positive“ von 84/90 bzw. 93,3% angeben. Auffallend ist bei diesen Konfusionsmatrizen, dass der Fusion-Algoritmus die guten Ergebnisse von Random Forest und neuronalem Netz nicht mehr verbessern konnte, was bei den ohnehin schon sehr hohen Werten

von 84/90 auch plausibel ist. Das Endergebnis lautet für das Datenmodell 2 (SE ⇔ CHR) somit 84/90 bzw. 93,3% für „true positive“.

Klassifikator: Support Vektor		
	SE2	CHR
SE2	82	10
CHR	8	80
Summen	90	90

Klassifikator: Random Forrest		
	SE2	CHR
SE2	84	10
CHR	6	80
Summen	90	90

Klassifikator: Neuronales Netz		
	SE2	CHR
SE2	84	11
CHR	6	79
Summen	90	90

Klassifikator: Fusion		
	SE2	CHR
SE2	84	10
CHR	6	80
Summen	90	90

Tab. 4.4.2 Konfusionsmatrizen der Klassifikatoren für das Datenmodell 1 (SE2 ⇔ CHR)

Die Tabelle 4.4.3 enthält die Konfusionsmatrizen für das Datenmodell 3 (SE3 ⇔ PSY). Bei diesem Datenmodell übernimmt der Fusion-Klassifikator das gute Ergebnis (36/42) für die Diagnosegruppe SE3 vom Support Vektor Klassifikator, verbessert das Ergebnis (32/38) für die Diagnosegruppe PSY des Random Forest Klassifikators und kompensiert das schwache Ergebnis für die Diagnosegruppe PSY von 23/38 bzw. 60,5% des Support Vektor Klassifikators. Als Endergebnis folgen dann 36/42 bzw. 85,7% sowie 33/38 bzw. 86,8% für die Diagnosegruppen SE3 und PSY.

Klassifikator: Support Vektor		
	SE3	PSY
SE3	36	15
PSY	6	23
Summen	42	38

Klassifikator: Random Forrest		
	SE3	PSY
SE3	33	6
PSY	9	32
Summen	42	38

Klassifikator: Neuronales Netz		
	SE3	PSY
SE3	33	8
PSY	9	30
Summen	42	38

Klassifikator: Fusion		
	SE3	PSY
SE3	36	5
PSY	6	33
Summen	42	38

Tab. 4.4.3 Konfusionsmatrizen der Klassifikatoren für das Datenmodell 1 (SE3 ⇔ PSY)

Die 3 Tabellen 4.4.1, 4.4.2 und 4.4.3 lassen sich zu gemeinsamen Konfusionsmatrizen für jeden der 4 einzelnen Klassifikatoren und für alle Diagnosegruppen zusammenfassen. Die Tab. 4.4.4 stellt diese Form der Konfusionsmatrizen dar.

Klassifikator: Support Vektor						
	SE1	SO	SE2	CHR	SE3	PSY
SE1	78	8	-	-	-	-
SO	16	82	-	-	-	-
SE2	-	-	82	10	-	-
CHR	-	-	8	80	-	-
SE3	-	-	-	-	36	15
PSY	-	-		--	6	23
Anzahl	90	90	90	90	42	38

Klassifikator: Random Forrest						
	SE1	SO	SE2	CHR	SE3	PSY
SE1	75	7	-	-	-	-
SO	15	83	0	-	-	-
SE2	-	-	84	10	-	-
CHR	-	-	6	80	0	-
SE3	-	-	-	-	33	6
PSY	-	-	-	-	9	32
Anzahl	90	90	90	90	42	38

Klassifikator: Neuronales Netz						
	SE1	SO	SE2	CHR	SE3	PSY
SE1	75	5	-	-	-	-
SO	15	85	-	-	-	-
SE2	-	-	84	11	-	-
CHR	-	-	6	79	-	-
SE3	-	-	-	-	33	8
PSY	-	-	-	-	9	30
Anzahl	90	90	90	90	42	38

Klassifikator: Fusion						
	SE1	SO	SE2	CHR	SE3	PSY
SE1	78	5	-	-	-	-
SO	12	85	-	-	-	-
SE2	-	-	84	10	-	-
CHR	-	-	6	80	-	-
SE3	-	-	-	-	36	3
PSY	-	-	-	-	6	33
Anzahl	90	90	90	90	42	38

Abb. 4.4.4: Konfusionsmatrizen für alle Klassifikatoren und alle Diagnosegruppen

Auch hier sind bei der Auswertung eines neuen Antwortmusters nur die Ergebnisse des Fusion-Algorithmus relevant. Die Tab. 4.4.5 stellt daher diese Ergebnisse in absoluter und in relativer Form dar.

	SE1	SO	SE2	CHR	SE3	PSY
„true positive“	78/90 => 86,6%	85/90 => 94,4%	84/90 => 93,3%	80/90 => 88,8%	36/42 => 85,7%	33/38 => 86,8%
„false positive“	13,4%	5,6%	6,7%	11,2%	14,3%	13,2%

Abb. 4.4.5: Endergebnis der 6 Diagnosegruppen

Zusammenfassend lässt sich näherungsweise als Endergebnis feststellen: Das KI-Diagnostik-system erzielt in Abhängigkeit von der jeweiligen Diagnosegruppe „true positive“ Werte im Bereich zwischen

85% und **94%**

5 Zertifizierung des Softwaresystems als Medizinprodukt

Um die Diagnosesoftware in einem ärztlichen Umfeld als APP einsetzen zu können, ist nach den geltenden gesetzlichen Bestimmungen eine Zertifizierung als Medizinprodukt erforderlich. Die zutreffende Risikoklasse hängt von der Zweckbestimmung der APP und einer Einschätzung des Risikos für die Patienten ab. Die APP ist nicht invasiv und generiert diagnostische Hinweise für den Arzt, bei dem grundsätzlich die Verantwortung für die Berücksichtigung dieser Hinweise legt. Daher ist die APP in der niedrigsten Risikoklasse I zu zertifizieren. Die Zertifizierung selbst erfolgte durch ein drei-stufiges Verfahren:

- Anerkennung eines so genannten BiM Siegels
  beim Bundesverband Internetmedizin (BiM) in Hamburg
- Anerkennung des BiM Siegels als Medizinprodukt der Risikoklasse
- Ausstellung des CE-Zeichens

Die Beratung bei der Erstellung der umfangreichen Unterlagen des Zertifizierungsantrages übernahm der freiberuflich tätige Datenschutzexperte Mike Peter (mpP Group, Landeck). Dieses Verfahren dauerte 6 Monate.

Die besonders wichtige Formulierung der Zweckbestimmung zur Festlegung der zu wählenden Risikoklasse übernahm der Hamburger Fachanwalt für Medizinrecht Sebastian Vorberg, der in seiner Funktion als Vorstandssprecher des Bundesverband Internetmedizin e.V. (BiM) selbst Förderer innovativer Projekte im Bereich der Digitalisierung der Medizin ist. Die Zweckbestimmung der APP lautet wie folgt:

Die Q53 Gesundheit-App verfolgt den Zweck, beim Verdacht auf eine möglicherweise vorliegende, sehr seltene Erkrankung einen quantitativen Hinweis in Form einer relativen Punktzahl für das Vorhandensein einer solchen Erkrankung zu geben und gegenüber einer chronischen oder einer somatoformen Erkrankung abzugrenzen. Die Patienten füllen dazu auf einem iPad online einen Fragebogen aus, dessen Auswertung auf einem entfernten, datenrechtlich geschützten Server in Echtzeit diagnostische Hinweise generiert und auf dem lokalen iPad anzeigt. Diese Hinweise sind grundsätzlich nur sichtbar für dazu berechtigtem, medizinischem Fachpersonal.

Am 16. Oktober 2018 erhielten wir das BiM Siegel ausgestellt. Die nachfolgende Anerkennung unseres Diagnosesystems Q53 als Medizinprodukt der Risikoklasse I sowie die Ausstellung eines CE-Zeichens schloss dann die Zertifizierung erfolgreich ab.

Zertifikat

Siegel „Qualitätsprodukt Internetmedizin“

Zert.-Nr. 4434-2018

Zertifizierung nach den Zertifizierungskriterien „Qualitätsprodukt Internetmedizin“ des Bundesverbandes Internetmedizin e.V. für

„Q53 “

Prof. Dr. med. Lorenz Grigull, MBA, MME
Medizinische Hochschule Hannover
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Geltungsbereich:

Qualitätsmanagement – Datenschutz – Risikomanagement - Anforderungen aus dem Medizinproduktegesetz (Risikoklasse I) – Grundlegende Anforderungen der FDA für “Mobile Medical Applications“

geprüft durch die mpP Group

BiM BUNDESVERBAND INTERNETMEDIZIN

Bundesverband Internetmedizin e.V.
Doekenhudener Str. 14
22587 Hamburg
T.: 040 441400844 F.: 040 441400899
info@bundesverbandinternetmedizin.de
www.bundesverbandinternetmedizin.de

QUALITÄTSPRODUKT INTERNETMEDIZIN
BiM BUNDESVERBAND INTERNETMEDIZIN

Hamburg, den 16.10.2018

Abb. 5.0: Ausgestelltes Zertifikat

5.1 Systembeschreibung im Zertifizierungsantrag

Im Rahmen des von der Robert-Bosch Stiftung geförderten Forschungsprojektes „Seltene chronische Erkrankungen – Kurze Wege zur Diagnose“ (abgekürzt: „Kurze Wege“) ist ein neuartiger Ansatz verfolgt worden, um den Weg zur Diagnose für Menschen mit Seltenen Erkrankungen zu verkürzen. Hintergrund hierfür ist, dass viele Betroffene mit einer Seltenen Erkrankung über Monate und Jahre nicht diagnostiziert werden, die durchschnittliche Zeit bis zur Diagnosestellung beträgt sieben Jahre. Hierdurch vergrößert sich das individuelle Leid und eine mögliche Therapie oder unterstützende und entlastende Maßnahmen verzögern sich.

In der Medizin gilt die Anamnese als Grundlage des Diagnoseprozesses. Die Anamnese basiert auf der Informationsgenerierung durch das Gespräch mit dem Patienten und/oder dessen Angehörige. Aus den unterschiedlichen Informationen, die einem Arzt während des Anamnesegespräches mitgeteilt werden, die zur Diagnose gehörenden Angaben herauszufiltern und über diese dann zu einer Verdachtsdiagnose zu gelangen, stellt eine große Herausforderung dar. Dieser Weg ist in „Kurze Wege“ durch Angaben aus neuartigen, erfahrungsbasierten Fragebogen und durch den Einsatz lernender Systeme, die mittels stochastischer Verfahren analysieren, begleitet und realisiert worden. Die Ergebnisse zeigen eindrücklich, dass Menschen mit verschiedenen Seltenen Erkrankungen in der prädiagnostischen Phase Gemeinsamkeiten teilen. Das Resultat des Verarbeitungsprozesses ist, dass die Erkennung von Seltenen Erkrankungen durch anamneseorientierte Phänomen-Erfassung unterstützt werden kann. So ist der Prototyp eines Werkzeuges entwickelt worden, welches dem niedergelassenen Haus– oder Kinderarzt, dem Lotsen in einem Zentrum für Seltene Erkrankungen oder auch dem Experten helfen könnte, bei Patienten mit ungewöhnlichem Krankheitsverlauf mithilfe eines einfachen Fragebogens den Verdacht auf eine Seltene Erkrankung zu lenken und so gezielter weitergehende Diagnostik initiieren zu können.

Im geplanten Folgeprojekt soll mit einer Förderung der Karlheinz-Hartmann-Stiftung dieses Werkzeug zur Diagnoseunterstützung für Menschen mit Seltener Erkrankung eingesetzt und hinsichtlich seiner Effektivität und Handhabbarkeit getestet werden. Schließlich gelang es naturgemäß bisher noch nicht, einen Patienten mit Seltener Erkrankung durch den Fragebogen originär zu identifizieren. Dieser „proof of concept“ soll nun durch Feldversuche in ärztlichen Einrichtungen realisiert werden.

5.2 Feldversuche

In einer Feldstudie soll über ein Jahr begleitend zur Standard-Diagnostik bei Menschen mit ernsthaften Beschwerden aber ohne gesicherte Diagnose zusätzlich angeboten werden, einen Fragebogen zu beantworten. Über den beantworteten Fragebogen wird ein diagnostischer Hinweis generiert, der dem Arzt zur Bewertung vorgelegt wird. Nach abschließender tatsächlicher Diagnosestellung, wird diese mit dem durch das Werkzeug generierten diagnostischen Hinweis abgeglichen.

Der Feldversuch beginnt, wenn ein Mensch mit ernsthaften Beschwerden – aber ohne eine gesicherte Diagnose – sich in einem Zentrum für Seltene Erkrankung oder einer Allgemeinarztpraxis (jeweils Kooperationspartner) vorstellt und nach Aufklärung und Einwilligung den Fragebogen auf einem Tablet-PC beantwortet . Angaben zu seiner Identität werden dabei verschlüsselt gespeichert. Anschließend wird mithilfe von KI-Verfahren sein Antwortmuster mit einer Datenbank beantworteter Bögen verglichen. Ausschließlich der Arzt erhält dann sofort einen Warnhinweis auf seinem iPad, wenn es Hinweise für das Vorliegen einer Seltenen Erkrankung gibt. In diesem Fall werden Identifikationskennzeichen zum Patienten und der Hinweis dokumentiert, um nach Abschluss des herkömmlichen Diagnoseprozesses die Ergebnisse vergleichen zu können. Während der 12-monatigen Testungsphase finden 3 Termine zum Abgleich des vom Werkzeug generierten Diagnosehinweises und der dann tatsächlich gestellten Diagnose statt.

5.3 Der Schutz der Daten

Die Patienten/Erziehungsberechtigten stimmen nach erfolgter Aufklärung in schriftlicher Form zu, dass ihre Angaben in verschlüsselter, anonymisierter Form gespeichert und für wissenschaftliche Zwecke ausgewertet werden dürfen.

Die Fragebogen werden server-basiert gespeichert. Die Menschen haben zum Zeitpunkt der Beantwortung des Fragebogens noch keine Diagnose, ihre Identifizierung muss daher möglich sein, um im Verlauf die diagnostische Bewertung des Computers validieren zu können. Die personenbezogenen Patientendaten werden deshalb mit einer Technik gespeichert, ähnlich wie die, die bei der Abspeicherung von Passworten verwendet wird. Passwörter werden immer verschlüsselt

gespeichert, so dass – selbst wenn jemand das verschlüsselt gespeicherte Passwort kennt – der Zugriff auf die Daten unmöglich ist.

Wenn sich ein Unbefugter auf einen Rechner einloggt und das Passwort eingibt, wird das Passwort verschlüsselt und mit dem gespeicherten (verschlüsselten) Passwort verglichen. Damit „kennt“ selbst der Rechner das eigentliche Passwort gar nicht. Die Klarnamen der an der Befragung teilnehmenden Patienten sollen wie ein Passwort behandelt werden. Zu jedem Patienten wird dann der verschlüsselte Klarnamegespeichert. Wenn zum Abgleich ein Klarname eingegeben wird, so wird dieser verschlüsselt und mit den verschlüsselten Klarnamen, die im System abgelegt sind, verglichen. Damit kann der Patent identifiziert und die entsprechende vom Arzt gestellte Diagnose mit der vom Werkzeug generierten Diagnose abgeglichen werden, ohne dass die Gefahr des Datenmissbrauchs besteht.

Die erfassten Daten beinhalten die Beantwortung von 53 Fragen in einer 4-stufigen Likert-Skala. Die Fragen sind allgemeinverständlich formuliert, so dass eine Beantwortung ohne Hilfe im Regelfall möglich ist. Die zugehörigen Antworten werden erfasst, daneben erfragen wir Alter (in Jahren) und Geschlecht.

Die Studienteilnehmer werden gebeten, (anonymisiert) einen Fragebogen zu beantworten. Die Beantwortung der Fragen (53 Fragen) dauert ca. 15 Minuten. Daneben werden verschlüsselt die Klarnamen erfasst – personenbezogenen Daten sind nach der Verschlüsselung als solche nicht mehr auffindbar. Die Zuordnung erfolgt über eine Verschlüsselungstechnik analog der Technik der Verschlüsselung von Passwörtern.

5.4 Die Datenschutzerklärung

Die nachfolgende Datenschutzerklärung gilt für die Nutzung der Q53 App, nachfolgend kurz als Q53genannt. Wir messen dem Datenschutz große Bedeutung bei. Die Erhebung und Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten geschieht unter Beachtung der geltenden datenschutzrechtlichen Vorschriften, insbesondere der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO).

1 Verantwortlicher Datenschutzbeauftragter

Verantwortlicher für die Erhebung, Verarbeitung und Nutzung Ihrer personenbezogenen Daten im Sinne von Art. 4 Nr. 7 DSGVO ist

Dr. Werner Lechner
Expositus-Fischer-Ring 10
86609 Donauwörth
werner.lechner@imdresearch.de
Tel.: +49 171 160 8562

Sofern Sie der Erhebung, Verarbeitung oder Nutzung Ihrer Daten durch uns nach Maßgabe dieser Datenschutzbestimmungen insgesamt oder für einzelne Maßnahmen widersprechen wollen, können Sie Ihren Widerspruch an den Verantwortlichen richten. Sie können diese Datenschutzerklärung jederzeit speichern und ausdrucken.

2 Allgemeine Zwecke der Verarbeitung

Wir verwenden personenbezogene Daten zum Zweck der diagnostische Unterstützung beim Verdacht auf eine sehr seltene Erkrankung und deren Abgrenzung zu chronischen und zu psychosomatischen Erkrankungen. Die Verfahren verkürzen den Weg zu einer korrekten medizinischen Diagnose, indem sie die persönlichen und leidvollen Erfahrungen betroffener Patienten in den Mittelpunkt der Diagnostik stellen.

Dazu entwickelt die Arbeitsgruppe „Künstliche Intelligenz in der Diagnostik“ nach wissenschaftlichen Methoden und selektiv für ausgewählte Krankheitsgruppen Fragebögen, die Patienten im Wartezimmer auf einem iPad ausfüllen und sich unmittelbar danach mittels moderner mathematischer Verfahren innerhalb von wenigen Sekunden auswerten lassen. Die Ergebnisse der Auswertungen liefern dem Arzt einen quantitativen Hinweis auf das Vorhandensein einer sehr seltenen Erkrankung und verkürzen damit den Weg zur Diagnose.

Hintergrund der Forschungsarbeiten ist, dass viele Betroffene mit einer sehr seltenen Erkrankung über Monate und Jahre nicht diagnostiziert werden. Die durchschnittliche Zeit bis zur Diagnosestellung beträgt sieben Jahre. Hierdurch vergrößert sich das individuelle Leid und eine mögliche Therapie oder unterstützende und entlastende Maßnahmen verzögern sich.

In der Medizin gilt die Anamnese als Grundlage des Diagnoseprozesses. Die Anamnese basiert auf der Informationsgenerierung durch das Gespräch mit dem Patienten und/oder dessen Angehörige. Aus den unterschiedlichen Informationen, die einem Arzt während des Anamnesegespräches mitgeteilt werden, die zur Diagnose gehörenden Angaben herauszufiltern und über diese dann zu einer Verdachtsdiagnose zu gelangen, stellt eine große Herausforderung dar. Dieser Weg ist mittels neuartiger, erfahrungsbasierter Fragebogen und Data-Mining-Systemen, die mittels stochastischer Verfahren analysieren, wissenschaftlich begleitet und realisiert worden. Die Ergebnisse zeigen eindrücklich, dass Menschen mit verschiedenen sehr seltenen Erkrankungen in der prädiagnostischen Phase Gemeinsamkeiten teilen.

Das Resultat des Verarbeitungsprozesses ist, dass die Erkennung von Seltenen Erkrankungen durch anamneseorientierte Phänomen-Erfassung unterstützt werden kann. Die Q53 ist eine App, welche dem niedergelassenen Haus- oder Kinderarzt, dem Lotsen in einem Zentrum für Seltene Erkrankungen oder auch dem Experten helfen könnte, bei Patienten mit ungewöhnlichem Krankheitsverlauf mithilfe eines einfachen Web-basierten online-Fragebogens den Verdacht auf eine Seltene Erkrankung zu lenken und so gezielter weitergehende Diagnostik initiieren zu können. Wissenschaftliche Publikationen und zahlreiche Dankesbriefe von Patienten belegen den Erfolg dieses Fragebogens, der nun im Format App vorliegt.

3 Welche Daten wir verwenden und warum

Die von uns in Anspruch genommenen Hosting-Leistungen dienen der Zurverfügungstellung des technischen Betriebs der die wir zum Zweck des Betriebs der Website einsetzen. Hierbei verarbeiten wir die folgenden Kommunikationsdaten von Nutzern der Website in Serverlogs:

— Datum und Uhrzeit der Website Nutzung
— Meldung über erfolgreichen Abruf (HTTP response code)
— Internet-Service-Provider des Nutzers
— IP-Adresse des anfragenden Providers

Wir nutzen diese Protokolldaten ohne Zuordnung zu Ihrer Person oder sonstiger Profilerstellung für statistische Auswertungen zum Zweck des Betriebs, der Nutzung, der Sicherheit und der Optimierung unserer Website.

4 Personenbezogene Daten

Alle Eingaben des Nutzers in den online Fragebogen der Website werden anonymisiert gespeichert. Dabei handelt es sich um die folgenden Daten:

— Anonymisierte Benutzerkennung, generiert aus Diagnoseguppe, Datum und Uhrzeit
— Lebensalter in ganzen Jahren
— Geschlecht
— Dauer der Suche nach einer Diagnose
— vermutete oder bekannte Diagnose
— Kommentar des Nutzers
— 53 Antwortstufen von 1 bis 5, die den einzelnen beantworteten Fragen zugeordnet sind.

5 E-Mail Kontakt

Wenn Sie mit uns in Kontakt treten (z. B. per Kontaktformular oder E-Mail), verarbeiten wir Ihre Angaben zur Bearbeitung der Anfrage sowie für den Fall, dass Anschlussfragen entstehen.

6 Speicherdauer

Wir speichern die Eingaben in den Fragebogen, um unser adaptives und lernfähiges System durch die aktuell aufgefüllten Fragebogen weiter zu verbessern, aber nur so lange, dies zur Erfüllung der verfolgten Zwecke notwendig ist.

7 Ihre Rechte als von der Datenverarbeitung Betroffener

Nach den anwendbaren Gesetzen haben Sie verschiedene Rechte bezüglich Ihrer personenbezogenen Daten. Möchten Sie diese Rechte geltend machen, so richten Sie Ihre Anfrage bitte per E-Mail oder per Post an die in Ziffer 1 genannte Adresse. Nachfolgend finden Sie eine Übersicht über Ihre Rechte.

7.1 Sie haben das Recht auf eine übersichtliche Auskunft über die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten.

7.2 Sie haben jederzeit das Recht, von uns eine Bestätigung darüber zu erhalten, ob und wie Ihre betreffenden personenbezogene Daten verarbeitet werden.

7.3 Sie haben das Recht, von uns eine unentgeltliche Auskunft über Ihre gespeicherten personenbezogenen Daten nebst einer Kopie dieser Daten zu verlangen.

7.4 Sie haben das Recht auf Bekanntgabe der Empfänger oder der Kategorien von Empfängern, gegenüber denen die personenbezogenen Daten offengelegt worden sind oder noch offengelegt werden.

7.5 Sie haben das Recht auf Auskunft über die geplante Dauer, für die die personenbezogenen Daten gespeichert werden oder über die Kriterien für die Festlegung dieser Dauer.

7.6 Sie haben das Recht auf Berichtigung oder auf Löschung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten.

7.7 Sie haben ein Widerspruchsrechts gegen die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten.

7.8 Sie haben das Recht auf eine Beschwerde bei einer Aufsichtsbehörde.

7.9 Sie haben das Recht, eine Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen.

5.5 Die Datensicherheit

Wir sind um die Sicherheit Ihrer Daten im Rahmen der geltenden Datenschutzgesetze und technischen Möglichkeiten maximal bemüht. Zur Sicherung Ihrer Daten unterhalten wir technische und organisatorische Sicherungsmaßnahmen entsprechend Art. 32 DSGVO, die wir immer wieder dem Stand der Technik anpassen. Die von uns verwendeten Server stehen in Deutschland und werden regelmäßig sorgfältig gesichert.

Grundsätzlich verwenden wir Ihre personenbezogenen Daten nur innerhalb unseres Unternehmens. Wenn und soweit wir Dritte im Rahmen einer Zusammenarbeit bei der Auswertung der Datensätze einschalten, erhalten diese personenbezogenen Daten nur in dem Umfang, in welchem die Übermittlung für die entsprechende Leistung erforderlich ist.

Für den Fall, dass wir bestimmte Teile der Datenauswertung auslagern, verpflichten wir die Bearbeiter des Auftrags vertraglich dazu, personenbezogene Daten nur im Einklang mit den Anforderungen der Datenschutzgesetze zu verwenden und den Schutz der Rechte der betroffenen Person zu gewährleisten.
Sollten Sie noch Fragen oder Bedenken zum Datenschutz haben, so wenden Sie sich bitte an unseren Datenschutzbeauftragten.

5.6 Risikoabschätzung

Die Beantwortung der Fragen stellt für den Nutzer kein erkennbares Risiko dar. Nur für den Hausarzt (bzw. den professionellen Nutzer) wird das Analyse-Ergebnis des Antwortmusters angezeigt. Hierbei zeigt die App Q53, wie stark der Fragebogen des Nutzers den Fragebogen der Datenbank ähnelt. Hierbei sind 4 Gruppen möglich. Das Antwortmuster ähnelt
1. Menschen mit einer seltenen Erkrankung
2. Menschen mit einer chronischen nicht-seltenen Erkrankung
3. Menschen mit einer psychosomatischen Erkrankung oder
4. Menschen ohne Diagnose.

Für den behandelnden Ärztin/Arzt ist das Analyse-Ergebnis der App Q53 lediglich eine Ergänzung des regulären ärztlichen Handelns, so wie es auch ein allgemeiner Hinweis aus der Anamnese sein kann. Unser Produkt Q53 App entspricht gem. (Regel 1 und 12 des Anhangs – 93/42/EWG) der Risikoklasse 1.

Das Produkt ist so angelegt, dass der klinische Zustand und die Sicherheit des Patienten bei den vorgesehenen Bedingungen und Zwecken nicht gefährdet wird, ebenfalls werden der Anwender oder Dritte nicht gefährdet. Die Risiken sind im Vergleich zum Nutzen vertretbar. Anwendungsfehler werden durch eine ausführliche Gebrauchsanweisung, die auch an Laien gerichtet ist (s.u.) verringert.

Es existiert ein ganzheitlicher Risikomanagementprozess. Weitere Ausführungen diesbezüglich sind der Risikomanagementakte zu entnehmen.

Die Arbeitsgruppe „KI in der Diagnostik“ der Medizinischen Hochschule Hannover arbeitet daran Lösungen für Patienten mit einer sehr seltenen Krankheit zu entwickeln. Bei unseren Produkten ist uns eine ganzheitliche Betrachtungsweise wichtig. Alle Einflussfaktoren rund um die Q53 App auf eine unkomplizierte Weise erfasst und detailliert analysiert.

Wir wollen mit Hilfe dieses Lösungsansatzes eine umfassende Datenbasis für die an einer sehr seltenen Erkrankung leidenden Patienten generieren, die auch den Gesundheitsdienstleistern als Voraussetzung für den Therapie-Erfolg dient und damit die Therapiesicherheit verbessert.

Bei der Q53 App handelt es sich um eine mobile Applikation für Patienten, die an unklaren Beschwerden leiden und bei denen ein Verdacht auf das Vorhandensein einer sehr seltenen Erkrankung besteht. Der Einsatz der Q53 App erfolgt ausschließlich innerhalb von Arztpraxen oder Kliniken und auf Anordnung des Arztes zur Unterstützung der Diagnostik. Die Ergebnisse werden graphisch aufbereitet und dem Arzt zur Anzeige gebracht.

Durch die Datensammlung und Auswertung einer Vielzahl von Fragebögen Einflussfaktoren, wird ein Verdacht auf eine sehr seltene Erkrankung nicht nur schnell erkannt, sondern die Behandlung ganzheitlich optimiert. Die Q53 App dient so den Ärzten als Entscheidungsunterstützung bzgl. therapeutischer Maßnahmen und hilft somit bei der Prävention von Spätkomplikationen und Folgekosten.

Die Q53 App steht im Apple Store für iPads mit dem folgenden Logo (Abb. 5.6.1) für den Download unter der Bezeichnung „q53 plus ki diagnostik“ kostenlos zur Verfügung und wird mit dem Suchmuster „q53“ sofort gefunden.

Abb. 5.6.1: Logo der „q53 plus ki diagnostik“ APP

5.7 Qualitätsmanagement und Qualitätssicherungsspezifikationen

Die Qualitätssicherung erfolgt insbesondere durch die umgesetzten Maßnahmen der Produktverifizierung und der Produktvalidierung. Die Aufgaben des QM-Beauftragten sind:

- Überwachung der Einhaltung der Qualitätsstandards in der Arbeitsgruppe und entsprechende Dokumentation
- Weiterleitung von Informationen an das Management

Weiterhin werden entsprechende Instrumente des Qualitätsmanagements eingesetzt und ein jährliches Review durchgeführt, in dem folgende Aspekte betrachtet werden:

- Für die jährlich stattfindenden Reviews wird der Rücklauf der im zurück liegenden Jahr ausgefüllten Fragebögen ermittelt, statistisch aufbereitet und zusammen mit den diagnostischen Empfehlungen strukturiert dargestellt und bewertet.
- Im ersten Jahr läuft die Q53 App im Testbetrieb nur in wenigen Arztpraxen. In Abhängigkeit von den erzielten Ergebnissen und der Akzeptanz der App, erfolgt danach eine Neuausrichtung des Einsatzes der Q53 App, die dann allen dazu berechtigten Personen zur Verfügung stehen soll.
- Es wird Öffentlichkeitsarbeit geleistet, um die Verbreitung der App in weiteren Arztpraxen oder Kliniken nach dem Abschluss des Feldversuchs zu fördern.

5.8 Ermittlung der Userzufriedenheit

Jährlich findet proaktiv eine Userzufriedenheitsermittlung statt und das Ergebnis dieser Befragung wird ausgewertet und analysiert. Die Erfassung der Rückmeldungen erfolgt über einen Link innerhalb Q53 App über den sich Eingabefelder öffnen, in denen von den Nutzern der Q53 App die folgenden Informationen abgefragt werden.

- Handhabung der Q53 App
- Auffälligkeiten bei der Beantwortung der Fragen
- Sinnhaftigkeit und Verständlichkeit der Fragen
- Wünsche an künftige updates/upgrades

Das Befragungsergebnis wird durch den QM-Beauftragten ausgewertet und analysiert. Die Ergebnisse mit Handlungsempfehlungen werden der Geschäftsleitung dargelegt. Über die durchzuführenden Maßnahmen entscheidet die Geschäftsleitung.

6 Handhabung der App

Die App lässt sich aus dem Apple Store kostenlos auf ein beliebiges Modell eines Apple iPads laden. Smartphones werden momentan nicht unterstützt. Über das Suchwort „q53“ erscheint die App unter dem Namen „q53 plus kidiagnostik“ und ist bereit für den Download. Wählt man das Icon der App auf dem iPad an, dann erscheint als Startseite die folgende Graphik:

Abb. 6.0: Startseite

6.1 Laden und Starten der App

Diese Startseite erfordert nur die Auswahl einer der angebotenen Diagnosegruppen. Die Schaltfläche der ausgewählten Diagnosegruppe wechselt dann auf grün. Außerdem befinden sich auf der Auswahlseite das Impressum, die gesetzlichen Angaben zum Datenschutz, dieses Handbuch zur Bedienung der App und ein Help Desk, für Kontaktanfragen an den Hersteller und Betreiber der App, die KImedi GmbH.

Abb. 6.1: Auswahl einer Diagnosegruppen

6.2 Auswahl des Zugangs

Nach der Eingabe des richtigen Passwortes erscheinen alternativ die beiden Zugangsmöglichkeiten der App. Das Tippen auf die linke Tür führt zum elektronischen Fragebogen. Die rechte Türe ist für medizinisches Personal bestimmt, denn hier lassen sich nach der Eingabe eines weiteren Passwortes ausgefüllte Fragebogen aus der Datenbank aufrufen, auswerten und Ergebnisse der Auswertung anzeigen. Die App benötigt eine Internetverbindung, die laufend und automatisch überprüft wird.

