



PD Dr. rer. nat. Dipl.-Phys.
Cord Spreckelsen
Institut für Medizinische
Informatik, RWTH
Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen
CSpreckelsen@mi.rwth-
aachen.de

Decision Support Systems – noch Vision oder bereits Routine?

- Standards, wie die HL7-Arden Syntax, und Routineeinsatz professionalisieren medizinische Entscheidungsunterstützungssysteme
- Methodische Durchbrüche im Textverstehen verbessern die Nutzung medizinischer Texte zur Entscheidungsunterstützung
- Methoden des maschinellen Lernens aus großen Datenmengen lösen immer erfolgreicher diagnostische und therapeutische Aufgaben
- Evaluationsstudien mit der Beweiskraft von Metaanalysen oder randomisierten klinischen Studien belegen einen Nutzen für Patienten

Im Februar 2017 erschien in der renommierten Fachzeitschrift *Nature* ein Artikel mit dem Titel »Lesion learnt« [1]. Der Artikel stellt ein Computerprogramm vor, dem Bilder von Hautläsionen vorgelegt werden und das dann 2.032 verschiedene dermatologische Diagnosen stellen kann – und zwar mit der Zuverlässigkeit dermatologischer Experten. Am Ende des Artikels stellen die Autoren in Aussicht, dass ihr System mittelfristig als App auf Smartphones zur Verfügung stehen kann. Berichte wie dieser machen klar, dass die in den letzten fünf bis zehn Jahren erzielten, teils spektakulären Erfolge maschineller Lernverfahren auch vor der medizinischen Entscheidungsunterstützung nicht haltmachen werden und das Potenzial zu disruptiven Entwicklungen bergen.

Medizinische Entscheidungsunterstützungssysteme (Decision Support Systems – DSS) sind seit den Versuchen in den 1970er Jahren, Expertensysteme für die Medizin zu implementieren, Gegenstand medizinischer Informatikforschung. Ausgehend von früheren Formulierungen definieren Moja et al. ein klinisches DSS als »Informationssystem, das darauf zielt, klinische Entscheidungsfindung zu unterstützen, indem Patienten spezifische Informationen aus der Patientenakte mit evidenzbasiertem Wissen kombiniert werden, um eine fall-spezifische Empfehlung zu geben«. ([2], übersetzt durch den Autor). Definitionen wie diese sind Orientierungshilfen, sollten aber nicht zu strikt angewendet werden. Beispielsweise existieren klinische Entscheidungssysteme – sogar im Routineeinsatz –, die Risiken für komplette Stationen beurteilen und sich also nicht auf den individuellen Fall beziehen (vgl. Moni-ICU [3]).

Die Entwicklung der letzten Jahre ist durch vier Schwerpunkte geprägt: 1) Eine wachsende Professionalisierung im Bereich entscheidungsunterstützender Systeme; sie zeigt sich in vermehrtem Routineeinsatz und der Verfügbarkeit internationaler Standards

speziell für diesen Bereich, 2) Fortschritte im Bereich des Textverstehens; sie sind wegen der nach wie vor großen Verbreitung von Text zur klinischen Kommunikation und Dokumentation wichtig, 3) den Trend zu einer von maschinellen Lernverfahren geprägten Entscheidungsunterstützung und 4) die Verfügbarkeit von Evaluationsergebnissen, die den Effekt des Einsatzes von DSS auf die Qualität der Versorgung messen (Outcome-orientierte Evaluation).

