

Exposé Diplomarbeit

Extraktion von Prozessmodellen aus Clinical Guidelines
von Michel Manthey

**HUMBOLDT-UNIVERSITÄT ZU BERLIN
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE FAKULTÄT
INSTITUT FÜR INFORMATIK**

Eingereicht bei und betreut von:
Prof. Dr. Ulf Leser

25. März 2018

1 Einleitung

Clinical Guidelines, in wissenschaftlichen Arbeiten auch öfter Clinical practice guidelines (CPGs) oder medizinische Leitlinien genannt [1, 2], sind Vorgehensrichtlinien oder Vorschläge zur Behandlung bestimmter Krankheiten. Sie sollen die Therapieplanung erleichtern und die Qualität der medizinischen Versorgung erhöhen. Clinical Guidelines wurden systematisch entwickelt, um Ärzten bei der medizinischen Versorgung in bestimmten Situationen zu assistieren. Sie können Anweisungen anbieten, was z.B. im Anschluss an ärztliche Untersuchungen zu tun ist, wie lange Patienten im Krankenhaus bleiben sollten, wie man medizinische oder operative Dienste bereitstellt, oder andere Feinheiten der klinischen Praxis [3]. Diese medizinischen Leitlinien werden von Expertenteams in den medizinischen Fachgesellschaften der jeweiligen Länder erstellt. Hierfür werden Studien und Patientenerfahrungen aus früheren Behandlungen ausgewertet, um die besten Behandlungsmethoden zu finden [1]. Der Sinn medizinischer Leitlinien ist die Verbesserung der Qualität der Gesundheitspflege. Es wurde gezeigt, dass Clinical Guidelines die Qualität der Pflege verbessern können. [4]

Medizinische Leitlinien sind hauptsächlich in textueller Form, nicht aber als Prozessmodell, verfügbar. Sie haben Prozesscharakter, liegen aber in der Realität häufig nur als Text, in Entscheidungstabellen oder Ablaufdiagrammen vor. Diese sind für Ärzte einfacher zu lesen und zu erstellen, wenn sie nicht in formalen Sprachen geübt sind, haben aber auch einige Nachteile wie z.B. Mehrdeutigkeit, Unvollständigkeit oder Mangel an formalen Mitteln einer Verifikation [5].

Prozessmodelle sind formalisierte Abbildungen von Prozessabläufen. Sie strukturieren Prozesse und legen die Reihenfolge fest. Liegen die Clinical Guidelines als Prozessmodell vor, können diese von Computerprogrammen genutzt werden, z.B. in einer Verwaltungssoftware für Ärzte und Krankenhäuser zur Unterstützung ihrer Arbeit [6]. Es wurde gezeigt, dass das Veröffentlichen von Clinical Guidelines in wissenschaftlichen Journalen nicht sehr effektiv ist, um die ärztlichen Behandlungsroutinen anzupassen [7]. Eine Integration von Prozessmodellen in klinische Software ist viel effektiver [8].

Um Clinical Guidelines computergestützt nutzen zu können, müssen sie als Prozessmodelle vorliegen. Eine Möglichkeit wäre, Prozessmodelle für Clinical Guidelines per Hand zu erstellen. Aber in Anbetracht von tausenden Clinical Guidelines ist das keine kostengünstige Lösung. Außerdem ist bei Überarbeitung der Clinical Guidelines das Prozessmodell hilflos. Eine performantere und günstigere Variante ist die automatische Extraktion von Prozessmodellen aus den Texten. In meiner Diplomarbeit werde ich untersuchen, inwieweit die automatische Extraktion eine Hilfe für die Erstellung von kompletten Prozessmodellen sein kann.

