

**MOŽNOSTI ZJEDNODUŠENÍ DIAGNOSTIKY A TERAPIE VZÁCNÝCH  
ONEMOCNĚNÍ VE STOMATOLOGII ZA POMOCI EXPERTNÍHO SYSTÉMU**  
**POSSIBILITIES TO SIMPLIFY DIAGNOSIS AND THERAPY OF RARE DISEASES  
IN DENTISTRY USING AN EXPERT SYSTEM**

**MDDr. Lenka Kratochvílová**

*2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a FN Motol  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika  
kontakt: lenka.kratochvilova@fnmotol.cz*

**Prof. MUDr. Taťjana Dostálová, DrSc., MBA**

*2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a FN Motol  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika  
kontakt: tatjana.dostalova@fnmotol.cz*

**MUDr. Martin Schwarz**

*2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a FN Motol  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika  
kontakt: martin.schwarz@fnmotol.cz*

**ABSTRAKT**

Expertní systémy jsou programy, které se snaží usnadnit lidské rozhodovací postupy ve velmi specifických či odborných oblastech. Složené jsou ze znalostní báze a odvozovacího mechanismu. Zadané informace kombinují a využívají k tvorbě nových, do souboru nevložených závěrů. Systém jako celek tak dovede podávat odpovědi na otázky, k jejichž zodpovězení by jinak bylo potřeba vícero lidských expertů pro zvážení všech zúčastněných oblastí zájmu.

V oblasti vzácných onemocnění je tento koncept extrémně výhodný, vzhledem k nutnosti spolupráce více odborníků a z podstaty věci méně časté osobní zkušenosti jednotlivých ošetřujících s konkrétním onemocněním. Projekt ERN Cranio přichází s možností vytvořit síť, která propojuje jednotlivá evropská pracoviště, shromažďuje data o pacientech se vzácným kraniofaciálním onemocněním a tvoří prostředí, které pomáhá v diagnostice a terapii těchto onemocnění.

Tento článek definuje expertní systémy, představuje jejich možnosti a limity. Prezentuje koncept projektu ERN Cranio a monitoruje současnou situaci zabývající se diagnostikou vzácných onemocnění.

**Klíčová slova:** Expertní systémy, vzácná onemocnění, stomatologie, ERN Cranio

**ABSTRACT**

Expert systems are programs that help improve human decision-making processes in very specific or professional areas. They are composed of a knowledge base and an inference engine. The input information are combines and used to generate new, unembedded inferences. The system as a whole is thus able to provide answers to questions that would otherwise require multiple human experts to consider all the areas of interest involved.

In the field of rare diseases, this concept is extremely advantageous, due to the need for cooperation of more experts and, patently, less frequent personal experience of individual clinicians with a particular disease. The ERN Cranio project comes with the possibility of creating a network that connects individual European workplaces, collects data on patients with rare craniofacial diseases and creates an environment that helps in the diagnosis and treatment of these diseases.

This paper defines expert systems, presents their capabilities and limits. It presents the concept of the ERN Cranio project and monitors the current situation dealing with diagnostics of rare diseases.

**Keywords:** Expert systems, Rare deseases, disease diagnosis, stomatology, ERN Cranio

# 1 ÚVOD

Expertní systémy (ES) jsou počítačové systémy napodobující rozhodovací schopnosti lidského experta, odborníka. V oblasti medicínské diagnostiky jsou tyto systémy vyvíjeny s cílem pomoci klinickým pracovníkům v diagnostické rozvaze poskytnutím nejen návrhu diagnosy, ale také relevantních argumentů podírající konečný výsledek. Jsou určeny pro případy, kde bychom s výhodou využili asistenci počítače k tvorbě informovaných podložených závěrů, a to v čase dostatečně krátkém tak, aby vedl k rychlé možnosti poskytnout adekvátní péči. Cílem těchto systémů není nahradit vlastního lékaře. Jejich smysl je spíše v možnosti nabídnout pravděpodobné možnosti variant diagnosy. Tímto mohou expertní systémy pomoci snížit riziko možného opomenutí některých aspektů vyšetření a zvýšit pravděpodobnost správné diagnostiky. I při velmi dobrých výsledcích je ovšem nutné neopomenout, že ES mohou mít určitou míru chybovosti. ES mají určitou strukturu a porozumění jejich významu je základem k pochopení jejich funkce, a tedy i možností využití.

## 2 EXPERTNÍ SYSTÉMY

### 2.1 Části expertního systému

Každý expertní systém má specifické komponenty, které na sebe navazují. Názvy jednotlivých částí uvádím jak v českém, tak anglickém jazyce pro lepší orientaci v publikacích obou jazyků (tabulka 1)

Klíčovou komponentou je databáze informací, na kterých se systém učí a používá je jako zdroj informací pro své rozhodování. Tuto nazýváme znalostní báze, „Knowledge base“ (KB). KB obsahuje informace získané od lidského odborníka či odborníků. Informace zde jsou již formulovány tak, aby byly čitelné pro počítačový program. Znalostní báze na rozdíl od databází může pracovat se všemi typy informací, ať už explicitními, tak implicitními, může obsahovat jak fakta, tak pravidla a metaznalosti.