Professionalisierung

Der wichtigste internationale Standardisierungsansatz für medizinische DSS ist die Arden-Syntax, die zur Familie der Health Level Seven International (HL7) Standards gehört. Die Arden-Syntax organisiert klinisches Wissen in möglichst voneinander unabhängigen Modulen (Medical Logic Moduls). Die Programmsyntax für diese Module wurde so gestaltet, dass typische Operationen (z.B. Auswertung innerhalb eines Zeitintervalls) kompakt und gut lesbar ausgedrückt werden können. In diesem Sinne ist die Arden-Syntax eine sogenannte domänen-spezifische Sprache – hier für klinische Entscheidungsregeln. Inzwischen unterstützt sie die Verarbeitung unscharfer Sachverhalte durch Fuzzy-Logic. Allein seit 2014 verzeichnet die Literaturdatenbank PubMed über 30 neu erschienene wissenschaftliche Publikationen zur Arden-Syntax. Hierzu gehören Arbeiten, die eine verbesserte Integration mit elektronischen Krankenakten thematisieren [4, 5], oder Erweiterungen der Syntax betreffen [6, 7]. Zur Verarbeitung der Arden-Syntax ist kommerzielle und freie Software verfügbar. Eine Test-Suite [8] erlaubt es zu prüfen, ob eine technische Implementierung standardkonform ist.

Einen möglichen Standardisierungsansatz mit ganz anderer Zielrichtung stellt »Request for Clinical Guidance (RCG)« dar. Es wurde im Rahmen der Integrating the Healthcare Enterprise (IHE) Initiative vorgeschlagen und beschreibt im Sinne eines Lösungsmusters, wie entscheidungsunterstützende Services in IT-Systeme des Gesundheitswesens integriert werden können [9]. RCG beschreibt die Abwicklung von Aufgaben (Transactions) zwischen zwei speziellen Akteuren eines klinischen Informationssystems: dem Behandlungsmanager (Care Manager) und dem IT-Service zur Entscheidungsunterstützung (Decision Support Service). Beide Akteure sind keine Personen. Sie fassen modular Verantwortlichkeiten zusammen. Reale Personen oder auch andere Teilsysteme interagieren mit diesen Akteuren. RCG beschreibt – abstrakt – in welcher Form und unter Nutzung welcher standardisierter Kommunikationsformate im Behandlungsverlauf entscheidungsunterstützende

Informationen angefordert und in die elektronisch vorgehaltenen Patienteninformationen integriert werden. Ausgelöst dadurch, dass eine beteiligte Person Entscheidungsunterstützung anfordert, sendet der Care Manager in standardisierter Form Behandlungsinformationen an den Decision Support Service und erhält darauf eine Anforderungsbestätigung. Diese enthält bereits die entscheidungsunterstützenden Informationen. Der gesamte Prozess nutzt HL7-standardisierte Interaktionen und Auslöseereignisse.

Neben der Arden-Syntax entstand eine Vielzahl von Ansätzen zur Computerisierung klinischer Leitlinien. Diese Ansätze unterscheiden sich durch die verfügbaren Modellbausteine und ihre Software-Unterstützung. Ganz ähnlich ist die Situation der Workflow-Modellierung im Unternehmensbereich. Es war das Verdienst einer Arbeitsgruppe um van der Aalst, Workflow-Modellierungssprachen auf der Basis wiederkehrender Muster (Patterns) vergleichbar gemacht zu haben. Ein Artikel der Autorengruppe kommt zu dem Schluss, dass die weitaus meisten zur Repräsentation von Leitlinien verwendeten Patterns durch weitverbreitete und gut unterstützte Modellierungssprachen aus dem Unternehmensbereich abgedeckt werden [10]. Das rechtfertigt einen Einsatz von Standards wie der Business Process Modelling and Notation (BPMN) auch im klinischen Kontext.

Inzwischen haben sich DSS im klinischen Routineeinsatz bewährt. Die Einsatzbereiche sind vielfältig. Bei kommerziell verfügbaren Systemen fällt auf, dass mehrheitlich Systeme zur Medikationsunterstützung angeboten werden. Sie werden oft durch Anforderungssysteme (Computerized Provider Order Entry Systems – CPOE) in Routinetätigkeiten eingebunden. Die Begleitforschung zeigt allerdings, dass solche Systeme mit Problemen durch Alarmmüdigkeit der Nutzer zu kämpfen haben [11]. Auch sind (soziotechnische) Nebenwirkungen möglich. So führte die Einführung eines Systems zur Vermeidung von Medikationsfehlern zur einer gestiegenen Mortalität, die u.a. durch Störung eingespielter Routinen und Veränderung der Teamkommunikation erklärt wurden [12].