2 Prozessmodell

Ein Prozessmodell, im Kontext von Clinical Guidelines, soll die Leitlinie als klinischen Algorithmus repräsentieren. Solch ein Repräsentationsmodell besteht aus Elementen und Übergängen, welche Knoten und Kanten eines Graphen entsprechen. Die Elemente können unterschiedlich definiert sein. Um Guidelines gut repräsentieren zu können, sollte das Modell auf jeden Fall zwei Typen von Prozesselementen, welche klinische Aufgaben abbilden, *Actions* und *Decisions*, unterstützen [6]. *Actions* stellen bestimmte klinische Aufgaben dar, mit *Decisions* wird die Op-

tionsauswahl von Alternativen abgebildet. Actions werden demnach in 3 Gruppen unterteilt: *Clinical interventions*, *data collections* und *wait actions*. Clinical interventions sind Aktionen, die direkt mit dem Umgang des Patienten und seiner Behandlung zu tun haben, wie z.B. eine Operation oder ein Rezept. Data collections behandeln den Patienten nicht direkt, sondern werden für die Erfassung seiner Daten genutzt, wie für Beobachtungen und Untersuchungen. Sollte auf Zustandsänderungen des Patienten gewartet werden, so werden diese Aktionen als wait actions deklariert. Außerdem wird in [6] auch die Darstellung von unterschiedlichen klinischen Patientenstatus in dem Modell als wichtig erachtet. Meistens bilden sie die Einstiegs- bzw. Endpunkte des Guidelineprozessmodells. Als letztes fehlen noch die *Execution states*, welche die Ausführungszustände der Aufgabenelemente, Actions und Decisions, repräsentieren.

Für Clinical Guidelines wurden verschiedene Modellsprachen entwickelt. Hierzu gehören unter anderem die an der Columbia University entwickelte Arden Syntax [9], das EON/DHARMA-Modell [10, 11], das PROforma-Modell [12], das Modell GLIF mit seine Nachfolger [13, 14] oder das Asbru-Modell [15], welches als einziges Modell alle vier Prozesselementtypen abbilden kann. Die Sprachen sind dafür ausgelegt, dass die Prozessmodelle, in denen sie geschrieben wurden, (halb-)automatisch ausgeführt werden zu können. In der Praxis ist es sehr schwierig und fehleranfällig textuelle Clinical Guidelines in solch präzise Formate umzuwandeln [16]. Außerdem gibt es die Zwischenrepräsentation Many-Headed-Bridge (MHB) [16], welche entwickelt wurde, um die automatische Extraktion von Prozessen aus CPGs zu vereinfachen. Diese wurde so entwickelt, dass sich ein Modell in MHB leicht in eine der Prozessmodellsprachen umwandeln lässt. Daher kann man sie als Brücke zu allen anderen Prozessmodellsprachen bezeichnen.

3 Related Work

Die Extraktion hat mehrere Ebenen. Als erstes müssen in den klinischen Texten medizinische Entitäten erkannt werden. In der nächsten Ebene geht es um die Extraktion von einzelnen Prozesselementen, den Aktionen und Verzweigungen (Actions und Decisions), welche durch Aktivitäten und Bedingungen markiert werden. Zum Schluss fehlt noch die Extraktion von (Teil-)Prozessen, also zusammenhängenden Prozesselementen, die miteinander verbunden sind. Sämtliche Vorarbeiten befassen sich mit der Extraktion aus englischen Texten.

3.1 Extraktion von klinischen Entitäten aus Text

Das Mayo clinical Text Analysis and Knowledge Extraction System (cTAKES) [17] ist ein Open-Source NLP System, welches für die Informationsextraktion aus medizinischen Texten an der Mayo Clinic entwickelt wurde. Es identifiziert klinische Named Entities wie Krankheiten, Medikationen, Symptome, anatomische Begriffe, Behandlungen. Außerdem gibt es zu jedem Named Entity verschiedene Attribute wie z.B. Spannweite im Satz oder Negierung. Das System wurde hauptsächlich für Arztbriefe entwickelt. MetaMap [18] ist ein an der National Library of Medicine entwickeltes Programm, welches biomedizinische Texte auf den UMLS Metathesaurus mappt. cTAKES hat im Vergleich zu MetaMap bei der Evaluation auf den Datasets "Health Day News"¹ und

¹<http://consumer.healthday.com/>

"WebMD"² eine deutlich bessere Precision (94% zu 65%) [19]. Desweiteren gibt es noch HITEx [20], entwickelt für die Extraktion von klinischen Befunden in elektronischen Gesundheitsakten, MedXN [21] für die Erkennung von Medikationen in Arztberichten und MedLee [22], welches aus Patientenakten klinische Informationen in kodierte Formen mappt.

