Kausale Modelle bei entscheidungsunterstützenden Systemen in der Medizin*

Werner Horn
Institut für Medizinische Kybernetik und Artificial Intelligence,
Universität Wien, Freyung 6, A-1010 Wien, und
Österreichisches Forschungsinstitut für Artificial Intelligence, Wien
E-mail: werner@ai.univie.ac.at

Die Nutzbarkeit medizinischer Expertensysteme zur Diagnose- und Therapieunterstützung hängt nicht zuletzt von der Zuverlässigkeit der Schlußfolgerungen des Systems ab. Durch die Integration von Wissen über kausale Zusammenhänge versucht man die Robustheit solcher Systeme zu erhöhen: dem System wird die Fähigkeit gegeben, auf medizinisches Grundlagenwissen zurückzugreifen. Drei Ansätze werden vorgestellt, die bisher erfolgreich zur Modellierung kausaler Zusammenhänge genutzt wurden: kausale Netze, funktionale Netze und qualitative Simulation.

Einleitung

Die ersten wissensbasierten Softwaresysteme zur Unterstützung des Arztes bei Diagnose- und Therapieentscheidungen wurden etwa Mitte der 70er Jahre entwickelt. Besondere Bedeutung in Hinblick auf die weitere Entwicklung hatte dabei MYCIN [Shortliffe 1976], ein System, das diagnostische und therapeutische Hinweise bei bakteriellen Infektionen gab. MYCIN bildete die Grundlage für die Entwicklung einer Reihe weiterer entscheidungsunterstützender, aber auch anderer (z.B. tutorieller) Systeme [Buchanan und Shortliffe 1984]. Es schuf damit die Basis für die breitgefächerte Anwendung regelbasierter Expertensysteme.

Die wichtigste Grundlage des regelbasierten[1] Expertensystems bildet die Wissensbasis, die das Wissen des Experten (im medizinischen Bereich: des erfahrenen Arztes) repräsentiert. Dieses Wissen wird problembezogen angewendet, indem dem weniger erfahrenen Benutzer Hilfestellung bei der Problemlösung geboten wird. Bei diagnoseunterstützenden

*OEFAI-TR-91-16, erschienen in *Biomedizinische Technik*, Band 36 (Tagungsband zur 25.Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik, Berlin), 1991.

[1]Das *regelbasierte* Expertensystem wird hier nur als Beispiel verwendet. Die Aussagen lassen sich in analoger Weise auf wissensbasierte Systeme mit objektorientierter oder hybrider Wissensdarstellung anwenden.

Systemen besteht dieses Wissen hauptsächlich aus assoziativen, oberflächlichen Beziehungen zwischen Krankheitsbeschreibungen und Manifestationen (Symptome, Befunde). Da dieses Wissen vorwiegend dem Erfahrungsschatz eines Experten entstammt, ist es sehr gut geeignet, bei häufig auftretenden Problemen Unterstützung zu liefern. Diese Probleme sind meist durch ausreichendes Erfahrungswissen abgedeckt. Es hat sich jedoch gezeigt, daß bei komplexeren Problemstellungen und bei Problemen, die in den Randbereich des durch das Expertensystem abgedeckten Wissens fallen, es zu keinen oder - noch schlechter - falschen Schlußfolgerungen kommt. Dies ist vorallem auf das mangelnde Wissen des Systems um die inneren Zusammenhänge des modellierten Anwendungsbereiches und das fehlende Grundlagenwissen zurückzuführen.

Um diesem Mangel abzuhelfen hat man schon relativ früh (z.B. CASNET: etwa 1978) begonnen, kausale Zusammenhänge explizit zu repräsentieren und bei der Problemlösung zu nutzen, sowohl im medizinischen als auch im technischen Bereich [Horn 1990]. Drei verschiedenen Ansätze zum Aufbau derartiger kausaler Modelle sind in den folgenden Kapiteln dargestellt: ***kausale Netze***, die eine einfache Ursache-Wirkung-Beziehung zur Modellierung benutzen, ***funktionale Netze***, die darüberhinausgehend die durch die kausale Beziehung repräsentierte Funktion angeben, und ***qualitative Simulationsmodelle***, die ein (qualitatives) Modell verwenden um das Verhalten eines Systems zu simulieren. Anzumerken ist, daß in der Praxis eine klare Abgrenzung der drei Ansätze nicht möglich ist, sondern die verwendeten Methoden fließend ineinander übergehen.