Erfolgreiche Beispiele für die Routinenutzung der Arden-Syntax sind: Moni-ICU, das in mehreren Wiener Krankenhäusern zur Stationsüberwachung gegen Krankenhausinfektionen im Einsatz ist [3], oder CHICA ein System für das Prä-Screening in der Pädiatrie, das in 10-jährigem Routinebetrieb bei über 44.000 Patienten eingesetzt wurde [13].

Die wachsende Bedeutung von DSS in der Routine zeigt sich auch darin, dass ein massives Anreizprogramm der US-Regierung (Medicare & Medicaid Incentive Program, HITECH Act) zur Verbesserung der elektronischen Nutzung von Patientendaten (»Meaningful Use«), zeitlich gestaffelte Förderkriterien einführte, zu denen seit 2016 auch die Verfügbarkeit von Entscheidungsunterstützungsregeln im klinischen Informationssystem zählt.

Textverstehen und semantische Annotation

Texte spielen nach wie vor in der Medizin eine wichtige Rolle. Sie sind Mittel der Dokumentation, Kommunikation und Wissensvermittlung. Das automatisierte Textverstehen – d.h. das Entnehmen von Informationen in einer für Computerprogramme verarbeitbaren Form aus natürlich sprachlichen Texten – ist für DSS aus zwei Gründen wichtig: Zum einen können zusätzliche Patienteninformationen als Eingaben für die Entscheidungsunterstützung gewonnen werden. Zum anderen besteht die Hoffnung, auf diesem Wege ein DSS leichter mit Entscheidungswissen füllen zu können. Automatisiertes Textverstehen ist eine enorme technische Herausforderung. Auf dem Weg dahin gab es drei wichtige Durchbrüche: 1) Statistische Parser, die anhand von Sprachbeispielen trainiert werden und natürliche Sprache nicht länger mittels fest vorgegebener formaler Grammatik verarbeiten [14], 2) Word Embeddings, die Wörter so in Zahlenvektoren übersetzen, dass dabei der Wortsinn zumindest teilweise mitgeführt wird (z.B. Word2Vec [15]). Schließlich ist es 3) durch schnellere Hardware und sehr große Mengen von Trainingstexten inzwischen möglich, rekurrente, neuronale Netze für die Verarbeitung natürlich sprachlicher Texte zu trainieren [16, 17]. Entsprechende Ansätze, die aus Texten computerlesbare Aussagen (semantische Triplets) gewinnen oder zumindest die Rolle der Wörter in Texten klären (z.B. zwischen dem Namen eines Medikaments und der Dosierungsangabe unterscheiden können), sind zurzeit vor allem für englische Texte verfügbar. Gerade die letztgenannten beiden Verfahren lassen sich aber gut auf neue Sprachen übertragen. Beispiele für Systeme zur Textannotation im biomedizinischen Bereich sind das inzwischen vielfältig eingesetzte Apache cTAKES [18] und das neuere RysannMD [19]. RysannMD zielt auf einen praxistauglichen Kompromiss zwischen Geschwindigkeit und Genauigkeit. Mit zu solchen Ansätzen zählt auch IBM Watson. Das System entnimmt Texten automatisch Sachverhalte und speichert sie als Wissensbasis. Nach seinem sensationellen Erfolg in der US-amerikanischen Quizz-Show Jeopardy (2011) wurde es für medizinische Einsatzfelder (besonders in der Onkologie) angepasst. Neben einer erfolgreichen Anwendung in der Pathologie [20] fehlen bisher allerdings publizierte wissenschaftliche Belege dafür, dass das System wie versprochen z.B. erfolgreich zur Therapieempfehlung eingesetzt werden kann.