Abb. 6.2: Auswahl eines Zuganges

6.3 Zugang für Patienten

Wählt man den Zugang für Patienten, dann folgen als nächstes die Hinweise zum Datenschutz, wobei die Nutzer durch die Aktivierung der Schaltfläche „Ja, ich stimme zu“ ihr Einverständnis zur Speicherung und Auswertung der auf den weiteren Seiten erfragten Eingaben geben.

Abb. 6.3: Zustimmung der Patienten

6.4 **Basisangaben eines Patienten**

Auf dieser Seite sind – falls bekannt – eine Kennung der behandelnden Arztpraxis und der Name der eventuell bereits bekannten oder der vermuteten Diagnose einzutragen. Im Kommentarfeld können weitere Angaben zu den Beschwerden angegeben werden. Nur die automatisch generierte persönliche Patientenkennung ermöglicht grundsätzlich den Zugriff auf den ausgefüllten Fragebogen und sollte daher notiert und sorgsam verwahrt werden.

Abb. 6.4: Basisangaben

6.5 **Allgemeine Angaben zur Person eines Patienten**

Nun folgt die Abfrage einiger allgemeiner Angaben, die für die spätere Auswertung auf einem Server erforderlich sind. Der Zugang zum Server ist durch Zugangsdaten, die nur dem Server-Administrator bekannt sind, gesichert.

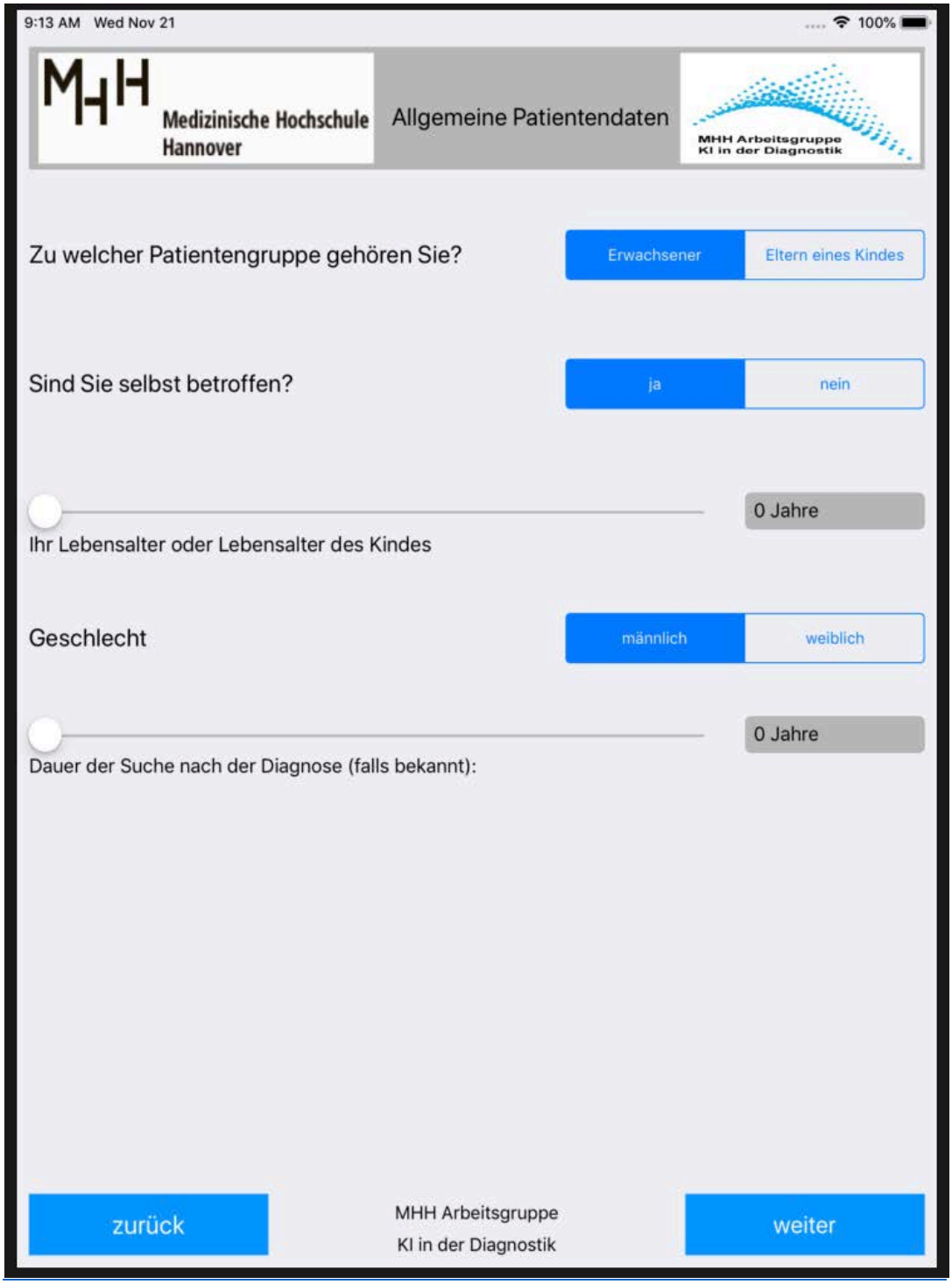


Abb. 6.5: Allgemeine Angaben

6.6 **Ausfüllen des Fragebogens durch die Patienten**

Auf dieser Seite erfolgt das eigentliche Ausfüllen des Fragebogens in einer übersichtlichen, anschaulichen und kurzweiligen Weise. Das Betätigen der F-Tasten wählt die entsprechende Fragennummer an und mit den großen blauen Schaltflächen lässt sich innerhalb des Fragenkatalogs vorwärts oder rückwärts blättern.

Jede beantwortete Frage setzt die Hintergrundfarbe der entsprechenden F-Schaltfläche auf eine Farbe, die der Antwort bei den Antwortoptionen entspricht, d.h. eine mit „nein“ beantwortete Frage führt für die zugehörende Schaltfläche zu einem roten Hintergrund, „ja“ zu einem grünen Hintergrund, usw. Gelbe Flächen weisen darauf hin, dass diese Fragen noch nicht oder mit einem „weiß nicht“ beantwortet wurden. In der Abb. sind ab der Frage 5 alle anderen Fragen noch zu beantworten.

Mit der Taste „ENDE“ wechselt die Darstellung auf die letzte Seite, von der man jederzeit wieder auf diese Eingabeseite zurückspringen kann.

Für eine verlässliche Berechnung von diagnostischen Hinweisen ist es erforderlich, dass nicht mehr als 5 Fragen unbeantwortet („weiß nicht“) bleiben und daher wird eventuell ein entsprechender Hinweis angezeigt.

6.7 **Letzte Seite**

Falls eine ausreichende Anzahl von beantworteten Fragen vorliegt, erscheint als letzte Seite eine Darstellung, mit der sich die Arbeitsgruppe „Künstliche Intelligenz in der Diagnostik“ bei den Patienten für das Ausfüllen des Fragebogens bedankt und an den Nutzen dieses Fragebogens erinnert. Außerdem sind auf dieser Seite Hinweise angegeben, wie es jetzt weitergeht und an wen die Patienten sich wenden können, um die Ergebnisse der Auswertung ihres Fragebogens zu erfahren.

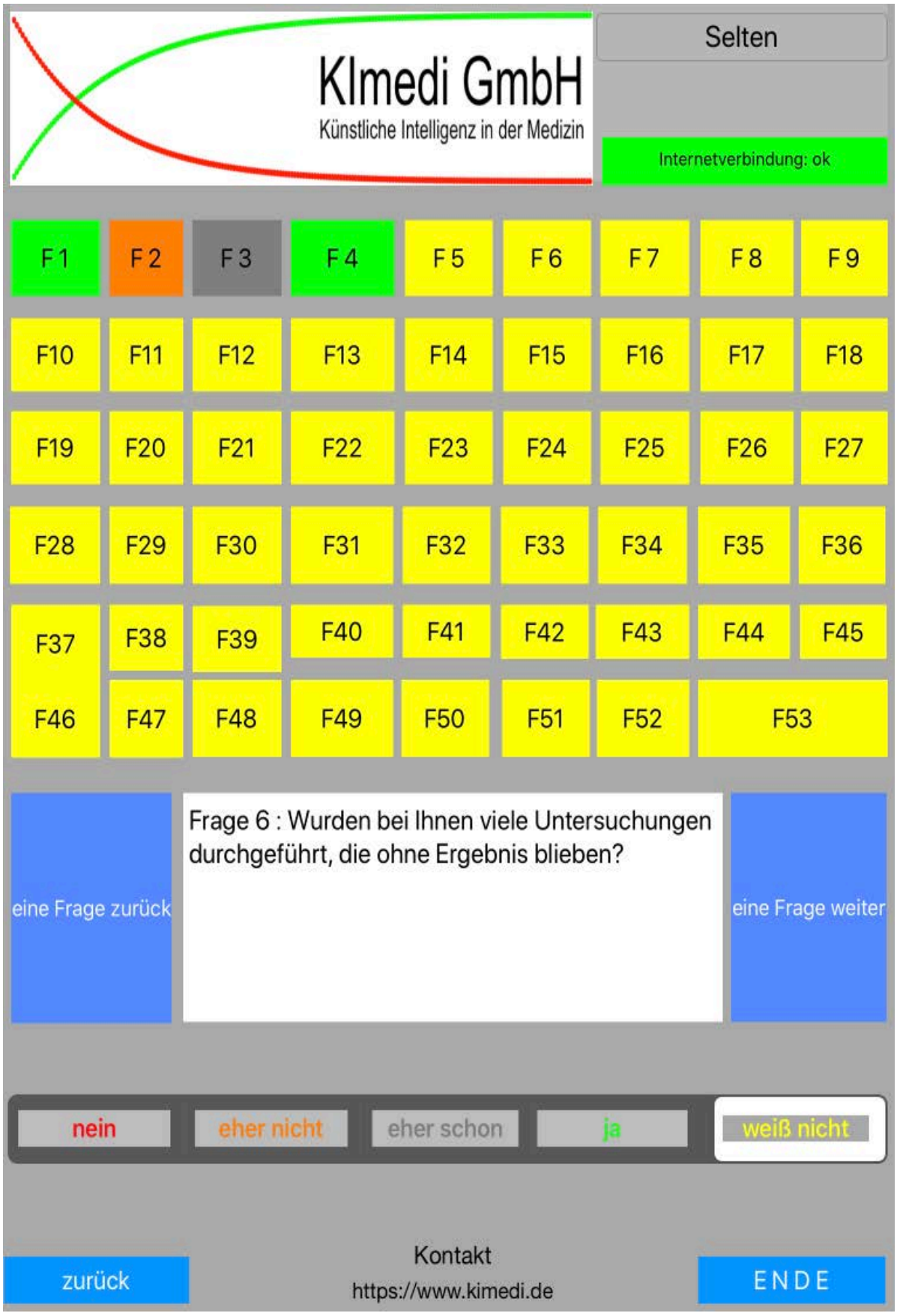


Abb. 6.6: Ausfüllen des Fragebogens

Abb. 6.7: Dankesseite als letzte Seite für Patienten

6.8 **Zugang für Ärzte**

Nach dem Aktivieren der Eingangstüre für Ärzte erscheint eine Seite, auf der der persönliche Benutzername des Arztes einzutragen ist. Dieser Benutzername fungiert als Passwort und schützt den weiteren Zugang zur Datenbank der Fragebogen und zur Berechnung der diagnostischen Hinweise.

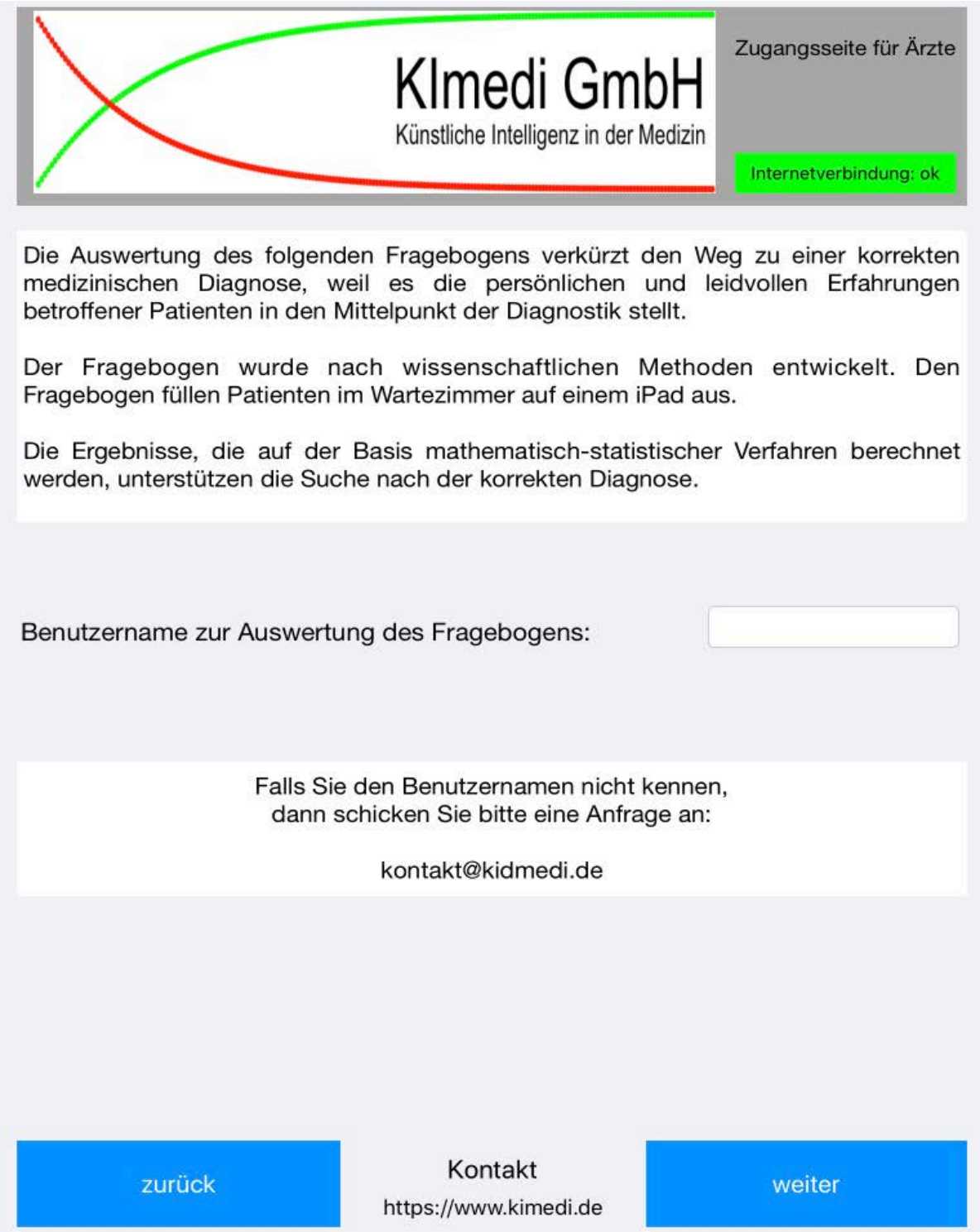


Abb. 6.8: Zugangsseite für Ärzte

6.9 **Darstellung der Rechenergebnisse**

Diese Seite zeigt die Rechenergebnisse in einer graphisch aufbereiteten Form und lässt nach einer eventuellen Änderung von einzelnen Antworten auch eine Neuberechnung zu.

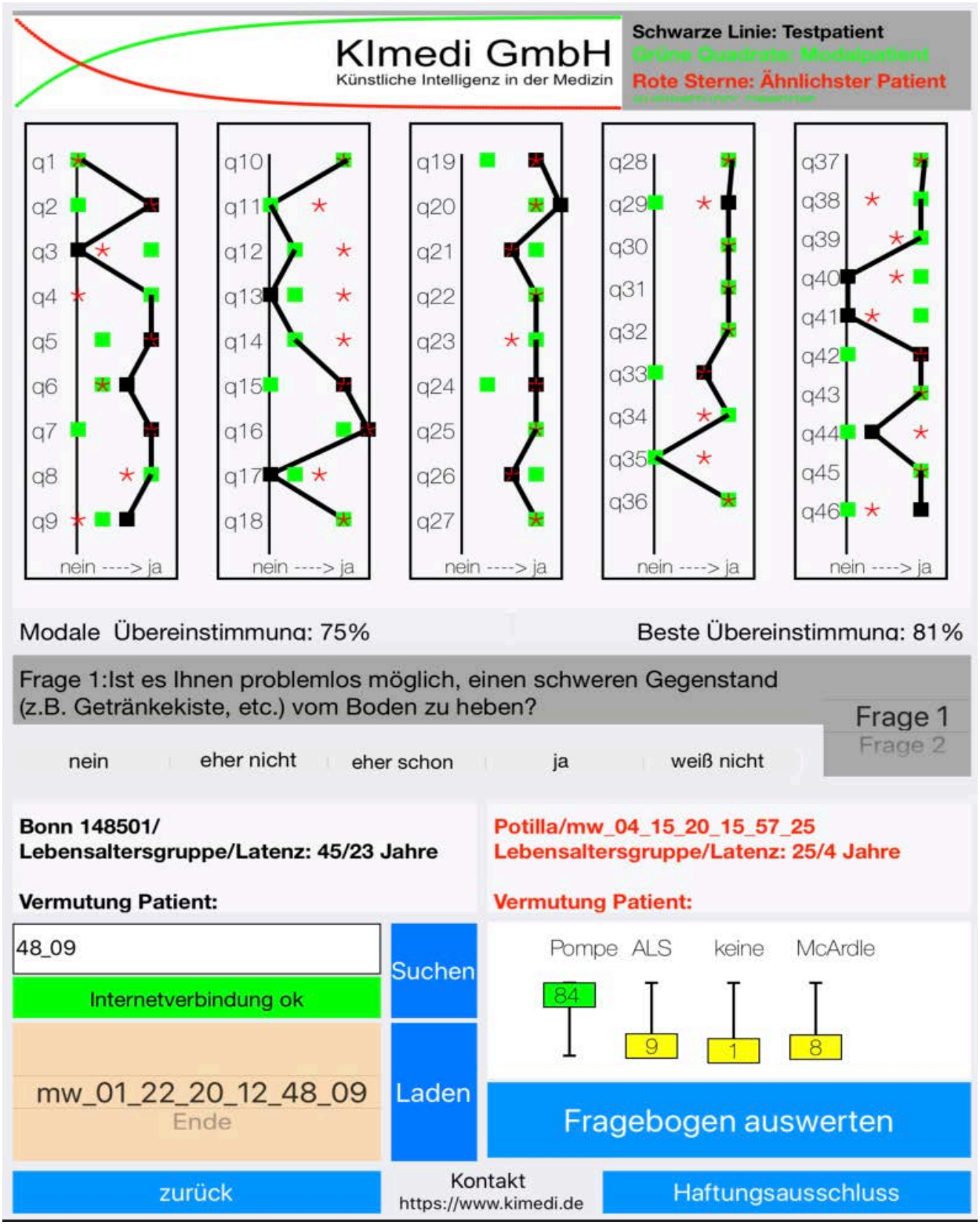


Abb. 6.9: Ergebnisseite (nur für Ärzte sichtbar)

Ein typischer Verlauf einer Auswertung könnte z.B. wie folgt ablaufen:

a. Auswahl

Nach der Eingabe eines Teils der Patientenkennung (z.B. 48_09) in der Suchmaske, d.h. im weißen Feld links neben der blauen Schaltfläche „SUCHEN“, startet den Suchvorgang und die Patientenkennungen aller Fragebogen, deren Patientenkennung, Praxiskennungen oder Diagnosevermutungen dieses Suchmuster enthalten, erscheinen im Auswahlfenster darunter (orange) zur weiteren Auswahl.

b. Fragebogen laden

Das Auswahlfenster (orange) drehen, bis die gesuchte Patientenkennung erscheint. Danach die blaue Schaltfläche „LADEN“ betätigen und einige der persönlichen Angaben dieses Patienten erscheinen im grau unterlegten Feld.

c. Fragebogen auswerten

Nachdem die Schritte a.) und b.) abgeschlossen sind, kann die blaue Schaltfläche „Fragebogen auswerten“ betätigt werden. Danach starten die Rechenvorgänge auf dem Server. Die Ergebnisse gelangen zurück zur Darstellung auf das iPad.

d. Rechenergebnisse interpretieren und bewerten

Das Beispiel des folgenden Screenshots zeigt, dass beim ausgewählten Patienten mit der ID = 148501 mit einer Wahrscheinlichkeit von 84% eine Erkrankung vom Typ Morbus Pompe vorliegt. Die vertikalen Graphen (schwarze Linien) stellen die Antworten dieses Patienten dar. Die grünen Quadrate markieren die Antworten eines virtuellen „Modalpatienten“. Die Antworten dieses Modalpatienten entsprechen den für die Diagnosegruppe „Morbus Pompe“ am häufigsten gegebenen Antworten. Die roten Quadrate zeigen die Antworten jenes Patienten in der Datenbank, dessen Antworten am besten mit den Antworten des Testpatienten 148501 übereinstimmen. Die Zahlenwerte direkt unterhalb der Liniengraphiken bedeuten, dass die Antworten des modalen Patienten mit 75% und die Antworten des ähnlichsten Antwortmusters zu 81% mit den Antworten des zu testenden Patienten 148501 übereinstimmen.

e. Diskussion des ähnlichsten Antwortmusters

Interessant ist der Fragebogen des gefundenen ähnlichsten Antwortmusters des Patienten „Potilla“, der eine Übereinstimmung seiner Antworten mit dem Patienten 148501 von 81% aufweist und bei dem noch keine bestätigte Diagnose vorliegt. Durch das Scrollen der roten Schrift erscheinen alle Angaben, die dieser Patient zu seiner Erkrankung in den Fragebogen eingetragen hatte. In diesem Fall steht u.a. dort: „Seit ca. 4 Jahren habe ich zunehmend Schwierigkeiten bei der Koordination und mit plötzlichem Kräfteverlust. Auch eine zunehmende Unsicherheit macht mir Kummer.“

Besser wäre es allerdings gewesen, wenn dieser Patient in den Fragebogen seine bestätigte Diagnose hätte eintragen können. Dies ist grundsätzlich bei allen Patienten, mit deren Antwortmustern das System trainiert wurde, der Fall. Und ganz wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass jeder neue Patient in der Datenbank mit seiner bestätigten Diagnose die Qualität der diagnostischen Hinweise erhöht und sich außerdem zum weiteren Trainieren des KI Systems einsetzen lässt.

Das Rad (Mitte, rechts) ermöglicht die Veränderung von einzelnen Antworten des Patienten und eine sich anschließende neue Auswertung des Fragebogens. Abhängig von den typischen Beschwerden einer Erkrankung, lässt sich damit im Gespräch zwischen Arzt und Patient überprüfen, ob einzelne Fragen falsch verstanden wurden oder einzelne Antworten im Widerspruch zur vermuteten Erkrankung stehen.

6.10 Dokumentieren der Ergebnisse

Zum Zweck einer nachfolgenden Dokumentation der berechneten Ergebnisse lässt sich beim iPad mit Bordmitteln (Powertaste und dann die Hometaste kurz drücken) auf einfache Weise ein Screenshot erzeugen, versenden und ausdrucken.

6.11 **Haftungsausschluss**

Nach der Berechnung der diagnostischen Empfehlung folgt schließlich noch der folgende Haftungsausschluss:

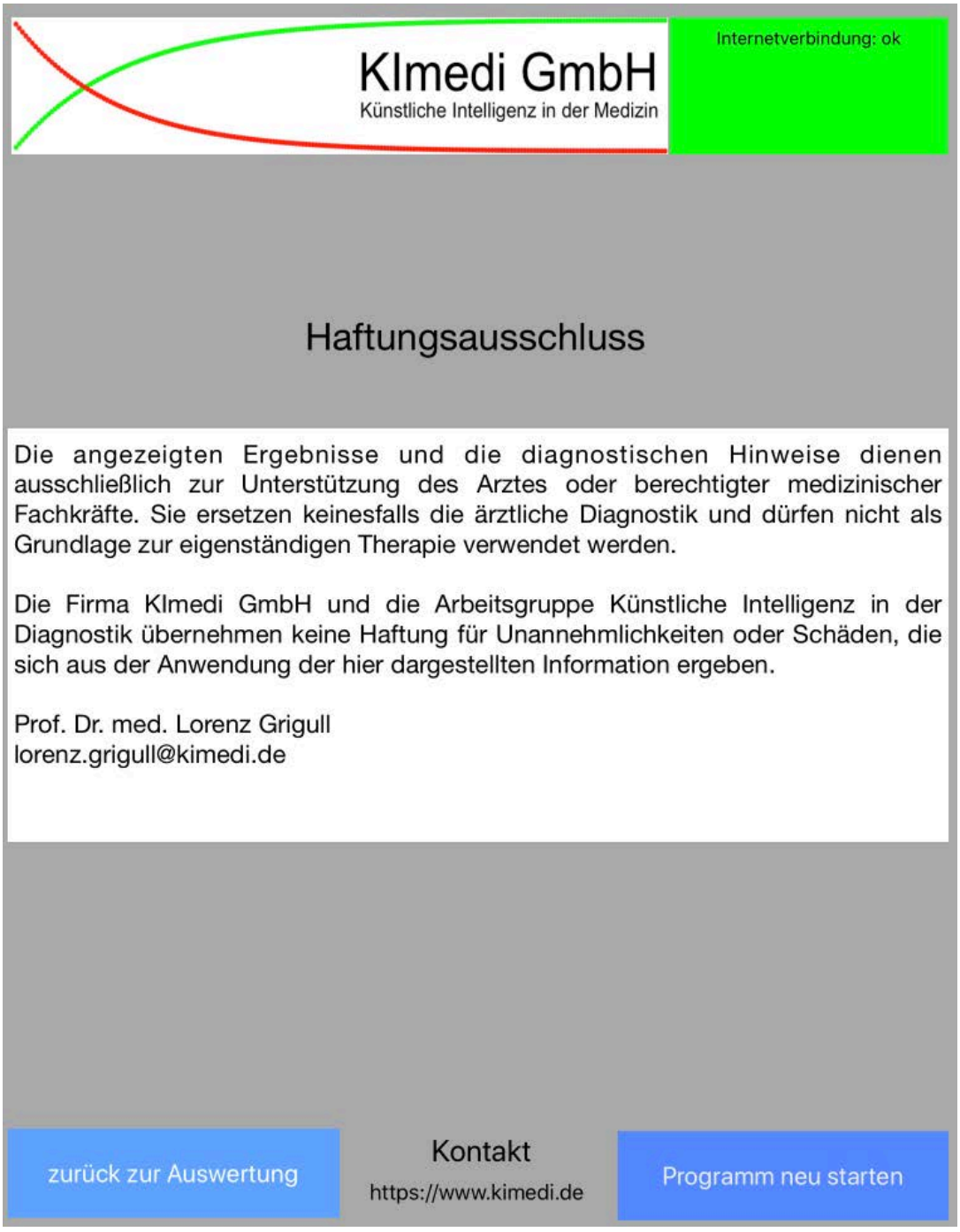


Abb. 6.11: Haftungsausschluss

6.12 Schlusswort

Unser Produkt der Q53 PLUS KI Diagnostik App entspricht einem zertifizierten Medizinprodukt der Risikoklasse 1. Das Produkt ist so angelegt, dass der klinische Zustand und die Sicherheit des Patienten bei den vorgesehenen Bedingungen und Zwecken nicht gefährdet wird, ebenfalls werden der Anwender oder Dritte nicht gefährdet. Die Risiken sind im Vergleich zum Nutzen vernachlässigbar. Anwendungsfehler werden durch diese Bedienungsanleitung verringert.

Durch das Ausfüllen eines Fragebogens unterstützen Sie die Suche nach einer ernsthaften Erkrankung und verkürzen somit bildlich betrachtet den häufig langen Weg der Betroffenen bis zur Diagnose. Für Patienten stellt sich dieser Weg von Arzt zu Arzt nicht selten wie der Gang durch ein Labyrinth dar.

Abb. 6.12: Schlusswort

7 Feldversuch in der Arztpraxis von Dr. Martin Mücke in Bonn

Wir sind Dr. Mücke zu großem Dank verpflichtet, weil er uns die Möglichkeit gab, Feldversuche an seiner Bonner Praxis durchzuführen und uns dabei, z.B. durch die Bereitstellung eines eigenen Sprechzimmers, hervorragend unterstützt hat. Bei dieser Praxis in der Innenstadt von Bonn handelt es sich um eine sehr spezielle Praxis, denn fast alle der dort regelmäßig an den Wochentagen Dienstag und Mittwoch vorsprechenden Patienten leiden seit Jahren, ohne dass dafür eine bestätigte Diagnose vorliegen würde.

Die ersten Feldversuche fanden am Dienstag dem 22. und am Mittwoch dem 23. Januar 2020 statt. Die von uns vorab vorbereiteten Abläufe der Feldversuche erwiesen sich gleich zu Beginn als nicht kompatibel mit den Randbedingungen in dieser Praxis. Zusammen mit Dr. Mücke und Katharina Reitz (Praxisorganisation) legten wir dann die Abläufe wie folgt neu fest:

Die Patienten gehen zuerst in die Sprechstunde zu Dr. Mücke. Gegen Ende der Sprechstunde fragt Dr. Mücke von ihm ausgewählte Patienten, ob sie an einem wissenschaftlichen Projekt, das er ihnen kurz erläutert, teilnehmen und dazu einen Fragebogen in einem Nebenzimmer unter Anleitung ausfüllen würden. Bei einer zustimmenden Antwort notiert Dr. Mücke die Patientenkennung auf einem Laufzettel und schickte die Patienten damit zu uns in den Nebenraum der Praxis.

Im Nebenraum begrüßen wir die Patienten, erklärten ihnen, um was es bei dieser Fragebogenaktion geht. Dann geben als ersten Eintrag die Patientenkennung des Laufzettels auf dem iPad ein. Danach händigen wir ihnen das iPad aus und bitten sie, die Fragen selbständig zu beantworten. Schließlich weisen wir darauf hin, dass wir bei Verständnisfrage gerne helfen. Am Ende bitten wir die Patienten noch um eine kurze Rückmeldung auf einem von uns dazu vorbereiteten Formular und verabschieden uns von Ihnen.

Nachdem die Patienten den Nebenraum bzw. die Praxis verlassen haben, starten wir sofort die Auswertung des Antwortmusters auf dem iPad und erhalten in Echtzeit die graphische Darstellung der Wahrscheinlichkeiten für die verschiedenen, in den Datenmodelle enthaltenen Diagnosen. Dr. Mücke sieht immer wieder nach uns und wir informieren ihn über die Ergebnisse.

Ursprünglich hatten wir uns vorgestellt, dass die Patienten bei auffälligen Ergebnissen nochmal zurück in die Sprechstunde zu Dr. Mücke gehen und er die Ergebnisse erläutert. Dies erwies sich jedoch als nicht praktikabel und auch als nicht sinnvoll. Zum einen hätte dies den Ablauf in der Praxis schwer gestört, denn die Sprechzeiten mit den Patienten würden sich praktisch verdoppeln. Zum anderen ist es geboten, bei auffälligen Ergebnissen, die z.B. auf schwere Erkrankungen hinweisen, diesen Verdacht zunächst durch eine weitere Diagnostik zu bestätigen und die Patienten nicht durch vorschnelle Aussagen zu stressen.

Nach einem etwas holprigen Beginn der Feldversuche und der sofortigen Anpassung der Abläufe, lief das Ausfüllen der Fragebogen wie am Schnürchen und wir arbeiteten zeitweise parallel mit mehreren iPads. Am Ende lagen uns 26 ausgefüllte Fragebogen vor, wobei alle diese Patienten seit Jahren auf der Suche nach einer Diagnose sind. Die Schwere dieser Leiden und die lange Leidenszeit haben uns sehr nachdenklich gestimmt.