Částí, která zpracovává požadavky, je odvozovací mechanismus, „Inference engine“ (IE). IE zpracovává informace a podklady a vytváří výstupy hodnocením různých znalostí ze znalostní báze. Je schopna prezentovat výsledky vzniklé kombinací informací a tedy výsledky, které do znalostní báze nebyly konkrétně předtím nikdy vloženy.

Databáze s daty ke konkrétním příkladům „Case specific database“ je soubor vstupních dat o konkrétně řešeném příkladu a obsahuje také mezi-výpočty.

Veškeré své odpovědi expertní systém nabízí spolu s vysvětlením, jak k dané informaci došel. K tomuto slouží vysvětlující modul „Explanation subsystem“. Díky tomuto lze validovat prezentované výsledky nebo najít nesrovnalosti během učícího procesu.

Další částí je rozhraní komunikující s uživatelem, „User interface“. Použitím tohoto rozhraní může uživatel expertnímu systému klást dotazy, na které dále systém odpovídá.

Nepostradatelnou součástí je rozhraní, kterým odborník vkládá do systému své expertní znalosti. Část k vkládání znalostí je nazývána „Knowledge-Acquisition Interface“. To umožňuje snadné zadávání a zároveň i převedení do formy vhodné pro zpracování počítačem. Získávání informací se děje většinou zadáním pravidel či zadáním příkladů. Zadávání provádí znalostní inženýr, který komunikuje přímo s odborníkem – expertem. Úprava znalostní databáze je možná i v průběhu používání expertních systémů pomocí k tomu určenému editoru „Knowledge base editor“.

Kromě KB a Case specific database, které jsou variabilní, jsou ostatní části fixní. Fixní části se dohromady nazývají „Expert System Shell“, což je vlastně kostra celého systému, ke které lze připojovat různé znalostní databáze a je tedy možné použít jeden expertní systém ve více odvětvích. Toto umožňuje i komerční prodej těchto „skořápek“.

Anglický název	Český ekvivalent
Knowlede base	Znalostní báze
Inference engine	Odvozovací mechanismus
Case specific database	Databáze s daty ke konkrétním příkladům
Explanation subsystem	Vysvětlující modul
User interface	Uživatelské rozhraní
Knowledge-Acquisition Interface	Rozhraní vkládání znalostí
Knowledge base editor	Editor znalostní báze

Tab. 1 České ekvivalenty anglických termínů používaných v oblasti expertních systémů

## 2.2 Princip funkce expertních systémů

Expertní systémy většinou fungují následovně: uživatel komunikuje se systémem pomocí uživatelského rozhraní. Tam zadá svůj dotaz, který zpracovává odvozovací mechanismus komunikující se znalostní bází. Jsou vybrána data specifická pro dotaz uživatele na základě parciálních závěrů a odvozovacích algoritmů, a systém vybere možná řešení problému. Odvozovací mechanismus vlastně hledá informace a vztahy ze znalostní báze a poskytuje odpovědi, predikce a návrhy stejně jako by je poskytnul člověk. K tomu je třeba najít správná fakta, interpretace a pravidla a správně je seřadit. Výsledky jsou podpořeny zobrazením cesty ve vysvětlujícím modulu. Znalostní báze lze upravovat či rozšiřovat o znalosti poskytnuté osloveným odborníkem či o informace z připravených dat.

Je možné kromě faktických znalostí používat i znalosti heuristické, tedy postupy či úsudky pouze pravděpodobně správné. Z výše uvedeného vyplývá, že znalostní báze je stěžejní součástí expertních systémů a kvalita systému bude z velké míry záviset právě na kvalitě informací v ní obsažených. Výhodou ES je možnost obsáhnout a kombinovat znalosti více odvětví – od více expertů, kde by jeden

z expertů nemohl pojmout všechny odbornosti. Výsledky mohou tak být rychleji k dispozici než u lidských expertů. [1] [2]

Funkce ES a jeho další rozvoj se inspiroje funkcí lidského mozku. Při studiu lidských expertů a jejich myšlenkových procesů vedoucích ke stanovení diagnózy se ukázalo, že lidský expert se k diagnóze dostává přes proces generování hypotéz a jejich následného ověřování. [3]