Wie oben angesprochen, spielen computerlesbare Einzelaussagen (semantische Triplets) eine wichtige Rolle, damit sich Ergebnisse des automatisierten Textverstehens weiterverarbeiten und zur Entscheidungsunterstützung nutzen lassen. Ein Triplet markiert dazu die Bestandteile solcher Aussagen syntaktisch. So lässt sich beim Einlesen anhand der Markierungen leicht

erkennen, wo z.B. der Name der Relation beginnt, die das Aussagesubjekt mit dem Aussageobjekt verknüpft. Für eine unmissverständliche und komplexere Interpretation der Aussagen ist das jedoch nicht ausreichend. Hierzu müssen die in der Aussage auftretenden Namen/Terme mit Begriffsdefinitionen verknüpft werden, die ebenfalls algorithmisch verarbeitet werden können. Dies leisten Ansätze zur Verwaltung und Verarbeitung von Terminologien, insbesondere Ontologien. Die Aufgabe, Schlussfolgerungen aus Begriffsdefinitionen zu ziehen (z.B. zu berechnen, ob ein definierter Begriff einen anderen als Spezialisierung enthält), lösen in Ontologien sogenannte Beschreibungslogiken (Description Logics). Deren vor allem in den letzten zwei Jahrzehnten massiv gestiegene Bedeutung im biomedizinischen Bereich lässt sich daraus ersehen, dass SNO-MED-CT als eine der umfassendsten und flexibelsten biomedizinischen Terminologien auf dieser Grundlage arbeitet und dass die kommende Revision der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, die ICD-11, ebenfalls beschreibungslogische Definitionen nutzt [21].

Datengetriebene Ansätze

Die (aufwändige) Modellierung von medizinischem Wissen und seine Übertragung in eine durch Computerprogramme verarbeitbare Form (z.B. in die Arden-Syntax) galten lange als kritischer Flaschenhals der Entwicklung von DSS. Der Einsatz maschineller Lernverfahren (ML) verspricht hier Abhilfe. ML nutzt Daten, um darin entweder regelhafte Muster zu entdecken (unüberwachtes Lernen) oder aus Lösungsbeispielen die eigene, z.B. diagnostische Problemlösung zu erlernen (überwachtes Lernen). ML hat gerade in letzter Zeit große Fortschritte gemacht. Dennoch bleibt die logikbasierte Wissensmodellierung wichtig für die Behandlung von Ausnahmen, von ethischen oder gesetzlichen Normen und von Bereichen, in denen Entscheidungen auf Ergebnisse eines Konsensprozesses zurückgreifen (z.B. die Leitlinie einer Fachgesellschaft).

Maschinelle Lernverfahren benötigen Trainingsdaten. Im Falle einzelner klinischer Datensammlungen bewähren sich klassische Entscheidungsbaumverfahren, Support Vector Machines, Random Forests und Regressionsmodelle. Auf logistischer Regression basiert z.B. ein Ansatz zur Einschätzung des Berufsunfähigkeitsrisikos in des U.S. Army [22] oder ein Warnsystem bei hypoplastischem Linksherzsyndrom, das eine Zustandsverschlechterung erkennen kann, noch bevor Ärztinnen und Ärzte Anzeichen für eine Krise sehen [23].

Beeindruckende Erfolge verzeichnen bestimmte Typen künstlicher Neuronaler Netze. Deren erfolgreicher Einsatz hängt aber von der Verfügbarkeit sehr großer Trainingsdatensätze und von hoher Rechenleistung ab. Die zuletzt besonders erfolgreichen Netztypen zeichnen

sich durch Tiefe, d.h. viele Schichten künstlicher Neuronen aus (Deep Learning) und dadurch, dass es sich um Faltungsnetze (Convolutional Neural Networks – CNN) handelt. Faltungsnetze haben den Vorzug, keine separate Vorverarbeitung zur Gewinnung charakteristischer Eigenschaften zu benötigen.