3.2 Extraktion von Prozesselementen aus Text

Mit der Prozessfragmenterkennung in klinischen Dokumenten [23] experimentierten italienische Forscher, um automatisch Aktivitäten und Beziehungen bzw. Fragmente von computerinterpretierbaren Guidelines zu identifizieren. Die Erkennung fußt auf supervised Entity und Relation Recognition Techniken und benutzt MetaMap und den UMLS Metathesaurus. Die Auswertungen haben gezeigt, dass die semantische Umgebung aussagekräftiger ist als die syntaktische Umgebung, um Aktionen zu erkennen. Von allen benutzten Klassifikatoren performte der Entscheidungsbaum am besten (Precision 66-71% und Recall 50-79%).

Minard und Kaiser vergleichen [24] regelbasierte und MachineLearning-Methoden, um ärztliche Aktivitäten bzgl. der *Clinical Action Palette*³ zu klassifizieren, und kombinieren auch beide zu einer 2-Schritt Klassifikation, wobei erst in Oberklassen klassifiziert wird und dann jeweils in den Unterklassen. Durch die 2-Schritt-Methode verbessern sich die Accuracywerte leicht auf 39% bis 89% (je nach Guideline). Die MachineLearning-Methoden performen dabei besser als die regelbasierten. Dabei nutzen sie syntaktische und semantische Eigenschaften sowie einen Teil von VerbNet [25], einer Verbdatenbank, um Verben zu klassifizieren.

Kaiser, Seyfang und Miksch [26] haben eine Methode entwickelt um Aktionen, die während einer Behandlung ausgeführt werden, zu erkennen. Für die Identifikation der Aktionen in den Clinical Guidelines haben sie Relationen des semantischen Netzwerkes des UMLS⁴ benutzt. Per Auswahl von semantischen Pattern konnten sie einen großen Teil der Aktionen automatisch erkennen. Recall und Precision waren sehr gut (78% und 97,5%) und wurden auf einem Guideline mit 100 Aktionen evaluiert.

3.3 Extraktion von Prozessen aus Text

Wissenschaftler aus Kanada haben ein Framework [27] entwickelt, welches automatisch aus CPGs Medikamenten- und Behandlungsempfehlungen extrahiert und in ein computerfreundliches Format transferiert. Dadurch soll der manuelle Aufwand einiger Modellierungsschritte zur Erstellung von Prozessmodellen verringert werden. Die Autoren benutzen MetaMap, um mit dem UMLS Metathesaurus medizinische Wörter zu identifizieren. Über semantische Beziehungen zwischen Arzneimitteln und Krankheiten bzw. Symptomen werden die Empfehlungen erkannt. Das Framework wurde anhand von zwei Guidelines für Lungenkrebs und chronische Schmerzen evaluiert und für effektiv befunden (Precision 74% und Recall 73% im Durchschnitt).

Wenzina et al [28] beschreiben einen Ansatz, um Sätze, welche bedingte ärztliche Aktionen enthalten, zu identifizieren. Dies geschieht über eine regelbasierte, heuristische Methode in Kombination mit domäneunabhängigen Information Extraction-Regeln und Regeln zur Erkennung

²<http://www.webmd.com>

³Teil von Hybrid-Asbru, einer Erweiterung von Asbru, um gewöhnliche klinische Aktivitäten auszudrücken, wie z.B. Medikamentenverschreibungen oder ärztliche Untersuchungen

semantischer Strukturen. Dabei werden Bedingungen, die sich nicht auf Aktionen, sondern nur auf Effekte, Erklärungen oder Ähnliches beziehen, ignoriert. Dadurch wird die Modellierung von Guidelines und die Umformung textueller Guidelines in semi-formale Modelle unterstützt. Die Methoden wurden auf zwei Guidelines evaluiert (Recall 75% und Precision 88%). Die Ergebnisse sehen vielversprechend aus, vor allem im Erkennen von Bedingungen, welche Verzweigungen markieren (Recall 82% und Precision 93%).

