

HEPAR i HEPAR II – komputerowe systemy wspomagające diagnozowanie chorób wątroby*

Agnieszka Oniśko,¹ Leon Bobrowski,^{1,2} Marek J. Druzdzel,³ Hanna Wasyluk^{2,4}

¹ *Instytut Informatyki, Politechnika Białostocka, Wiejska 45A, Białystok, 15-351*

² *Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN, Trojdena Warszawa*

³ *Decision Systems Laboratory, School of Information Sciences, Intelligent Systems Program,
and Center for Biomedical Informatics, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15260,
U.S.A.*

⁴ *Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Marymoncka 99, Warszawa, 01-813*

Streszczenie

Artykuł ten prezentuje dwa systemy komputerowe wspierające diagnozowanie chorób wątroby i porównuje metodologie zastosowane w obu systemach. Porównanie to zostało przeprowadzone ze względu na dwa aspekty. Pierwszy z nich stanowi porównanie jakościowe obu systemów. Drugi aspekt dotyczy porównania ilościowego, które zostało przeprowadzone na podstawie 10 losowo wybranych pacjentów z klinicznej bazy danych, na której oba systemy zostały oparte.

1. Wprowadzenie

Wykorzystanie komputerów do wspierania diagnostyki medycznej zostało po raz pierwszy zaproponowane w roku 1959 przez Ledely i Lusted [1]. Od tego czasu, rozwój technologii przyczynił się do raptownego wzrostu ich zastosowań w medycynie. Związane to jest m.in. z większą łatwością gromadzenia i przetwarzania danych medycznych oraz dostępnością literatury poprzez Internet. Systemy wspomagające podejmowanie decyzji stały się istotnym narzędziem wspierającym lekarzy w trudnych zadaniach diagnostycznych. Na przykład, diagnozowanie chorób wątroby w oparciu o dane kliniczne jest zadaniem trudnym i wymagającym sporego doświadczenia. Zaobserwowano, że początkujący lekarze są w stanie poprawnie zdiagnozować pacjentów z żółtaczką na podstawie danych klinicznych w zaledwie 45% przypadków [2]. Dlatego też wspieranie diagnozowania chorób wątroby było przedmiotem wielu badań, np. [3,4,5,6].

Systemy wspomagania diagnostyki medycznej dzielone są często na dwie kategorie, zależnie od stopnia i sposobu wykorzystania medycznych baz danych i baz wiedzy. Systemy z bazami danych opierają się głównie na zestawieniu aktualnie diagnozowanego pacjenta z klinicznie zweryfikowanymi opisami pacjentów w bazie danych (*case based reasoning*). Przy zestawieniach tych wykorzystuje się m.in. metody statystyczne oraz techniki wielowymiarowej analizy danych. Systemy z bazami wiedzy opierają się głównie na wiedzy lekarzy ekspertów reprezentowanej w postaci reguł lub sieci przyczynowo-skutkowych.

Mimo rozpowszechnienia różnych podejść w systemach wspomagania decyzji, w dalszym ciągu mało jest prac porównujących te podejścia. Nasze wcześniejsze prace nad systemami HEPAR i HEPAR II stanowią okazję do porównania metod statystycznych do metod opartych na bazach wiedzy. HEPAR jest systemem z hepatologiczną bazą danych i jest przeznaczony m.in. do wspierania diagnozowania chorób wątroby. Wspieranie diagnostyki w tym systemie opiera się na wizualizacjach danych na mapach diagnostycznych oraz na technikach minimalnoodległościowych. System HEPAR II jest kontynuacją projektu HEPAR,

* Adresy elektroniczne kolejnych autorów: aoonisko@ii.pb.bialystok.pl, Leon.Bobrowski@ibib.waw.pl, marek@sis.pitt.edu, hwasyluk@cmkp.edu.pl

opartą na innej metodologii wspierania procesu diagnozowania, mianowicie na sieciach bayesowskich.

2. Statystyczne metody w diagnozowaniu medycznym i system HEPAR

Celem statystycznego systemu diagnostycznego jest zastosowanie odpowiednich modeli matematycznych do wyznaczenia wartości, które reprezentują prawdopodobieństwa wystąpienia różnych jednostek chorobowych. Obliczenia te odbywają się na podstawie rekordów opisujących byłych pacjentów i zapamiętanych w bazie danych. Do najbardziej popularnych procedur statystycznych należy zaliczyć liniową dyskryminację Fishera oraz modele regresji.