	ID Praxis	ID Datum	SE1	keine	SE2	CHR	SE3	PSY
1	Bonn_147901	se_21-1-2020-9-10-17	10	21	51	5	8	6
2	Bonn_148101	se_21-1-2020-9-50-0	4	28	12	18	6	36
3	Bonn_130501	se_21-1-2020-10-22-13	48	8	8	16	9	3
4	Bonn_90301	se_21-1-2020-10-49-51	7	20	39	6	19	5
5	Bonn_15301	se_21-1-2020-11-8-38	10	19	42	6	19	7
6	Bonn_184701	se_21-1-2020-11-26-53	8	26	13	30	9	6
7	Bonn_14901	se_21-1-2020-11-38-33	13	12	25	5	3	46
8	Bonn_165201	se_21-1-2020-12-15-54	11	15	9	41	11	8
9	Bonn_46701	se_21-1-2020-12-36-18	10	14	16	26	22	2
10	Bonn_134901	se_21-1-2020-12-56-55	8	41	21	8	4	11
11	Bonn_34901	se_21-1-2020-13-31-17	5	17	56	8	11	3
12	Bonn_116901	se_21-1-2020-13-47-40	5	18	54	11	17	4
13	Bonn_62401	se_21-1-2020-14-13-5	6	16	63	4	1	2
14	Bonn_99801	se_21-1-2020-8-41-38	20	17	16	12	5	5
15	Bonn_45501	se_22-1-2020-8-57-6	11	21	12	9	39	7
16	Bonn_26401	se_22-1-2020-9-17-33	10	17	8	49	15	5
17	Bonn_186001	se_22-1-2020-9-36-33	9	35	8	11	22	9
18	Bonn_39601	se_22-1-2020-10-22-51	42	19	8	11	7	6
19	Bonn_189001	se_22-1-2020-10-44-51	11	15	27	5	9	21
20	Bonn_79301	se_22-1-2020-11-21-29	9	19	16	4	7	47
21	Bonn_196301	se_22-1-2020-12-12-17	20	13	47	9	13	1
22	Bonn_176501	se_22-1-2020-12-28-34	8	28	26	12	7	3
23	Bonn_72601	se_22-1-2020-13-4-22	10	15	44	7	20	5
24	Bonn_179901	se_22-1-2020-13-19-12	5	35	26	9	3	16
25	Bonn_148501	se_22-1-2020-13-32-48	12	4	60	7	4	3

Tab. 7.1: Zusammenstellung der Ergebnisse des Feldversuches in der Praxis Dr. Mücke in Bonn

7.1 Evaluation des Projektes

Die Tests wurden von betroffenen Patienten und von unabhängigen Personen durchgeführt. Die Bewertungen erfolgten in Stufen und in Form von Freitexteingaben. Insgesamt füllten 26 Personen den ersten Rückmeldebogen unter Anleitung und 21 Personen den zweiten Rückmeldebogen selbständig aus.

Der Usabilitytest mittels des ersten Rückmeldebogens fand in der Arztpraxis von Dr. Mücke (ZSE Uniklinik Bonn) unter Anleitung statt. Insgesamt füllten 26 Patienten die 6 Fragen und Freitextfeldern des Rückmeldebogens aus. Das Diagramm I visualisiert die gemittelten Antwortstufen auf diese Fragen:

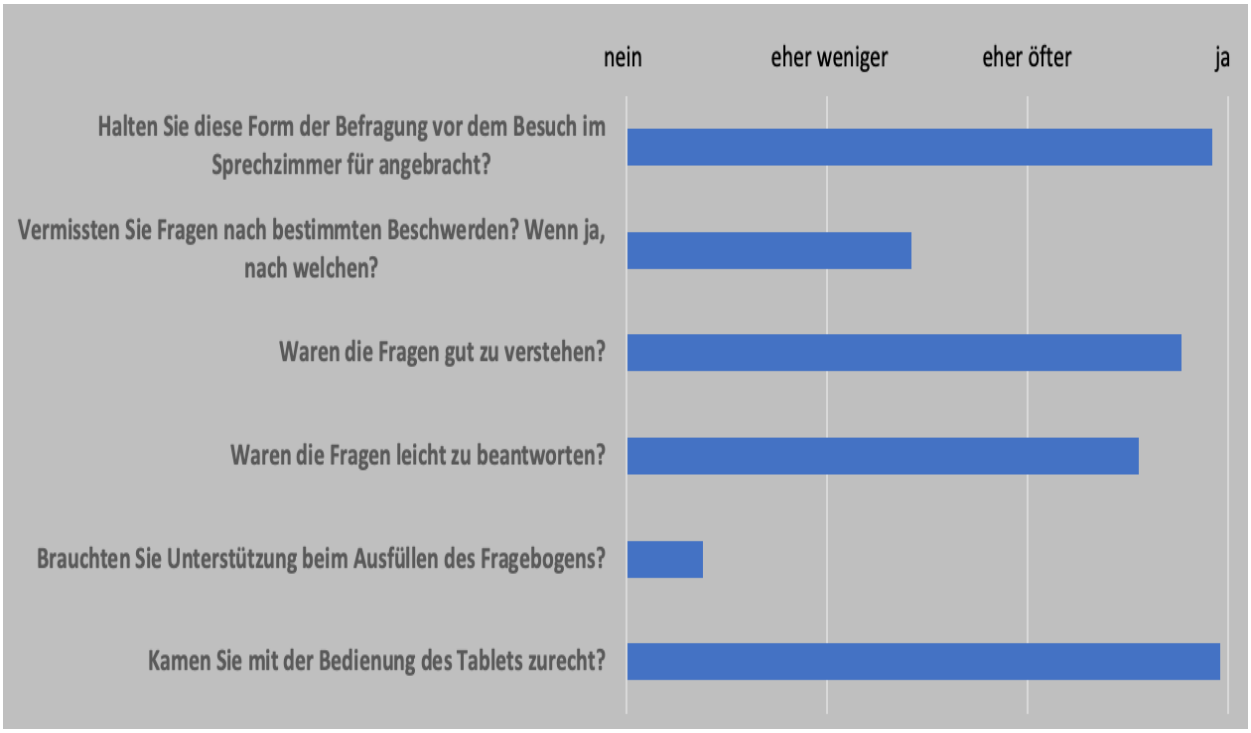


Abb. 7.1 1: Gemittelte Antwortstufen im Bonner Usability-Test mit 26 Patienten

Die große Zustimmung, die in der Zusammenstellung der Rückmeldungen sichtbar ist, war auch bei den Gesprächen mit den betroffenen Patienten spürbar. Gleichzeitig erhielten wir viele wertvolle Hinweise zur Verbesserung der iPad App, die wir nach Abschluss dieser Feldversuche in das Update der Q53 APP eingebaut haben.

Bei weiteren Tests im Frühjahr und Sommer 2020 füllten Patienten und Testpersonen die Fragebögen online ohne unsere Unterstützung aus und bewerteten anschließend die App bzw. die Browserversion des Q53-Fragebogens. Der sich darauf beziehende, neu entwickelte Rückmeldebogen enthielt bei diesem Test der Usability insgesamt 9 Fragen sowie ein Freitextfeld.

Die Abb. 7.1.2 stellt die gemittelten Antwortstufen auf diese Fragen graphisch dar. Insgesamt haben die Tester die Software meistens sehr positiv bzw. mit gut oder sehr gut bewertet und kamen mit der Bedienung gut zurecht.

Abb. 7.1.2: Gemittelte Antwortstufen im online Test der Usability basierend auf 20 Rückmeldebögen

Bei den Freitexteingaben erhielten wir wertvolle Hinweise, die inzwischen umgesetzt sind und die in den folgenden Bereichen die Software verbesserten:

1. Rechtschreibfehler und sprachlicher Ausdruck

   Einige Fragetexte lassen sich dank der Rückmeldungen verständlicher formulieren und doppelte Verneinungen vermeiden. Die Formulierungen der Fragen 19 und 43 nach der Möglichkeit eingebildeter Beschwerden empfanden betroffene Patienten sogar als ärgerlich. So schreibt z.B. eine Patientin zu diesen Fragen im Rückmeldebogen:

   „Ganz oft ist es ja so, dass gerade bei Diagnosefindungen bei seltenen Erkrankungen immer wieder der Hinweis kommt, man solle doch einmal zum Psychologen/Psychiater gehen, wenn die Ratlosigkeit der Ärzte zu groß wird“.

   Zustimmung fanden die entsprechend geänderten Formulierungen:

   - Wurde bei Ihnen abgeklärt, ob Ihre Beschwerden auch eine psychische oder psychosomatische Ursache habe könnten (z.B. auf Grund von Stress, traumatischen Erlebnissen oder einer psychischen oder psychosomatischen Erkrankung)?"

   - „Liegt bzw. lag bei Ihnen eine psychische oder psychosomatische Ursache für Ihre Beschwerden vor?“

2. Anzeigen von Warnmeldungen

   Störungen im WLAN bzw. bei zu geringer Netzbandbreite erzeugen beim Ausfüllen Unsicherheiten. Das Update der App enthält nun eine ständige Abfrage der Netzreaktionen und gibt entsprechende Warnhinweise in Form grün oder rot hinterlegter Anzeigen aus.

3. Gestalten einer letzten Seite am Ende des Fragebogens

   Nach dem Ausfüllen des Fragebogens möchte der Patient wissen, was mit seinem ausgefüllten Fragebogen geschieht und wie er das Ergebnis erfahren kann. Das Update enthält nun entsprechende Angaben, wobei das Ergebnis der Auswertungen grundsätzlich nur vom verantwortlichen Arzt dem Patienten mitgeteilt werden darf.

4. Bedienelemente der graphischen Benutzeroberfläche

   Die Gestaltung der Benutzeroberflächen der iPad App ermöglicht dank des von Apple entwickelten GUI-Systems eine Vielzahl von interaktiven graphischen Elementen an. Patienten und Tester, die in den meisten Fällen zwar mit der Bedienung gut zurechtkamen, wünschten sich trotzdem größere Abstände zwischen den einzelnen Bedienelementen.

   So führte z.B. die Nähe der Schaltfläche zur Darstellung der nächsten Frage, die direkt oberhalb der Schaltfläche „weiter“ zur nächsten Seite des Fragebogens lag, zur Verunsicherung bei der Bedienung. Ungünstig war auch, dass die elektronische Tastatur des i-Pads, die bei einzelnen Fragen nötig ist, die bestimmte Anzeigen teilweise verdeckt.

7.2 Darstellung der Ergebnisse

Die Graphiken 7.2.1 und 7.2.2 stellen als Beispiel die Visualisierung von Ergebnissen für eine Patientin der Bonner Praxis von Dr. Mücke dar. Diese Patientin hatte den Fragebogen am 25.8.2020 um 10:11:37 Uhr online ausgefüllt, was an der automatisch generierte Patientenkennung dieses Datum zu erkennen ist.

Der Auswertealgorithmus generiert eine Zusammenstellung aller Ergebnisse im PDF-Format, welche als Anhang per eMail an die verantwortliche ärztliche Praxis verschickt wird. Dieser PDF-File enthält weitere Ergebnisse und zwar:

a. Die Patientenkennung und die Ergebnisse jenes Patienten,
   der den Fragebogen am ähnlichsten ausgefüllt hatte,
   d.h. für den das ähnlichste Antwortmuster in der Datenbank gefunden wurde.

b. Die Patientenkennung und die Ergebnisse jenes Patienten,
   für den sich die ähnlichsten Wahrscheinlichkeiten ergeben hatten.

c. Die Nennung des durchschnittlichen (modalen) Patienten,
   der jener Diagnosegruppe entspricht,
   bei der der neue Patient die höchste Wahrscheinlichkeit erzielte.

d. Kommentare, die von den Patienten in den Fragebogen eingetragen wurden.

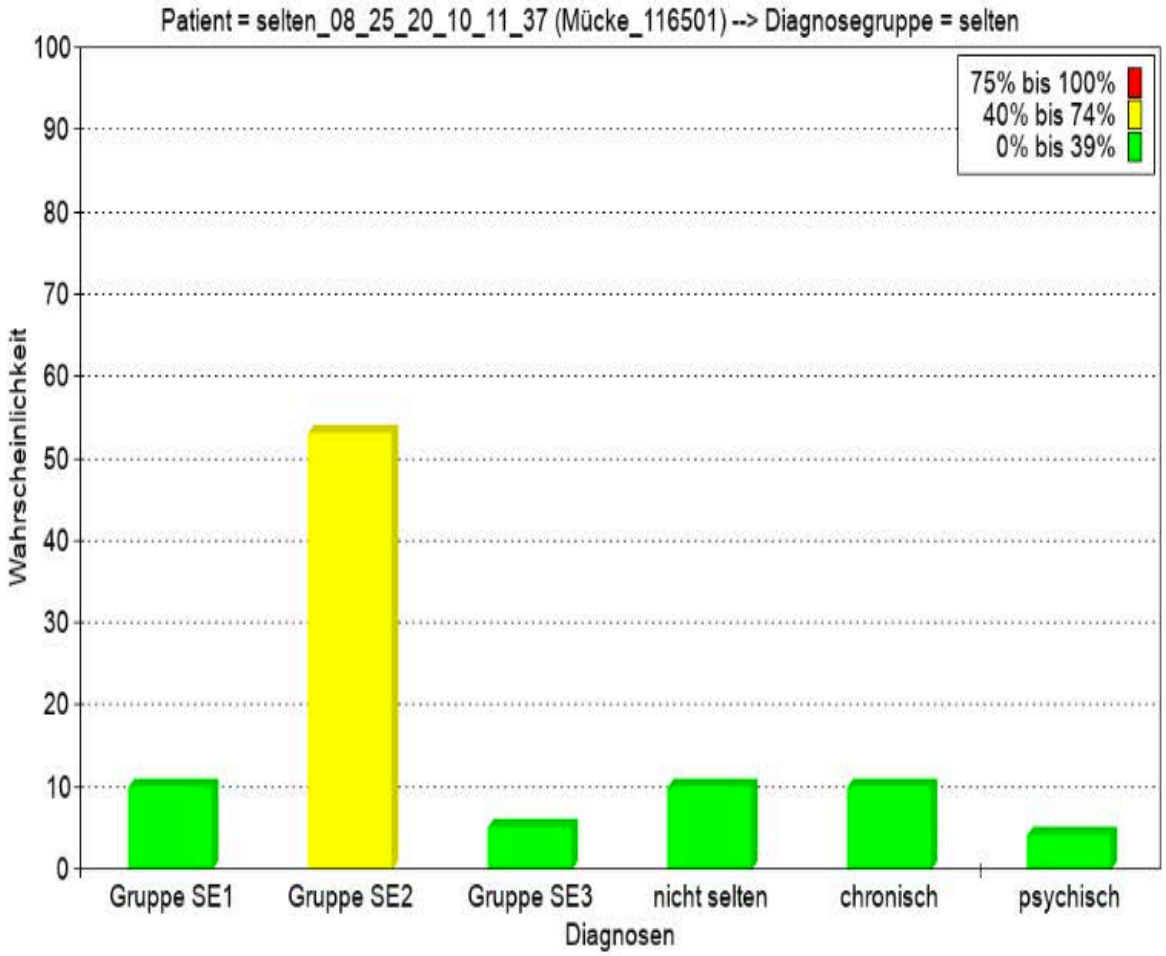
Diese PDF-Datei wurde vom Praxispersonal per Mausklick in der Praxis von Dr. Mücke die elektronische Patientendatei übernommen und dient dazu, die verantwortliche Ärztin bzw. den verantwortlichen Arzt bei der Diagnostik einer Seltenen Erkrankung zu unterstützen.

Im Rahmen von Corona bedingten Zoom-Konferenzen konnten interessante Ergebnisse des KI-Diagnostiksystems bei bestimmten Patienten gemeinsam von Medizinern und KI-Experten diskutiert werden. Diese Diskussionen helfen einerseits bei der Diagnosefindung und die dabei gewonnenen Erkenntnisse ermöglichen anderseits die Verbesserung des KI-Diagnostiksystems.

Die Zuordnung eines Fragebogens zum Patienten und die Sichtung aller Ergebnisse der Auswertung des Fragebogens kann auf dem iPad nur über den Zugang für Ärzte erfolgen. Wichtig ist dazu vor allem die automatisch generierte Patientenkennung. Sie besteht die aus dem Datum und der Uhrzeit beim Aufruf des Fragebogens. Diese zeitliche Information und die allgemeinen Angaben im Fragebogen (Abb. 7.2.1) erwiesen sich als sehr hilfreich, wenn es darum ging, einzelne an beliebigen Orten und zu allen Zeiten ausgefüllte Fragebogen später den Patienten wieder zuzuordnen.

Praxiskennung:	Mücke_116501
Patientenkennung:	selten_08_25_20_10_11_37
Geschlecht:	weiblich
Lebensalter:	35 Jahre
Latenz:	3 Jahre

Abb. 7.2.1 Beispiel für die allgemeinen Angaben im Fragebogen



Legende:

SE1 : pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)

SE2 : Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom

SE3 : Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry

Abb. 7.2.2_Visualisierung der Ergebnisse der Auswertungen

7.3 Beispiele für Patienten mit seltenen Erkrankungen SE1, SE2 und SE3

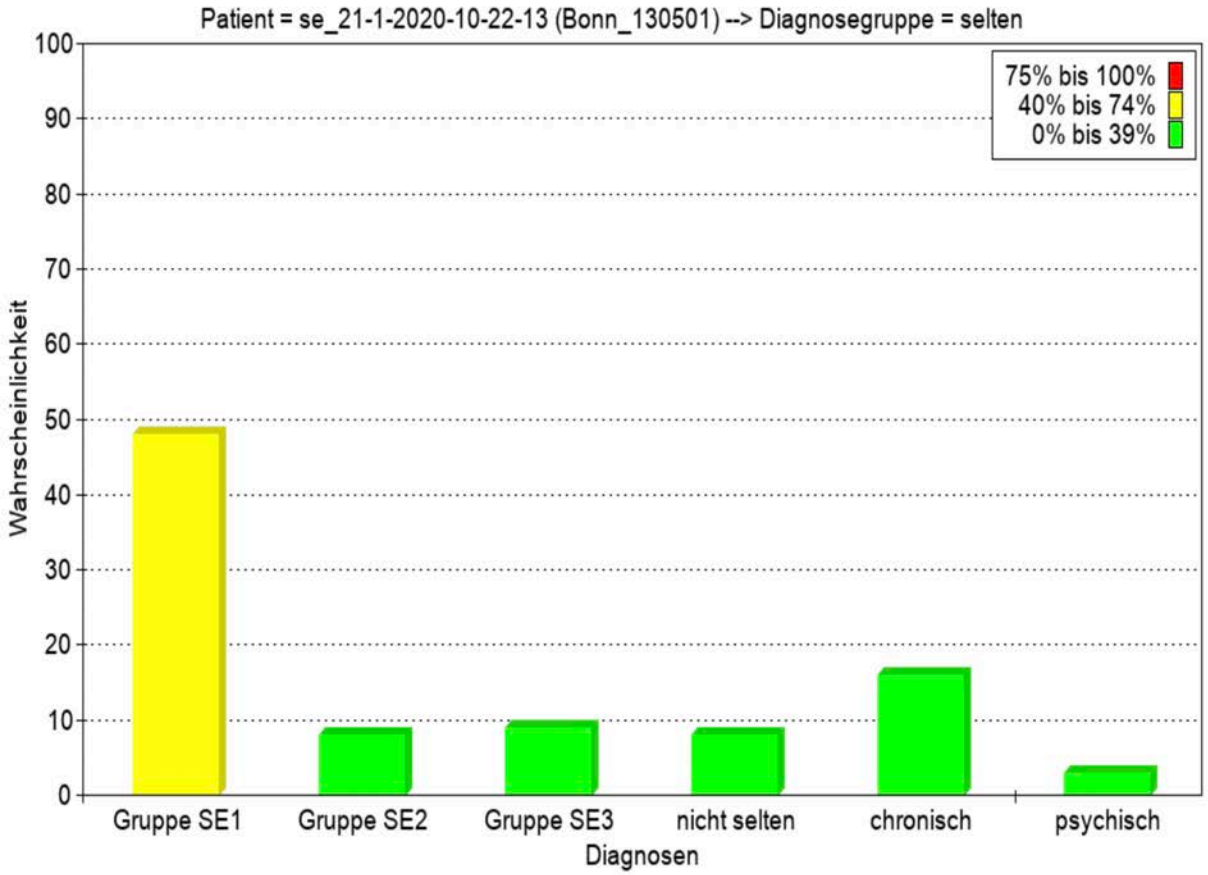


Abb. 7.3.1: Ergebnis für einen Patienten der Diagnosegruppe SE1

Legende und Vergleichsergebnisse

SE1:
pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)

SE2:
Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes,
Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom

SE3:
Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie,
Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry

Die nächsten beiden Graphiken stellen typische Ergebnisse für 2 andere Patienten aus den Diagnosegruppen SE2 bzw. SE3 dar.

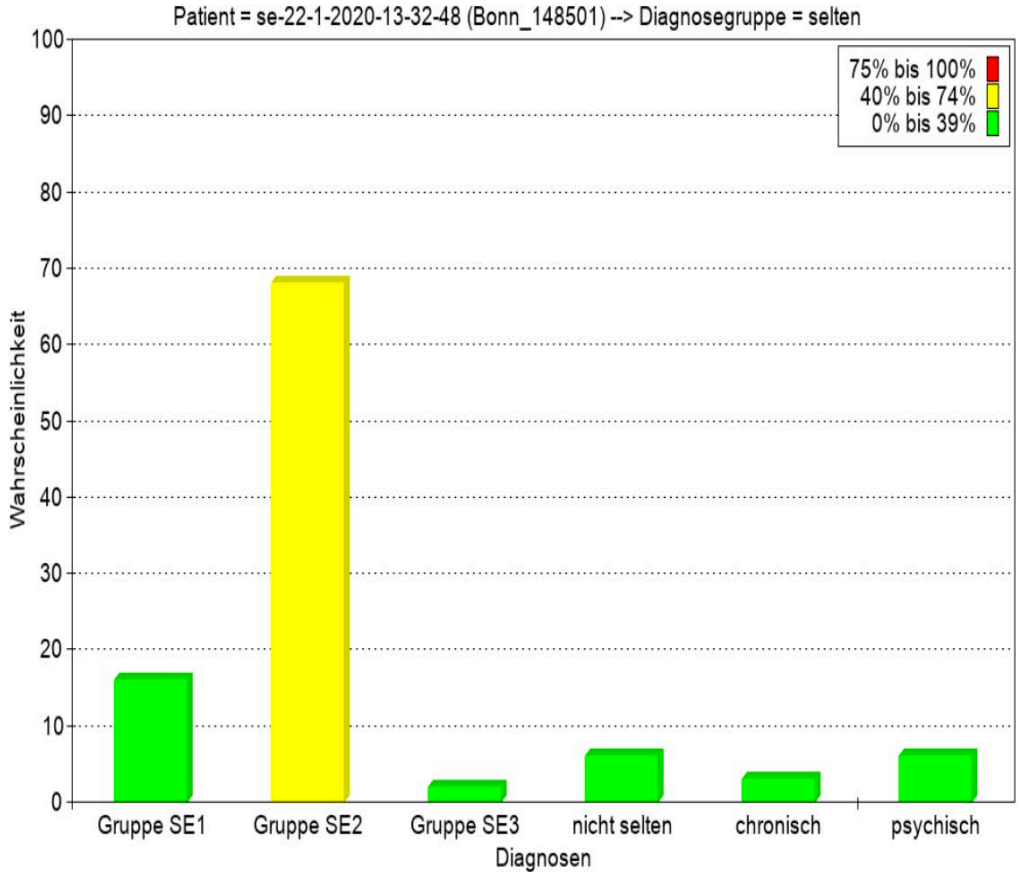


Abb. 7.3.2: Ergebnis für einen Patienten der Diagnosegruppe SE2

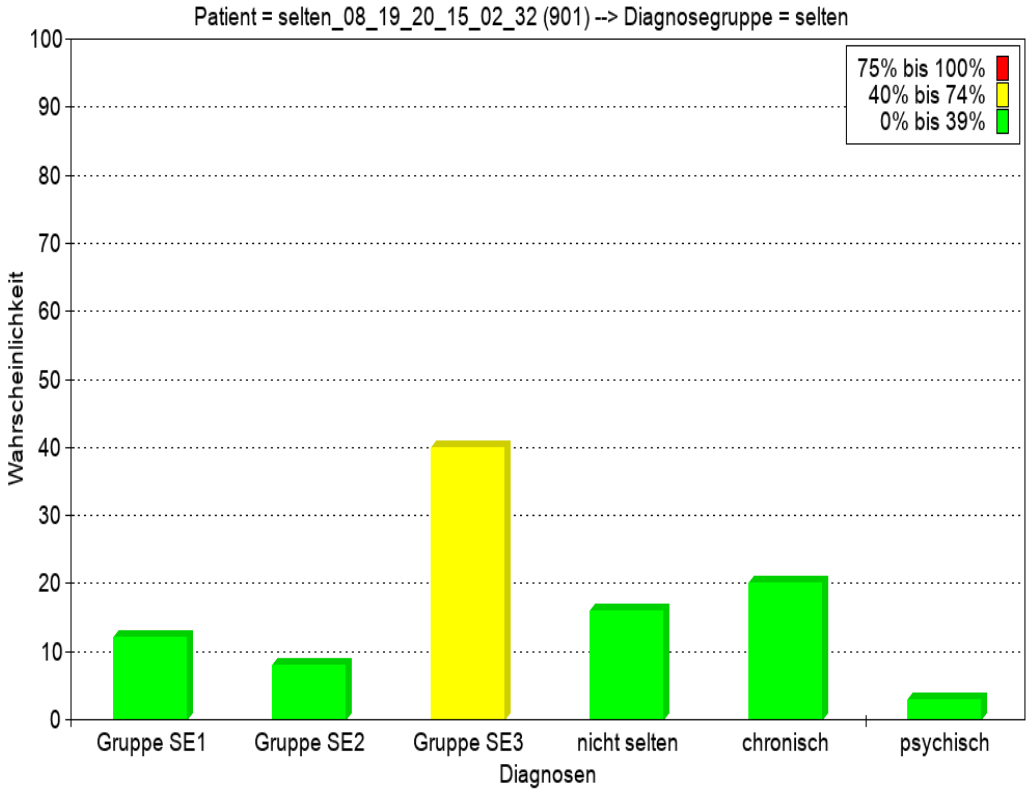


Abb. 7.3.3: Ergebnis für einen Patienten der Diagnosegruppe SE3

8 Ausblick

8.1 Erweiterung des Fragenkatalog auf die seltene Erkrankung „Morbus Fabry“

Das diagnostische System liefert in der vorliegenden Version Hinweise auf insgesamt 6 unterschiedliche Diagnosegruppen, wobei jede Diagnosegruppe aus einer Sammlung verschiedener Krankheiten besteht. Für die Seltenen Erkrankungen (SE1, SE2, SE3) sind dies

SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)

SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom

SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry

Nun wäre selbstverständlich ein Hinweis, der sich z.B. nicht nur auf eine der unter SE3 aufgelisteten Krankheiten bezieht, sondern der ganz konkret z.B. „Morbus Fabry“ als zu überprüfende Diagnose nennt, von großem diagnostischem Wert. Eine Methode zur Generierung spezifischer diagnostischer Hinweise besteht darin, z.B. wie im Fall von „Morbus Fabry geschehen, einige relevante Zusatzfragen zu entwickeln, um die Fragen des Q53 um spezielle Fragen zur Erkrankung „Morbus Fabry“ zu erweitern. Diese Fragen dienen dazu, die im Q53 nicht modellierte Schmerzproblematik von „Morbus Fabry“ abzubilden und lauten wie folgt:

VII. Schmerzen / Aktivität:

	Antwortmöglichkeiten:	nein	eher nicht	eher schon	ja	weiß nicht
54.	Haben Sie gelegentlich Fieber und gleichzeitig Schmerzen in Händen oder Füßen?	☐	☐	☐	☐	☐
55.	Schwitzen Sie weniger als andere in vergleichbaren Situationen?	☐	☐	☐	☐	☐
56.	Haben Schmerzen Sie beim Schulsport eingeschränkt?	☐	☐	☐	☐	☐
57.	Bemerken Sie morgens regelmäßig eine Steifheit der Gelenke, die länger als 30 Minuten dauert?	☐	☐	☐	☐	☐
58.	Fällt Ihnen körperliche Aktivität in der warmen Jahreszeit schwerer als anderen Menschen?	☐	☐	☐	☐	☐
59.	Bemerken Sie regelmäßig „Kribbeln“ der Hände oder Füße?	☐	☐	☐	☐	☐

Abb. 8.1.1: Zusatzfragen zum Q53 für „Morbus Fabry“ zur Erfassung der Schmerzproblematik

Selbstverständlich sind dazu eine ausreichende Anzahl von ausgefüllten Q53 Fragebögen mit bestätigter Diagnose nötig. Dies vorausgesetzt, lassen sich diagnostische Hinweise für alle der in SE1, SE2 und SE3 zusammengefassten Diagnosen generieren, was die Diagnostik seltener Erkrankungen sehr verkürzen kann.

8.2 Erweiterung der Auswertung auf 19 verschiedenen Seltene Erkrankungen

Die vorliegende Sammlung ausgefüllter Fragebögen enthält ca. 1000 Antwortmuster, für die unterschiedliche, aber jeweils bestätigte Diagnosen vorliegen. Geht man davon aus, dass aus mathematischen Gründen für jede Diagnosegruppe mindestens 20 bis 30 Antwortmuster vorliegen sollten, dann lassen sich aus den 1000 Antwortmustern insgesamt 19 verschiedene seltene Krankheitsgruppen bilden. Dieses Konzept, dessen Realisierung einen erheblichen Aufwand für die Anpassungen der Softwareentwicklung bedeutete, konnte zum Ende der Projektlaufzeit noch umgesetzt und bei ca. 10 Patienten getestet werden. Die folgenden Graphiken 8.2.1 bis 8.2.4 zeigen als Beispiel die Ergebnisse der erweiterten Version des KI-Diagnostiksystems.