Im aktuellen Paper von Hematialam und Zadrozny [29] wird der bisherige Stand der Technik bei der Vorgehensweise beim Verstehen von Clinical Guidelines verbessert. Sie extrahieren Paare von Aktionen und Bedingungen. Sie verwenden keine manuell erstellten Regeln, sondern benutzen supervised MachineLearning, um Sätze mit Aktionen und Bedingungen zu klassifizieren. Die Autoren nutzen den gleichen Corpus wie Wenzina et al [28] und vergleichen ihre mit deren Evaluationsergebnissen, schneiden aber schlechter ab. Das wird dadurch erklärt, dass Wenzina et al diese nur auf speziellen Aktionen mit manuellen Extraktionsregeln evaluiert haben. Alle Aktionsarten betrachtet ist der Recall bei Wenzina et al bei 56%. Wird deren regelbasierte Methode auf dem annotierten Corpus von Hematialam und Zadrozny (zwei Guidelines für Bluthochdruck und Rhinosinusitis) angewendet, liegt der Recall nur bei 39% und Hematialam und Zadrozny schneiden besser ab.

Kaiser und Miksch [30] verwenden handgeschriebene Regeln um Bedingungen und Aktionen für den Kontrollfluss zu extrahieren, außerdem auch wichtige Parameter für die Bedingungen, zeitliche Aspekte und Hintergrundinformationen. Über alle Extrakte zusammengenommen lagen Recall und Precision bei 69,3% und 79,3%, wobei die Kontrollflusskomponenten mit 56,6% und 70,8% nicht so gut abschnitten.

Serban et al [31] beschreiben eine Methode zur Reduzierung des Aufwands bei der Modellierung von medizinischen Guidelines. Sie nutzen linguistische Muster für eine automatische Umwandlung von textuellen Guidelines in eine Prozessmodellsprache für medizinische Guidelines.

Die Verbindung zwischen den Paaren aus Bedingungen und Aktionen herzustellen, also den zusammenhängenden Kontrollfluss zu erkennen, dazu gibt es noch keine Vorarbeiten.

4 Evaluationskorpora

4.1 Nicht verfügbare Korpora

Thorne et al [23] evaluierten ihre Methoden per Cross-validation auf einem zusammengesetzten Korpus aus Teilen von drei Guidelines^{4,5,6}, einem Teilsatz des Brown corpus⁷, Friedrichs Korpus von Businessprozessspezifikationen [32] und SemRep [33].

Minard und Kaiser [24] nutzen zwei Guidelines zu Herzkammerflimmern [34] und Diabetes [35] als Goldstandard zur Klassifikation der Aktivitäten. Zur Evaluation verwendeten sie sechs nicht genauer spezifizierte Guidelines von verschiedenen Fachgesellschaften.

Der Korpus von Kaiser und Miksch [30] besteht aus einem Guideline "Management of labor"⁸

⁴NICE diabetes-2 guideline

⁵<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10932/29218/29218.pdf>

⁶<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11786/43607/43607.pdf>

⁷http://nltk.googlecode.com/svn/trunk/nltk_data/index.xml

⁸<http://www.spog.org.pe/web/phocadownloadpap/GUAMANEJODELPARTO.pdf>

mit Annotationen für Aktivitäten und Bedingungen sowie Hintergrundinformationen, zeitliche Aspekte und Datenflussinformationen. Kaiser, Seyfang und Miksch [26] nutzten dasselbe Guideline mit annotierten Aktivitäten zur Evaluation.

Serban et al [31] nutzten für ihre Evaluation ein Brustkrebsguideline⁹. Das Guideline ist aber nur in der niederländischen, nicht in der englischen Version, frei verfügbar.

Wenzina und Kaiser [28] evaluierten ihre Methode auf zwei Guidelines^{10,11}. Ihren Goldstandard bauten sie auf dem Kapitel "pharmacological management" des Asthmaguidelines¹², entwickelt von der Fachgesellschaft SIGN, auf.

Gad El-Rab et al benutzten für ihren Goldstandard die zwei Guidelines "Management for chronic pain"[36] und "Management for lung cancer"[37]. Sie kategorisierten Empfehlungen nach Medikamentenverschreibungen und anderen Behandlungsempfehlungen.