Kausale Netze

Kausale Netze repräsentieren kausale Zusammenhänge zwischen Zuständen in Form einer einfachen *Ursache-* bzw. der inversen *Wirkung*-Relation. So beschreibt z.B. die Form

$$A \xrightarrow{effect} B$$

daß B ein (möglicher) Folgezustand von A ist. Für diagnoseunterstützende Systeme in der Medizin wird diese Relation vorallem verwendet, um die ***kausalen Beziehungen zwischen pathophysiologischen Zuständen*** darzustellen. Derartige Netze erreichen sehr schnell eine hohe Komplexität, die auf zwei Tatsachen zurückzuführen ist: (1) jeder pathophysiologische Zustand hat meist mehrere, oft nicht eindeutig bestimmbare Ursachen, und (2) viele der Zustände sind nicht direkt beobachtbar oder sind hypothetische Zwischenzustände. Die Komplexität des Netzes führt dazu, daß der Schlußfolgerungsmecha- nismus einen hohen rechnerischen Aufwand erfordert.

Die erste Nutzung eines kausal-assoziativen Netzes stellt CASNET [Weiss et al. 1978] dar, ein System das diagnostische, therapeutische und prognostische Hinweise zum Stadium des Glaukoms eines Patienten geben kann. Dazu stellt es Hypothesen über das Vorhandensein pathophysiologischer Zustände im Auge auf und versucht diese zu beweisen bzw. zu falsifizieren, indem es die Ergebnisse der den Zuständen assoziierten Tests anfordert. Ein bestätigter Weg im kausalen Netz wird mit einem diagnostischen Statement assoziiert, dem wiederum therapeutische Maßnahmen zugeordnet werden.

Im Bereich der Inneren Medizin hat CADUCEUS [Pople 1977, 1982, Miller 1984] versucht, die kombinatorische Explosion von Hypothesen, die bei der Diagnosefindung in einem derartig breiten Anwendungsgebiet entstehen, zu vermeiden. Dazu wurden mehrere *Krankheitstaxonomien* aufgebaut (z.B. nach Ätiologie und nach Organbeteiligung), zu einer einzigen Krankheitsheterarchie vereint und mit kausalen Kanten versehen. Eine kausale Kante beschreibt eine pathophysiologische Beziehung zwischen zwei Knoten in der Heterarchie. Durch geschickte Synthese von Operatoren, die die kausalen Relationen, und solchen, die die Heterarchie verfolgen, ist es möglich, die Anzahl der Krankheitshypothesen entscheidend einzuschränken. Als wichtig hat sich dabei die explizite Repräsentation sogenannter *Spanning Links* herausgestellt, die mehrere kausale Kanten umspannen. Auf diese Weise können Knoten, die erst in mehreren Schritten erreicht würden, sofort angesprochen werden. CADUCEUS ist ein dynamisches kausales Modell - im Unterschied zum statischen Modell von CASNET, da die Syntheseoperatoren erlauben, Hypothesen über kausale Zusammenhänge auf einer detaillierten Krankheitsbeschreibungsebene aufzustellen, wenn auf einer übergeordneten Ebene eine kausale Beziehung besteht.

ABEL [Patil et al. 1981, 1982] modelliert in qualitativer Form Störungen des Säure-/Basehaushalts des menschlichen Körpers. Das System ist insbesondere wegen seiner *Mehrebenenarchitektur* interessant, wobei die oberste Ebene klinische Zustände beschreibt, die untereste Ebene pathophysiologische Zustände von Elektrolytmengen in bestimmten Körperregionen. Ein kausaler Zusammenhang auf einer oberen Ebene wird in detaillierter Form durch ein Netz von kausalen Beziehungen auf der darunterliegenden Ebene beschrieben. Dadurch entsteht nicht nur eine hierarchische Beschreibung der Zustände, sondern auch eine hierarchische Beschreibung der kausalen Beziehungen. Durch Aggregation bzw. Disaggregation kann der Inferenzmechanismus beim Aufbau eines *patientenspezifischen Modells*, das den Zustand des Patienten repräsentiert, zwischen den Ebenen wechseln.