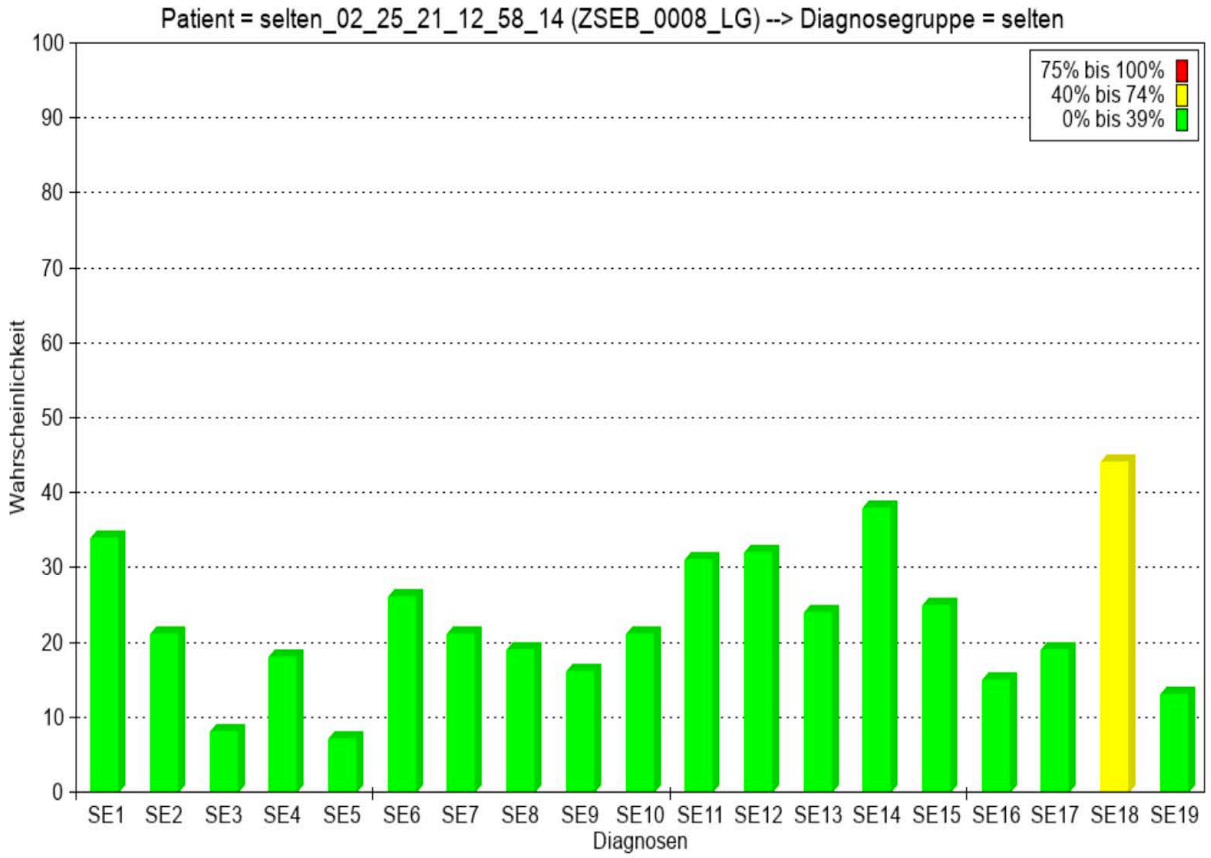


Abb. 8.2.1: Säulendiagramme für die Ergebnisse von 19 seltenen Diagnosen

SE1	chronische, nicht-seltene Erkrankungen (z.B. CED, Asthma, Zöliakie)	34%
SE2	psychosomatische Erkrankungen	21%
SE3	gesunde Kontrollen	8%
SE4	Sarkoidose	18%
SE5	pulmonale Hypertonie	7%
SE6	Syringomelie	26%
SE7	SLE (sys. systemischer Lupus erythematodes)	21%
SE8	M. Fabry(m)	19%
SE9	M. Fabry(w)	16%
SE10	endokrinologische SE (z.B. M. Addison, Akromegalie)	21%
SE11	neurologische / neuromuskuläre SE (ALS, CIDP, FSHD)	31%
SE12	SE der Haut / Bindegewebe (z.B. EDS, Lipödem)	32%
SE13	Cluster Kopfschmerz	24%
SE14	SE Neuro 2 (z.B. GBS, Pseudotumor cerebri, MG, Ataxia)	38%
SE15	Sklerodermie, Vaskulitis, Rheuma	25%
SE16	Glykogenosen (1, 3, 5)	15%
SE17	CF / PCD	19%
SE18	seltene Haut- Nagelerkrankungen, Mikrodeletionen, sonstiges	44%
SE19	Fibromyalgie	13%
Übereinstimmung des Antwortmusters mit dem zugeordneten modalen Antwortmuster		38/53
ID eines Patienten aus der Datenbank mit der höchsten Übereinstimmung		ra_160419_205930
Übereinstimmung dieses Antwortmuster mit dem aktuellen Antwortmuster		43/53
Bestätigte Diagnose dieses Patienten aus der Datenbank		chronische, nicht-seltene Erkrankungen (z.B. CED, Asthma, Zöliakie)

Abb. 8.2.2: Auflistung der Ergebnisse von 19 seltenen Diagnosen

Vergleich der Antworten

Fragentext (grauer Hintergrund bei maximaler Abweichung vom modalen Antwortmuster)	Test	Next	Modal
Frage 1 : Ahnen Sie schon länger - ggf. seit der Geburt -, dass ETWAS mit Ihrem Kind NICHT stimmt?	nein	ja	ja
Frage 2 : Trifft es zu, dass die Beschwerden / Auffälligkeiten Ihres Kindes bei Ärzten erst einmal ohne Reaktion blieb?	nein	ja	ja
Frage 3 : Hat man bei Ihrem Kind auffällige Untersuchungsergebnisse (z.B. Blutwerte, EKG, Hautveränderungen, usw.) festgestellt, deren Ursache jedoch zunächst nicht weiter untersucht wurde?	eher schon	ja	ja
Frage 4 : Fällt es Ihnen schwer, die Beschwerden/ Auffälligkeiten Ihres Kindes zu beschreiben?	nein	eher nicht	ja
Frage 5 : Haben Sie es jemals für möglich gehalten, dass die Ursache für die Beschwerden/ Auffälligkeiten Ihres Kindes in Ihren Lebensgewohnheiten (z.B. Ernährung, Wohnverhältnisse, Reisen, usw.) liegen könnte?	nein	nein	nein
Frage 6 : Wurden bei Ihrem Kind viele Untersuchungen durchgeführt, die ohne Ergebnis blieben?	ja	ja	ja
Frage 7 : Gehen Sie mit Ihrem Kind immer wieder mit denselben Beschwerden/ Auffälligkeiten zu Ihrem Arzt?	ja	ja	ja
Frage 8 : Haben Sie wegen unterschiedlicher Beschwerden/ Auffälligkeiten Ihres Kindes verschiedene Ärzte aufgesucht?	ja	ja	ja
Frage 9 : Erinnern Sie sich - im Zusammenhang mit den Beschwerden Ihres Kindes - an eine Situation, die Sie als besonders bedrohlich erlebt haben?	eher schon	ja	ja
Frage 10 : Beobachten Sie bei Ihrem Kind spezielle Techniken (Tricks und Kniffe), die es im Alltag einsetzt, um Einschränkungen auszugleichen?	ja	ja	ja

Abb. 8.2.3: Vergleich der Antwortmuster von ähnlichen und modalen Antwortmustern

8.3 Verlängerung der Gültigkeit der Zertifizierung

Eine weitere Herausforderung ergibt sich aus den Bedingungen des Medizinproduktgesetzes. Momentan ist das Diagnosesystem noch bis Mai 2024 mit der gültigen Risikoklasse I zertifiziert. Gemäß den geltenden Bestimmungen lässt sich diese Zertifizierung nicht verlängern, sondern es steht eine Zertifizierung nach der Risikoklasse IIa an. Dies bedeutet:

- Betrieb und die Wartung des Diagnosesystems durch eine QM zertifizierte Firma
- Benennung eines Sicherheitsbeauftragten
- Durchführung der Zertifizierung
- Erfüllung aller Anforderungen zum Erhalt der ständig überprüften Zertifizierung

Grundsätzlich lösen lässt sich dieser Aufwand durch die Kooperation zwischen einer Forschergruppe, die für die fachlichen Inhalte verantwortlich ist, und einer etablierten Firmen aus den Bereichen Medizin und/oder Softwareentwicklung, die ein Qualitätsmanagement betreibt und daher QM zertifiziert ist.

Eine mögliche Firma für diese Kooperation wäre die NeuroSys GmbH in Ulm, die dafür hervorragend geeignet wäre und die Interesse signalisiert hatte. In einer solchen Kooperation könnten als spannender Ausblick auch

- weitere seltene Erkrankungen,
- schwer zu diagnostizierende Erkrankungen,
- besonders aufwändig zu diagnostizierende Erkrankungen oder
- Schnelltests auf das Vorhandensein einer Erkrankung

erfasst und in die Trainingsmenge des KI-Diagnostiksystems integriert werden.

9 Anhang

9.1 Genehmigung der Ethikkommision

Hannover

Ethikkommission
Vorsitzender:
Prof. Dr. Stefan Engeli

Sekretariat:

Marion Lange
Telefon: 0511 532-3443

Liane Höft
Telefon: 0511 532-9812

Fax: 0511 532-16 3443
ethikkommission@mh-hannover.de

Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Telefon: 0511 532-0
www.mh-hannover.de

MHH Ethikkommission OE 9515
30623 Hannover

Herrn
Prof. Dr.med. Lorenz Grigull
Klinik für Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie
OE 6780 – im Hause

08.02.2019/DA

Nr. 8309_BO_K_2019
„KWP: Kurze Wege prospektiv -Fragebogenbasierte und durch künstliche Intelligenz (KI) gestützte Diagnostik bei Menschen ohne Diagnose" - Eine Pilotstudie zur Erfassung der Praktikabilität

Beratungsergebnis: Ohne Bedenken

Sehr geehrter Herr Kollege Grigull,

als Vorsitzender habe ich im Auftrag der Mitglieder der Ethikkommission Ihr Schreiben vom 05.02.2019 und die Angaben zu Ihrem Vorhaben geprüft.

Die Ethikkommission hat keine Bedenken gegenüber der Durchführung des Studienvorhabens.

Der Antragsteller ist seiner berufsrechtlichen Pflicht entsprechend § 15 (1) Berufsordnung für Ärzte in Niedersachsen nachgekommen. Eine Wiedervorlage wird erst bei Änderungen des Vorhabens nötig. Das Beratungsverfahren ist hiermit abgeschlossen.

Die Ethikkommission weist darauf hin, dass die ärztliche und juristische Verantwortung bei den jeweiligen Prüfärzten verbleibt.

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursorisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Mit besten Grüßen

Prof. Dr. Stefan Engeli
Vorsitzender

9.2 Storyboard der iPad-Viewports

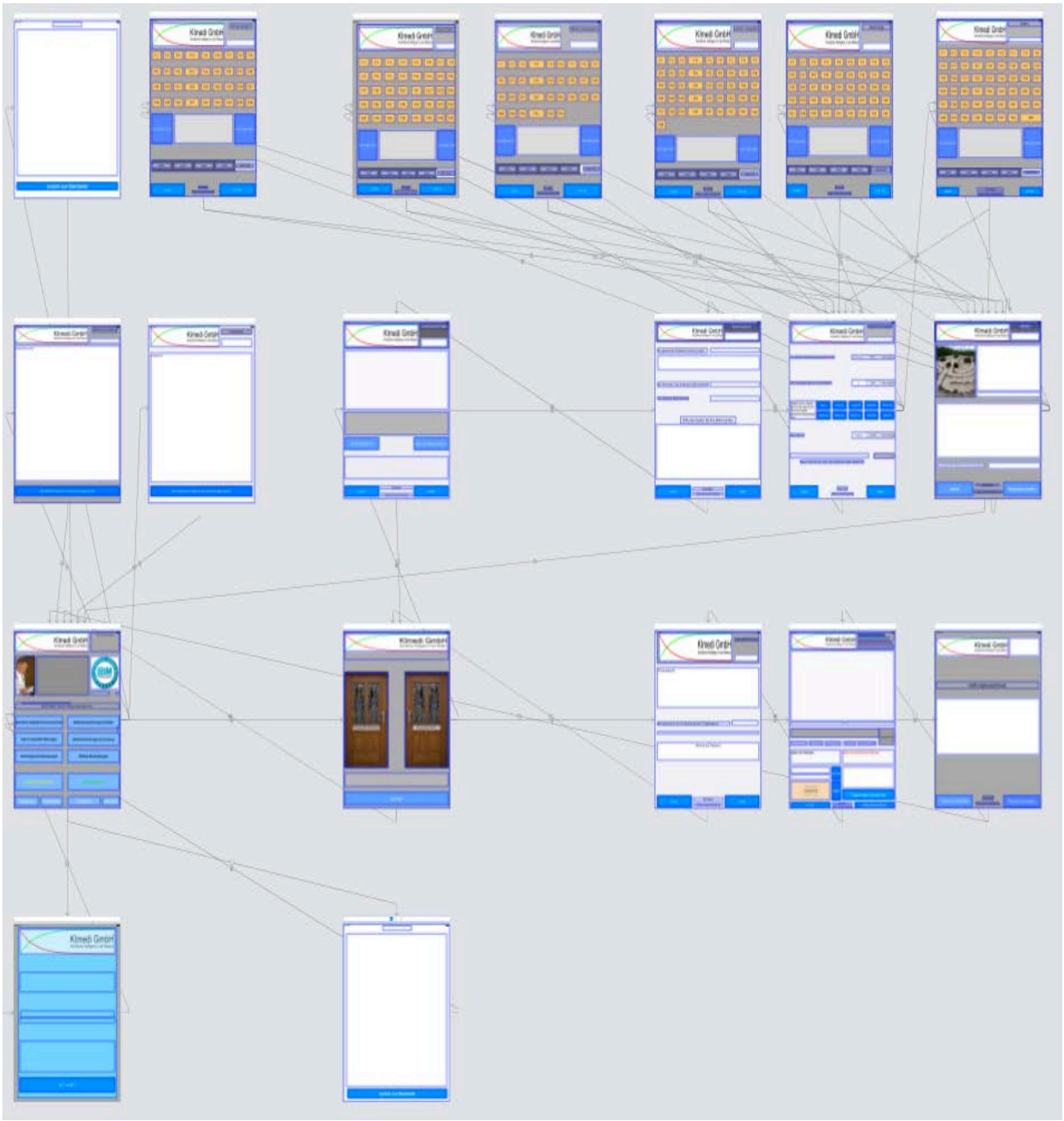


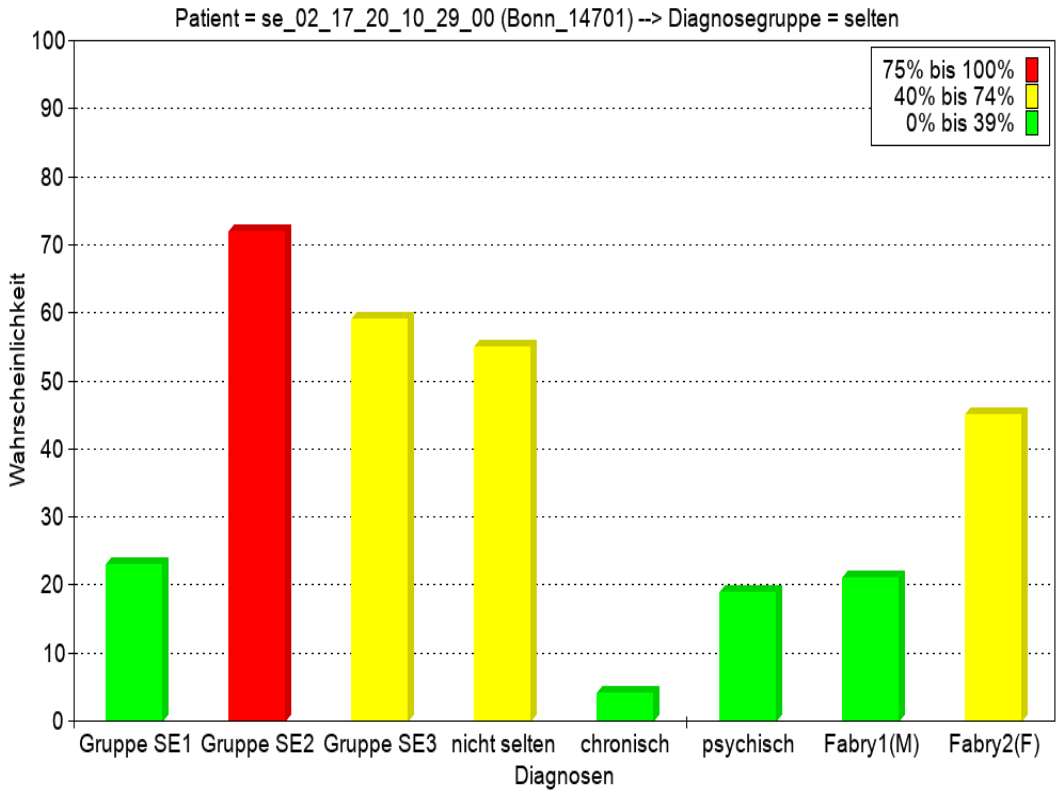
Abb. 9.2.1: Die Verlinkung der 20 Seiten auf dem iPad

9.3 Zusammenstellung der Ergebnisse

Patientenkennung: 14701

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
1	14701	nb	neg.	Mastozytose D470 Chron. Schmerzsyndrom F45.41 multiple Allergien D78.4 somatische und psychische Faktoren R52.2

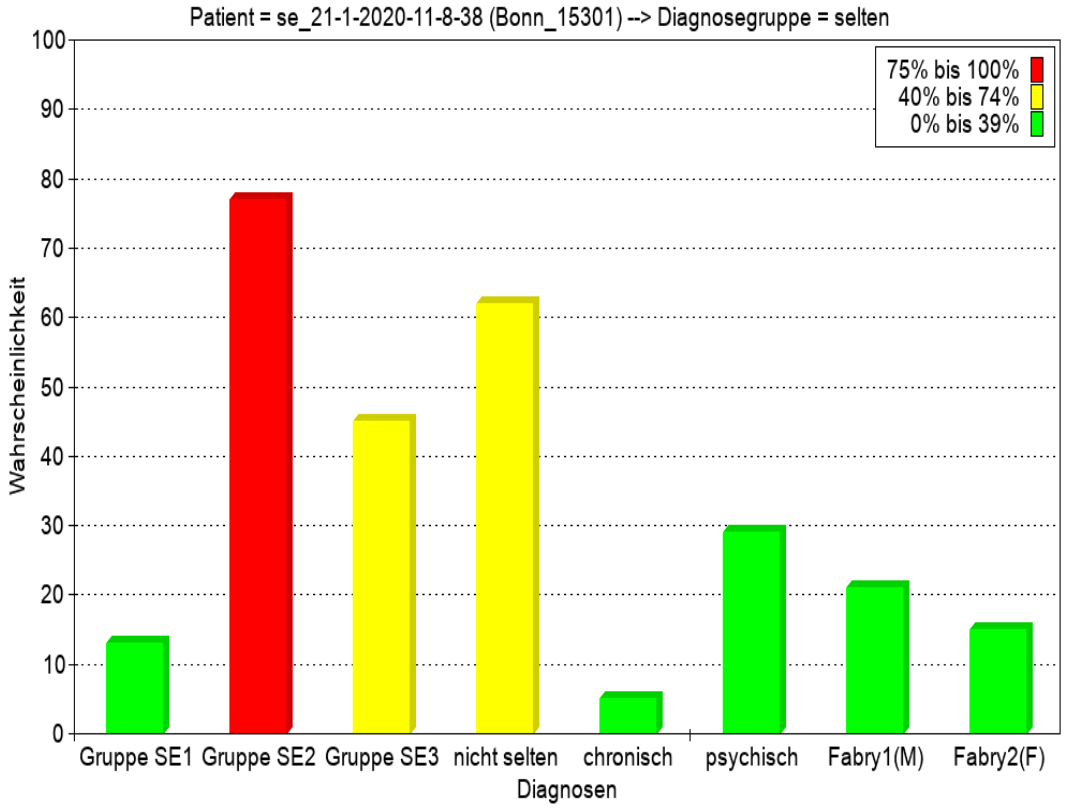
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes,
Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie,
Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 15301

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
2	15301	nb	neg.	Mastozytose F 45.41

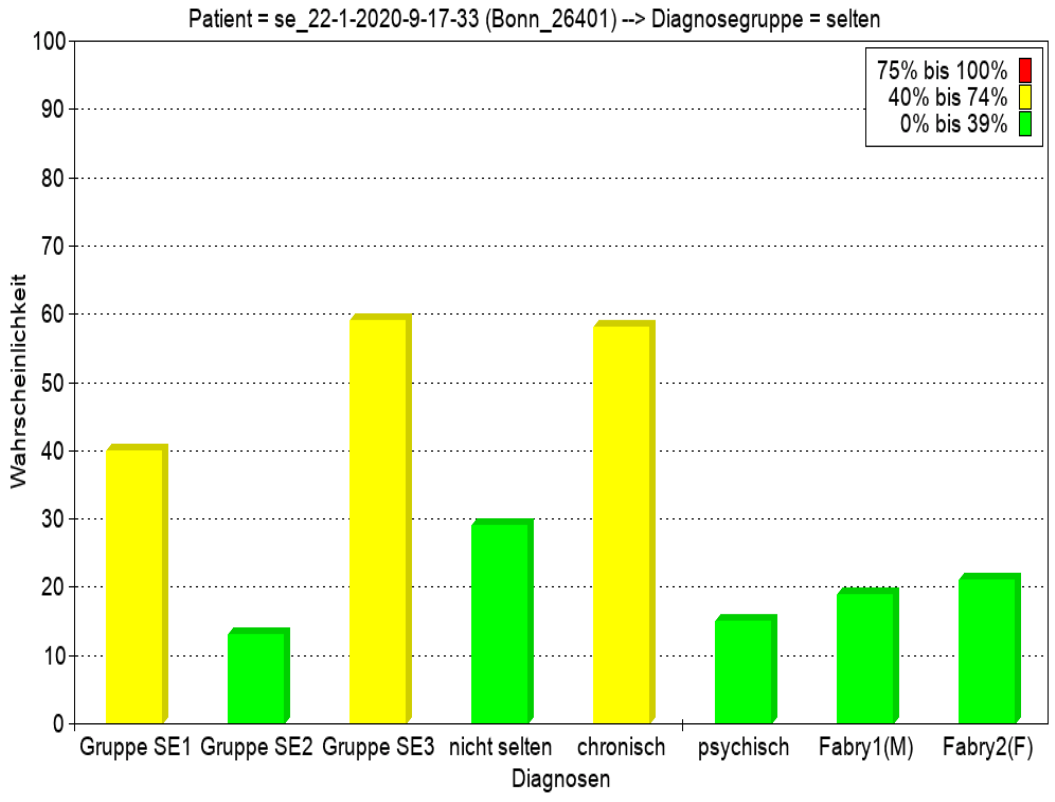
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 26401

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
3	26401	nb	nb	Mastozytose F 45.41

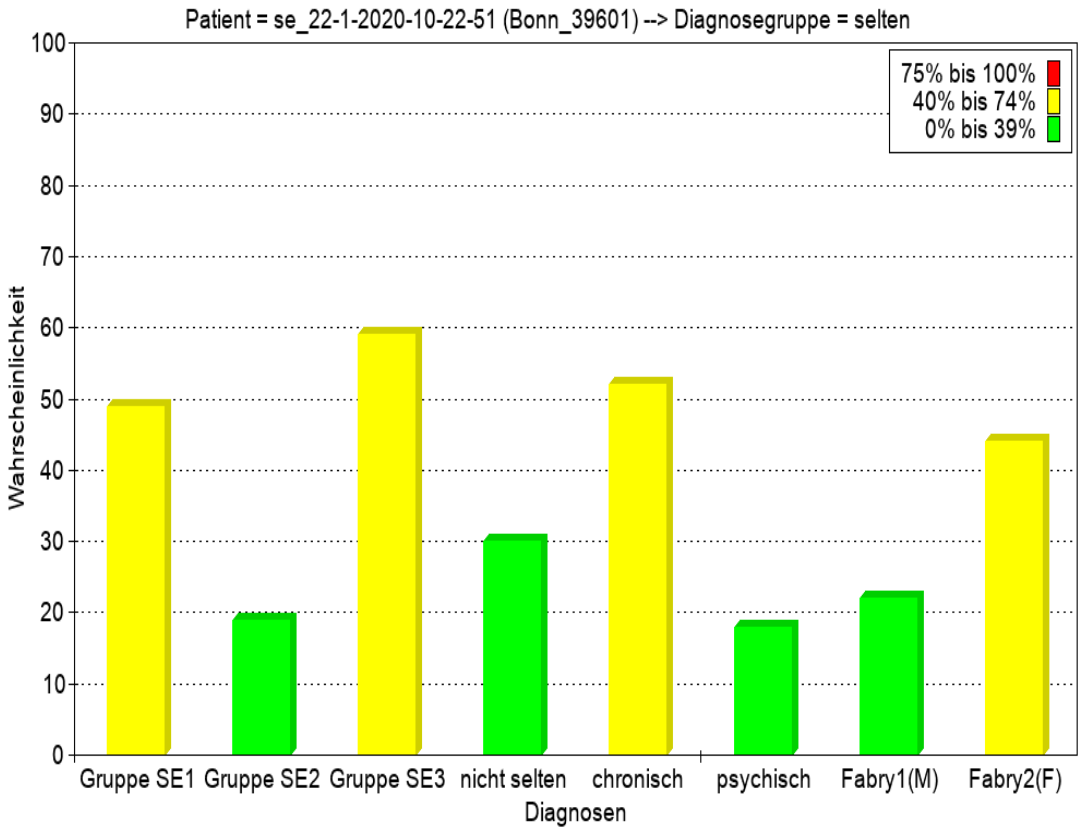
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 39601

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
4	39601	nb	nb	nicht bekannt

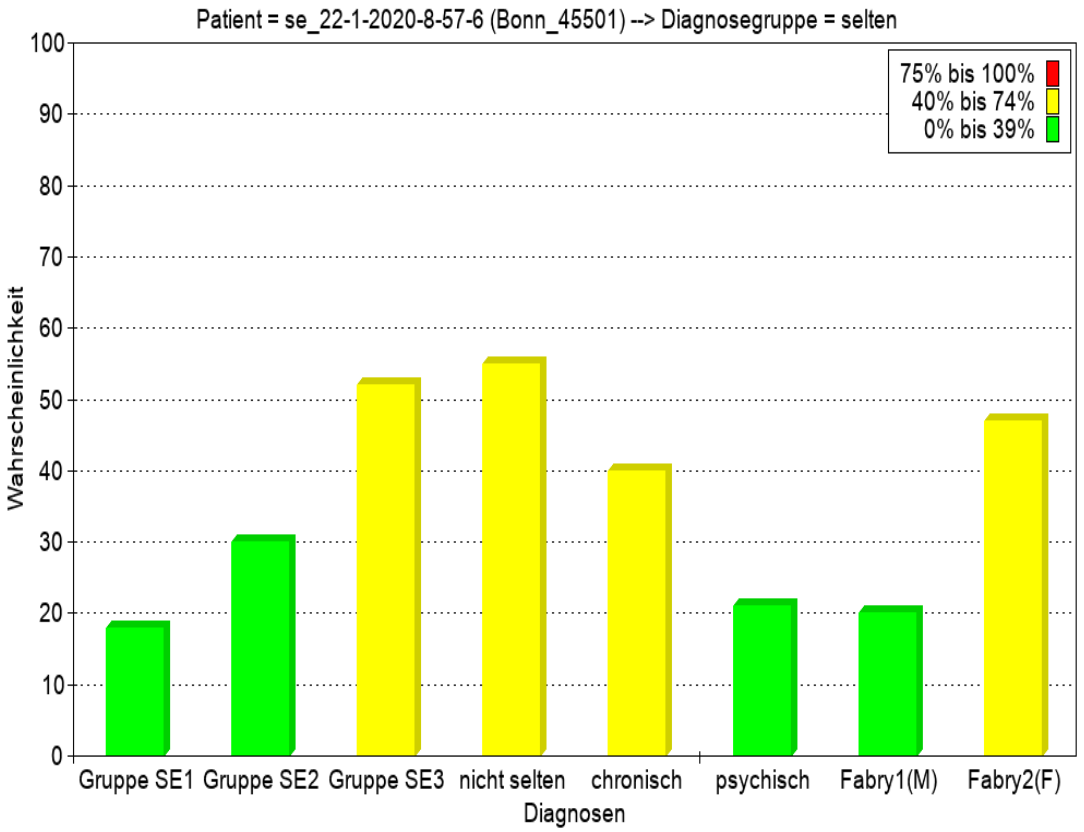
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 45501

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
5	45501	nb	nb	Diagnose unbekannt

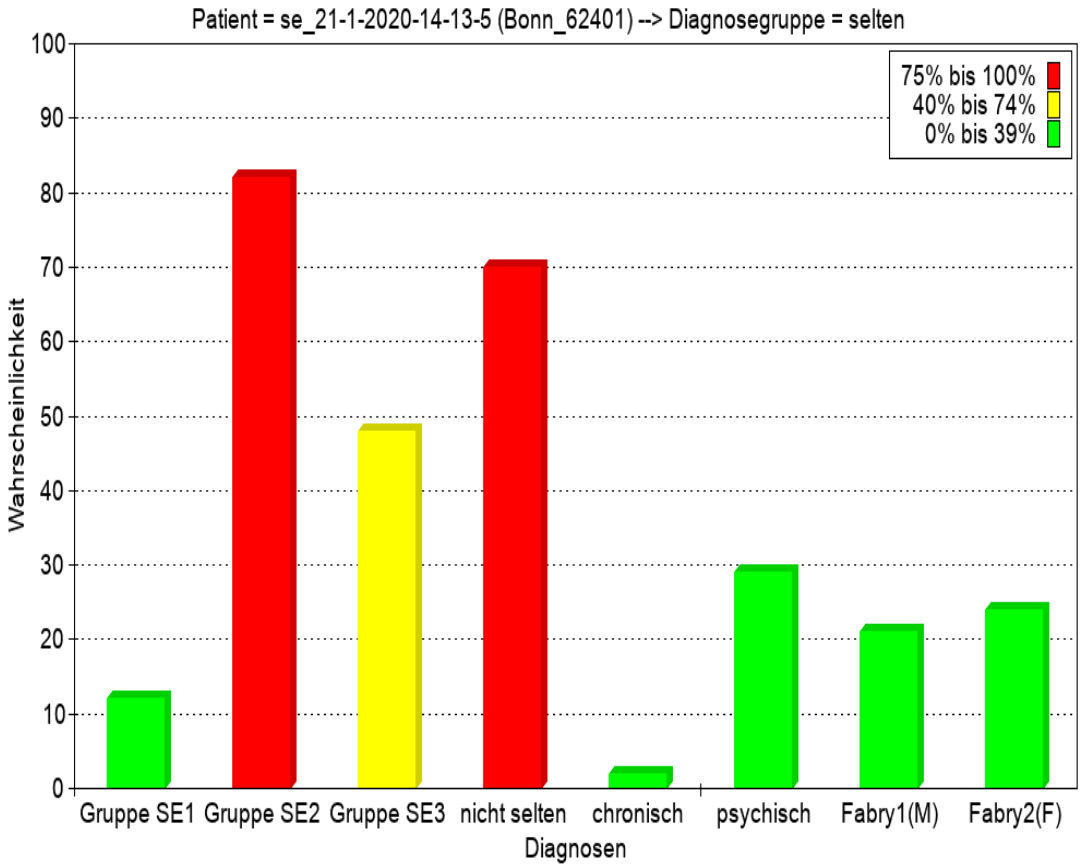
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 62401

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
6	62401	nb	nb	Diagnose unbekannt

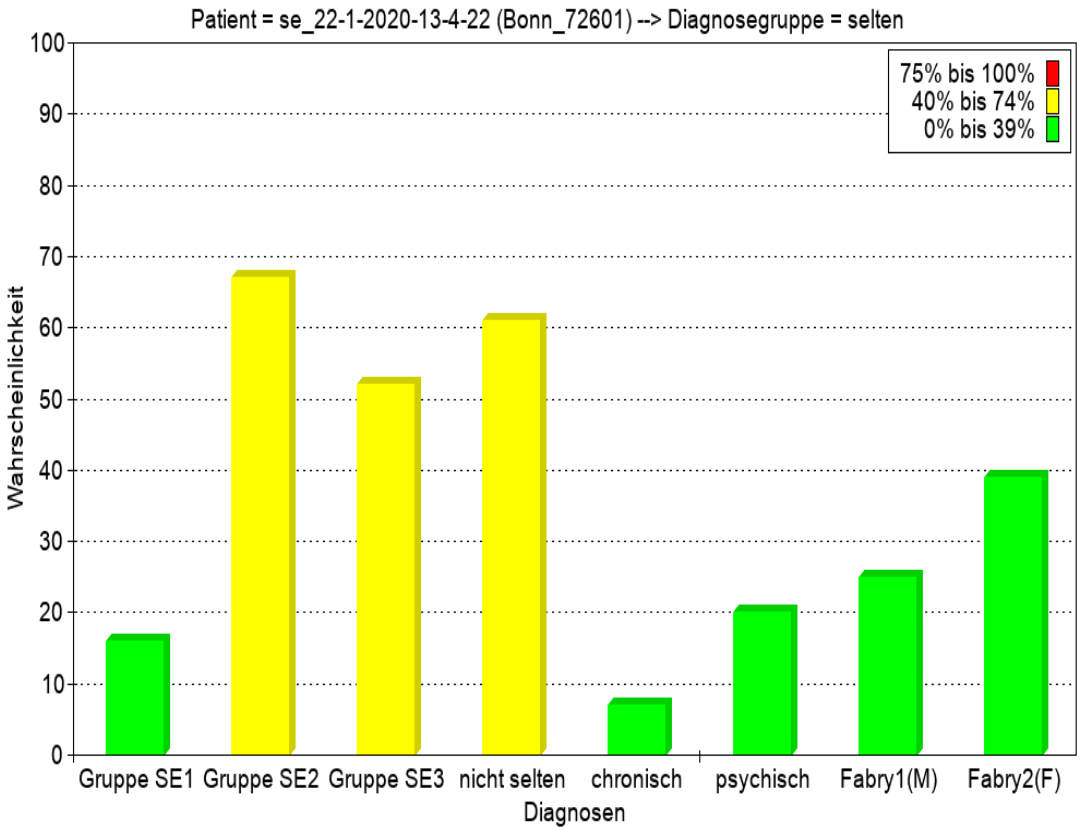
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 72601

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
7	72601	nb	nb	Charcot-Marie-Tooth CRPS