4.2 Verfügbare Korpora

Hematialam und Zadrozny [29] haben drei Guidelines als Goldstandard annotiert. Darunter das Asthmaguideline [38] aus dem Paper von Wenzina und Kaiser sowie die Guidelines zu Bluthochdruck [39] und Rhinosinusitis [40]. Die Evaluation erfolgte per 10-Feld-Kreuzvalidierung. Die Sätze des Datensets sind annotiert als bedingte Aktivitäten, bedingte Effekte und Aktivitäten. Nicht annotierte Sätze enthalten keine Bedingungen oder Aktivitäten. (siehe Tab. 1) [29]

Tabelle 1: klassifizierte Sätze des Guidelinedatensets

Guideline	bedingte Aktivität	bedingter Effekt	Aktivität	keine Bedingung
Asthma	38	7	8	224
Rhinosinusitis	97	39	15	726
Bluthochdruck	63	14	1	238

Dies ist der bisher einzige verfügbare Korpus.

5 Ziel der Diplomarbeit

Diese Arbeit wird die Extraktion von Prozessmodellen aus Clinical Guidelines untersuchen. Dabei ist herauszufinden, bis zu welchem Grad die automatische Extraktion bei der Erstellung von Prozessmodellen behilflich sein kann. Die in eigener Vorarbeit [41] [REF] vorgeschlagene Extraktionspipeline soll implementiert, angewendet und schrittweise evaluiert werden. Des Weiteren sollen die einzelnen Schritte auf Verbesserungen untersucht werden.

⁹Guideline for the Treatment of Breast Carcinoma

¹⁰CBO Treatment of Breast Cancer

¹¹Management of active low-risk labour - Admission for Birth

¹²British Guideline on the Management of Asthma

6 Methods

Ziel der Diplomarbeit ist es zu erforschen, inwieweit es möglich ist, Prozessmodelle automatisch aus Clinical Guidelines zu extrahieren. Unter Benutzung verschiedener NLP- und NER-Software sollen einzelne Prozesselemente identifiziert und am Ende, wenn möglich, zusammengefügt werden. Außerdem soll eine Transformation in das Zwischenformat MHB stattfinden. Die Evaluation soll auf zehn ausgewählten Clinical Guidelines geschehen.

In meiner Diplomarbeit möchte einen mehrstufigen Ansatz verfolgen, um Prozesselemente zu extrahieren. Es wurde gezeigt, dass dies eine gute Strategie für die Clinical Guideline Extraktion ist [42]. Im Folgenden beschreibe ich die einzelnen Bestandteile der Pipeline, welche in Abb. 1 dargestellt ist.