Neben der Modellierung des Zusammenhangs zwischen pathophysiologischen Zuständen wurde das kausale Netz auch verwendet, um *anatomische Zusammenhänge* zu beschreiben. MESICAR [Horn 1989, 1991a] verwendet eine detaillierte Beschreibung der Anatomie des Muskel- und Skelettsystems um aus *generischen*, d.h. von der anatomischen Lokalisation abstrahierten, Krankheitsbeschreibungen eine Krankheitsbeschreibung zu erzeugen, die der Problemsituation eines Patienten mit der genauen Angabe der anatomischen Lokalisation entspricht. Dazu werden die Zusammenhänge zwischen den anatomischen Strukturen und Funktionen (z.B. Muskeln, Gelenken, Bewegungen) verwendet, um konsistente Krankheitshypothesen aufzubauen und zu beweisen.

Die Anatomie stellt nur eine (erste) Grundlage dar, um wissensbasierte Systeme in der Medizin aufzubauen, die durch Anwendung von Grundlagenwissen fähig sein sollen, robuste Hilfestellung in breiten Anwendungsbereichen zu liefern. Neben der Anatomie muß dazu die Physiologie, Pathophysiologie, Ätiologie und Nosologie berücksichtigt werden. CADUCEUS hat aufgezeigt, wie wichtig Heterarchien und einfache kausale Beziehungen zur Modellierung solch breiter Domänen sind. Daneben sind aber sicher eine Reihe weiterer kausaler und nicht-kausaler Beziehungen notwendig um die vielfältigen Beziehungen zwischen den genannten Wissenseinheiten zu repräsentieren (vgl. [Senyk et al. 1989]).

Abschließend sei noch das ***probabilistische kausale Netz*** erwähnt, das die Bewertung der Sicherheit der Aussagen, die die Knoten des Netzes darstellen, erlaubt. Es bietet die Möglichkeit Evidenzwerte entlang der kausalen Kanten des Netzes zu propagieren. MUNIN [Andreassen et al. 1987], Long's Heart Failure Program [Long 1989, 1991] und das ALARM Monitoring System [Beinlich et al. 1989] sind Beispiele der Anwendung derartiger ***Belief Networks*** in der Medizin.

Funktionale Netze

Das funktionale Netz kann man als Verfeinerung des kausalen Netzes betrachten, bei dem die Kante genau die Funktion beschreibt, die die Komponenten verbindet. Bei der Spezifikation

$$A \xrightarrow{UsingFunction\ F} B$$

definiert die explizite Beschreibung der Funktion F in welcher Form B von A abhängt. Üblicherweise wird F durch die Funktion der Subkomponenten der Komponente mit den Zuständen A und B beschrieben. Damit entsteht eine hierarchische Beschreibung des Verhaltens des Systems, bei dem die Funktionen in immer größerem Detail beschrieben werden. Man kann dies als Verfeinerung des Modells von CADUCEUS betrachten, wobei jedoch bei CADUCEUS nur angegeben wird, daß eine kausale Beziehung besteht, die auch für alle Subkonzepte gilt, während beim funktionalen Netz die genaue Funktion angegeben wird. Zu beachten ist, daß das Systemverhalten durch die explizit spezifizierten Funktionen ***beschrieben*** wird, während bei der im nächsten Kapitel beschriebenen qualitativen Simulation das Systemverhalten aus den Funktionen, die den Zusammenhang der Komponenten beschreiben, ***abgeleitet*** wird.

Eine exemplarische Anwendung des funktionalen Netzes am Beispiel des Abwehrsystems des Körpers zeigen [Sticklen und Chandrasekaran 1989].