System HEPAR powstał w Instytucie Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN we współpracy z lekarzami z Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie [7]. System został zaprojektowany w celu gromadzenia i przetwarzania danych klinicznych pacjentów z chorobami wątroby. Głównym zadaniem HEPAR'u było zredukowanie ilości wykonywanych biopsji wątroby, która stanowi inwazyjne i dość kosztowne badanie pacjenta. System HEPAR jest zintegrowany z bazą danych, która powstała w 1990 i jest używana w Klinice Gastroenterologii Instytutu Żywności i Żywnienia w Warszawie. Każdy przypadek hepatologiczny w bazie HEPAR jest opisany przez ok. 160 różnych zmiennych medycznych, takich jak symptomy, wyniki badań przedmiotowych i podmiotowych, wyniki testów laboratoryjnych oraz histopatologicznie zweryfikowaną diagnozę.

Techniki obliczeniowe wspomagające diagnostykę w systemie HEPAR obejmują głównie metody wielowymiarowej analizy danych i opierają się na estymowaniu prawdopodobieństw warunkowych wystąpienia poszczególnych jednostek chorobowych przy wykorzystaniu wizualizacji danych na mapach diagnostycznych oraz reguł minimalnoodległościowych K-NN [8].

3. Sieci bayesowskie i system HEPAR II

Sieci bayesowskie [9], nazywane również probabilistycznymi modelami graficznymi, sieciami przekonań, oraz sieciami przyczynowo-skutkowymi stały się na przełomie ostatniej dekady popularnym narzędziem do reprezentacji wiedzy w warunkach niepewności [10]. Sieć bayesowska jest acyklicznym grafem skierowanym, składającym się z części jakościowej, która stanowi zbiór zmiennych – węzłów grafu wraz z probabilistycznymi zależnościami pomiędzy nimi, oraz części ilościowej sieci, reprezentującej rozkład prawdopodobieństwa łącznego dla tych zmiennych. Z punktu widzenia inżynierii wiedzy, sieć bayesowska może odzwierciedlać strukturę przyczynowo-skutkową, która pozwala na pełniejsze zrozumienie modelowanego problemu zarówno ekspertom jak i użytkownikom systemu.

Wykorzystując techniki analizy decyzji zbudowaliśmy model sieci bayesowskiej, który ma za zadanie wspomagać decyzje lekarza w diagnozowaniu chorób wątroby [11,12]. Struktura modelu stanowi reprezentację wiedzy medycznej, czerpanej zarówno z literatury jak i z wiedzy eksperta. Parametry numeryczne sieci, czyli rozkłady prawdopodobieństw, zostały wyznaczone na podstawie bazy danych systemu HEPAR. Wnioskowanie w sieci bayesowskiej sprowadza się do wyznaczenia rozkładu prawdopodobieństwa a posteriori pod warunkiem zaobserwowanych wartości zmiennych modelu. Rozkład tego prawdopodobieństwa może być bezpośrednio wykorzystany we wspomaganie decyzji diagnostycznych.

4. Porównanie jakościowe

System HEPAR składa się z kilku modułów, które obejmują gromadzenie danych klinicznych, ich analizę statystyczną, jak również wspieranie diagnostyki i dydaktykę. W poniższej pracy skupiliśmy się głównie na module diagnostycznym tego systemu. Podstawowym narzędziem wspierania diagnostyki w systemie HEPAR są mapy diagnostyczne. Mapy te powstają w wyniku liniowego odwzorowania wielowymiarowych zbiorów danych na płaszczyznę i ich wizualizacji. Punkty na mapie diagnostycznej reprezentują poszczególnych pacjentów. Wizualizacja przypadków chorobowych na mapie pozwala lekarzom na obserwację skupień czy też relacji zachodzących pomiędzy nimi. Mapy diagnostyczne wykorzystywane są tu również do określania podobieństw pomiędzy pacjentami z bazy danych czy też do definiowania sposobu obliczania odległości w technikach minimalnoodległościowych. System HEPAR wspiera diagnozowanie 16 różnych jednostek chorobowych na podstawie 88 zmiennych medycznych (66 badań podmiotowych i przedmiotowych oraz 22 testów laboratoryjnych). System pozwala na wybór zmiennych, które mają być uwzględnione w diagnostyce. Również w przypadku jednostek chorobowych, istnieje możliwość wykluczania oraz wyróżniania odpowiednich chorób wątroby, które mają być brane pod uwagę w obliczeniach.

W przypadku systemu HEPAR II, struktura modelu została zbudowana w oparciu o literaturę medyczną oraz wywiady z ekspertami w dziedzinie hepatologii. Najnowsza wersja modelu HEPAR II składa się z ponad 70 węzłów, które reprezentują 11 różnych chorób wątroby, 43 zmiennych stanowiących wyniki badań przedmiotowych i podmiotowych oraz 19 testów laboratoryjnych. Szacujemy, że budowanie struktury zajęło w przybliżeniu 60 godzin spędzonych na wywiadach z ekspertami. Parametry numeryczne sieci bayesowskiej zostały wyznaczone na podstawie zbioru danych HEPAR. Reprezentacja wiedzy w sieci bayesowskiej związana jest z modelowaniem zależności probabilistycznych zachodzących między zmiennymi. Modelowanie to niejednokrotnie dotyczy modelowania przyczyn i skutków: przyczyna₁, przyczyna₂, ..., przyczyna₃ → skutek. Na przykład:

PBC, Steatosis → Podwyższony poziom cholesterolu

Modelowanie wiedzy w sieci bayesowskiej jest zadaniem pracochłonnym i zazwyczaj wiąże się z wielokrotną weryfikacją modelu.