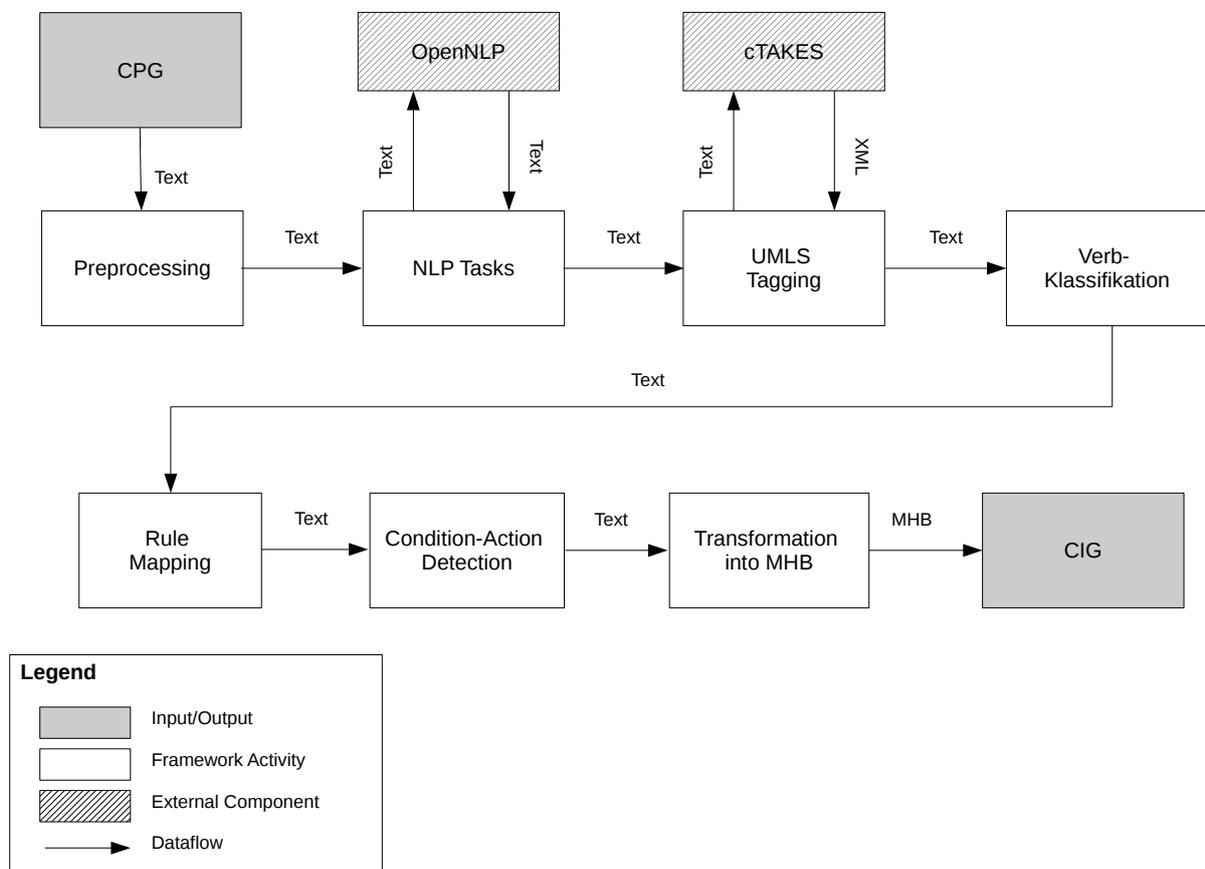


Abbildung 1: Pipeline der Clinical Guideline Extraktion

NLP Tasks

Apache OpenNLP wird als Toolkit für verschiedene Natural Language Processing-Aufgaben benutzt, wie Sentence Segmentation, Tokenization, Parsing inklusive POS-Tagging. Per Java-API

können diese Tasks leicht integriert werden und so die grammatikalische Struktur eines Satzes erkannt und den Wörtern und Satzzeichen eines Textes Wortarten zuordnet werden. Außerdem wird die syntaktische Struktur eines Satzes hierarchisch als Baum dargestellt.

UMLS-Tagging

Mit dieser Komponente wird Text aus dem CPG auf medizinischen Wortschatz gemappt. Dafür wird ein Teil des Unified Medical Language System (UMLS) Methasaurus' als biomedizinische Grundlage benutzt. Er ist ein sehr großer Thesaurus mit nahezu 200 Vokabularien, unter anderem SNOMED CT¹³ und RxNorm¹⁴, mehr als 2,6 Millionen Konzepten, welche mindestens einem von 133 semantischen Typen zugeordnet sind. Um den CPG-Text auf die Metathesaurus-Konzepte des UMLS zu mappen, werde ich cTAKES nutzen[17]. Die semantischen Typen werden wie in [27] danach zu Gruppen geclustert, um die Menge der Regeln klein zu halten.

Verbklassifizierung

Hier werden bestimmte Verben nach vordefinierten Gruppen, ähnlich der Verbdatenbank VerbNet, klassifiziert. Die Gruppen sind aber selbst definiert und erweiterbar. (Bisher besteht die Verbdatenbank aus 13 Gruppen). Um die Verben zu klassifizieren, müssen diese aber vorher noch auf ihr Lemma projiziert werden. Dies geschieht schon in den OpenNLP-Tasks.

Die medizinischen Annotationen und Verbklassen werden dem vom OpenNLP-Parser erstellten Syntaxbaum hinzugefügt, so dass ein annotierter Syntaxbaum entsteht. Der annotierte Syntaxbaum dient dann als Eingabe für den nächsten Schritt.