### 2.3 Expertní systémy v medicíně

Aplikace ES do oblasti medicíny má za cíl snížení počtu chyb a zvýšení kvality péče. Expertní systémy mohou být užitečné ve více oblastech, jako je podpora diagnostické rozvahy, doporučení léčby, upozornění na léky, prevenci a připomínkování. Je také možné systémy využít k fakturaci. [4] Jejich vývoj a použití přináší jak spoustu výhod, tak i výzev, kterým je třeba čelit. [5] Diagnostika je totiž velmi náročný proces zahrnující zvažování velkého množství informací. Je možné systém naučit vybírat z různých možných diagnóz již v průběhu zadávání dat a dospět tak k optimálnímu vědeckému závěru. Ovšem v některých případech mohou i veškerá sesbíraná data vést k nescifickým závěrům vedoucí k nejistotě. Ledley and Lusted nabídli využití matematických postupů ke zlepšení rozvahy při stanovování diagnózy a výběru optimální léčby. [6]

Nejznámějším příkladem je první v medicíně používaný expertní systém MYCIN, což je pravidlový systém (rule-based) pro usnadnění výběru antibiotické léčby u pacientů s infekcí. Tento systém byl prezentován již v roce 1974. [7] V další návaznosti se začaly vyvíjet nejrůznější další expertní systémy pomáhající diferenciální diagnostice v různých lékařských odvětvích, některé více úspěšné než jiné. Několik zde uvedených příkladů ilustruje širší spektra využití takových programů.

Programy *INTERNIST-1* a *QUICK MEDICAL REFERENCE* slouží k diagnostice interních onemocnění a dovedou rozlišit 570 diagnóz. [8] Byly navrženy systémy k diagnostice a léčbě hypertenze u těhotných. [9] Dalším příkladem je expertní systém na podporu diagnostiky malárie v Nigérii, dokazující, že ES jsou velkou pomocí i v zemích, kde lékařská péče není vždy dostupná. [10]

Z oboru stomatologie můžeme najít program k rozeznávání pravděpodobného problému zubů a dásní, který je zaměřen na pacienty tak, aby odhalili příčinu změn a onemocnění a zareagovali adekvátní péčí či vyhledáním odborné pomoci. [11] Další průzkum využití ES v medicíně nabízí například Abu-Nasser. [12]

Kromě expertních systémů se nyní v medicínské diagnostice využívá i neurálních sítí a hlubokého učení. Ani tyto metody v dnešní době ještě nejsou schopny plně nahradit roli lékaře v oblasti diagnostiky, ovšem je velmi pravděpodobné, že jejich rozvoj v tomto směru v budoucnu může výrazně pokročit. [13] Velké využití umělé inteligence zaznamenáváme v oblasti zobrazovacích metod a to na poli úpravy

obrazu ve všech jeho krocích; transformace, procesování, registrace, segmentace, fúze, klasifikace a popis. Získávání kvalitnějšího obrazu je klíčové hlavně u drahých zobrazovacích přístrojů, jejichž cena roste s požadavky na rozlišení zobrazovaného obrazu. Umělá inteligence upravující obraz umožňuje použití levnějšího přístroje při získání stejně kvalitního výstupu. Touto problematikou se zabývá celá řada autorů a některé dnešní systémy již mohou v práci s obrazovým výstupem dosahovat podobné kvality jako lidský expert. [14] [15] [16] [17] [18]

Hodnocení kvalit ES většinou probíhá hodnocením diskriminace a kalibrace například vyjádřením ROC křivky nebo kalibračním grafem. Zvláště u diagnostických ES je důležité vnímat interní a externí validitu, tedy zda je použitá vhodná míra pro zjišťování vlivu a zda jsou výsledky aplikovatelné na ostatní populaci. U každého ES je také potřeba ověřit správnost výsledků na dostatečně velkém počtu příkladů v klinické praxi. Metodologii k hodnocení kvalit ES nabídli Park a Han. [19]

### 3 EUROPEAN REFERENCE NETWORK

European Reference Network (ERN) je projekt s cílem vytvořit mezinárodní evropskou síť nemocnic a specializovaných pracovišť věnující se vzácným onemocněním či onemocněním s nízkým výskytem. Hlavním cílem je usnadnit přístup k vysoce specializované zdravotní péči pacientům vyžadujícím odborné znalosti. Je důležité umožnit použití informačních a komunikačních technologií k zajištění vzdáleného přístupu ke specializované zdravotní péči a tím zajistit možnost mobility expertních znalostí. V rámci této vzájemné spolupráce dochází k jasnějšímu stanovení principů léčby, probíhá komunikace mezi pracovišti ve smyslu odkazů na možnosti léčby a dochází k vytváření nástrojů pro ulehčení managementu terapie. Vším tímto dodává síť přidanou hodnotu každému pracovišti, které je součástí této evropské sítě.

V současné době existuje 24 ustanovených sítí. Sítě definované pro různé typy onemocnění jsou stanoveny dle specializace. (tabulka 2) Tyto sítě nazýváme ERNy. Každý ERN se skládá z minimálně 10 poskytovatelů zdravotní péče v minimálně osmi členských zemích (25 států zemí EU a Norsko).