Qualitative Simulation

Die dritte Methode kausale Zusammenhänge zu repräsentieren besteht in der genauen Beschreibung der physiologischen Struktur eines Systems. Daraus wird das Verhalten des Systems abgeleitet. An Stelle der quantitativen Beziehungen, die in der numerischen Simulation benutzt werden, treten bei der qualitativen Simulation ***qualititative Werte und Beziehungen.*** Dies ist dann sinnvoll, wenn genaue quantitative Werte nicht angebbar sind, kausale Beziehungen zwischen Parametern nur in qualitativer Form spezifiziert werden können, oder wenn die qualitative Beschreibung jene Abstraktionsform ist, in der ein Benutzer Hilfe vom System erwartet.

Qualitative Simulation ist vorallem geeignet das Verhalten von Flußmodellen und homöostatischen Prozessen zu simulieren. Daher war eines der ersten Anwendungsbereiche die Nierenphysiologie. Unterschiedliche Ansätze wurden dabei zur Simulation verwendet:

(1) der *First-Principles Approach*, das heißt die Anwendungen von Grundprinzipien der Physik (z.B. Poiseuille'sches Gesetz) um Parameterwerte zu berechnen [Kunz 1983], (2) die Resolution von *Constraints*, die die Abhängigkeit von Parameterwerten beschreiben [Asbell 1984], und (3) die Simulation qualitativer Änderungen entlang einer Zeitachse, die aus symbolischen Zeitpunkten besteht *(QSIM)* [Kuipers und Kassirer 1983, 1984, 1985].

Der Ansatz von QSIM [Kuipers 1986] hat sich nachfolgend als besonders für die Medizin anwendbar herausgestellt. QSIM beruht auf einem exakten mathematischen Modell, das im Prinzip auf Differentialgleichungen aufbaut. Parameterwerte werden qualitativ durch *Landmark Values* beschrieben, stückweise lineare Funktionen beschreiben den Übergang von einem Landmark Value zum nächsten. Beziehungen zwischen verschiedenen Funktionen werden durch Constraints spezifiziert. Zum Beispiel kann in einem System, das die Kompartments A und B enthält,

$$A \xrightarrow{flowAB} B$$

der Fluß von A nach B ($flowAB$) mit dem Constraint versehen werden, daß er negativ proportional zur zeitlichen Änderung des Volumens von A ($amountA$) ist:

$$flowAB = -\frac{d}{dt} amountA \ .$$

Die qualitative Simulation in QSIM liefert einen Baum von möglichen Verhaltensweisen des modellierten Systems, indem ausgehend von bestimmten Anfangswerten nichtdeterministisch für jeden Parameterwert die unter Berücksichtigung der Constraints möglichen Nachfolgewerte berechnet werden. Jede qualitative Wertänderung entspricht dabei einem Schritt auf der Zeitachse. Der Nachteil von QSIM liegt darin, daß auch Verhaltensweisen erzeugt werden, die in der Realität unmöglich sind. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die Constraints nicht ausreichend sind, um alle ungültigen Parameterwertkombinationen auszuschließen.

Üblicherweise wird man mit QSIM zuerst das *Normalverhalten* eines physiologischen Systems simulieren. Möchte man das System zur Diagnoseunterstützung verwenden, muß man ausgehend von den erhobenen Manifestationen Hypothesen aufstellen, welche Parameter und Funktionen zu ändern sind, die entsprechenden Änderungen der Intitialwerte (und Struktur) des Modells vornehmen, simulieren und das Ergebnis mit den erhobenen Manifestationen vergleichen. Dies muß solange wiederholt werden, bis Übereinstimmung der Simulationsergebnisse mit der Realität erzielt wird.

QSIM eignet sich insbesondere für die qualitative Simulation von Kompartmentmodellen [Nicolosi und Leaning 1988]. Es wurde u.a. zur Simulation des Eisenstoffwechsels bei anämischen Erkrankungen [Ironi et al. 1989] und zur Überwachung der Blutgase eines Patienten [Coiera 1990] verwendet.