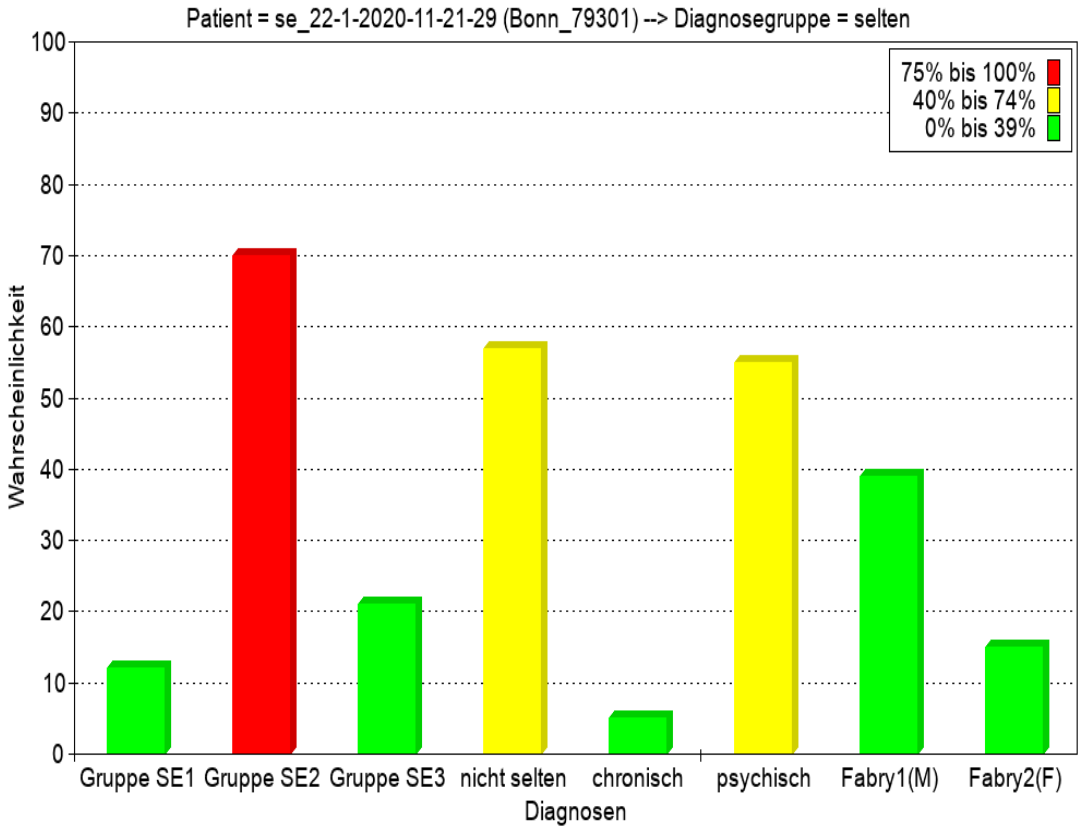
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 79301

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
8	79301	nb	nb	CFS Schmerzen Herz

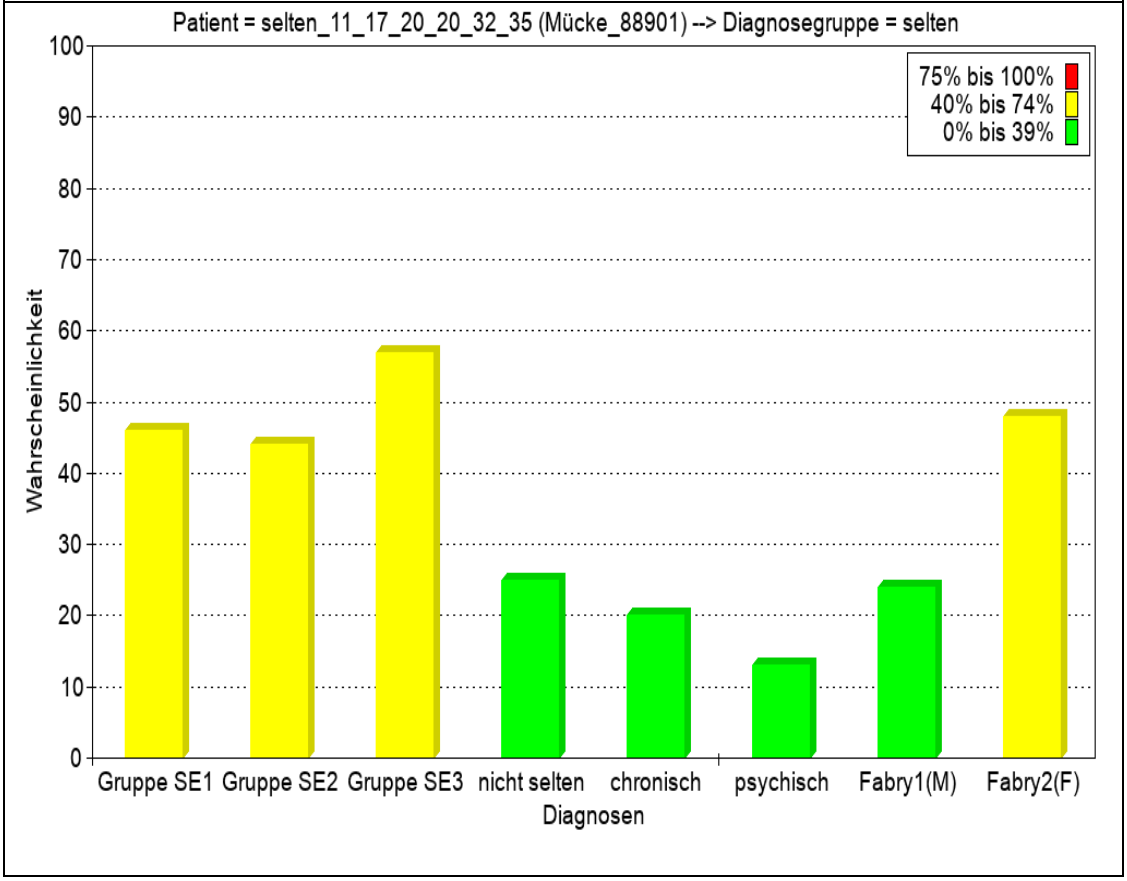
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 88901

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
9	88901	neg.	nb	Mastozytose

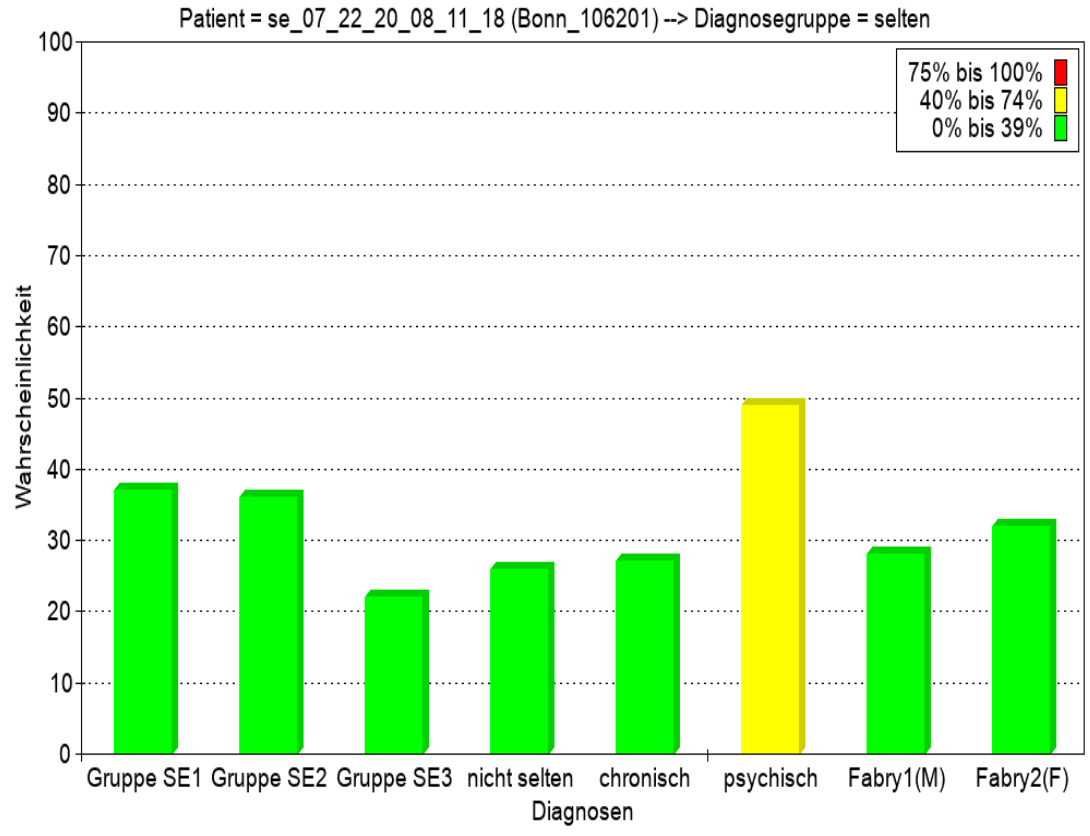
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 106201

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
10	106201	n	nb	Mastozytose

SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



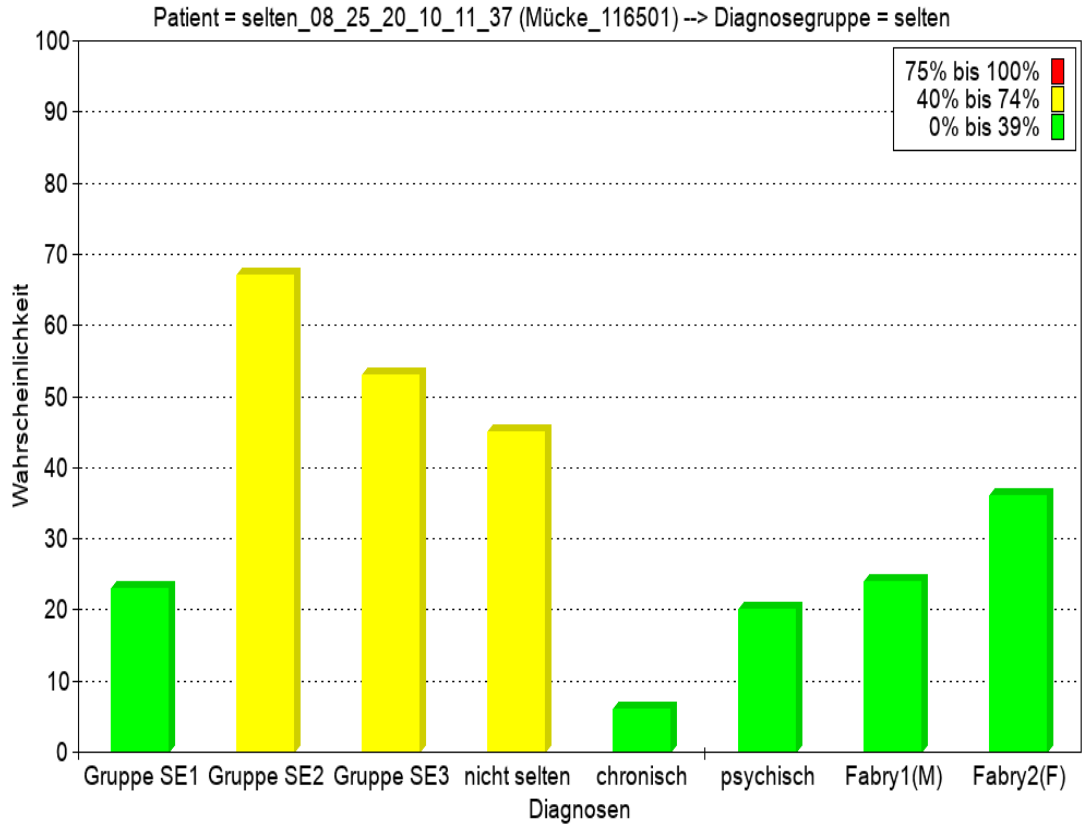
Patientenkennung: 116501

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
11	116501	neg.	nb	Mastozytose CFS

SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes,
Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie,
Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)

Angaben des Patienten:
Endometriose an Gebärmutter, Blase, Darm, Mastzellaktivierungssyndrom, Chronic Fatigue Syndrom, latente Hypothyreose

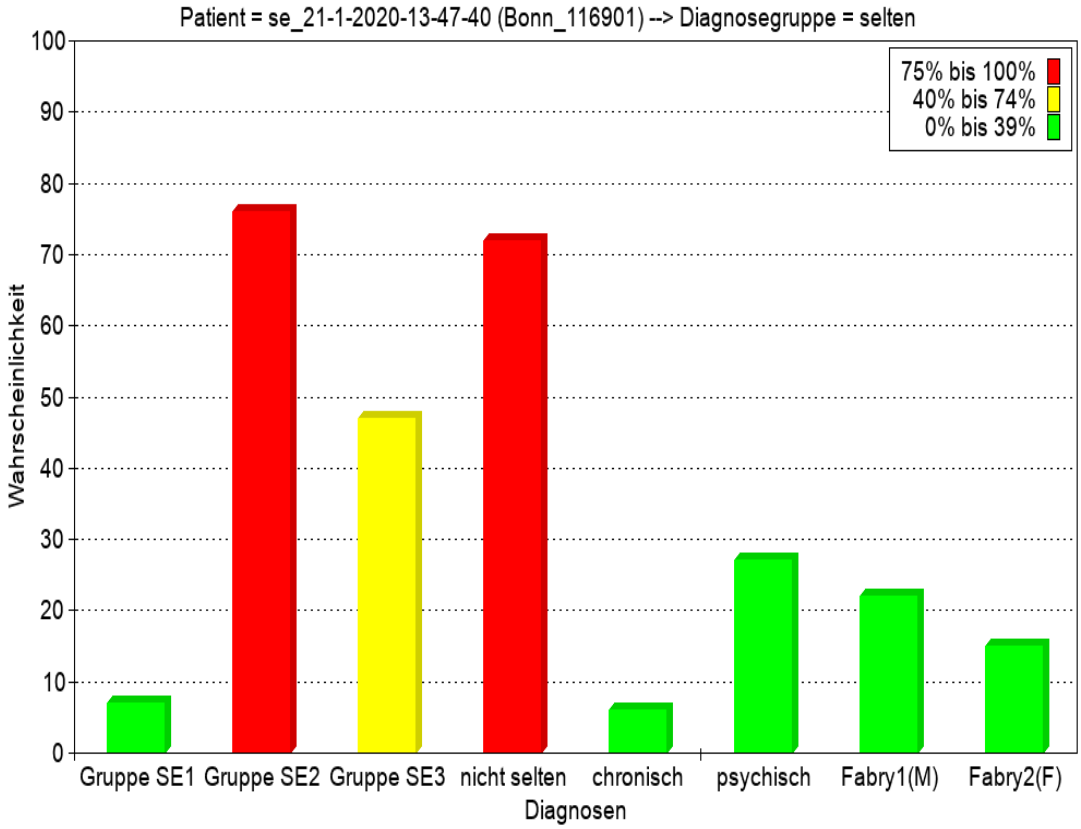
Überwiegend bettlägerig wg Fatigue und orthostatischer Intoleranz, schwache Beine, Rückenschmerzen im BWS-Bereich beim Sitzen/bei Bewegungen, multiple Nahrungsmittelunverträglichkeiten, neurologische Auffälligkeiten in Tests, teilweise Atemnot



Patientenkennung: 116901

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
12	116901	nb	nb	Mastozytose

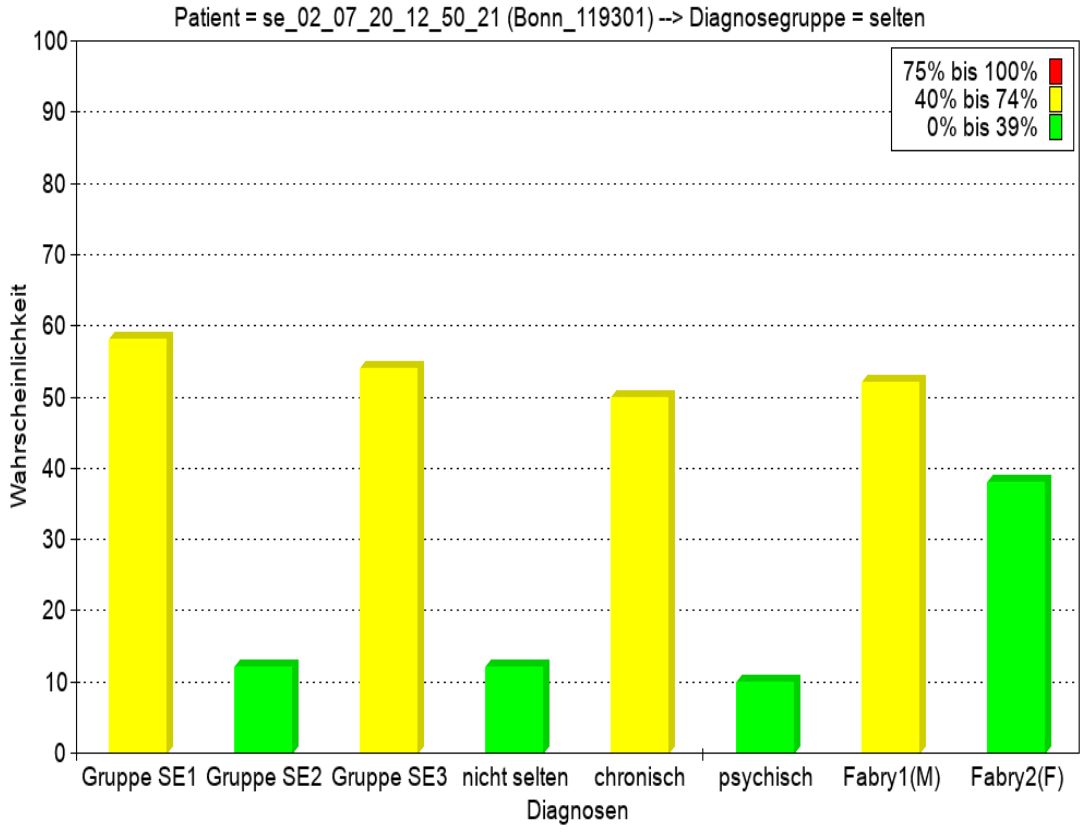
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 119301

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
13	119301	nb	nb	CFS

SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)

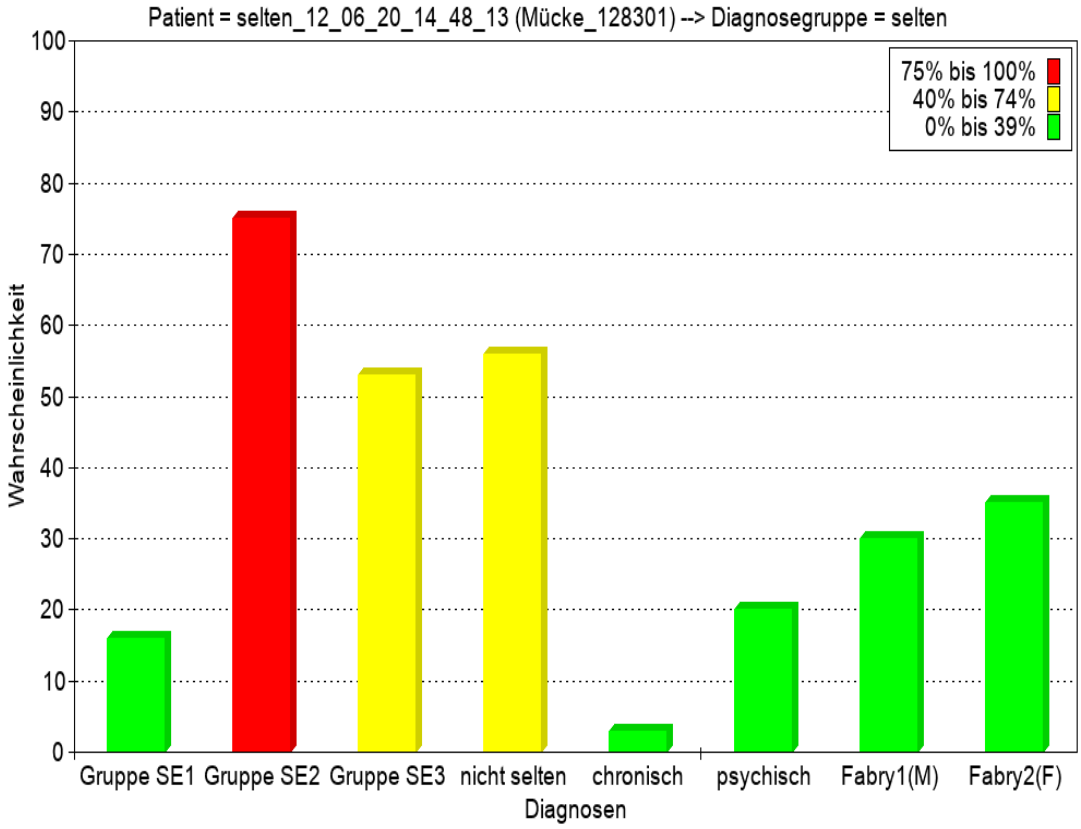


Patientenkennung: 128301

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
14	128301	neg.	nb	EDS Mastozytose

SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)

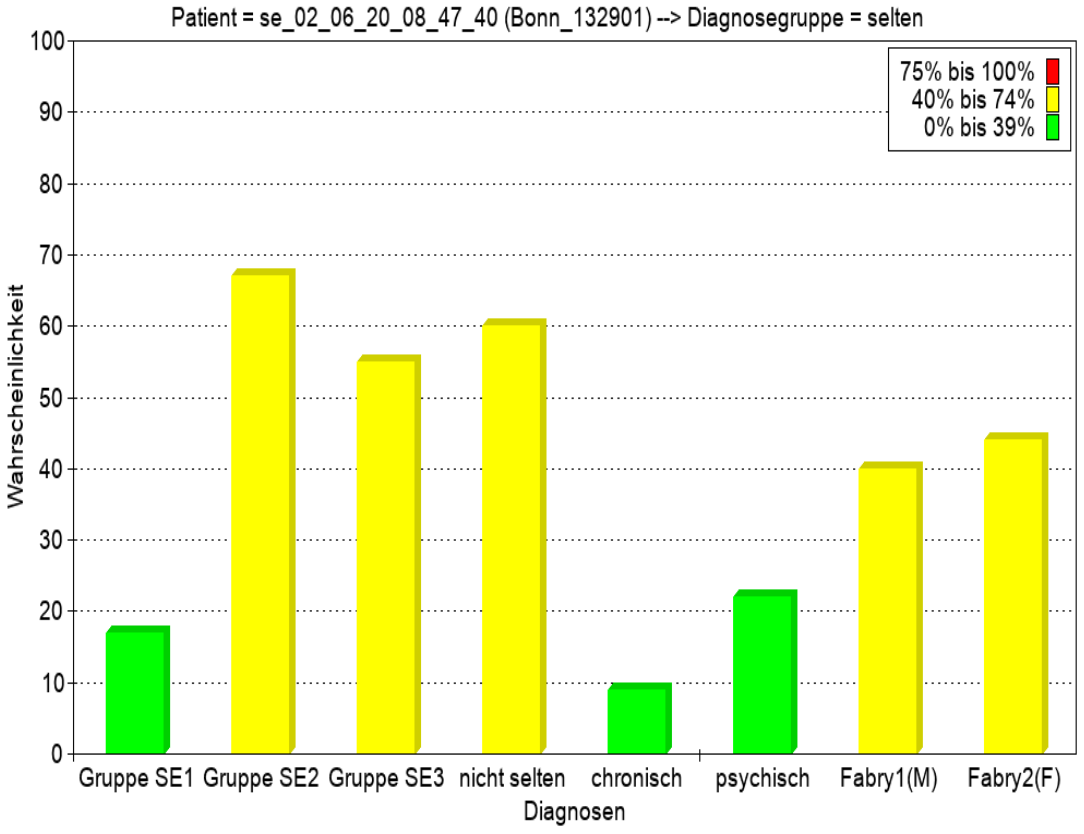
Angaben des Patienten:
Seizure, Sensory Processing Disorder, Proprioceptive Disorder, neuromuskuläre Erkrankung, Ehlers-Danlos Syndrome hypermobile Typ, Cranio Cervical Instability, Mast cell activation syndrome, Orthostatic hypotension Dysautonomia, Temporomandibular joint disorder, Venous insufficiency, Lipedema Stage II, Polyneuropathy, Small fiber neuropathy, Beschwerden werden schlimmer trotz Therapie, insbesondere in den letzten 3 Monaten



Patientenkennung: 132901

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
15	132901	nb	neg.	Mastozytose

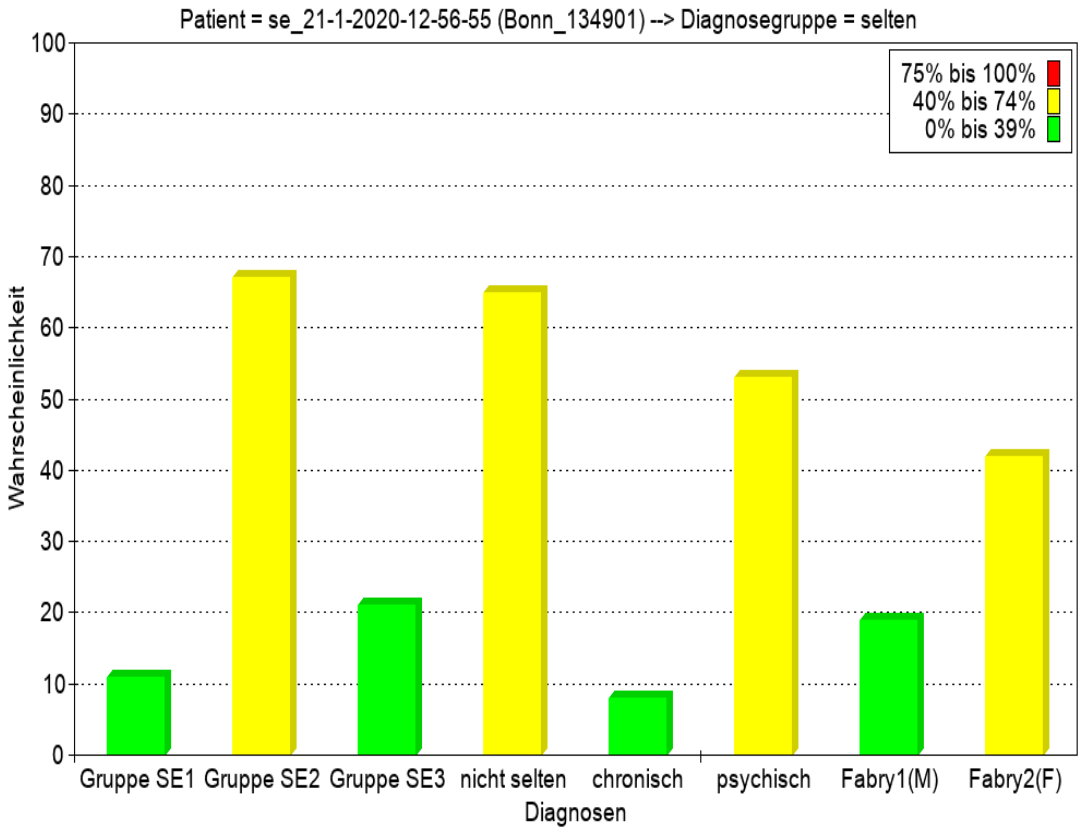
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 134901

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
16	134901	nb	neg.	Chronischer Schmerz

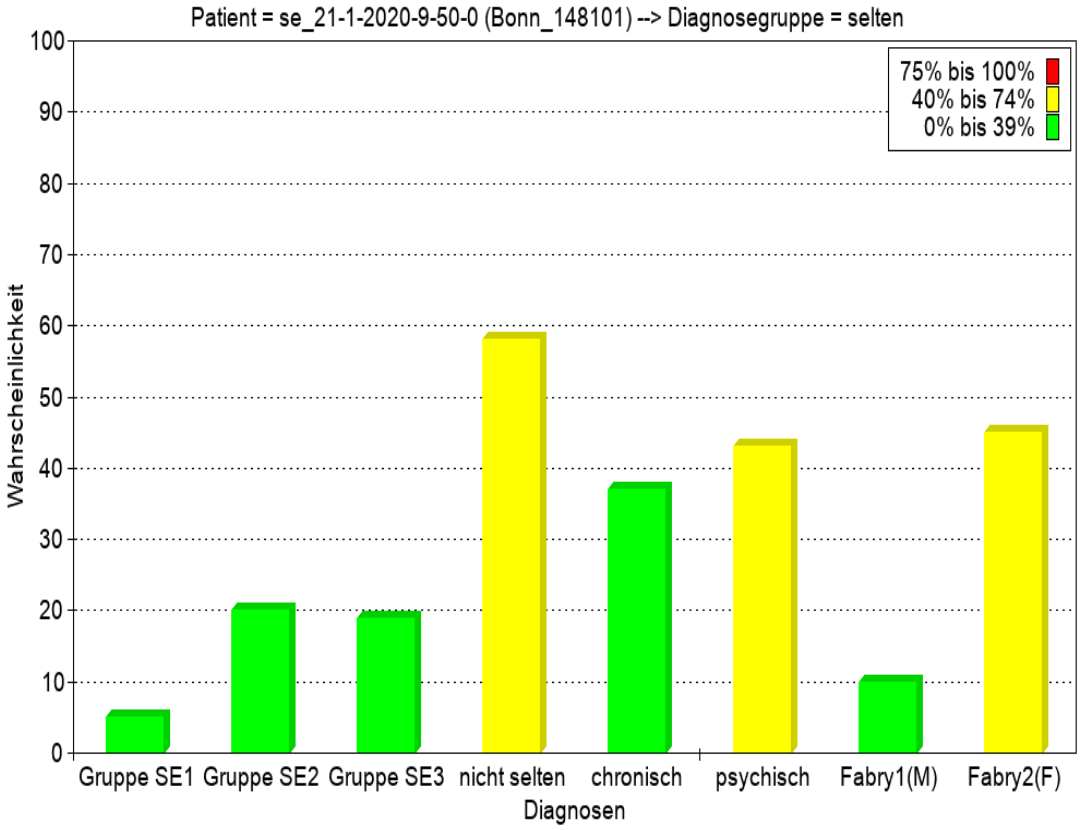
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 148101

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
17	148101	nb	nb	Chronische Schluckbeschwerden

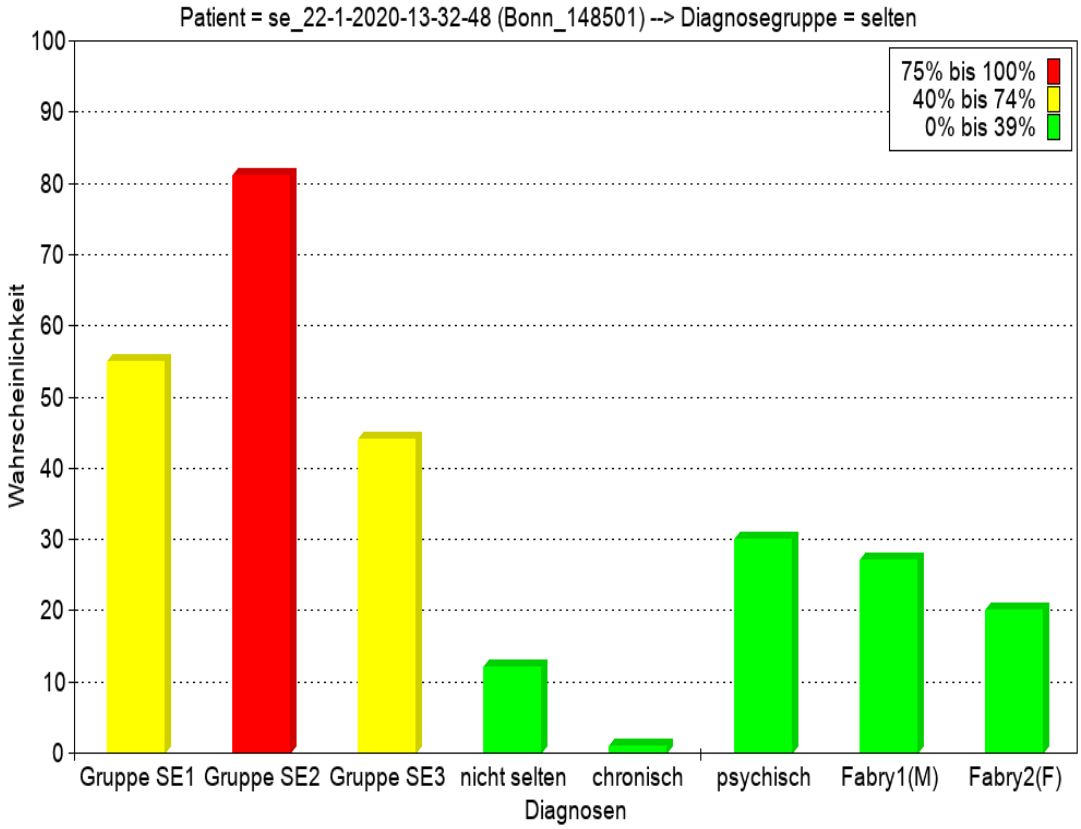
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 148501

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
18	148501	nb	nb	Sarkoidose Mastozytose