BOND	European Reference Network on Rare Bone Disorders	Vzácná kostní onemocnění
CRANIO	European Reference Network on Rare craniofacial anomalies and ENT disorders	Vzácné kraniofaciální anomálie a poruchy ucha, nosu a hltanu
Endo-ERN	European Reference Network on Rare Endocrine Conditions	Vzácná endokrinní onemocnění
EpiCARE	European Reference Network on Rare and Complex Epilepsies	Vzácné a komplexní epilepsie
ERKNet	European Rare Kidney Diseases Reference Network	Vzácná onemocnění ledvin

ERN-RND	European Reference Network on Rare Neurological Diseases	Vzácná neurologická onemocnění
ERNICA	European Reference Network on Rare inherited and congenital anomalies	Vzácná vrozená a dědičná onemocnění
ERN-LUNG	European Reference Network on Rare Respiratory Diseases	Vzácná onemocnění dýchacího ústrojí
ERN-Skin	European Reference Network on Rare and Undiagnosed Skin Disorders	Vzácná nediodagnostikovaná onemocnění kůže
EURACAN	European Reference Network on Rare Adult Cancers (solid tumors)	Vzácné neoplázie v dospělém věku
EuroBloodNet	European Reference Network on Rare Haematological Diseases	Vzácná hematologická onemocnění
EURO-NMD	European Reference Network for Rare Neuromuscular Diseases	Vzácná neuromuskulární onemocnění
ERN-EYE	European Reference Network on Rare Eye Diseases	Vzácná onemocnění očí
ERN GENTURIS	European Reference Network on GENetic TUmour Risk Syndromes	hereditární nádorové syndromy
GUARD-HEART	Gateway to Uncommon And Rare Diseases of the HEART	Vzácná onemocnění srdce
ITHACA	European Reference Network on Rare Congenital Malformations and Rare Intellectual Disability	Vzácné vrozené malformace a poruchy intelektu
MetabERN	European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders	Vzácná dědičná metabolická onemocnění
PaedCan-ERN	European Reference Network for Paediatric Cancer (haemato-oncology)	Dětská hemato-onkologie
RARE-LIVER	European Reference Network on Rare Hepatological Diseases	Vzácná onemocnění jater
ReCONNECT	Rare Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases Network	Vzácná onemocnění pojivové tkáně a onemocnění muskuloskeletální soustavy
RITA	Rare Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases Network	Vzácné imunodeficience a autoimunitní onemocnění
TRANSCHILD	European Reference Network on Transplantation in Children (incl. HSCT, heart, kidney, liver, intestinal, lung and multiorgan)	Orgánové transplantace u dětí

VASCern	European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases	Vzácná multisystémová onemocnění cév
EUROGEN	European Reference Network on Rare Urogenital Disease	Vzácná urogenitální onemocnění

Tab. 2 Existující podprojekty projektu ERN a jejich zaměření

Je stále otázkou, jakým způsobem se znalosti mají organizovat a strukturovat. Z podstaty věci je jasné, že je potřeba informace sdílet mezi jednotlivými státy a zároveň udržet možnost přistupovat k informacím i na úrovni lokální. Databázi je nutné neustále udržovat aktuální a rozvíjet ji, což rozhodně vyžaduje společnou snahu každého ze zúčastněných. Proces učení je neustálý proces, kde kromě získávání znalostí s postupem času hraje roli i umění implementovat nabytou znalost mezi již dříve získané informace. Sdílení obsahuje jak informace implicitního typu, tak explicitního. Implicitní informace je ovšem třeba převést na formu explicitní, pro databáze a programy čitelné.

Celá struktura takovéto sítě lze rozdělit na hlavní aktéry, tedy síť nemocnic, kteří přímo síť využívají, rozvíjejí a udržují. Další důležitou složkou jsou spolupracující partneři, včetně investorů a dalších složek zajišťujících finanční podporu projektu. Nedílnou součástí jsou i koordinátoři řídící celý proces a motivující jednotlivé složky. Koordinátoři mají přístupy ke všem částem projektu, mohou nahlížet do jednotlivých částí projektu a upozorňují na části, kterým je potřeba věnovat pozornost.

V ideálním případě by bylo možné projekt propojit s e-health programy jednotlivých zemí, čímž by se projekt stal aplikovanou součástí zdravotnických informačních systémů s přímou aplikací. The Cross-Border Healthcare Directive usneslo nezbytné administrativní a právní kroky, které změní roli poskytovatelů zdravotnické péče. [20] Analýzou legislativy zdravotní péče ve vybraných zemích právě v tomto kontextu se již zabírají Dharssi a kolektiv. [21]