Das eingangs genannte Beispiel [1] zur dermatologischen Diagnostik nutzt ein CNN, das auf knapp 130.000 Bildern trainiert wurde. Mit Hilfe von CNN ist es nun auch möglich, mikroskopische Schnittbilder automatisch befunden zu lassen, ohne vorher Bildbereiche markieren zu müssen (»whole slide detection«) [24]. Beide Beispiele beurteilen Bilddaten. CNN sind aber auch in völlig anderen Bereichen erfolgreich. So berichten Wallach et al. [25] von einem System zur Vorhersage von Wirkeigenschaften auf Basis der Molekülstrukturen, welches die Suche nach geeigneten Kandidaten für die Medikamentenentwicklung drastisch verkürzt.

Evaluation

Die Bewertung des Erfolges von DSS erfolgt auf mehreren Ebenen. Die Verifikation des korrekten Funktionierens des Systems ist nur ein erster Schritt. Erst seit wenigen Jahren liegen Untersuchungen zum Einsatz von DSS vor, die mit der methodischen Strenge klinischer Studien als randomisierte, kontrollierte Vergleichsstudien durchgeführt wurden. Manche dieser Studien untersuchen Aspekte der Prozessqualität (z.B. die Frage, ob sich Behandlungen unter Einfluss von DSS eher an Leitlinien orientieren) oder messen die Ergebnisqualität (z.B. die Zahl von Medikationsfehlern). Inzwischen liegen aber auch Ergebnisse zur Wirkung des DSS-Einsatzes auf das Patientenwohl insgesamt, d.h. auf klinische Outcomes wie die Mortalität oder Morbidität vor.

Moja et al. fassten 2014 mehrere randomisierte kontrollierte Studien zur klinischen Wirkung von DSS in einer Metaanalyse zusammen [2]. Sie konnten keinen Effekt für die Mortalität belegen, dafür aber einen kleinen präventiven Effekt (allgemeine Morbiditätsreduktion). Einen solchen Effekt erstmalig überhaupt mit der Beweiskraft einer Metaanalyse für DSS nachweisen zu können, ist ein Durchbruch. Es ist konsequent – wenn auch etwas überraschend – zu lesen, dass eine weitere Arbeit den DSS-Einsatz und den Einsatz zweier Substanzen völlig gleichberechtigt als unterstützende Interventionen miteinander vergleicht und einen möglichen positiven Effekt nahelegt [26]. Durch solche Arbeiten ist belegbar, dass DSS die Patientenversorgung tatsächlich verbessern können.

Herausforderungen

Mangelnde Akzeptanz zählt zu den oft genannten Gründen dafür, dass die Einführung von DSS auf

Schwierigkeiten stieß oder scheiterte. Diese Begründung erscheint inzwischen undifferenziert, teils sogar unzutreffend. Detaillierte Studien zu Erfolgs- und Misserfolgskriterien lieferten unerwartete Ergebnisse [27]: Direkte, auch visuelle Integration in Routinesysteme z.B. eine elektronische Patientenakte oder die angesprochenen CPOE-Systeme erwies sich paradoxerweise als schädlich (verglichen mit separat zu nutzenden Apps). Die Autoren diskutieren eine Überforderung durch zu viele Informationen und Warnungen als Begründung. Ein Erfolgsfaktor ist dagegen die Einbeziehung sowohl von Ärzten als auch von Patienten durch das DSS im Rahmen einer partizipatorischen Entscheidungsfindung (shared decision making). Dieser Befund spricht dafür, dass Akzeptanz für DSS in der Medizin durchaus erreichbar ist.

Die größte Herausforderung für die weitere Entwicklung medizinischer DSS ist weder die Technik noch die Akzeptanz bei Ärzten und Patienten. Haupthindernis ist die Zertifizierungspraxis infolge des Medizin-