Beschreibt man anstelle des constraintorientierten Ansatzes von QSIM einen *physiologischen Mechanismus* durch explizite qualitative Beziehungen, so vermeidet man die Erzeugung von unrealistischem Verhalten bei der Simulation. KARDIO [Bratko et al. 1989] und das TICKER-Modell von [Hunter et al. 1989, 1991] sind zwei Systeme, die ein *qualitatives Modell der Elektrophysiologie des Herzens* darstellen. KARDIO liefert ein funktional kausales Modell indem es Impulsgenerierung, -leitung und -summierung und die

daraus entstehenden Muster im Elektrokardiogramm (EKG) qualitativ beschreibt. Weiters verfügt es über eine qualitative Beschreibung aller Arrhythmien. Es kann daraus die entstehenden EKGs ableiten, was insbesondere für kombinierte Arrhythmien interessant ist. Das TICKER-Modell ist mehr anatomisch orientiert, indem es explizit Depolarisation und Repolarisation von Atrium, AV-Knoten und Ventrikel modelliert. Es ist damit fähig, Zeitconstraints (z.B. die Auswirkung von verzögerter Repolarisierung) in den Schlußfolgerungen explizit zu berücksichtigen. Der große Detaillierheitsgrad des TICKER-Modells macht es jedoch aufwendig, die verschiedenen Arrhythmien zu modellieren.

Beide Modelle erzeugen durch qualitative Simulation aus einem kausalen Modell der Elektrophysiologie des Herzens die bei bestimmten Arrhythmien entstehenden EKGs. Für die Diagnose benötigt man jedoch die umgekehrte Relation: ausgehend vom EKG möchte man wissen, welche Arrhythmie bzw. Kombination von Arrhythmien vorliegen. Daher hat man in KARDIO Oberflächenwissen in Form von Regeln *EKG-Feature* $\rightarrow$ *Arrhythmie(kombination)* generiert, indem aus allen möglichen Kombination von Arrhythmien die daraus entstehenden EKGs im kausalen Modell abgeleitet wurden. Aus den so gefundenen Zusammenhängen *Arrhythmie(kombination)* $\leftrightarrow$ *EKG* wurde ein Entscheidungsbaum konstruiert, der dann die genannten Oberflächenregeln in komprimierter Form lieferte.

Diskussion

Kausale Netze, funktionale Netze und qualitative Simulation bilden drei Methoden zum Aufbau kausaler Modelle, wobei der Detaillierungsgrad bei der Beschreibung des kausalen Zusammenhangs von Methode zu Methode zunimmt. Gleichzeitig wird es aber notwendig, den Anwendungsbereich immer stärker abzugrenzen und einzuschränken, da nur dann der enorme Aufwand für Wissenserwerb und Modellierung bewältigt werden kann. Für breite Anwendungsbereiche, die umfangreiches Grundlagenwissen über Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie, Ätiologie und Nosologie benötigen, scheint derzeit nur das kausale Netz anwendbar.

Die Anwendung kausaler Modelle hat aufgezeigt, daß auch in komplexen Domänen bei schwierigen Fragestellungen Diagnoseunterstützung möglich ist, wenn auch dazu zeitaufwendige Inferenzmethoden notwendig sind. Durch die Kombination von kausalem Wissen mit effizientem Oberflächenwissen, das die häufigsten Fälle abdeckt, kann man ein praxisgerechtes wissensbasiertes System erzielen, welches bei Standardproblemen effizient und bei komplexen Problemen sicher eine Lösung findet.

Bei allen drei Methoden konnte darüberhinaus gezeigt werden, daß dieses Oberflächenwissen automatisch aus dem tiefen Modell erzeugt werden kann [Nagele et al. 1991, Sticklen und Chandrasekaran 1989, Mozetič 1990].

Die explizite Repräsentation des Grundlagenwissens eines bestimmten medizinischen Problembereichs öffnet den Weg zur Anwendung von Methoden des strukturellen Wissenserwerbs [Hayward et al. 1987]. Dies läßt weitreichende Verbesserungen in Hinblick auf Vollständigkeit und Konsistenz der Wissensbasen erwarten. Ferner ist durch die Nutzung kausaler Modelle eine weitreichende Verbesserung in der Erklärungsfähigkeit der Systeme

zu erwarten [Swartout 1984, Washbrook und Keravnou 1990], da auch die den Schlußfolgerungen zugrundeliegenden Zusammenhänge erklärt werden können.