#### 4 EXPERTNÍ SYSTÉMY A VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ:

Výzvou expertních systémů v oblasti vzácných onemocnění je konflikt mezi potřebou velkého množství vstupních dat pro strojové učení a mezi nedostatkem těchto dat právě v oblasti vzácných onemocnění. Vzácná onemocnění ovšem tvoří nepřehlédnutelnou skupinou, která čítá okolo 250 milionů pacientů, často navíc odhalení správné diagnózy je velmi zdlouhavé, trvající i několik let. [22] V dnešní době je známo kolem 7000 vzácných onemocnění a je nad rámec kapacity lidských jedinců pojmout povědomí o všech těchto onemocněních. [23] Vzhledem k nízké incidenci každé jednotlivé nemoci a velkému množství variant je téměř nemožné se vyhnout diagnostickým chybám, tedy zvolení chybné diagnózy z důvodu nedostatku znalostí. Tato chyba je jednou z nejčastějších chyb v medicíně. [24] Z tohoto důvodu může vývoj ES v oblasti diagnostiky vzácných onemocnění velmi zjednodušit a zkvalitnit péči



o takové pacienty. Níže uvedené příklady expertních systémů se s nedostatkem učících dat vypořádali integrací již existujících databází do svého systému. Kombinací různých zdrojových dat z různých databází jsou tak systémy schopné v diagnostice dosahovat velmi dobrých výsledků. Druhou možností získání dostatečného množství dat je využít různých spolků a organizací shlukující pacienty se vzácnými onemocněními. Tyto spolky čítají většinou velmi poučené jedince, často ochotné přispět svou znalostí a zkušeností. Bylo by tedy výhodné propojit tyto organizace s projektem ERN a zapojit pacienty aktivně do tohoto projektu. I již existující databáze by se tak udržovaly aktuální a aktivní.

Existující systémy na podporu rozhodování v oblasti vzácných onemocnění se soustředí na tři hlavní oblasti: urychlení diagnostiky, opravení chybné diagnózy a samotná diagnostika. Systémy využívají různých informací vložených do znalostní báze. Tento článek se soustřeďuje na systémy urychlující diagnostiku.

Mnoho systémů na podporu rozhodování v oblasti vzácných onemocnění se zaměřují na hledání chybných variant genu ve výsledcích laboratorního vyšetření. Některé systémy se věnují jednonukleotidovým záměnám (SNV – single nucleotide variants), například systém CliniPred [25] či VEST. [26] Vest využívá databázi Human Gene Mutation Database a tím ve své trénovací databázi měl kolem 45000 různých genetických mutací. [26] Jiné systémy hledají sestřihové mutace (splicing) – VarCoPP [27] či variaci v počtu kopií (CNV – copy number variation) – CNV Digest. [28]

Další systémy se k výsledkům genetickým snaží připojovat i informace o fenotypu a některé využívají jako vstupní data právě fenotypové informace a pravděpodobnou genetickou variantu přiřazují k fenotypu.

Xrare je systém využívající strojové učení využívající jak fenotyp, tak genotyp. Při jeho konstruování vývojáři narazili na problém významnosti fenotypových rysů. Některé odchylky ve fenotypu pacientů jsou například pouze po předcích zděděná varianta fenotypu nesouvisející s onemocněním. Z tohoto důvodu bylo potřeba vyvinout systém skórování fenotypu, pojmenovaný ERIC. Znalostní báze pro program ERIC je získaná z ACMG/AMP databáze typu guideline [29] a doplňuje do systému Xrare informaci o důležitosti fenotypových odchylek. [30] Na podobném principu funguje i systém Exomiser [31] a oba dva jsou mnohem efektivnější než jiné systémy pracující pouze s genotypem. [30][32] Exomiser je využíván k analýze vyšetření dat z celoxomového sekvenování (WES - whole-exome sequencing) a je schopen detekovat jak již známe onemocnění, tak upozornit na nové. [31] Podobným, ale novějším nástrojem je i eDiva. [33]

Dalším příkladem je systém Phen-Gen, který kombinuje data z WES se symptomy a porovnává je s již známými onemocněními. Cílem je přiřadit genové variace k onemocněním, u kterých doposud nebyla genová variace nalezena. [32]

DeepPVP je metoda využívající hluboké neuronové sítě k identifikaci pravděpodobně příčinné variance v sekvenčních datech z WES. Ze stažené databáze ClinVar tvůrci vybrali genetické varianty potvrzené v databázi Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) jako patogenní pro trénování pozitivních výsledků a varianty benigní k trénování negativních výsledků. Po pečlivém testování tvůrci potvrdili, že DeepPVP umí přiřadit existující variace rychleji a přesněji, než tomu bylo doposud. [34]

V neposlední řadě existuje i nástroj HANRD – heterogenous association network for rare disease. Kombinací fenotypů získaných z databáze Human Phenotype Ontology (HPO) a doplněných o synonyma z Medical Subject Headings (MeSH), seznamu onemocnění získaných z Orphanet databáze, seznamu pojmenování genů z databáze Gene Nomenclature Committee (HGNC) a seznamu biologických cest z databáze Wiki Pathways byl sestaven systém kombinující výše zmíněné údaje. Výsledky mohou být prezentovány i ve formě grafu. Tento systém je ukázal velmi spolehlivým. [35] Záznam o fenotypu může být kromě slovního či numerického popisu také zadán do systému ve formě obrazu.