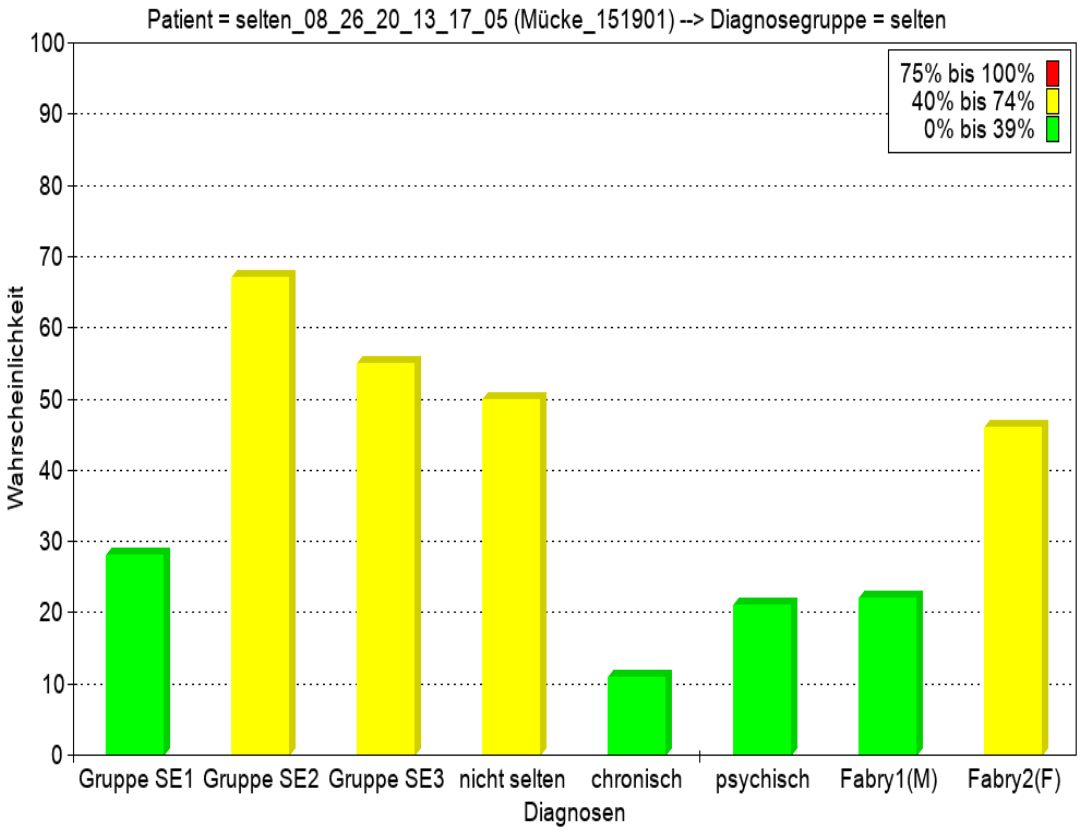
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 151901

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
19	151901	neg.	nb	Chronischer Schmerz

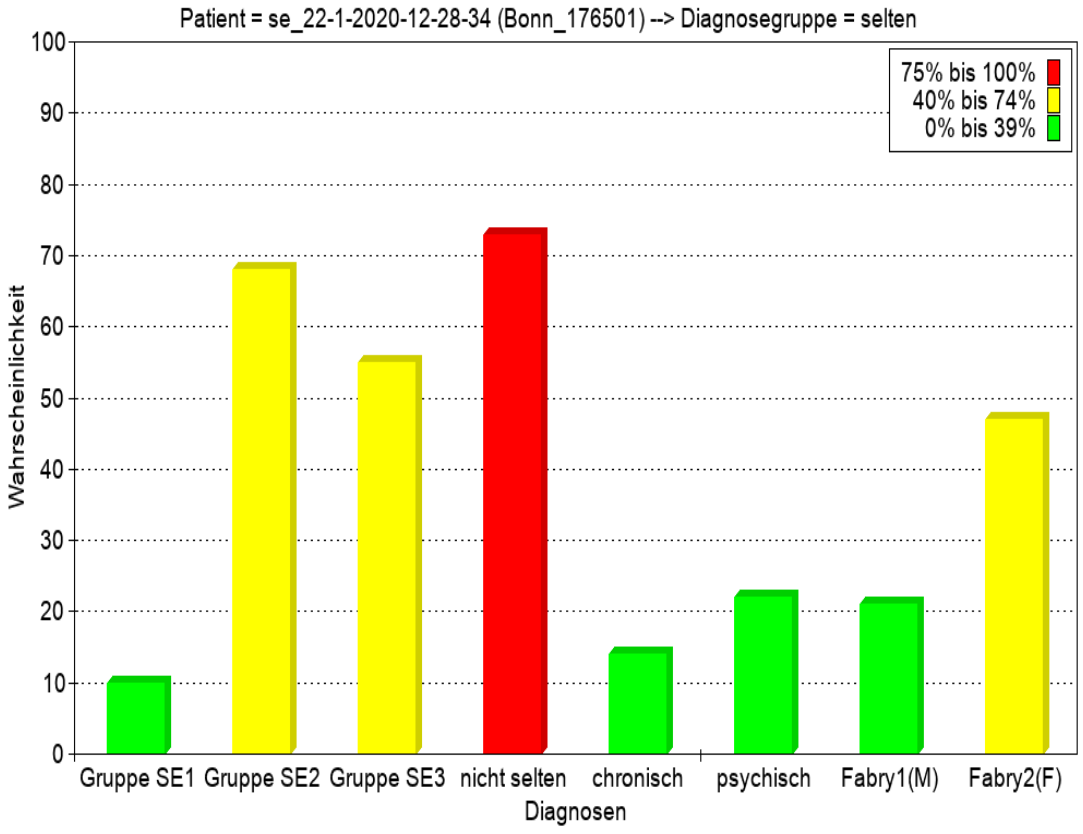
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 176501

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
20	176501	nb	nb	Chronischer Schmerz Narkolepsie

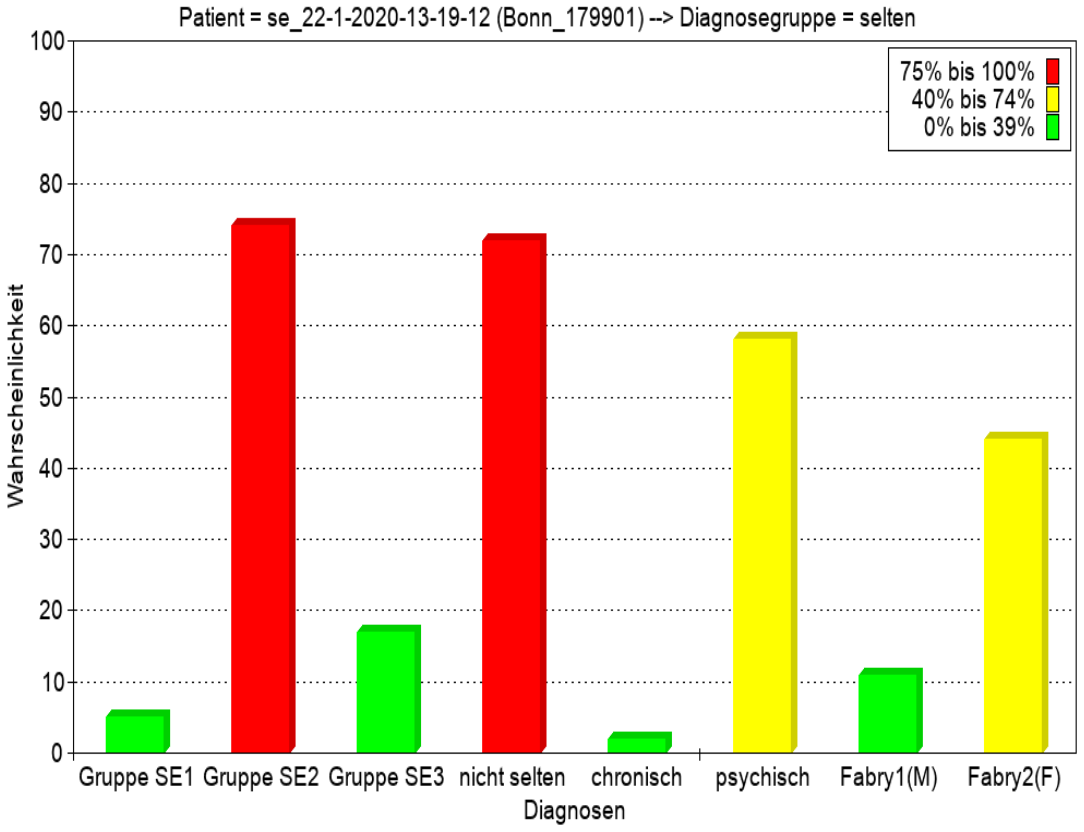
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 179901

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
21	179901	neg.	nb	Mastozytose CFS Beta tallasemi minor

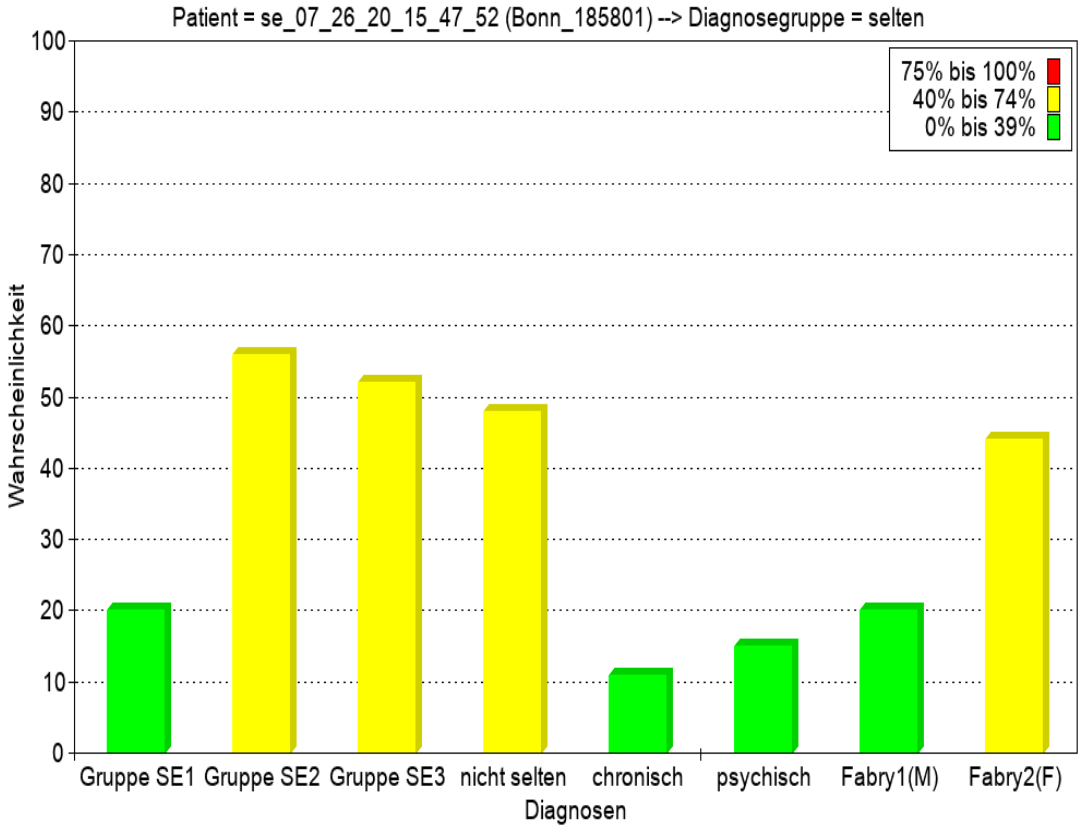
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 185801

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
22	185801	neg.	neg.	Muskelschmerzen CFS Ataxie Kompressionssyndrom

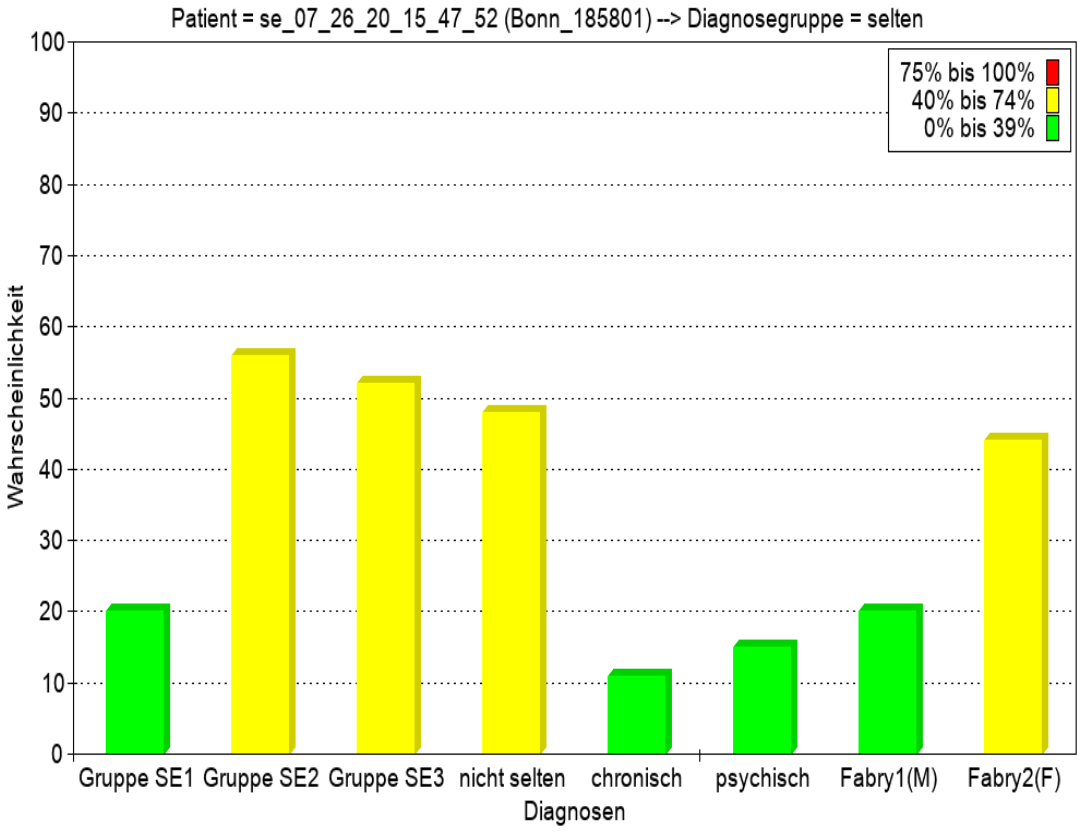
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 186001

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
23	186001	nb	neg.	Chronischer Schmerz Myopathie

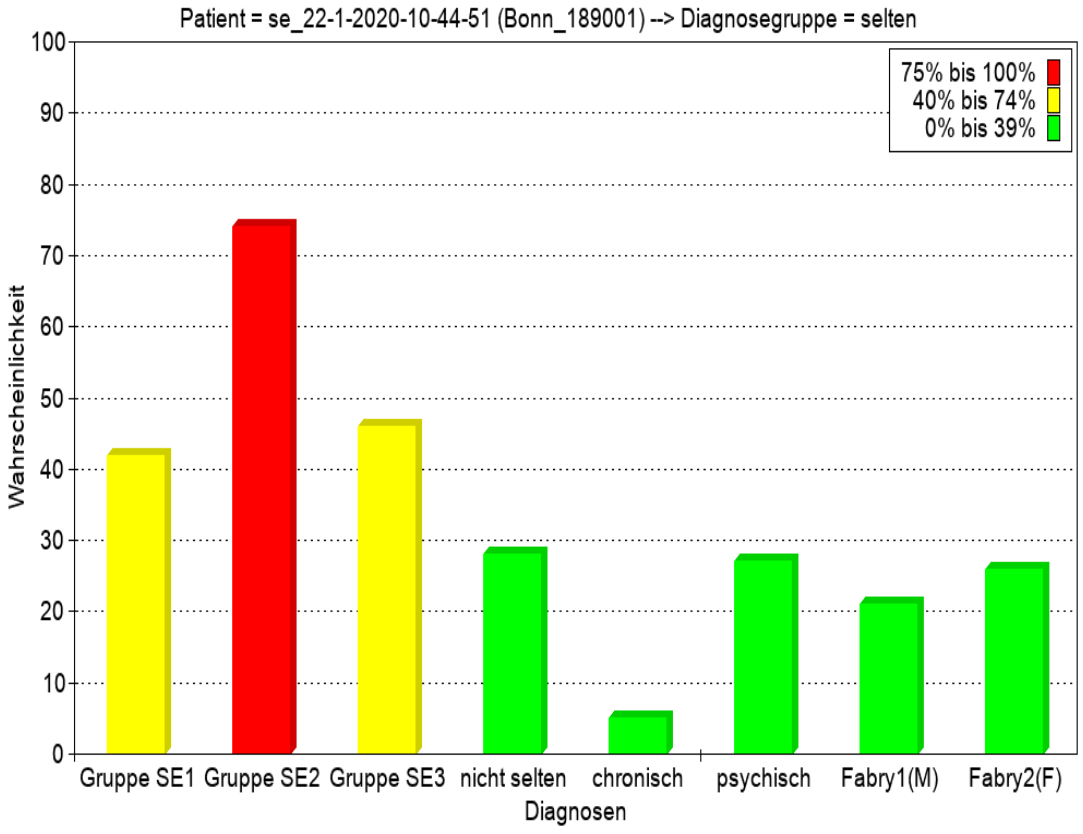
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 189001

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
24	189001	nb	nb	Chronischer Schmerz Mastozytose Fibromyalgie CFS

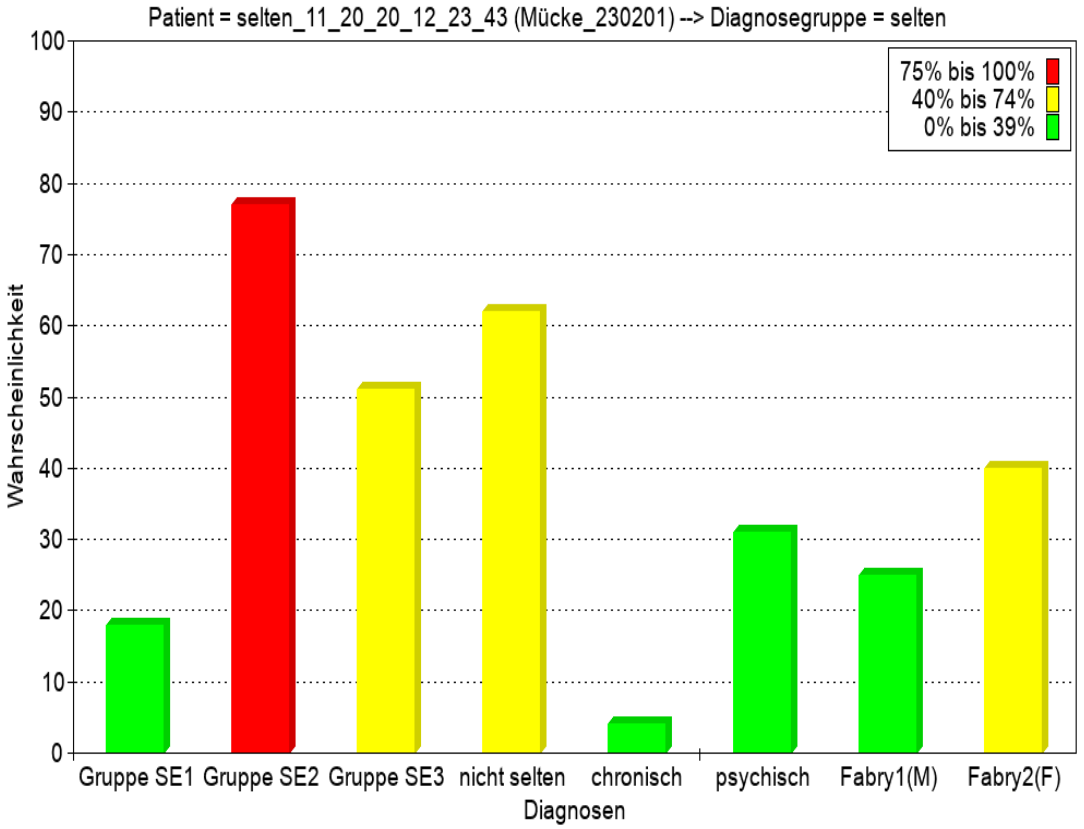
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 230201

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
25	230201	neg.	neg.	V.a. Myopathie Mastozytose

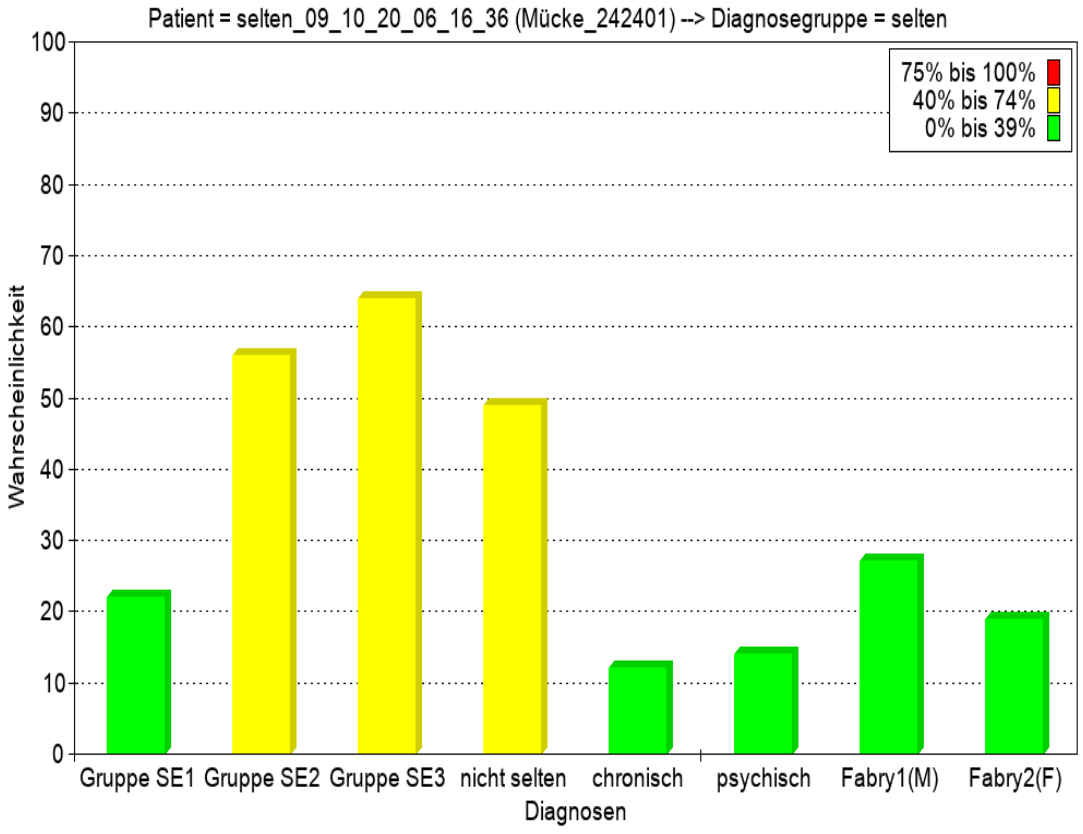
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 242401

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
26	242401	neg.	nb	MS

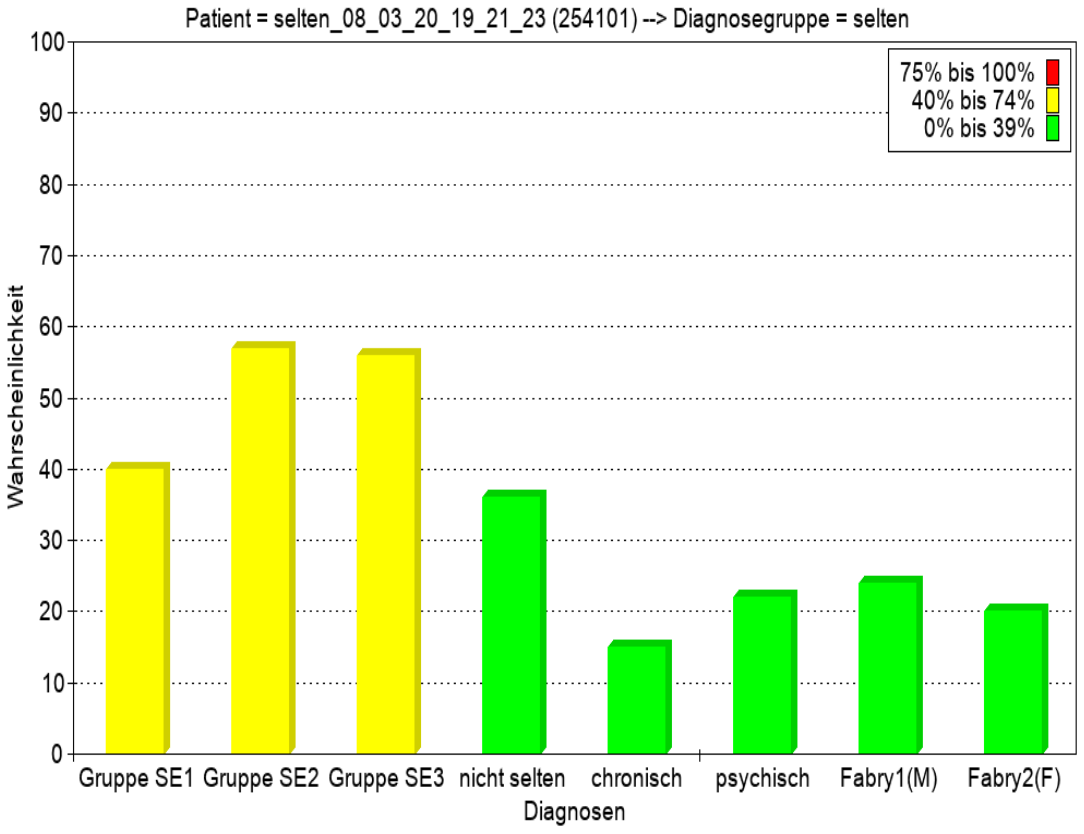
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 254101

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
27	254101	nb	neg.	Chronischer Schmerz V.a. Mastozytose IG Mangel

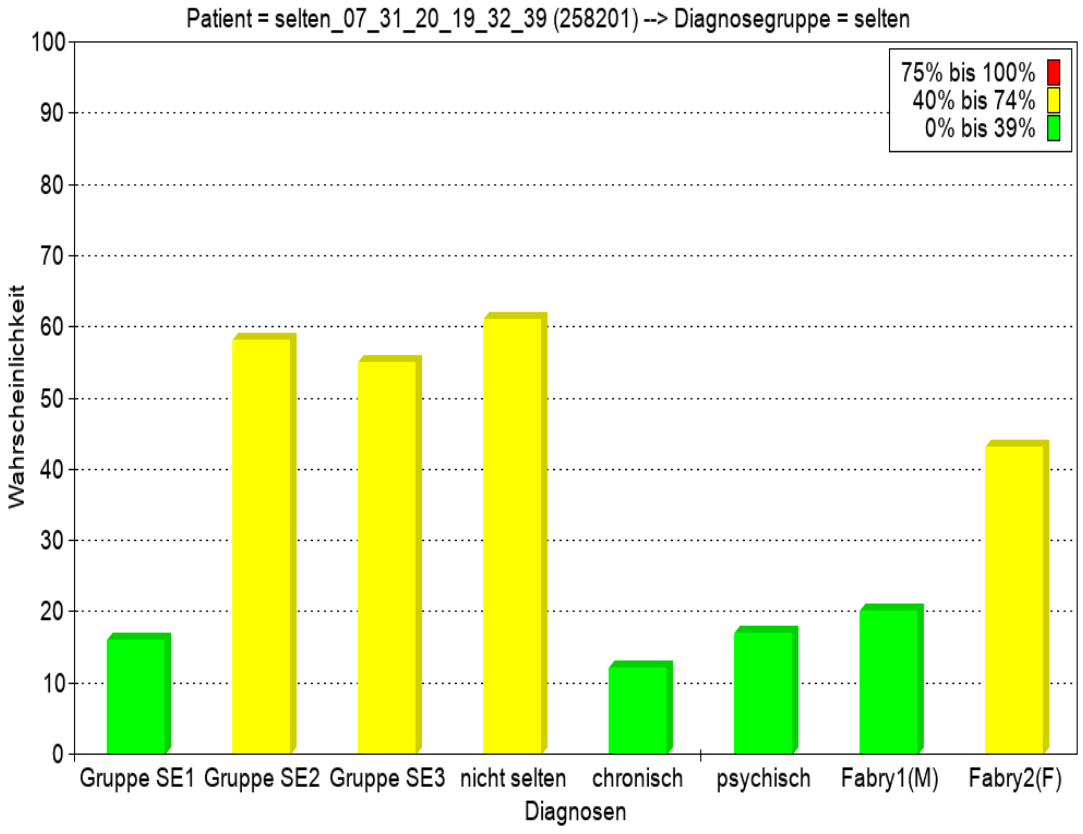
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 258201

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
28	258201	neg.	neg.	Chronischer Schmerz Neurologisches Konzil Myalgien

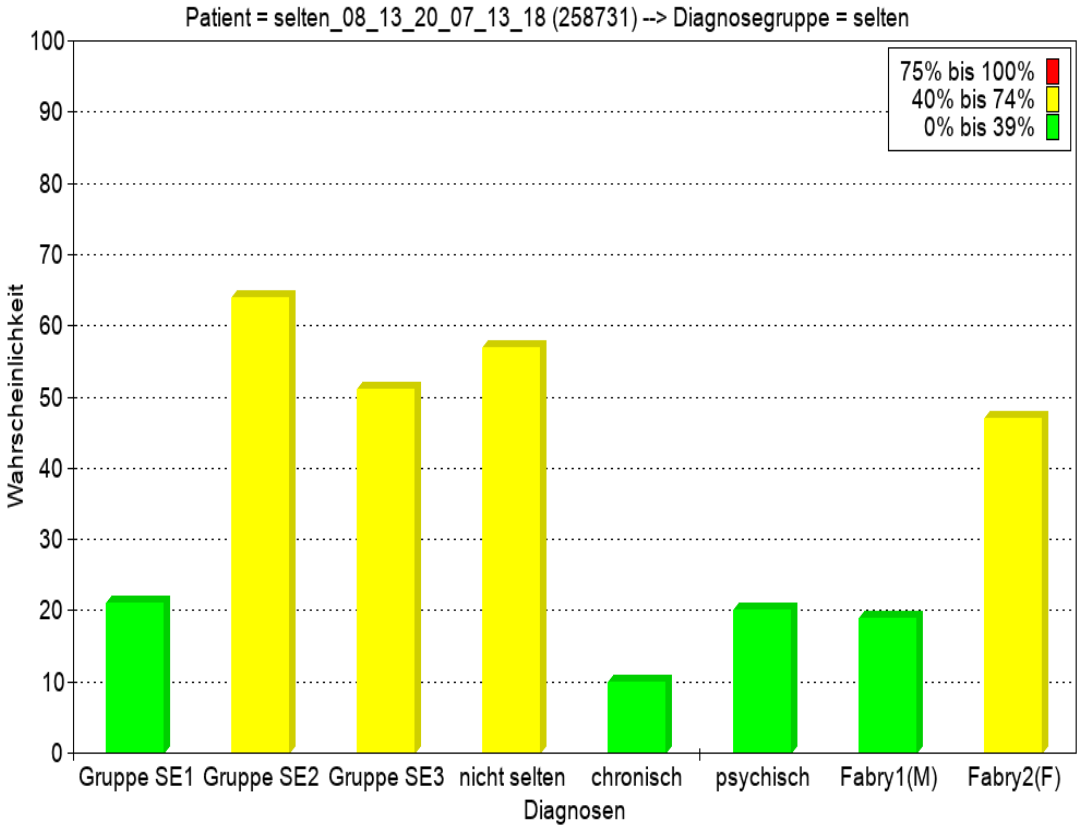
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 258731

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
29	258731	nb	neg.	Mastozytose