Pattern Mapping

Das Erkennen von einzelnen Aktivitäten und Bedingungen soll durch manuell erstellte und maschinell gelernte Regeln erfolgen. Tregex [43] ist ein Programm, das per regulären Ausdrücken syntaktische Bäume durchsuchen kann. Aktivitäten und Bedingungen, welche als Teilbäume in einem Syntaxbaum enthalten sind, sollen, gemäß den im Rahmen der Studienarbeit manuell erstellten Mappingregeln, als semantische Pattern in Form von regulären Ausdrücken dargestellt werden. Außerdem soll auch damit experimentiert werden, solche Regeln zu lernen.

Condition-Action Detection

Aus den zugeordneten Mappingregeln versucht diese Komponente Verzweigungen und Aktionen sowie ihre Verbindungen zueinander zu erkennen.

Transformation into MHB

Im letzten Schritt sollen die Prozesselemente in die Zwischenrepräsentation MHB überführt werden, um eine Umwandlung in eine Prozessmodellsprache und spätere Ausführung auf einem Computer zu ermöglichen.

¹³http://www.nlm.nih.gov/research/umls/Snomed/snomed_main.html

¹⁴<http://www.nlm.nih.gov/research/umls/rxnorm/>

7 Evaluation

Für den Goldstandard sowie die Evaluation werden Teilabschnitte aus zehn ausgesuchten Clinical Guidelines benutzt. Alle Teilschritte der Extraktionspipeline werden im Einzelnen evaluiert. Außerdem soll für die jeweiligen Teilschritte nach Verbesserungen geforscht werden. Mögliche Ansätze wären das Präprozessing zu erweitern oder zusätzlich MedLee für die Erkennung von Abkürzungen einzusetzen.

Der Goldstandardkorpus soll aus sieben Guidelines erstellt werden. Diese kommen von unterschiedlichen Fachgesellschaften, um Overfitting zu vermeiden. Der Goldstandard wird unter anderem aus Guidelines für die Behandlung von Herzkammerflimmern und Vorhofflimmern¹⁵ und zur antimikrobiellen Behandlung von Infektionen beim Einsatz von zentralen-vaskulären Kathetern¹⁶ aus den Clinical Care Guidelines des Hospitals Michigan Medicine¹⁷, den Guidelines zur Behandlung von Bluthochdruck [39], Asthma [38], Entzündung der Nasenschleimhaut und der Nasennebenhöhlen [40], chronischen Schmerzen [36] und Lungenkrebs [37] bestehen.

Zur Evaluation werden folgende drei Guidelines verwendet: Behandlung von Herzkammerflimmern [34], Standardbehandlung von Diabetes [35] und "Management of epithelial ovarian cancer"[44].

8 References

- [1] CW Onion and T Walley. Clinical guidelines: development, implementation, and effectiveness. *Postgraduate medical journal*, 71(831):3, 1995.
- [2] Silvia Miksch, Yuval Shahrar, and Peter Johnson. Medizinische leitlinien und protokolle: das asgaard/asbru-projekt. *KI*, 11(3):34–37, 1997.
- [3] Martin Eccles and Jeremy Grimshaw. The potential benefits, limitations and harms of clinical guidelines. *Clinical Guidelines from Conception to Use*, page 19, 2000.
- [4] Implementing clinical practice guidelines. *Effective Health Care*, 1994. No 8.
- [5] Robert Kosara, Silvia Miksch, Andreas Seyfang, and Peter Votruba. *Tools for acquiring clinical guidelines in Asbru*. na, 2002.
- [6] Dongwen Wang, Mor Peleg, Samson W Tu, Aziz A Boxwala, Robert A Greenes, Vimla L Patel, and Edward H Shortliffe. Representation primitives, process models and patient data in computer-interpretable clinical practice guidelines:: A literature review of guideline representation models. *International journal of medical informatics*, 68(1):59–70, 2002.