PEDIA – systém používá fotografie obličeje k určení pravděpodobně patogenní varianty genu. Dysmorfie v obličeji je rys, který v dnešní době zatím posuzují pouze lidští experti, ovšem využití umělé inteligence umožňuje přesnější kvantifikaci dysmorfických rysů, následné porovnání výsledků s různými skupinami pacientů a zhodnocení výsledků ve formě listu pravděpodobných příčinných variant genu. [36]

DeepGestalt použil ve své učící databázi přes 17000 obrazů pacientů s více než 200 syndromy a stal se tak systémem vhodným pro určování syndromů dle fotografie obličeje. Systém na obličeji určí body, převede obličej na geometrické obrazce a ořízne různé části na které se později zaměřuje. Každý kousek obrazu je převeden na škálu odstínu šedi a systém poté ke každé oblasti přiřazuje možné pravděpodobné diagnózy. Výsledky z jednotlivých oblastí obrazů se porovnají a výsledkem je opět seznam pravděpodobných diagnóz. K určení správnosti výsledků se porovnává správnost výsledku na první pozici seznamu, na pozicích prvních pěti a deseti výsledků. DeepGestalt určil správně 91% výsledků v kategorii zařazení správné diagnózy do seznamu deseti nejpravděpodobnějších. [37]

Ada DX je platforma dovolující zadáním výsledků klinických pozorování a vyšetření rychle vytřídit pravděpodobné diagnózy a přímo navrhuje k „zaškrtnutí“ další symptomy, podle kterých následně upřesňuje své výsledky. [38] Mezi menší projekty můžeme zařadit například polo automatizovaný systém k detekci akromegálie. [39]

Ať už se nástroj zaměřuje na kteroukoliv část posbíraných údajů o pacientovi, obecně všechny typy výrazně zrychlují diagnostiku. [40]

## **5 ZÁVĚR:**

Cílem toho přehledu je seznámit čtenáře s problematikou expertních systémů a jejich možnosti zasazení do konceptu medicínské diagnostiky. I když se ES těšili velkému zájmu hlavně v době po svém vzniku v druhé polovině minulého století, z prezentace zmíněných příkladů vyplývá, že i nadále je toto téma velmi aktuální. Existuje velká řada autorů vyvíjejících nové a nové systémy a některé z nich dosahují značných kvalit. V dnešní době, kdy existuje velké množství funkčních databází, je možné z těchto čerpat a použít jejich informace k objevení nových, dosud neznámých spojitostí. Celosvětové databáze je ovšem neustále třeba udržovat a aktualizovat, mezistátní podpora v tomto směru je tedy téměř nutností. Projekt ERN si dává za cíl tuto spolupráci udržovat a rozvíjet na poli vzácných onemocnění. Shromažďování dat o pacientech a systematické třídění informací pomáhá udržovat data aktuální a snadno dohledatelná k dalšímu zpracování. Využití expertních systémů je pro tento projekt výhodným krokem k dosažení vytyčeného cíle mezistátního využívání znalostí a zpřístupnění tak adekvátní péče pacientům se vzácným onemocněním.

#### LITERATURA:

- [1] Lovely Professional University, www.lpude.in. Introduction To Artificial Intelligence and Expert Systems - Shrivastava - Ibrg | Computer Vision | Artificial Intelligence [Internet]. EXCEL BOOKS PRIVATE LIMITED; 2013 [cited 2021 May 12]. 233–251 p. Available from: <https://www.scribd.com/document/291528785/Introduction-to-Artificial-Intelligence-and-Expert-Systems-Shrivastava-Ibrg>
- [2] Berka, P., Jirků, P., Vejnarová, J. Expertní systémy. 1. vyd. Praha, VŠE 1998. 160 s.
- [3] Brush JE, Sherbino J, Norman GR. How Expert Clinicians Intuitively Recognize a Medical Diagnosis. [Internet]. Vol. 130, American Journal of Medicine. Elsevier Inc.; 2017. p. 629–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28238695/>
- [4] Zhou L, Sordo M. Expert systems in medicine. In: Artificial Intelligence in Medicine [Internet]. Elsevier; 2021 [cited 2021 May 8]. p. 75–100. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128212592000053>
- [5] Sheikhtaheri A, Sadoughi F, Hashemi Dehaghi Z. Developing and using expert systems and neural networks in medicine: A review on benefits and challenges [Internet]. Vol. 38, Journal of Medical Systems. Springer New York LLC; 2014 [cited 2021 Jun 7]. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.is.cuni.cz/25027017/>
- [6] Ledley RS, Lusted LB. Reasoning foundations of medical diagnosis. Science (80- ) [Internet]. 1959 Jul 3 [cited 2021 May 16];130(3366):9–21. Available from: <https://science.sciencemag.org/content/130/3366/9>
- [7] Shortliffe EH, Davis R, Axline SG, Buchanan BG, Green CC, Cohen SN. Computer-based consultations in clinical therapeutics: Explanation and rule acquisition capabilities of the MYCIN