Systemy wspierające diagnostykę medyczną często zakładają, że pacjent choruje tylko na jedną chorobę, tzn. że jednostki chorobowe uwzględnione w modelu wzajemnie się wykluczają. Założenie to jest niejednokrotnie zbyt ograniczające, ponieważ zdarza się, że pacjent choruje w tym samym czasie na kilka schorzeń. Większość systemów opartych o metody statystyczne, w tym również system HEPAR, zakłada, że każdy pacjent związany jest tylko z jedną jednostką chorobową. Sieci bayesowskie pozwalają uniknąć takiego założenia, tzn. dopuszczają występowanie kilku schorzeń jednocześnie. W modelu sieci bayesowskiej HEPAR II kolejne jednostki chorobowe są reprezentowane przez różne węzły. Należy zwrócić uwagę z kolei na inne ograniczenie stosowane niejednokrotnie w systemach opartych na sieciach bayesowskich. Aby wyznaczyć rozkład prawdopodobieństwa dla kolejnych chorób, które mogą jednocześnie wystąpić powinniśmy obliczyć $P(\mathbf{D}|\mathbf{O}_i)$, gdzie \mathbf{D} jest zbiorem modelowanych jednostek chorobowych, z kolei \mathbf{O}_i oznacza zbiór obserwacji i -tego pacjenta. Jednakże zazwyczaj wyznaczane są oddzielnie rozkłady dla każdej jednostki chorobowej, tzn. zamiast wyznaczenia $P(\mathbf{D}|\mathbf{O}_i)$, obliczane są $P(d_j|\mathbf{O}_i)$ dla $j=1, \dots, k$, gdzie k oznacza liczbę jednostek chorobowych.

5. Porównanie ilościowe

Porównanie ilościowe obu systemów przeprowadziliśmy na podstawie 10 losowo wybranych pacjentów z bazy danych HEPAR. Należy podkreślić, że pacjenci byli diagnozowani na podstawie tego samego zestawu zmiennych, należących do części wspólnej obu systemów. Poza tym w systemie HEPAR wykluczaliśmy te jednostki chorobowe, które nie zostały uwzględnione w systemie HEPAR II. Wartości brakujące są nieodłącznym elementem medycznych zbiorów danych, również baza danych HEPAR zawiera dużą liczbę wartości brakujących. W module diagnostycznym systemu HEPAR wartości brakujące dla zmiennych reprezentujących wyniki badań podmiotowych i przedmiotowych zostały potraktowane jako wartości nieobecne. Z kolei w przypadku wartości brakujących dla wyników testów laboratoryjnych zostały zastosowane dwa rozwiązania: 1) wartość brakująca została zastąpiona średnią w klasie lub 2) wartość brakująca została zastąpiona średnią w bazie. Zauważyliśmy, że pierwsza metoda niesie za sobą obciążenie optymistyczne, z kolei drugie podejście obciążenie pesymistyczne. Jakość diagnostyczna systemu jest wyższa dla pierwszego rozwiązania [13].

Podobne założenia zostały przyjęte w trakcie estymacji parametrów numerycznych sieci bayesowskiej systemu HEPAR II, z tym, że wartości brakujące dla wyników testów laboratoryjnych zostały zastąpione średnią w bazie. Należy zauważyć, że w przypadku wnioskowania w sieci bayesowskiej wartości brakujące nie stanowią problemu, tzn. aby zdiagnozować nowego pacjenta nie musimy znać wszystkich wartości zmiennych opisujących jego stan.

Tabela 1: Wyniki diagnozowania systemów HEPAR i HEPAR II dla 10 losowo wybranych pacjentów

	p1	p2	p3	p4	p5	p6	p7	p8	p9	p10	
HEPAR	P	N	P	P	N	P	P	P	N	P	70%
HEPAR II	P	N	P	P	P	N	P	P	N	P	70%

Tabela 1 zawiera wyniki diagnozowania systemów HEPAR i HEPAR II dla 10 losowo wybranych przypadków chorobowych. Literą „P” oznaczyliśmy poprawną diagnozę, z kolei „N” oznacza niepoprawnie sklasyfikowany przypadek chorobowy. Większość pacjentów została tak samo zdiagnozowana przez oba systemy, za wyjątkiem pacjentów p5 i p6. Jakość diagnostyczna dla obu systemów wyniosła 70%.