produktegesetzes. Letzteres stellt fest, dass »speziell zur Anwendung für diagnostische oder therapeutische Zwecke bestimmte[n]« Software schon für sich genommen ein Medizinprodukt ist [§ 3 Nr. 1 MPG]. Angesichts der zunehmenden Bedeutung und der kritischen Auswirkungen von DSS erscheint es in der Tat sinnvoll, sie als Medizinprodukt zu behandeln, um höchste Qualitätsansprüche durchzusetzen. Dieses Anliegen verkehrt sich jedoch in sein Gegenteil, wenn es nicht gelingt, schnelle Prozesse für die Freigabe von Software-Updates (insbes. Sicherheitsupdates) im Rahmen einer bestehenden Zertifizierung zu definieren. Ohne diese werden sich DSS (und auch weitere Medizingeräte mit integrierter Software) zukünftig nicht sicher betreiben lassen und eine Gefahr für Patienten darstellen, wie es schon jetzt im Falle mancher Herzschrittmacher und Insulinpumpen der Fall ist [28, 29]. Angesichts des enormen Potenzials entscheidungsunterstützender Techniken in der Medizin ist die Überwindung dieser Schwierigkeiten wichtig. ■

Quellen

- [1] Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, u. a. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 02 2017;542(7639):115–8.
- [2] Moja L, Kwag KH, Lytras T, Bertizzolo L, Brandt L, Pecoraro V, u. a. Effectiveness of computerized decision support systems linked to electronic health records: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health*. Dez 2014;104(12):e12–22.
- [3] Blacky A, Mandl H, Adlassnig K-P, Koller W. Fully Automated Surveillance of Healthcare-Associated Infections with MONI-ICU: A Breakthrough in Clinical Infection Surveillance. *Appl Clin Inform*. 2011;2(3):365–72.
- [4] Staudigel M, Prokosch H-U, Kraus S. An Abstraction Layer to Facilitate Technical Interoperability Between Medical Records and Knowledge Modules. *Stud Health Technol Inform*. 2017;243:185–9.
- [5] Kraus S, Enders M, Prokosch H-U, Castellanos I, Lenz R, Sedlmayr M. Accessing complex patient data from Arden Syntax Medical Logic Modules. *Artif Intell Med*. 12. Sept 2015. [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.artmed.2015.09.003.
- [6] Jung CY, Choi J-Y, Jeong SJ, Cho K, Koo YD, Bae JH, u. a. Transformation of Arden Syntax's medical logic modules into ArdenML for a business rules management system. *Artif Intell Med*. 16. Mai 2016. [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.artmed.2016.03.005.
- [7] Adlassnig K-P, Fehre K, Rappelsberger A. Fuzzy-Arden-Syntax-based, Vendor-agnostic, Scalable Clinical Decision Support and Monitoring Platform. *Stud Health Technol Inform*. 2015;216:1111.
- [8] Wolf K-H, Klimek M. A Conformance Test Suite for Arden Syntax Compilers and Interpreters. *Stud Health Technol Inform*. 2016;228:379–83.
- [9] IHE International. IHE Technical Framework Supplement – Patient Care Coordination (PCC) – Request for Clinical Guidance (RCG), Trial Implementation Supplement. Internetadresse (aufgerufen am 20. Oktober 2017): https://www.ihe.net/Technical_Frameworks/#pcc
- [10] Mulyar N, van der Aalst WMP, Peleg M. A pattern-based analysis of clinical computer-interpretable guideline modeling languages. *J Am Med Inform Assoc*. Dez 2007;14(6):781–7.
- [11] Bryant AD, Fletcher GS, Payne TH. Drug interaction alert override rates in the Meaningful Use era: no evidence of progress. *Appl Clin Inform*. 2014;5(3):802–13.
- [12] Han YY, Carcillo JA, Venkataraman ST, Clark RSB, Watson RS, Nguyen TC, u. a. Unexpected increased mortality after implementation of a commercially sold computerized physician order entry system. *Pediatrics*. Dez 2005;116(6):1506–12.