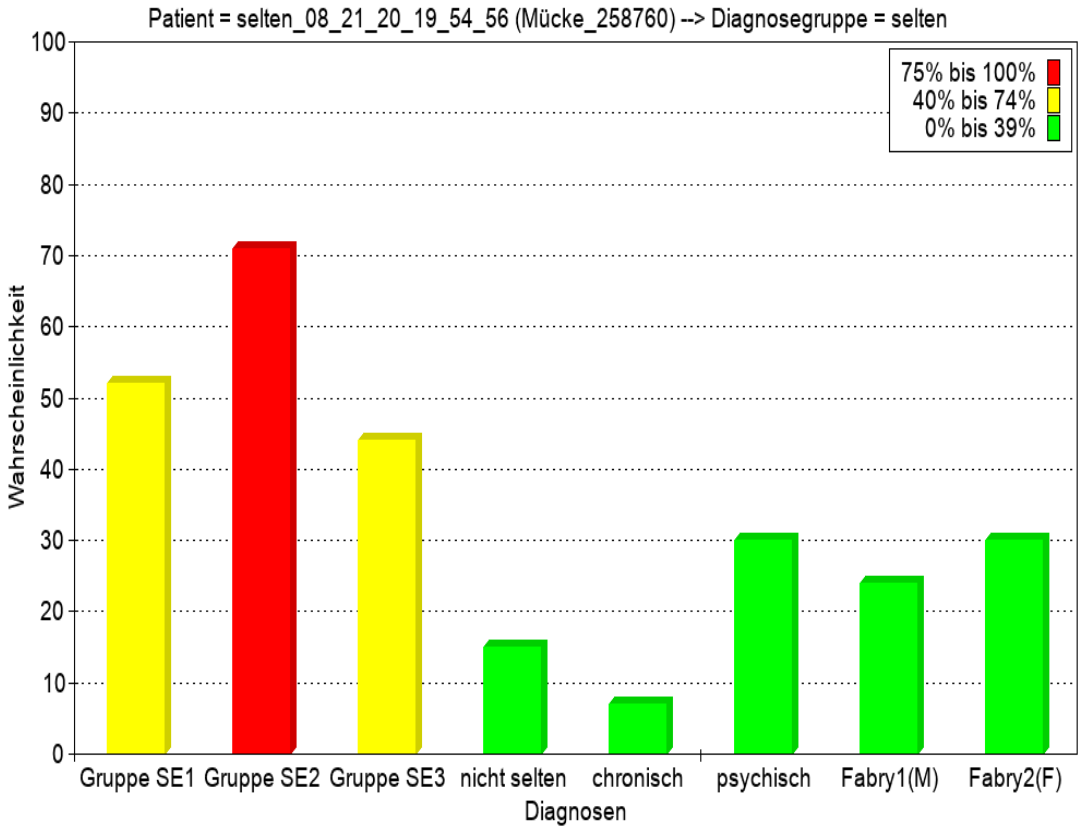
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 258760

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
30	258760	neg.	neg.	Morbus Mollenkracht CFS Kein McArdle

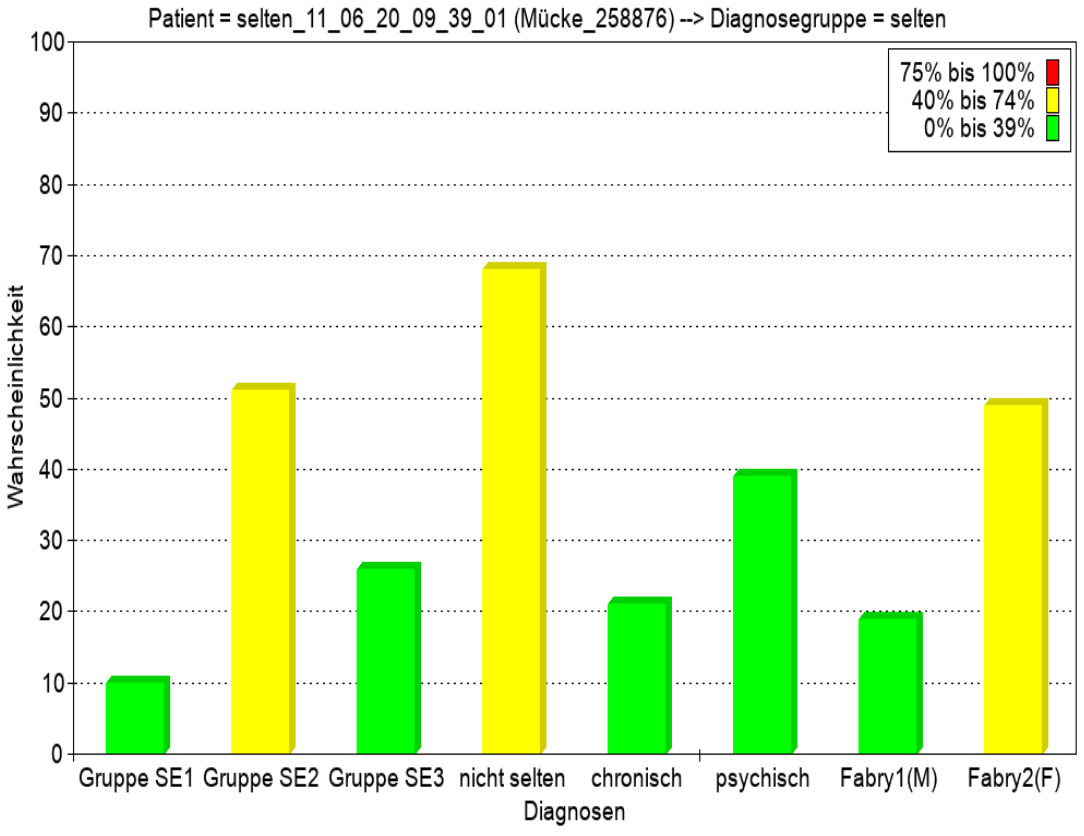
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 258876

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
31	258876	neg.	nb	Mastozytose CFS

SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)

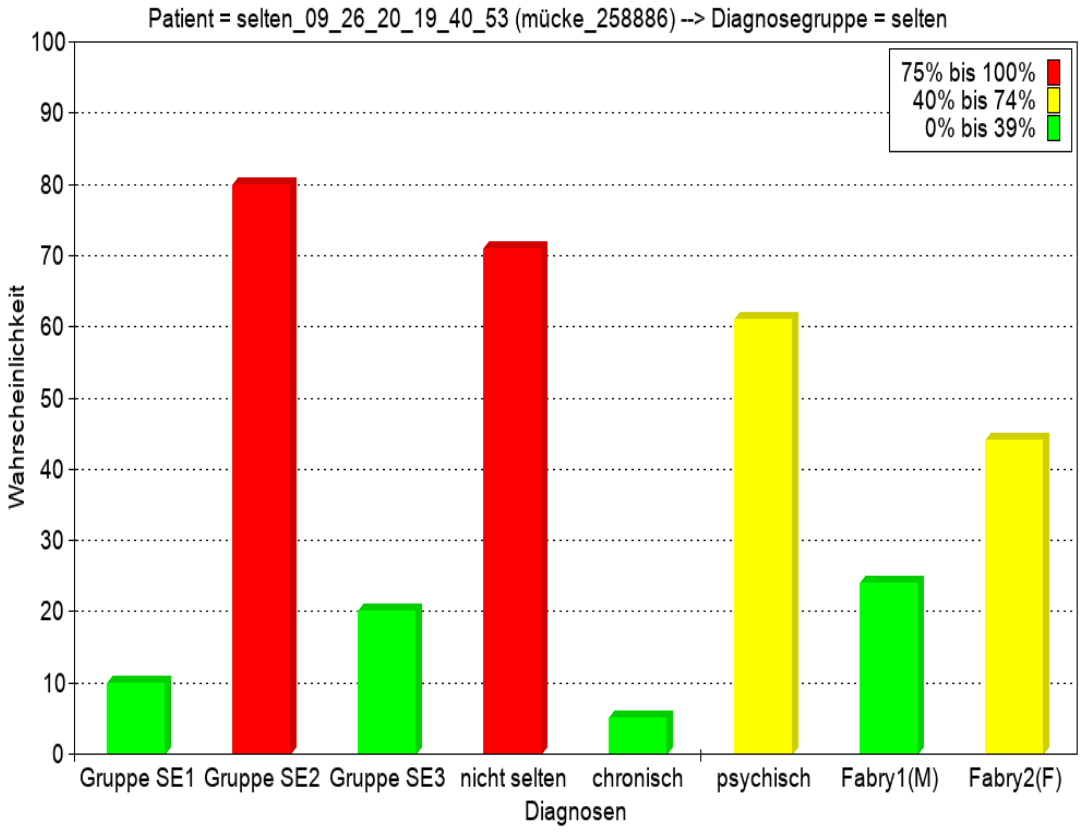


Patientenkennung: 258886

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
32	258886	nb	neg.	CFS

SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes,
Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie,
Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)

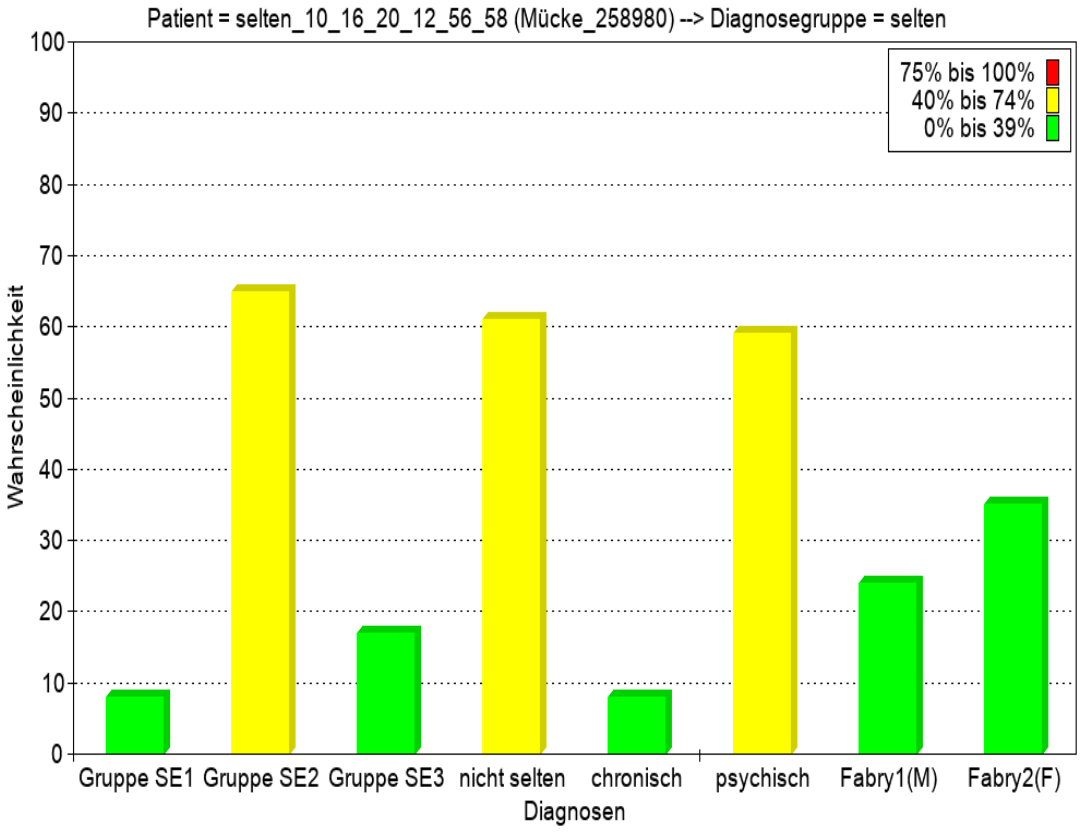
Angaben des Patienten:
Hashimoto-Thyreoiditis
schwere chronische Migräne
Histamin-Unverträglichkeit



Patientenkennung: 258980

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
33	258980	nb	nb	EDS

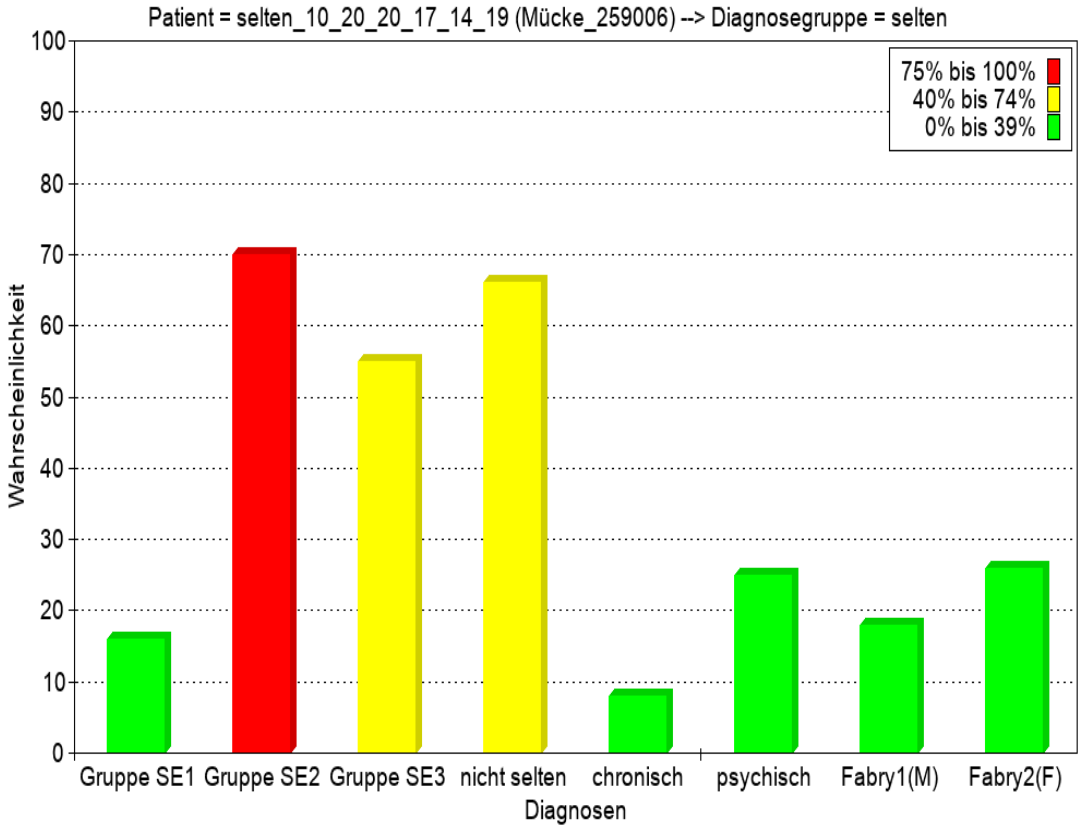
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 259006

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
34	259006	nb	nb	Chronischer Schmerz Fibromyalgie MS

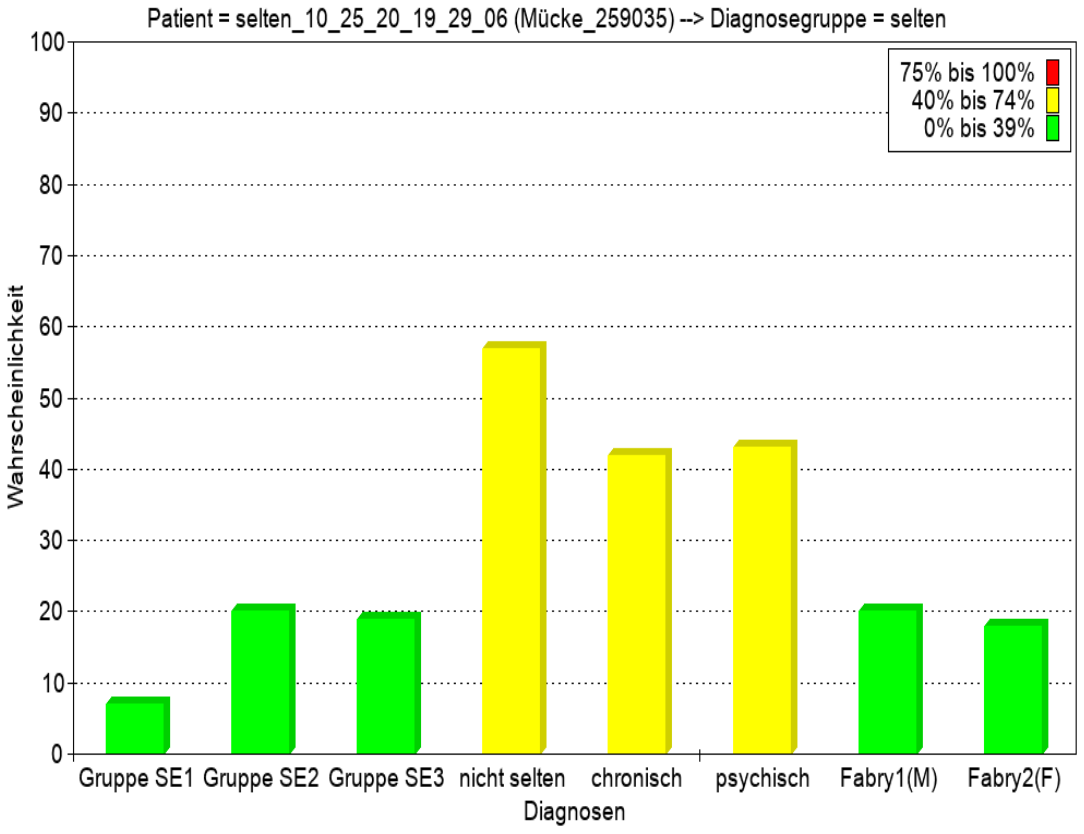
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 259035

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
35	259035	nb	neg.	Chronischer Schmerz Diagnose unbekannt

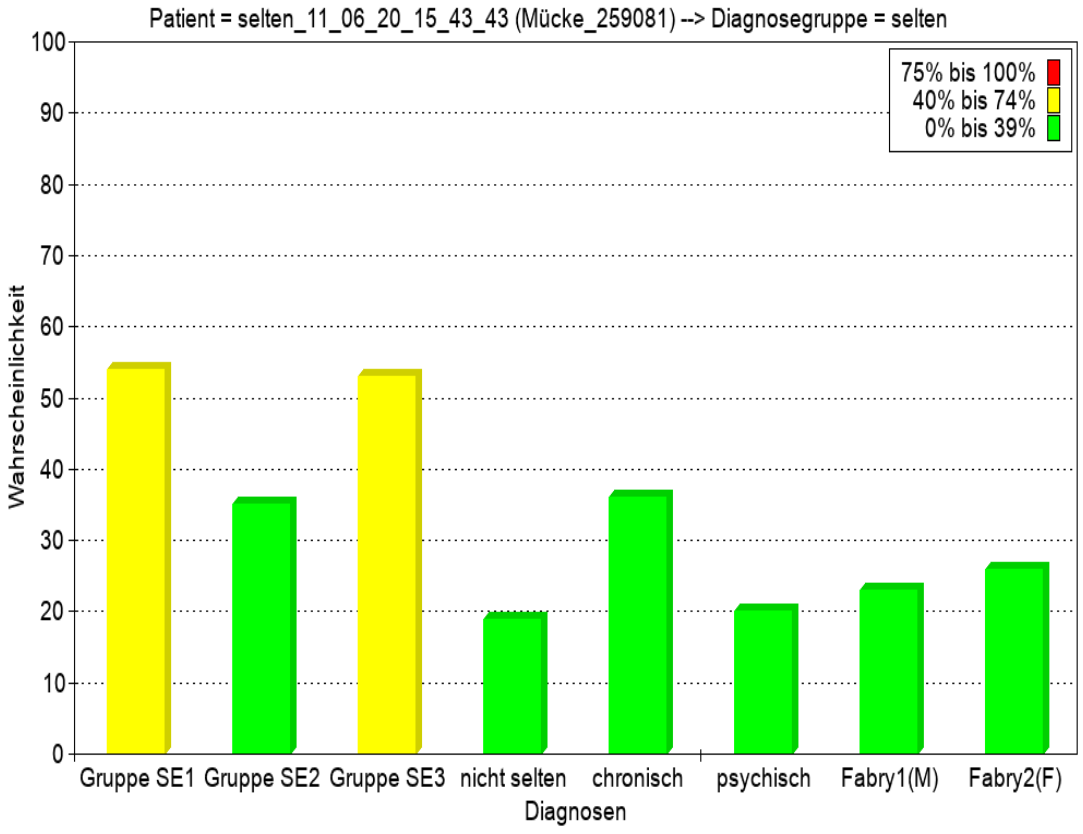
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 259081

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
36	259081	neg.	neg.	CFS laufende Diagnostik

SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)

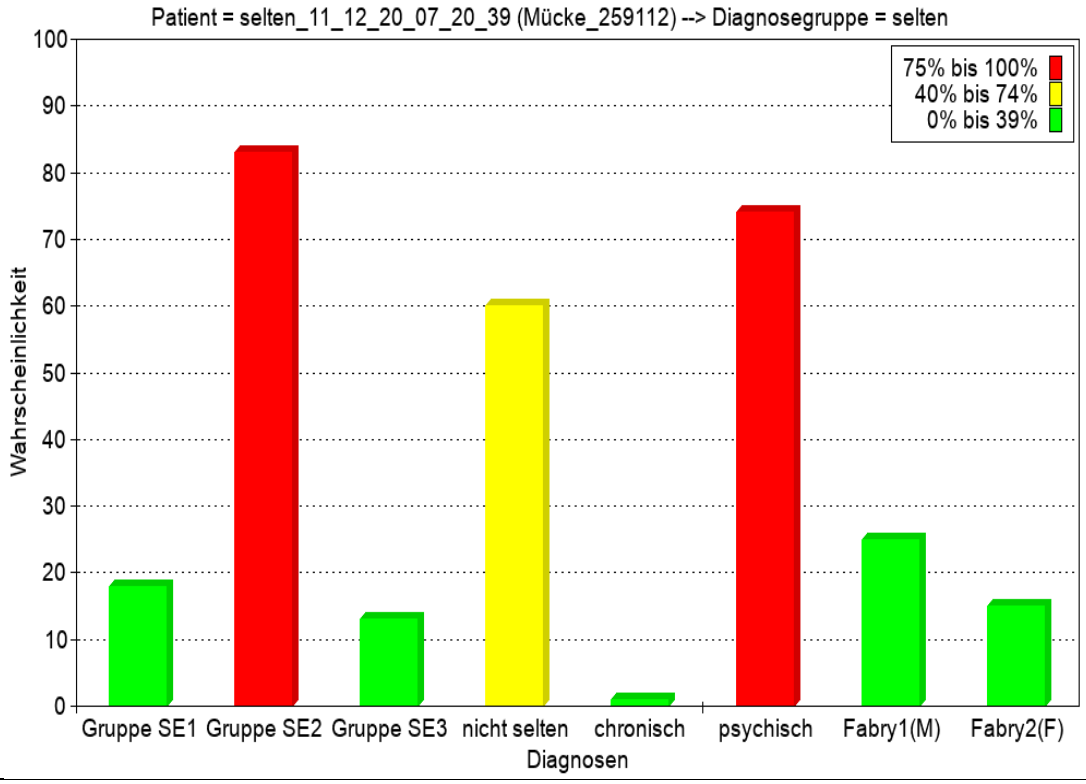


Patientenkennung: 259112

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
37	259112	neg.	neg.	MS CFS Sjögren Syndrom

SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes,
Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie,
Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)

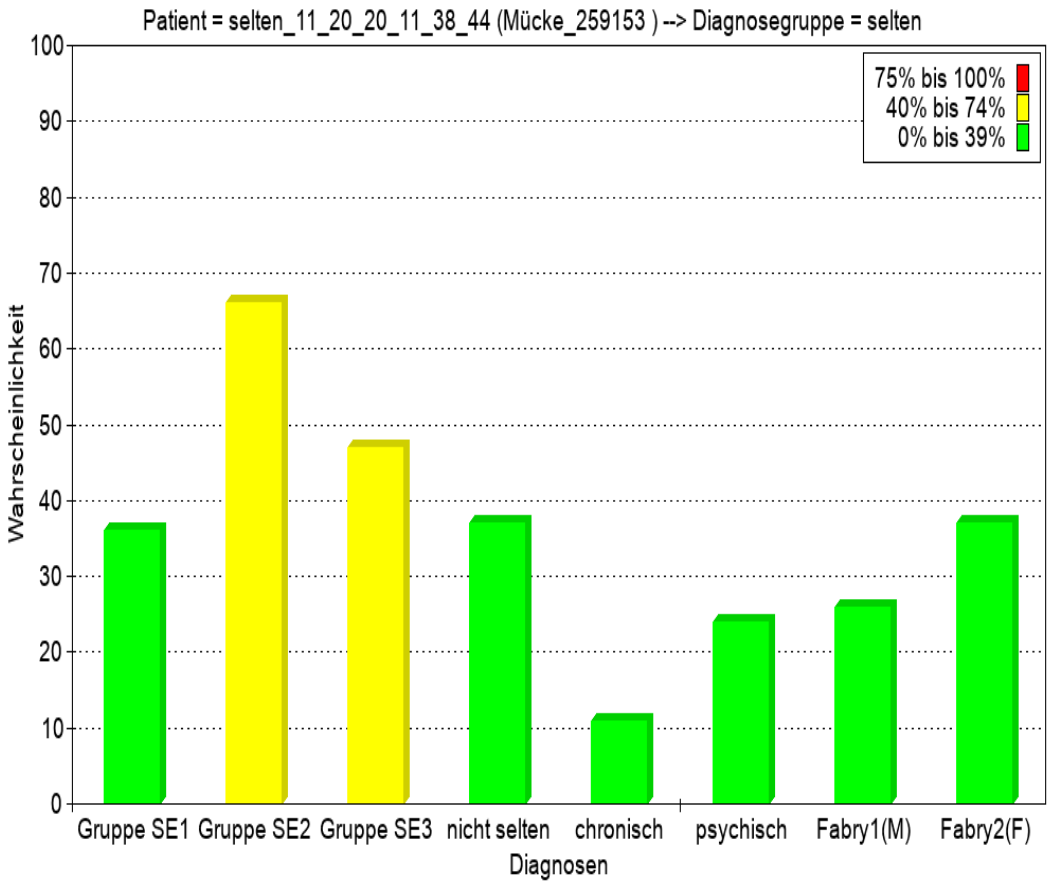
Angaben des Patienten:
Morbus Pompe, Morbus Fabry
Hashimoto-Thyreoiditis, Asthma brochiale,
MS, Sjögren-Syndrom,
Migräne accompaigné, MTHFR-C667T-Mutation homozygot,
Lipödem, Autoimmunhepatitis



Patientenkennung: 259153

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
38	259153	nb	nb	CFS Laufende Diagnostik

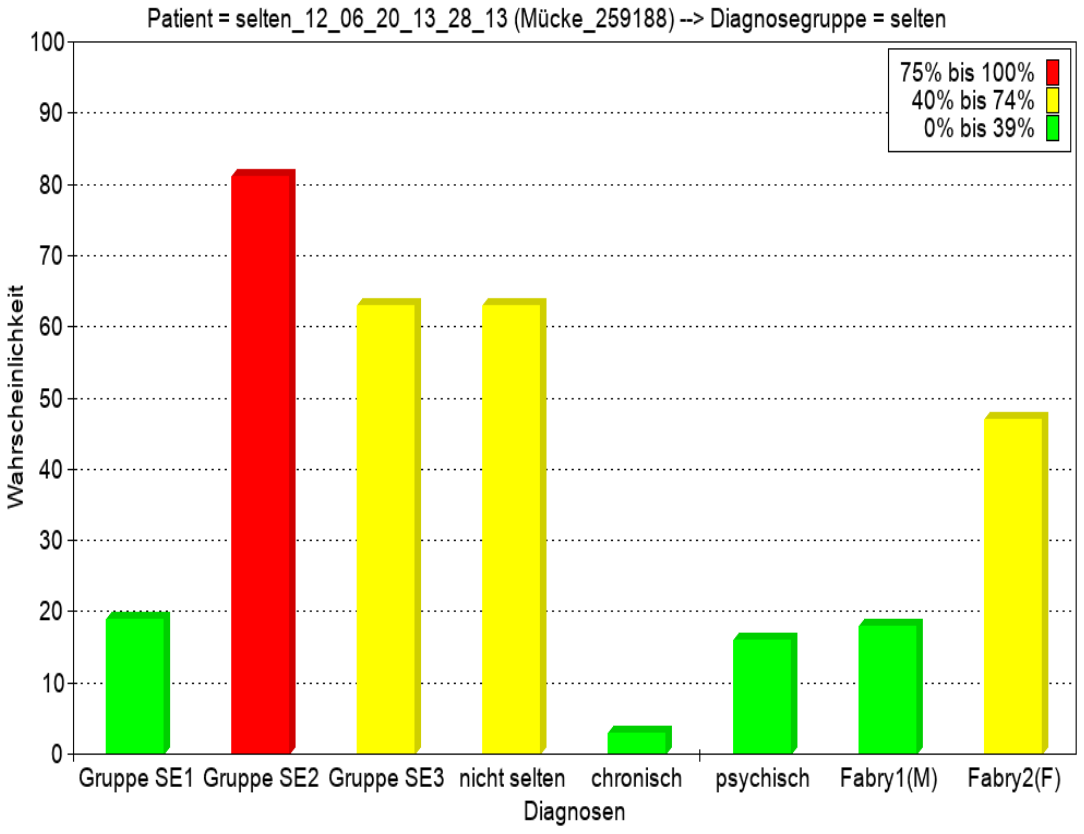
SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



Patientenkennung: 259188

Nr.	ID	TBT Pompe	TBT Gaucher	Diagnose
39	259188	nb	nb	V.a. EDS Laufende Diagnostik

SE1: pulmonale Hypertonie (PAH), Mukoviszidose (zystische Fibrose)
SE2: Sarkoidose, Syringomyelie, systemischer Lupus erythematodes, Akromegalie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Morbus Still, Nagel-Patella-Syndrom
SE3: Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, Clusterkopfschmerz, Morbus Menier, Morbus Fabry
SE4: Fabry 1 (männliche Patienten), Fabry 2 (weibliche Patienten)



9.4 Der Fragebogen für Eltern

Kurze Wege zur Diagnose von Seltenen Erkrankungen

Sehr verehrte Eltern,

der Weg bis zur Diagnose einer seltenen Erkrankung ist manchmal wie der Gang durch ein Labyrinth. Wir wollen und können diesen Weg mit unserer neuartigen und einmaligen Technologie verkürzen.

Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Fragen. Als Antwortmöglichkeiten können Sie für jede Frage zwischen „nein“, „eher nicht“, „eher schon“, „ja“ und „weiß nicht“ wählen. Bitte machen Sie entsprechend Ihrer Antwort jeweils nur ein Kreuz. Dabei können Sie gar nichts falsch machen, denn es gibt keine für jede Person zutreffenden Antworten.

Wir benötigen Ihre Hilfe und Ihr Erfahrungswissen. Wir möchten Sie daher bitten, den nachfolgende Fragebogen auszufüllen. Die Beantwortung der Fragen wird nur einige Minuten dauern. Alle Angaben werden komplett anonymisiert.