6. Wnioski

HEPAR jest systemem statystycznym opartym na przetwarzaniu danych medycznych. Z kolei HEPAR II jest przykładem systemu opartego na wiedzy. HEPAR jest bardziej obszerny w stosunku do HEPAR II i zawiera większą liczbę zmiennych medycznych oraz jednostek chorobowych. HEPAR II został zbudowany na podzbiórce cech uwzględnionych w systemie HEPAR. Sieć bayesowska systemu HEPAR II jest połączeniem wiedzy eksperta z danymi.

Jakość diagnostyczna dla 10 losowo wybranych pacjentów okazała się być taka sama dla obu systemów. Powyższa praca stanowi wstępne porównanie metodologii, jakie zostały zastosowane w obu systemach diagnostycznych. Nasze plany na przyszłość obejmują przede wszystkim rozszerzenie części ilościowej porównania i zestawienie jakości klasyfikacji obu systemów dla większej grupy pacjentów.

Podziękowania

Praca ta została wykonana w ramach projektu badawczego W/II/1/00 Politechniki Białostockiej, grantu KBN 8T11E02917, grantu 501-2-1-02-18/00 Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, grantu 16/ST/01 IBIB, oraz grantu Air Force Office for Scientific Research F49620-00-1-0112. Nasza współpraca została wsparta grantem NATO Collaborative Linkage Grant PST.CLG.976167.

Model HEPAR II został utworzony i przetestowany przy użyciu biblioteki klas C++: **SMILE**[®] i narzędzia **GeNIe**, służącego do tworzenia i wnioskowania w graficznych modelach probabilistycznych. Narzędzia powstały w Laboratorium Systemów Decyzyjnych (Decision Systems Laboratory) Uniwersytetu Pittsburgh'skiego i są dostępne na stronie <http://www2.sis.pitt.edu/~genie>.

Bibliografia

- [1] Ledley, R.S. i Lusted, L.B. Reasoning foundations of medical diagnosis. *Science*, 130(3366):9-21, 1959.
- [2] Theodossi A., Spiegelhalter D., Portmann B. *et al.* The value of clinical, biochemical, ultrasound and liver biopsy data in assessing patients with liver disease. *Liver*, 3:315-326, 1983.
- [3] Lucas, P.J.F., Segaar, R.W. i Janssens, A.R. HEPAR: an expert system for diagnosis of disorders of the liver and biliary tract. *Liver* 9:266-275, 1989.
- [4] Adlassnig, K.P. i Horak, W. Development and retrospective evaluation of HEPAXPERT—I : A routinely-used expert system for interpretive analysis of hepatitis A and B serologic findings, *Artificial Intelligence in Medicine*, 7:1-24, 1995.
- [5] Zhao, Y.K., Tsutsui, T., Endo, A., Minato, K. i Takahashi, T. Design and development of an expert system to assist diagnosis and treatment of chronic hepatitis using traditional Chinese medicine, *Medical Informatics*, 19:37-45, 1994.
- [6] Shiomi, S., Kuroki, T., Jomura, H., Ueda, T., Ikeoka, N., Kobayashi, K., Ikeda, H. i Ochi, H. Diagnosis of chronic liver disease from liver scintiscans by fuzzy reasoning, *Journal of Nuclear Medicine*, 36:593-598, 1995.
- [7] Bobrowski L. HEPAR: Computer system for diagnosis support and data analysis. *Prace IBIB 31*, Institute of Biocybernetics and Biomedical Engineering, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland, 1992.
- [8] Fukunaga K. Introduction to Statistical Pattern Recognition. Academic Press, NY, 1972.
- [9] Pearl J. Probabilistic Reasoning in Intelligent Systems: Networks of Plausible Inference. Morgan Kaufmann Publishers, Inc., San Mateo, CA, 1988.
- [10] Henrion M., Breese J.S. i Horwitz E.J. Decision analysis and expert systems. *AI Magazine*, 12(4):64-91, 1991.
- [11] Oniśko A., Druzdzel M.J. i Wasyluk H. A Bayesian network model for diagnosis of liver disorders. In *Proceedings of the Eleventh Conference of Biocybernetics and Biomedical Engineering*, Warsaw, Poland, December 2-4, pages 842-846, 1999.
- [12] Oniśko A., Druzdzel M.J. i Wasyluk H. Extension of the HEPAR II model to multiple-disorder diagnosis. In *Advances in Soft Computing*, Physica-Verlag, Heidelberg, New York, pages 303-313, 2000.
- [13] Bobrowski L. i Wasyluk H. Diagnosis supporting rules of the HEPAR system. In *Proceedings of the 10-th World Congress on Medical Informatics (MEDINFO-01)*, Ed. by V. L. Patel, R. Rogers, R. Haux, IMIA, IOS Press Amsterdam, pages 1309-1313, 2001.