- system. *Comput Biomed Res.* 1975 Aug 1;8(4):303–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1157471/>
- [8] Quick Medical Reference (Miller RA, McNeil MA, Challinor SM, Masarie FE, Myers JD. The INTERNIST-1/QUICK MEDICAL REFERENCE Project - Status report. *West J Med* [Internet]. 1986 [cited 2021 May 16];145(6):816–22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1307155/?report=abstract>
- [9] Gudu J, Gichoya D, Nyongesa P, Muumbo A. Development of a Medical Expert System as an Expert Knowledge Sharing Tool on Diagnosis and Treatment of Hypertension in Pregnancy. *Int J Biosci Biochem Bioinforma.* 2012;297–300. Available from: <http://www.ijbbb.org/papers/120-CB301.pdf>
- [10] Nkuma-Udah KI, Chukwudebe G, Ekwonwune E. Advancing medical practice through computer expert systems. In: *IFMBE Proceedings* [Internet]. Springer Verlag; 2019 [cited 2021 May 8]. p. 445–9. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-10-9035-6\\_82](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-10-9035-6_82)
- [11] Abu Ghali MJ, Mukhaimer MN, Abu Yousef MK, Abu-Naser SS. Expert System for Problems of Teeth and Gums. 2017 [cited 2021 May 8]; Available from: <http://dspace.alazhar.edu.ps/xmlui/handle/123456789/375>
- [12] Abu-Nasser B. Medical Expert Systems Survey. *Int J Eng Inf Syst* [Internet]. 2017 Dec 9 [cited 2021 May 7];1(7):218–24. Available from: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3082734](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3082734)
- [13] Bakator M, Radosav D. Deep learning and medical diagnosis: A review of literature [Internet]. Vol. 2, *Multimodal Technologies and Interaction*. MDPI AG; 2018 [cited 2021 May 7]. p. 47. Available from: [www.mdpi.com/journal/mti](http://www.mdpi.com/journal/mti)
- [14] Denniston AK, Liu MBChB X, Kale MBChB AU, Bruynseels MBChB A, Liu X, Faes L, et al. A comparison of deep learning performance against health-care professionals in detecting diseases from medical imaging: a systematic review and meta-analysis. *Artic Lancet Digit Heal* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jun 7];1:271–97. Available from: [www.thelancet.com/](http://www.thelancet.com/)
- [15] Shen J, Zhang CJP, Jiang B, Chen J, Song J, Liu Z, et al. Artificial intelligence versus clinicians in disease diagnosis: Systematic review [Internet]. Vol. 7, *JMIR Medical Informatics*. JMIR Publications Inc.; 2019 [cited 2021 Jun 7]. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.is.cuni.cz/31420959/>
- [16] Aggarwal R, Sounderajah V, Martin G, Ting DSW, Karthikesalingam A, King D, et al. Diagnostic accuracy of deep learning in medical imaging: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 4, *npj Digital Medicine*. Nature Research; 2021 [cited 2021 Jun 7]. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.is.cuni.cz/33828217/>
- [17] Lee JG, Jun S, Cho YW, Lee H, Kim GB, Seo JB, et al. Deep learning in medical imaging: General overview [Internet]. Vol. 18, *Korean Journal of Radiology*. Korean Radiological Society; 2017

- [cited 2021 May 19]. p. 570–84. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.is.cuni.cz/28670152/>
- [18] Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, Schwartz LH, Aerts HJWL. Artificial intelligence in radiology [Internet]. Vol. 18, Nature Reviews Cancer. Nature Publishing Group; 2018 [cited 2021 May 19]. p. 500–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6268174/>
- [19] Park SH, Han K. Methodologic guide for evaluating clinical performance and effect of artificial intelligence technology for medical diagnosis and prediction [Internet]. Vol. 286, Radiology. Radiological Society of North America Inc.; 2018 [cited 2021 May 7]. p. 800–9. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2017171920>
- [20] Héon-Klin V. European Reference networks for rare diseases: What is the conceptual framework? Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2017 Aug 7 [cited 2021 May 18];12(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5547471/>
- [21] Dharssi S, Wong-Rieger D, Harold M, Terry S. Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs [Internet]. Vol. 12, Orphanet Journal of Rare Diseases. BioMed Central Ltd.; 2017 [cited 2021 May 8]. p. 1–13. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0618-0>
- [22] Blöß S, Klemann C, Rother AK, Mehmecke S, Schumacher U, Mücke U, et al. Diagnostic needs for rare diseases and shared prediagnostic phenomena: Results of a German-wide expert Delphi survey. PLoS One [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2021 Jun 3];12(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5325301/>
- [23] RARE Facts - Global Genes [Internet]. [cited 2021 Jun 7]. Available from: <https://globalgenes.org/rare-facts/>
- [24] Graber M, Gordon R, Franklin N. Reducing diagnostic errors in medicine: What’s the goal? [Internet]. Vol. 77, Academic Medicine. Lippincott Williams and Wilkins; 2002 [cited 2021 Jun 7]. p. 981–92. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.is.cuni.cz/12377672/>
- [25] Alirezaie N, Kernohan KD, Hartley T, Majewski J, Hocking TD. ClinPred: Prediction Tool to Identify Disease-Relevant Nonsynonymous Single-Nucleotide Variants. Am J Hum Genet [Internet]. 2018 Oct 4 [cited 2021 Jun 20];103(4):474–83. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.is.cuni.cz/30220433/>
- [26] Carter H, Douville C, Stenson PD, Cooper DN, Karchin R. Identifying Mendelian disease genes with the variant effect scoring tool. BMC Genomics [Internet]. 2013 [cited 2021 Jun 20];14 Suppl 3(Suppl 3). Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.is.cuni.cz/23819870/>
- [27] Papadimitriou S, Gazzo A, Versbraegen N, Nachtegael C, Aerts J, Moreau Y, et al. Predicting disease-causing variant combinations. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2019 Jun 11 [cited 2021 Jun 20];116(24):11878–87. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.is.cuni.cz/31127050/>