Für Fragen, Rückmeldungen und Anregungen stehen wir Ihnen sehr gerne zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

PD Prof Dr. med. Lorenz Grigull

Diagnostische Unterstützung
beim Verdacht auf eine Seltene Erkrankung

KI medi
Künstliche Intelligenz in der Medizin

Den Fragebogen finden Sie auch online unter:
https://www.kimedi.de
Passwort: selten

oder im App Store für jedes iPad unter
Q53 PLUS KI Diagnostik

KONTAKT:
PD Prof. Dr. med. Lorenz Grigull
E-Mail: **lorenz.grigull@ukbonn.de**

I. ALLGEMEIN:	
Praxiskennung:	Patientenkennung:
Falls Ihnen die Praxiskennung nicht bekannt ist, geben Sie bitte den Namen des Arztes Ihres Vertrauens an.	Falls Ihnen die Patientenkennung nicht bekannt ist, tragen Sie bitte einen Phantasienamen ein.
Geschlecht: weiblich ☐	männlich ☐
Alter in Jahren:	Dauer Ihrer Diagnosesuche in Jahren:

II. URSACHENSUCHE

	Antwortmöglichkeiten:	nein	eher nicht	eher schon	ja	weiß nicht
1.	Ahnen oder ahnten Sie – ggf. schon länger – dass „etwas" mit Ihrem Kind **nicht** stimmt?	☐	☐	☐	☐	☐
2.	Trifft es zu, dass die Beschwerden oder irritierenden Erscheinungen Ihres Kindes bei Ärzten erst einmal ohne Reaktion blieb?	☐	☐	☐	☐	☐
3.	Hat man bei Ihrem Kind auffällige Untersuchungsergebnisse *(z.B. Blutwerte, EKG, Hautveränderungen, usw.)* festgestellt, deren Ursache jedoch zunächst **nicht** weiter untersucht wurde?	☐	☐	☐	☐	☐
4.	Fällt es Ihnen schwer, die Beschwerden und Auffälligkeiten Ihres Kindes zu beschreiben?	☐	☐	☐	☐	☐
5.	Haben Sie es jemals für möglich gehalten, dass die Ursache für die Beschwerden und irritierenden Erscheinungen Ihres Kindes in den Lebensgewohnheiten (z.B. Ernährung, Wohnverhältnisse, Reisen, etc.) liegen könnte?	☐	☐	☐	☐	☐
6.	Wurden bei Ihrem Kind viele Untersuchungen durchgeführt, die ohne Ergebnis blieben?	☐	☐	☐	☐	☐
7.	Gehen oder gingen Sie mit Ihrem Kind immer wieder mit denselben Beschwerden oder irritierenden Erscheinungen zu Ärzten?	☐	☐	☐	☐	☐
8.	Haben Sie wegen unterschiedlicher Beschwerden oder irritierender Erscheinungen bei Ihrem Kind Fachärzte aufgesucht?	☐	☐	☐	☐	☐
9.	Erinnern Sie sich – im Zusammenhang mit den Beschwerden Ihres Kindes – an eine Situation, die Sie als besonders bedrohlich erlebt haben?	☐	☐	☐	☐	☐
10.	Setzt Ihr Kind im Alltag spezielle Techniken *(Tricks und Kniffe)* ein, um die Einschränkungen auszugleichen?	☐	☐	☐	☐	☐
11.	Vermeidet Ihr Kind bewusst Aktivitäten (Tätigkeiten), bei denen die Beschwerden oder irritierenden Erscheinungen sichtbar werden?	☐	☐	☐	☐	☐
12.	Haben Sie sich aus eigener Initiative heraus über mögliche Ursachen der Beschwerden oder irritierenden Erscheinungen Ihres Kindes informiert?	☐	☐	☐	☐	☐
13.	Haben die Beschwerden oder irritierenden Erscheinungen Ihres Kindes im Laufe der Zeit immer wieder andere Namen (Diagnosen) erhalten?	☐	☐	☐	☐	☐
14.	Haben Sie im Verlauf Ihrer Diagnosesuche von sich aus nach Ärzten (Spezialisten, Experten, etc.) gesucht und sich Überweisungen ausstellen lassen?	☐	☐	☐	☐	☐
15.	Haben Sie Ihrem Arzt zusätzliche Untersuchungen vorgeschlagen oder ihn auf weitere Untersuchungsmöglichkeiten hingewiesen?	☐	☐	☐	☐	☐
16.	Wurden bzw. werden die von Ihnen geschilderten Beschwerden Ihres Kindes von Ihren Ärzten ernst genommen?	☐	☐	☐	☐	☐
17.	Trifft es zu, dass Sie Ihr Vertrauen in Ärzte verloren haben?	☐	☐	☐	☐	☐
18.	Hatten Sie schon einmal den Punkt erreicht, an dem Sie Ihre Diagnosesuche aufgegeben haben?	☐	☐	☐	☐	☐
19.	Wurde bei Ihrem Kind festgestellt, dass die Beschwerden auch eine psychische oder psychosomatische Ursache (z.B. auf Grund von Stress, traumatischen Erlebnissen, einer psychischen oder psychosomatischen Erkrankung) haben könnten?	☐	☐	☐	☐	☐
20.	Gab es ein bestimmtes Erlebnis, dass Ihnen die Verschlechterung der Beschwerden Ihres Kindes besonders vor Augen führte?	☐	☐	☐	☐	☐

III. KRANKHEITSZEICHEN						
	Antwortmöglichkeiten:	nein	eher nicht	eher schon	ja	weiß nicht
21.	Hat bzw. hatte Ihr Kind häufig erhöhte Temperatur (Fieber)?	☐	☐	☐	☐	☐
22.	Leidet Ihr Kind an mehreren Beschwerden oder irritierenden Erscheinungen zugleich (z.B. Husten, Gewichtsverlust, Hautausschlag, Leistungsknick oder Sehverschlechterung, etc.)?	☐	☐	☐	☐	☐
23.	Leidet Ihr Kind unter ständiger Müdigkeit?	☐	☐	☐	☐	☐
24.	Haben Sie bei Ihrem Kind eine irritierende Besonderheit (z.B. Verfärbungen der Haut, Größerwerden von Körperteilen, Zittern, Zuckungen, etc.) festgestellt?	☐	☐	☐	☐	☐
25.	Leidet oder litt Ihr Kind immer wieder unter starken Schmerzen?	☐	☐	☐	☐	☐
26.	Hat die körperliche Leistungsfähigkeit (z.B. im Sport, beim Treppensteigen, usw.) Ihres Kindes spürbar abgenommen?	☐	☐	☐	☐	☐
27.	Haben Sie Atembeschwerden bei Ihrem Kind festgestellt (z.B. Kurz-Kurzatmigkeit bei Belastung, starker Husten, Schnarchen, Atemaussetzer, usw.)?	☐	☐	☐	☐	☐
28.	Trifft es zu, dass Ihr Kind einen unsicheren Gang hat (z.B. weil es schwankt, stolpert, stürzt, usw.)?	☐	☐	☐	☐	☐
29.	Waren Sie aufgrund der Beschwerden Ihres Kindes schon einmal voller Verzweiflung?	☐	☐	☐	☐	☐
30.	Trifft es zu, dass Sie von Menschen aus Ihrem Umfeld *(Familie, Bekannte, Freunde, Kollegen, usw.)* auf körperliche Auffälligkeiten Ihres Kndes angesprochen wurden?	☐	☐	☐	☐	☐

IV. BESCHWERDEN UNTER KONTROLLE BRINGEN und BESONDERS SEIN						
	Antwortmöglichkeiten:	nein	eher nicht	eher schon	ja	weiß nicht
31.	Haben Sie mit der Zeit gelernt, die Beschwerden Ihres Kindes besser einzuschätzen?	☐	☐	☐	☐	☐
32.	Haben Sie versucht, die Beschwerden Ihres Kindes selbst zu therapieren (z.B. durch Schmerzmittel, Salben, Wickel, Sport, besondere Ernährung, etc.)?	☐	☐	☐	☐	☐
33.	Haben Sie bei Ärzten schon einmal selbst eine bestimmte Behandlung (Therapie) für Ihr Kind vorgeschlagen?	☐	☐	☐	☐	☐
34.	Trifft es zu, dass Ihr Kind spezielle Bewegungsmuster ausführen kann, die Andere Kinder NICHT können - oder anders herum?	☐	☐	☐	☐	☐
35.	Werden Ihnen die Beschwerden oder irritierenden Erscheinungen Ihres Kindes erst im Vergleich mit anderen Kindern deutlich?	☐	☐	☐	☐	☐
36.	Galt Ihr Kind im jugendlichen Alter als unsportlich (war z.B. vom Schulsport befreit oder nahm hieran ungern teil)?	☐	☐	☐	☐	☐
37.	Steht oder stand Ihr Kind aufgrund der Beschwerden oder irritierenden Erscheinungen häufig unfreiwillig im Mittelpunkt?	☐	☐	☐	☐	☐
38.	Trifft es zu, dass Sie sich für sichtbare Veränderungen Ihres Kindes schämen bzw. schämten?	☐	☐	☐	☐	☐
39.	Sind die Beschwerden Ihres Kindes für Andere verborgen bzw. äußerlich unsichtbar?	☐	☐	☐	☐	☐
40.	Haben Sie den Eindruck, dass andere Menschen auf Ihr Kind besondere Rücksicht nehmen?	☐	☐	☐	☐	☐
41.	Versucht Ihr Kind ein möglichst normales Leben zu führen und die Beschwerden und Auffälligkeiten so weit wie möglich zu ignorieren, zu dämpfen oder zu verbergen?	☐	☐	☐	☐	☐
42.	Ist oder war die Ungewissheit über die Ursache der Beschwerden Ihres Kindes für Sie das Schlimmste?	☐	☐	☐	☐	☐
43.	Trifft es zu, dass Sie sich im Laufe der schwierigen, frustrierenden und lang andauernden Diagnosesuche schon einmal gefragt haben, ob sich Ihr Kind die Beschwerden nicht nur einbildet oder einredet?	☐	☐	☐	☐	☐

V. SOZIALES UMFELD

	Antwortmöglichkeiten:	nein	eher nicht	eher schon	ja	weiß nicht
44.	Haben Sie den Eindruck, dass Ihr Umfeld (z.B. Familie, Freunde, Bekannte, Kollegen, etc.) die Beschwerden Ihres Kindes NICHT ernst nimmt (z.B. dass jemand sagt: „Ist doch nicht so schlimm“)?	☐	☐	☐	☐	☐
45.	Trifft es zu, dass Sie Ihrem Umfeld (z.B. Familie, Bekannte, Freunde, Kollegen) Informationen zu Ihren Beschwerden oder irritierenden Erscheinungen Ihres Kindes bewusst vorenthalten?	☐	☐	☐	☐	☐
46.	Trifft es zu, dass Ihr KInd lieber zu Hause bleibt (z.B. weniger mit Freunden unternimmt, etc.), seit die Beschwerden oder irritierende Erscheinungen deutlich sind?	☐	☐	☐	☐	☐
47.	Haben Sie eine bestimmte Vertrauensperson, auf die Sie sich – im Zusammenhang mit den Beschwerden oder irritierenden Erscheinungen Ihres Kindes – zu 100% verlassen können?	☐	☐	☐	☐	☐

VI. ALLTAG:

	Antwortmöglichkeiten:	nein	eher nicht	eher schon	ja	weiß nicht
48.	Verzichtet Ihr Kind notgedrungen auf bestimmte Aktivitäten, die ihm eigentlich Freude machen?	☐	☐	☐	☐	☐
49.	Haben Sie aufgrund der Beschwerden Ihres Kindes oder irritierender Erscheinungen Veränderungen in Alltag (*z.B. Tagesablauf geändert, alternative Wege gewählt*) vorgenommen?	☐	☐	☐	☐	☐
50.	Trifft es zu, dass Sie Unternehmungen mit Ihrem Kind (z.B. Ausgehen, Tagesausflüge, Urlaubsreisen, etc.) sehr vorrausschauend und genau planen bzw. planten?	☐	☐	☐	☐	☐
51.	Greift Ihr Kind auf Hilfsmittel zurück, um im Alltag besser zurecht zu kommen?	☐	☐	☐	☐	☐
52.	Ziehen Sie aufgrund der gesundheitlichen Situation Ihres Kindes eine berufliche Veränderung in Erwägung (bzw. haben Sie diese bereits umgesetzt)?	☐	☐	☐	☐	☐
53.	Trifft es zu, dass Ihr Kind – im Vergleich zu anderen Kindern – größere Anstrengungen unternehmen muss, um Ziele zu erreichen?	☐	☐	☐	☐	☐

VIELEN DANK FÜR IHRE WERTVOLLE UNTERSTÜTZUNG!

Seltene Erkrankungen – Kurze Wege zur Diagnose

KImedi
Künstliche Intelligenz in der Medizin

9.5 Der Fragebogen für Erwachsene

Forschungsprojekt

Kurze Wege zur Diagnose von Seltenen Erkrankungen

Sehr verehrte Dame, sehr geehrter Herr,

der Weg bis zur Diagnose einer seltenen Erkrankung ist manchmal wie der Gang durch ein Labyrinth. Wir wollen und können diesen Weg mit unserer neuartigen und einmaligen Technologie verkürzen.

Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Fragen. Als Antwortmöglichkeiten können Sie für jede Frage zwischen „nein", „eher nicht", „eher schon", „ja" und „weiß nicht" wählen. Bitte machen Sie entsprechend Ihrer Antwort jeweils nur ein Kreuz. Dabei können Sie gar nichts falsch machen, denn es gibt keine für jede Person zutreffenden Antworten.

Wir benötigen Ihre Hilfe und Ihr Erfahrungswissen. Wir möchten Sie daher bitten, den nachfolgende Fragebogen auszufüllen. Die Beantwortung der Fragen wird nur einige Minuten dauern. Alle Angaben werden komplett anonymisiert.

Für Fragen, Rückmeldungen und Anregungen stehen wir Ihnen sehr gerne zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

PD Prof Dr. med. Lorenz Grigull

Diagnostische Unterstützung
beim Verdacht auf eine Seltene Erkrankung

KI medi
Künstliche Intelligenz
in der Medizin

Den Fragebogen finden Sie auch online unter:
https://www.kimedi.de
Passwort: selten

oder im App Store für jedes iPad unter
Q53 PLUS KI Diagnostik

KONTAKT:
PD Prof. Dr. med. Lorenz Grigull
E-Mail: **lorenz.grigull@ukbonn.de**

I. ALLGEMEIN:	
Praxiskennung:	Patientenkennung:
Falls Ihnen die Praxiskennung nicht bekannt ist, geben Sie bitte den Namen des Arztes Ihres Vertrauens an.	Falls Ihnen die Patientenkennung nicht bekannt ist, tragen Sie bitte einen Phantasienamen ein.
Geschlecht: weiblich ☐	männlich ☐
Alter in Jahren:	Dauer Ihrer Diagnosesuche in Jahren:

II. URSACHENSUCHE

	Antwortmöglichkeiten:	nein	eher nicht	eher schon	ja	weiß nicht
1.	Ahnen oder ahnten Sie – ggf. schon länger – dass „etwas" mit Ihnen **nicht** stimmt?	☐	☐	☐	☐	☐
2.	Trifft es zu, dass Ihre Beschwerden oder irritierenden Erscheinungen bei Ärzten erst einmal ohne Reaktion blieb?	☐	☐	☐	☐	☐
3.	Hat man bei Ihnen auffällige Untersuchungsergebnisse *(z.B. Blutwerte, EKG, Hautveränderungen, usw.)* festgestellt, deren Ursache jedoch zunächst **nicht** weiter untersucht wurde?	☐	☐	☐	☐	☐
4.	Fällt es Ihnen schwer, Ihre Beschwerden und Auffälligkeiten zu beschreiben?	☐	☐	☐	☐	☐
5.	Haben Sie es jemals für möglich gehalten, dass die Ursache für Ihre Beschwerden und Ihre irritierenden Erscheinungen in Ihren Lebensgewohnheiten (z.B. Ernährung, Wohnverhältnisse, Reisen, etc.) liegen könnte?	☐	☐	☐	☐	☐
6.	Wurden bei Ihnen viele Untersuchungen durchgeführt, die ohne Ergebnis blieben?	☐	☐	☐	☐	☐
7.	Gehen oder gingen Sie immer wieder mit denselben Beschwerden oder irritierenden Erscheinungen zu Ärzten?	☐	☐	☐	☐	☐
8.	Haben Sie wegen unterschiedlicher Beschwerden oder irritierender Erscheinungen verschiedene Fachärzte aufgesucht?	☐	☐	☐	☐	☐
9.	Erinnern Sie sich – im Zusammenhang mit Ihren Beschwerden oder irritierender Erscheinungen – an eine Situation, die Sie als besonders bedrohlich erlebt haben?	☐	☐	☐	☐	☐
10.	Setzen Sie im Alltag spezielle Techniken (Tricks und Kniffe) ein, um Ihre Einschränkungen auszugleichen?	☐	☐	☐	☐	☐
11.	Vermeiden Sie bewusst Aktivitäten (Tätigkeiten), bei denen Ihre Beschwerden oder irritierenden Erscheinungen sichtbar werden?	☐	☐	☐	☐	☐
12.	Haben Sie sich aus eigener Initiative heraus über mögliche Ursachen Ihrer Beschwerden oder Ihren irritierenden Erscheinungen informiert?	☐	☐	☐	☐	☐
13.	Haben Ihre Beschwerde oder irritierenden Erscheinungen im Laufe der Zeit immer wieder andere Namen (Diagnosen) erhalten?	☐	☐	☐	☐	☐
14.	Haben Sie im Verlauf Ihrer Diagnosesuche von sich aus nach Ärzten (Spezialisten, Experten, etc.) gesucht und sich Überweisungen ausstellen lassen?	☐	☐	☐	☐	☐
15.	Haben Sie Ihrem Arzt zusätzliche Untersuchungen vorgeschlagen oder ihn auf weitere Untersuchungsmöglichkeiten hingewiesen?	☐	☐	☐	☐	☐
16.	Wurden bzw. werden die von Ihnen geschilderten Beschwerden von Ihren Ärzten ernst genommen?	☐	☐	☐	☐	☐
17.	Trifft es zu, dass Sie Ihr Vertrauen in Ärzte verloren haben?	☐	☐	☐	☐	☐
18.	Hatten Sie schon einmal den Punkt erreicht, an dem Sie Ihre Diagnosesuche aufgegeben haben?	☐	☐	☐	☐	☐
19.	Wurde bei Ihnen festgestellt, dass Ihre Beschwerden auch eine psychische oder psychosomatische Ursache (z.B. auf Grund von Stress, traumatischen Erlebnissen, einer psychischen oder psychosomatischen Erkrankung) haben könnten?	☐	☐	☐	☐	☐
20.	Gab es ein bestimmtes Erlebnis, dass Ihnen die Zunahme *(Verschlechterung)* Ihrer Beschwerden besonders vor Augen führte?	☐	☐	☐	☐	☐

III. KRANKHEITSZEICHEN						
	Antwortmöglichkeiten:	nein	eher nicht	eher schon	ja	weiß nicht
21.	Haben bzw. hatten Sie häufig erhöhte Temperatur oder Fieber?	☐	☐	☐	☐	☐
22.	Leiden Sie an mehreren Beschwerden oder irritierenden Erscheinungen zugleich (z.B. Husten, Gewichtsverlust, Hautausschlag, Leistungsknick oder Sehverschlechterung, etc.)?	☐	☐	☐	☐	☐
23.	Leiden Sie unter ständiger Müdigkeit?	☐	☐	☐	☐	☐
24.	Haben Sie eine irritierende Besonderheit (z.B. Verfärbungen der Haut, Größerwerden von Körperteilen, Zittern, Zuckungen, etc.) an sich festgestellt?	☐	☐	☐	☐	☐
25.	Leiden oder litten Sie immer wieder unter starken Schmerzen?	☐	☐	☐	☐	☐
26.	Hat Ihre körperliche Leistungsfähigkeit (z.B. im Sport, beim Treppensteigen, usw.) spürbar abgenommen?	☐	☐	☐	☐	☐
27.	Haben Sie Atembeschwerden an sich festgestellt (z.B. Kurzatmigkeit bei Belastung, starker Husten, Schnarchen, Atemaussetzer, usw.)?	☐	☐	☐	☐	☐
28.	Trifft es zu, dass Sie einen unsicheren Gang haben (z.B. weil Sie schwanken, stolpern, stürzen, usw.)?	☐	☐	☐	☐	☐
29.	Waren Sie aufgrund Ihrer Beschwerden schon einmal voller Verzweiflung?	☐	☐	☐	☐	☐
30.	Trifft es zu, dass Sie von Menschen aus Ihrem Umfeld (Familie, Bekannte, Freunde, Kollegen, usw.) auf körperliche Auffälligkeiten angesprochen wurden?	☐	☐	☐	☐	☐

IV. BESCHWERDEN UNTER KONTROLLE BRINGEN und BESONDERS SEIN						
	Antwortmöglichkeiten:	nein	eher nicht	eher schon	ja	weiß nicht
31.	Haben Sie mit der Zeit gelernt, Ihre Beschwerden besser einzuschätzen?	☐	☐	☐	☐	☐
32.	Haben Sie versucht, Ihre Beschwerden selbst zu therapieren (z.B. durch Schmerzmittel, Salben, Wickel, Sport, besondere Ernährung, etc.)?	☐	☐	☐	☐	☐
33.	Haben Sie bei Ärzten schon einmal selbst eine bestimmte Behandlung (Therapie) vorgeschlagen?	☐	☐	☐	☐	☐
34.	Trifft es zu, dass Sie spezielle Bewegungsmuster ausführen können, die Andere NICHT können - oder anders herum?	☐	☐	☐	☐	☐
35.	Werden Ihnen Ihre Beschwerden oder irritierenden Erscheinungen erst im Vergleich mit anderen Menschen deutlich?	☐	☐	☐	☐	☐
36.	Galten Sie als Kind oder im jugendlichen Alter als unsportlich (waren Sie z.B. vom Schulsport befreit oder nahmen hieran ungern teil)?	☐	☐	☐	☐	☐
37.	Stehen/ standen Sie aufgrund Ihrer Beschwerden oder irritierenden Erscheinungen häufig unfreiwillig im Mittelpunkt?	☐	☐	☐	☐	☐
38.	Trifft es zu, dass Sie sich für sichtbare Veränderungen schämen bzw. schämten?	☐	☐	☐	☐	☐
39.	Sind Ihre Beschwerden für Andere verborgen bzw. äußerlich unsichtbar?	☐	☐	☐	☐	☐
40.	Haben Sie den Eindruck, dass andere Menschen auf Sie besondere Rücksicht nehmen?	☐	☐	☐	☐	☐
41.	Versuchten oder versuchen Sie ein möglichst normales Leben zu führen und Ihre Beschwerden und Auffälligkeiten so weit wie möglich zu ignorieren, zu dämpfen oder zu verbergen?	☐	☐	☐	☐	☐
42.	Ist oder war die Ungewissheit über die Ursache Ihrer Beschwerden für Sie das Schlimmste?	☐	☐	☐	☐	☐
43.	Trifft es zu, dass Sie sich im Laufe der schwierigen, frustrierenden und lang andauernden Diagnosesuche schon einmal gefragt haben, ob Sie sich Ihre Beschwerden nicht nur einbilden oder einreden?	☐	☐	☐	☐	☐

V. SOZIALES UMFELD

	Antwortmöglichkeiten:	nein	eher nicht	eher schon	ja	weiß nicht
44.	Haben Sie den Eindruck, dass Ihr Umfeld (z.B. Familie, Freunde, Bekannte, Kollegen, etc.) Ihre Beschwerden NICHT ernst nimmt (z.B. dass jemand sagt: „Ist doch nicht so schlimm“)?	☐	☐	☐	☐	☐
45.	Trifft es zu, dass Sie Ihrem Umfeld *(z.B. Familie, Bekannte, Freunde, Kollegen)* Informationen zu Ihren Beschwerden oder irritierenden Erscheinungen bewusst vorenthalten?	☐	☐	☐	☐	☐
46.	Trifft es zu, dass Sie lieber zu Hause bleiben (z.B. weniger mit Freunden unternehmen, etc.), seit Ihre Beschwerden oder irritierende Erscheinungen deutlich sind?	☐	☐	☐	☐	☐
47.	Haben Sie eine bestimmte Vertrauensperson, auf die Sie sich – im Zusammenhang mit Ihren Beschwerden oder irritierenden Erscheinungen – zu 100% verlassen können?	☐	☐	☐	☐	☐

VI. ALLTAG:

	Antwortmöglichkeiten:	nein	eher nicht	eher schon	ja	weiß nicht
48.	Verzichten Sie notgedrungen auf bestimmte Aktivitäten, die Ihnen eigentlich Freude machen?	☐	☐	☐	☐	☐
49.	Haben Sie aufgrund Ihrer Beschwerden oder irritierender Erscheinungen Veränderungen in Ihrem Alltag (*z.B. Tagesablauf geändert, alternative Wege gewählt*) vorgenommen?	☐	☐	☐	☐	☐
50.	Trifft es zu, dass Sie Unternehmungen (z.B. Ausgehen, Tagesausflüge, Urlaubsreisen, etc.) sehr vorrausschauend und genau planen bzw. planten?	☐	☐	☐	☐	☐
51.	Greifen Sie auf Hilfsmittel zurück, um im Alltag besser zurecht zu kommen?	☐	☐	☐	☐	☐
52.	Ziehen Sie aufgrund Ihrer gesundheitlichen Situation eine berufliche Veränderung in Erwägung (bzw. haben Sie diese bereits umgesetzt)?	☐	☐	☐	☐	☐
53.	Trifft es zu, dass Sie – im Vergleich mit anderen Menschen – größere Anstrengungen unternehmen müssen um Ihre Ziele zu erreichen?	☐	☐	☐	☐	☐

VIELEN DANK FÜR IHRE WERTVOLLE UNTERSTÜTZUNG!

Seltene Erkrankungen – Kurze Wege zur Diagnose

KImedi
Künstliche Intelligenz in der Medizin

9.6 Literatur

1. Rother A-K, Schwerk N, Brinkmann F, Klawonn F, Lechner W, Grigull L.: Diagnostic Support for Selected Paediatric Pulmonary Diseases Using Answer-Pattern Recognition in Questionnaires Based on Combined Data Mining Applications—A Monocentric Observational Pilot Study. PLoS One. 2015; 10(8): e0135180. pmid:26267801

2. Grigull L, Lechner W, Petri S, Kollewe K, Dengler R, Mehmecke S: Diagnostic support for selected neuromuscular diseases using answer-pattern recognition and data mining techniques: a proof of concept multicenter prospective trial. BMC Med Inform Decis Mak. 2016; 16: 31. pmid:26957320

3. Blöss S, Klemann C, Rother AK, Mehmecke S, Schumacher U, Mücke U, Grigull L.: Diagnostic support for rare diseases and shared prediagnostic phenomena: Results of a German-wide expert Delphi survey. PLosOne, 2017; PLoS One. 2017;12(2):e0172532. pmid:28234950

4. Abschlussbericht für die Robert Bosch Stiftung zum Projekt: Seltene chronische Erkrankungen – Kurze Wege zur Diagnose –, https://docplayer.org/41295600-Abschlussbericht-fuer-die-robert-bosch-stiftung.html, Nr. 32.5.13.71.0003.0, Berichtszeitraum: 01. Juni 2014 bis 14. Juni 2016

5. Xiaowei Kortum, Lorenz Grigull, Werner Lechner and Frank Klawonn: A Dynamic Adaptive Questionnaire for Improved Disease Diagnostics, In: Advances in Intelligent Data Analysis XVI. pp. 162–172. Springer International Publishing (2017)

6. Kortum, X., Grigull, L., Muecke, U., Lechner, W., Klawonn, F.: Diagnosis support for orphan diseases. In: International Conference on Intelligent Data Engineering and Automated Learning. pp. 379–385. Springer International Publishing (2016)

7. F. Klawonn, W. Lechner, L.G.: Case-centred multidimensional scaling for classifi- cation visualisation in medical diagnosis. In: Health Information Science. Lecture Notes in Computer Science, vol. 7798, pp. 137–148. Springer B

8. Xiaowei Kortum, Lorenz Grigull, Urs Muecke, Werner Lechner and Frank Klawonn: Improving the Decision Support in Diagnostic Systems using Classifier Probability Calibration, IDEAL (1) 2018: 419-428; 2017

9. Xiaowei Zhang, Frank Klawonn, Lorenz Grigull, and Werner Lechner: A Case Study **Using** a **Classifier** Fusion Method. IDEAL 2016: 379-385

10. Xiaowei Zhang, Frank Klawonn, Lorenz Grigull, and Werner Lechner: VoQs: A Web Application for Visualization of Questionnaire Surveys, Advances in Intelligent Data Analysis XIV, 14th International Symposium, IDA 2015 Saint Etienne, France, October 22–24, 2015 Proceedings, page 334

11. Rehm, F., Klawonn, F., Kruse, R.: Mdspolar: A new approach for dimension reduction to visualize high dimensional data. In Famili, A., Kook, J., Peñ a, J., Siebes, A., eds.: Advances in Intelligent Data Analysis VI, Berlin, Springer (2005) 316–327

12. Ann-Katrin Rother, Nicolaus Schwerk, Folke Brinkmann, Frank Klawonn: Diagnostic Support for Selected Paediatric Pulmonary Diseases Using Answer-Pattern Recognition in Questionnaires Based on Combined Data Mining Applications-A Monocentric Observational Pilot Study (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26267801/)

13. Urs Mücke, Christian Klemann, Ulrich Baumann, Almut Meyer-Bahlburg, Xiaowei Kortum, Frank Klawonn, Werner Lechner, LorenzGrigull: Patient's Experience in Pediatric Primary Immunodeficiency Disorders: Computerized Classification of Questionnaires (https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00384/full)

14. Lorenz Grigull ,Sandra Mehmecke,Ann-Katrin Rother,Susanne Blöß,Christian Klemann,Ulrike Schumacher,Urs Mücke,Xiaowei Kortum,Werner Lechner,Frank Klawonn Common pre-diagnostic features in individuals with different rare diseases represent a key for diagnostic support with computerized pattern recognition?, https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0222637

15. Turner MR, Talbot K.Mimics and chameleons in motor neurone disease. Pract Neurol. 2013;13:153-64.

16. Mechan D,, Connor M, Metcalfe R, Petty R. Delayed diagnosis of oculopharyngeal muscular dystrophy in Scotland. Br J Ophthalmol. 2012;96:281-3.

17. Spuler S, Stroux A, Kuschel F, Kuhlmey A, Kendel F. Delay in diagnosis of muscle disorders depends on the subspecialty of the initially consulted physician. BMC Health Serv Res. 2011;11:91. doi: 10.1186/1472-6963-11-91.

18. EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis:, Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, Hardiman O, Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, Walter MC, Baethmann M, Schlotter-Weigel B, Lochmüller H, Schoser B. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. Neuromuscul Disord. 2007;17(9-10):698-706

19. Kraemer M, Buerger M, Berlit P: Diagnostic problems and delay of diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2010, 112:103-105

20. Cellura E, Spataro R, Taiello AC, La Bella V: Factors affecting the diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. Clin Neurology and Neurosurgery 2012, 114:550-554

21. Grigull L, Lechner WM Supporting diagnostic decisions using hybrid and complementary data mining applications: a pilot study in the pediatric emergency department. Pediatr Res. 2012;71:725-31

22. Colaizzi, P.F. (1978). Psychological research as the phenomenologist views it. In Existential phenomenological alternative for psychology. Valle, R. & King, M. (eds.), pp. 48–71. New York: Oxford University Press.

23. Orrell RW. GPs have key role in managing motor neurone disease. Practitioner. 2011;255:19-22.

24. Williams TL. Motor neurone disease: diagnostic pitfalls. Clin Med. 2013;13:97-100.

25. Pavletic AJ, Hnatiuk O. Puzzling dyspnea caused by respiratory muscle weakness. J Am Board Fam Med. 2012;25:396-7.

26. Comi GP, Prelle A, Bresolin N, Moggio M, Bardoni A, Gallanti A, Vita G, Toscano A, Ferro MT, Bordoni A, et al. Clinical variability in Becker muscular dystrophy. Genetic, biochemical and immunohistochemical correlates. Brain. 1994;117:1-14.

27. Hagemans ML, Winkel LP, Van Doorn PA, Hop WJ, Loonen MC, Reuser AJ, Van der Ploeg AT. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. Brain. 2005;128:671-7.

28. van der Beek NA, de Vries JM, Hagemans ML, Hop WC, Kroos MA, Wokke JH, de Visser M, van Engelen BG, Kuks JB, van der Kooi AJ, Notermans NC, Faber KG, Verschuuren JJ, Reuser AJ, van der Ploeg AT, van Doorn PA. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. Orphanet J Rare Dis. 2012; 12;7:88. doi: 10.1186/1750-1172-7-88

29. Barnett GO, Cimino JJ, Hupp JA, Hoffer EP. DXplain. An evolving diagnostic decision-support system. JAMA. 1987; 258:67-74.

30. Feldman MJ, Edward P. Hoffer, G, et al. Impact of a Computer-Based Diagnostic Decision Support Tool on the Differential Diagnoses of Medicine Residents. J Grad Med Educ. 2012; 4 (2):227-231

31. Graber ML, Franklin N, Gordon R. Diagnostic error in internal medicine. Arch Intern Med. 2005;165:1493-9.

32. Bond WF, Schwartz LM, Weaver KR, Levick D, Giuliano M, Graber ML. Differential diagnosis generators: an evaluation of currently available computer programs. J Gen Intern Med. 2012;27:213-9.

33. Berner ES, Webster GD, Shugerman AA, Jackson JR, Algina J, Baker AL, Ball EV, Cobbs CG, Dennis VW, Frenkel EP, et al Performance of four computer-based diagnostic systems. N Engl J Med. 1994;330:1792-6.

34. Berner ES. The problem with software reviews of decision support systems. MD Comput. 1993;10:8-12.

35. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To Err Is Human: Building a Safer Health System. Washington, DC: National Academy Press; 2000.

36. Wachter RM. The end of the beginning: patient safety five years after 'to err is human'. Health Affairs. 2004;Suppl Web Exclusives:W4-534-W4-545.

37. Leape LL. Error in medicine. JAMA. 1994;272:1851-185

38. Gallagher TH, Waterman AD, Ebers AG, et al. Patients' and physicians' attitudes regarding the disclosure of medical errors. JAMA. 2003;289:1001-1007.

39. Berner ES, Graber ML Overconfidence as a cause of diagnostic error in medicine. Am J Med. 2008 ;121:S2-23.

40. Trickett RW, Mudge E, Price P, Pallister I. A qualitative approach to recovery after open tibial fracture: the road to a novel, patient-derived recovery scale. Injury. 2012; 43:1071.

41. Lucchiari C, Pravettoni G. The role of patient involvement in the diagnostic process in internal medicine: a cognitive approach. Eur J Intern Med. 2013;24(5):411-5.

42. McDonald KM, Bryce CL, Graber ML. The patient is in: patient involvement strategies for diagnostic error mitigation. BMJ Qual Saf. 2013;22 Suppl 2:ii33-ii39.

43. Nendaz M, Perrier A. Diagnostic errors and flaws in clinical reasoning: mechanisms and prevention in practice. Swiss Med Wkly. 2012; 142:w13706