Das Beispiel des *Oxford System of Medicine* [Glowinski et al. 1989] zeigt auf, daß es durch die umfangreiche Repräsentation von medizinischem Grundlagenwissen und durch die Nutzung abstrakter Problemlösungsmethoden [Horn 1991b] möglich sein wird, dieses Wissen für viele verschiedene Aufgabenstellungen zu nutzen. Diese vielseitige Nutzbarkeit, die Erklärungsfähigkeit und die Robustheit solcher Systeme entschädigen für der enormen Aufwand, den der Aufbau derartiger Wissensbasen erfordert.

Literatur

Andreassen S., Woldbye M., Falck B., Andersen S.K. (1987): MUNIN - A Causal Probabilistic Network for Interpretation of Electromyographic Findings, in *Proceedings of the 10th International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI-87)*, Morgan Kaufmann, Los Altos, CA, p.366-372.

Asbell I.J. (1984): A Constraint Representation and Explanation Facility for Renal Physiology, Computer Science Lab., Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, MIT/LCS/TR-318.

Beinlich I.A., Suermondt H.J., Chavez R.M., Cooper G.F. (1989): The ALARM Monitoring System: A Case Study with Two Probabilistic Inference Techniques for Belief Networks, in Hunter J., et al. (eds.), *Proceedings of the Second European Conference on Artificial Intelligence in Medicine (AIME 89)*, Springer, Berlin, pp.247-258.

Bratko I., Mozetič I., Lavrac N. (1989): *Kardio - A Study in Deep and Qualitative Knowledge for Expert Systems*, MIT Press, Cambridge, MA.

Buchanan B.G., Shortliffe E.H. (eds.) (1984): *Rule-Based Expert Systems - The MYCIN Experiments of the Stanford Programming Project*, Addison-Wesley, Reading, MA.

Coiera E.W. (1990): Monitoring Diseases with Empirical and Model-Generated Histories, *Artificial Intelligence in Medicine*, 2(3)135-147.

Glowinski A., O'Neil M., Fox J. (1989): Design of a Generic Information System and its Application to Primary Care, in Hunter J., et al. (eds.), *Proceedings of the Second European Conference on Artificial Intelligence in Medicine (AIME 89)*, Springer, Berlin, pp.221-233.

Hayward S.A., Wielinga B.J., Breuker J.A. (1987): Structured Analysis of Knowledge, *International Journal of Man-Machine Studies*, 26,487-498.

Horn W. (1989): MESICAR - A Medical Expert System Integrating Causal and Associative Reasoning, Special Issue on Causal Modeling, *Applied Artificial Intelligence*, 3(2-3)305-336.

Horn W. (ed.) (1990): *Causal AI Models: Steps Toward Applications*, Hemisphere, Washington, DC.

Horn W. (1991a): Utilizing Detailed Anatomical Knowledge for Hypothesis Formation and Hypothesis Testing in Rheumatological Decision Support, *Artificial Intelligence in Medicine*, 3(1)21-39.

Horn W. (1991b): The Challenge of Deep Models, Inference Structures, and Abstract Tasks, *Applied Artificial Intelligence*, 5(1)47-56, 1991.

Hunter J., Gotts N.M., Hamlet I., Kirby I. (1989): Qualitative Spatial and Temporal Reasoning in Cardiac Electrophysiology, in Hunter J., et al. (eds.), *Proceedings of the Second European*

Conference on Artificial Intelligence in Medicine (AIME 89), Springer, Berlin, pp.157-166.

Hunter J., Kirby I., Gotts N. (1991): Using Quantitative and Qualitative Constraints in Models of Cardiac Electrophysiology, *Artificial Intelligence in Medicine*, 3(1)41-61.

Ironi L., Lanzola G., Stefanelli M. (1989): A Qualitative Model of Iron Metabolism, in Hunter J., et al. (eds.), *Proceedings of the Second European Conference on Artificial Intelligence in Medicine (AIME 89)*, Springer, Berlin, pp.147-156.

Kuipers B.J., Kassirer J.P. (1983): How to Discover a Knowledge Representation for Causal Reasoning by Studying an Expert Physician, in *Proceedings of the 8th International Joint Conference on Artificial Intelligence*, Morgan Kaufmann, Los Altos, CA, pp.49-56.