- [28] Yang X, Song Z, Wu C, Wang W, Li G, Zhang W, et al. Constructing a database for the relations between CNV and human genetic diseases via systematic text mining. *BMC Bioinformatics* [Internet]. 2018 Dec 31 [cited 2021 Jun 20];19(Suppl 19). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.is.cuni.cz/30598077/>
- [29] Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* [Internet]. 2015 May 8 [cited 2021 Jun 20];17(5):405–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.is.cuni.cz/25741868/>
- [30] Li Q, Zhao K, Bustamante CD, Ma X, Wong WH. Xrare: a machine learning method jointly modeling phenotypes and genetic evidence for rare disease diagnosis. *Genet Med* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 May 19];21(9):2126–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.is.cuni.cz/30675030/>
- [31] Smedley D, Jacobsen JOB, Jäger M, Köhler S, Holtgrewe M, Schubach M, et al. Next-generation diagnostics and disease-gene discovery with the Exomiser. *Nat Protoc* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2021 Jun 20];10(12):2004–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.is.cuni.cz/26562621/>
- [32] Javed A, Agrawal S, Ng PC. Phen-gen: Combining phenotype and genotype to analyze rare disorders. *Nat Methods* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jun 20];11(9):935–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.is.cuni.cz/25086502/>
- [33] Bosio M, Drechsel O, Rahman R, Muyas F, Rabionet R, Bezdán D, et al. eDiVA—Classification and prioritization of pathogenic variants for clinical diagnostics. *Hum Mutat* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Jun 20];40(7):865–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.is.cuni.cz/31026367/>
- [34] Boudelloua I, Kulmanov M, Schofield PN, Gkoutos G V., Hoehndorf R. DeepPVP: Phenotype-based prioritization of causative variants using deep learning. *BMC Bioinformatics* [Internet]. 2019 Feb 6 [cited 2021 Jun 20];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.is.cuni.cz/30727941/>
- [35] Rao A, Vg S, Joseph T, Kotte S, Sivadasan N, Srinivasan R. Phenotype-driven gene prioritization for rare diseases using graph convolution on heterogeneous networks. *BMC Med Genomics* [Internet]. 2018 Jul 6 [cited 2021 Jun 20];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.is.cuni.cz/29980210/>
- [36] Hsieh TC, Mensah MA, Pantel JT, Aguilar D, Bar O, Bayat A, et al. PEDIA: prioritization of exome data by image analysis. *Genet Med* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Jun 20];21(12):2807–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.is.cuni.cz/31164752/>

- [37] Gurovich Y, Hanani Y, Bar O, Nadav G, Fleischer N, Gelbman D, et al. Identifying facial phenotypes of genetic disorders using deep learning. *Nat Med* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Jun 20];25(1):60–4. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.is.cuni.cz/30617323/>
- [38] Ronicke S, Hirsch MC, Türk E, Larionov K, Tientcheu D, Wagner AD. Can a decision support system accelerate rare disease diagnosis? Evaluating the potential impact of Ada DX in a retrospective study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2019 Mar 21 [cited 2021 May 8];14(1):1–12. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13023-019-1040-6>
- [39] Learned-Miller E, Lu Q, Paisley A, Trainer P, Blanz V, Dedden K, et al. Detecting acromegaly: Screening for disease with a morphable model. In: *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)* [Internet]. Springer Verlag; 2006 [cited 2021 Jun 20]. p. 495–503. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.is.cuni.cz/17354809/>
- [40] Brasil S, Pascoal C, Francisco R, Ferreira VDR, Videira PA, Valadão G. Artificial intelligence (AI) in rare diseases: Is the future brighter? [Internet]. Vol. 10, *Genes*. MDPI AG; 2019 [cited 2021 May 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6947640/>