- [13] Anand V, Carroll AE, Biondich PG, Dugan TM, Downs SM. Pediatric decision support using adapted Arden Syntax. *Artif Intell Med*. 1. Okt 2015. [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.artmed.2015.09.006.
- [14] Zhang Y, Jiang M, Wang J, Xu H. Semantic Role Labeling of Clinical Text: Comparing Syntactic Parsers and Features. *AMIA Annu Symp Proc*. 2016;2016:1283–92.
- [15] Mikolov T, Chen K, Corrado G, Dean J. Efficient estimation of word representations in vector space. *arXiv*. 2013;1301:3781.
- [16] Viani N, Miller TA, Dligach D, Bethard S, Napolitano C, Priori SG, u. a. Recurrent Neural Network Architectures for Event Extraction from Italian Medical Reports. In: ten Teije A, Popow C, Holmes JH, Sacchi L, Herausgeber. *Artificial Intelligence in Medicine*. Springer International Publishing; 2017:198–202. Internetadresse (aufgerufen am 20. Oktober 2017): http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-59758-4_21.
- [17] Luo Y. Recurrent neural networks for classifying relations in clinical notes. *J Biomed Inform*. Aug 2017;72:85–95.
- [18] Savova GK, Masanz JJ, Ogren PV, Zheng J, Sohn S, Kipper-Schuler KC, u. a. Mayo clinical Text Analysis and Knowledge Extraction System (cTAKES): architecture, component evaluation and applications. *J Am Med Inform Assoc*. Okt 2010;17(5):507–13.
- [19] Cuzzola J, Jovanović J, Bagheri E, RysannMD: A biomedical semantic annotator balancing speed and accuracy. *J Biomed Inform*. Juli 2017;71:91–109.
- [20] Marchevsky AM, Walts AE, Wick MR. Evidence-based pathology in its second decade: toward probabilistic cognitive computing. *Hum Pathol*. März 2017;61:1–8.
- [21] Schulz S, Rodrigues J-M, Rector A, Spackman K, Campbell J, Ustün B, u. a. What's in a class? Lessons learnt from the ICD – SNOMED CT harmonisation. *Stud Health Technol Inform*. 2014;205:1038–42.
- [22] Nelson DA, Wolcott VL, Kurina LM. Prediction of all-cause occupational disability among US Army soldiers. *Occup Environ Med*. Juli 2016;73(7):442–51.
- [23] Rusin CG, Acosta SI, Shekerdeman LS, Vu EL, Bavare AC, Myers RB, u. a. Prediction of imminent, severe deterioration of children with parallel circulations using real-time processing of physiologic data. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Juli 2016;152(1):171–7.
- [24] Litjens G, Sánchez CI, Timofeeva N, Hermsen M, Nagtegaal I, Kovacs I, u. a. Deep learning as a tool for increased accuracy and efficiency of histopathological diagnosis. *Sci Rep*. 23. Mai 2016;6:26286.
- [25] Wallach I, Dzamba M, Heifets A. AtomNet: A Deep Convolutional Neural Network for Bioactivity Prediction in Structure-based Drug Discovery. *arXiv preprint arXiv:151002855*. 2015.
- [26] Xu G, Wu T, Ge L, Li W. A Systematic Review of Adjuvant Interventions for Radioiodine in Patients with Thyroid Cancer. *Oncol Res Treat*. 2015;38(7–8):368–72.
- [27] Roshanov PS, Fernandes N, Wilczynski JM, Hemens BJ, You JJ, Handler SM et al. Features of effective computerised clinical decision support systems: meta-regression of 162 randomised trials. *BMJ*. 14. Feb 2013;346:f657.
- [28] U.S. Food & Drug Administration: Safety Communications – Cybersecurity Vulnerabilities Identified in St. Jude Medical's Implantable Cardiac Devices and Merlin@home Transmitter: FDA Safety Communication. Internetadresse (aufgerufen am 20. Oktober 2017): <https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm535843.htm>
- [29] Finkle J. J&J warns diabetic patients: Insulin pump vulnerable to hacking. *Reuters*. 4. Oktober 2016. Internetadresse (aufgerufen am 20. Oktober 2017): <https://www.reuters.com/article/us-johnson-johnson-cyber-insulin-pumps-e/exclusive-jj-warns-patients-of-insulin-pump-cyber-bug-low-hacking-risk-idUSKCN12411L>