Kuipers B.J., Kassirer J.P. (1984): Causal Reasoning in Medicine: Analysis of a Protocol, *Cognitive Science*, 8(4)363-385.

Kuipers B.J., Kassirer J.P. (1985): Qualitative Simulation in Medical Physiology: A Progress Report, Laboratory for Computer Science, MIT, Cambridge, MA, TM-280.

Kuipers B.J. (1986): Qualitative Simulation, *Artificial Intelligence*, 29(3)289-338.

Kunz J.C. (1983): Analysis of Physiological Behavior Using a Causal Model Based on First Principles, in *Proceedings of the Third National Conference on Artificial Intelligence (AAAI-83)*, William Kaufmann, Los Altos, CA, pp.225-228.

Long W.J. (1989): Medical Diagnosis Using a Probabistic Causal Network, Special Issue on Causal Modeling, *Applied Artificial Intelligence*, 3(2-3)367-383.

Long W.J. (1991): Flexible Reasoning about Patient Management Using Multiple Models, *Artificial Intelligence in Medicine*, 3(1)3-20.

Miller R.A. (1984): Internist-1/Caduceus: Problems Facing Expert Consultant Programs, *Methods of Information in Medicine*, 23(1)9-14.

Mozetič I. (1990): Diagnostic Efficiency of Deep and Surface Knowledge in KARDIO, *Artificial Intelligence in Medicine*, 2(2)67-83.

Nagele B., Widmer G., Horn W. (1991): Automatische Verfeinerung der Wissensbasis durch maschinelles Lernen in einem medizinischen Expertensystem, in Kaindl H. (ed.), *7.Österreichische Artificial Intelligence-Tagung*, Springer, Berlin.

Nicolosi E., Leaning M.S. (1988): Qualitative Simulation of Compartmental Systems, in Cobelli C., Mariani L. (eds.), *Modelling and Control in Biomedical Systems*, Pergamon, Oxford, UK.

Patil R.S., Szolovits P., Schwartz W.B. (1981): Causal Understanding of Patient Illness in Medical Diagnosis, in *Proceedings of the 7th International Joint Conference on Artificial Intelligence*, University of British Columbia, Vancouver, Canada, pp.893-899.

Patil R.S., Szolovits P., Schwartz W.B. (1982): Modeling Knowledge of the Patient in Acid-Base and Electrolyte Disorders, in Szolovits P. (ed.), *Artificial Intelligence in Medicine*, Westview Press, Boulder, CO.

Pople H.E. (1977): The Formation of Composite Hypotheses in Diagnostic Problem Solving: an Exercise in Synthetic Reasoning, in *Proceedings of the 5th International Joint Conference on Artificial Intelligence*, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA.

Pople H.E. (1982): Heuristic Methods for Imposing Structure in Ill-Structured Problems: The Structuring of Medical Diagnostics, in Szolovits P. (ed.), *Artificial Intelligence in Medicine*, Westview Press, Boulder, CO.

Senyk O., Patil R.S., Sonnenberg F.A. (1989): Systematic Knowledge Base Design for Medical Diagnosis, Special Issue on Causal Modeling, *Applied Artificial Intelligence*, 3(2-3)249-274.

Shortliffe E.H. (1976): *Computer-Based Medical Consultations: MYCIN*, Elsevier, New York.

Sticklen J., Chandrasekaran B. (1989): Integrating Classification-Based Compiled Level Reasoning with Function-Based Deep Level Reasoning, Special Issue on Causal Modeling, *Applied Artificial Intelligence*, 3(2-3)275-304.

Swartout W.R. (1984): XPLAIN: a System for Creating and Explaining Expert Consulting Programs, *Artificial Intelligence*, 21(3)285-325.

Washbrook J., Keravnou E.T. (1990): Making Deepness Explicit, *Artificial Intelligence in Medicine*, 2(3)129-134.

Weiss S.M., Kulikowski C.A., Safir A. (1978): Glaucoma Consultation by Computer, *Computers Biol.Med.*, 8,25-40.