¹⁵<http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/Afib/afibfinal.pdf>

¹⁶<http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/InptCVC/CVC.final.pdf>

¹⁷<http://www.uofmhealth.org/provider/clinical-care-guidelines>

- [7] David A Davis, Mary Ann Thomson, Andrew D Oxman, and R Brian Haynes. Evidence for the effectiveness of cme: a review of 50 randomized controlled trials. *Jama*, 268(9):1111–1117, 1992.
- [8] Steven H Woolf. Evidence-based medicine and practice guidelines: an overview. *Cancer Control*, 7(4):362–367, 2000.
- [9] George Hripcsak, Peter Ludemann, T Allan Pryor, Ove B Wigertz, and Paul D Clayton. Rationale for the arden syntax. *Computers and Biomedical Research*, 27(4):291–324, 1994.
- [10] Mark A Musen, Samson W Tu, Amar K Das, and Yuval Shahar. Eon: a component-based approach to automation of protocol-directed therapy. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 3(6):367–388, 1996.
- [11] Samson W Tu and Mark A Musen. A flexible approach to guideline modeling. In *Proceedings of the AMIA symposium*, page 420. American Medical Informatics Association, 1999.
- [12] John Fox, Nicky Johns, and Ali Rahmzadeh. Disseminating medical knowledge: the proforma approach. *Artificial intelligence in medicine*, 14(1):157–182, 1998.
- [13] Lucila Ohno-Machado, John H Gennari, Shawn N Murphy, Nilesh L Jain, Samson W Tu, Diane E Oliver, Edward Pattison-Gordon, Robert A Greenes, Edward H Shortliffe, and G Octo Barnett. The guideline interchange format: a model for representing guidelines. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 5(4):357–372, 1998.
- [14] Mor Peleg, Aziz A Boxwala, Omolola Ogunyemi, Qing Zeng, Samson Tu, Ronilda Lacson, Elmer Bernstam, Nachman Ash, Peter Mork, Lucila Ohno-Machado, et al. Glif3: the evolution of a guideline representation format. In *Proceedings of the AMIA Symposium*, page 645. American Medical Informatics Association, 2000.
- [15] Yuval Shahar, Silvia Miksch, and Peter Johnson. An intention-based language for representing clinical guidelines. In *Proceedings of the AMIA Annual Fall Symposium*, page 592. American Medical Informatics Association, 1996.
- [16] Jolanda Wittenberg, Cristina Polo-Conde, and Kitty Rosenbrand. Bridging the gap between informal and formal guideline representations. In *ECAI 2006: 17th European Conference on Artificial Intelligence*, volume 141, page 447. IOS Press, 2006.
- [17] Guergana K Savova, James J Masanz, Philip V Ogren, Jiaping Zheng, Sunghwan Sohn, Karin C Kipper-Schuler, and Christopher G Chute. Mayo clinical text analysis and knowledge extraction system (ctakes): architecture, component evaluation and applications. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 17(5):507–513, 2010.
- [18] Alan R Aronson. Effective mapping of biomedical text to the umls metathesaurus: the metamap program. In *Proceedings of the AMIA Symposium*, page 17. American Medical Informatics Association, 2001.

- [19] Kerstin Denecke. Extracting medical concepts from medical social media with clinical nlp tools: a qualitative study. In *Proceedings of the Fourth Workshop on Building and Evaluation Resources for Health and Biomedical Text Processing*, 2014.
- [20] Qing T Zeng, Sergey Goryachev, Scott Weiss, Margarita Sordo, Shawn N Murphy, and Ross Lazarus. Extracting principal diagnosis, co-morbidity and smoking status for asthma research: evaluation of a natural language processing system. *BMC medical informatics and decision making*, 6(1):30, 2006.
- [21] Sunghwan Sohn, Cheryl Clark, Scott R Halgrim, Sean P Murphy, Christopher G Chute, and Hongfang Liu. Medxn: an open source medication extraction and normalization tool for clinical text. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 21(5):858–865, 2014.
- [22] Carol Friedman, Lyudmila Shagina, Yves Lussier, and George Hripcsak. Automated encoding of clinical documents based on natural language processing. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 11(5):392–402, 2004.
- [23] Camilo Thorne, Elena Cardillo, Claudio Eccher, Marco Montali, and Diego Calvanese. Process fragment recognition in clinical documents. In *Congress of the Italian Association for Artificial Intelligence*, pages 227–238. Springer, 2013.
- [24] Anne-Lyse Minard and Katharina Kaiser. Supporting computer-interpretable guidelines’ modeling by automatically classifying clinical actions. In *Process Support and Knowledge Representation in Health Care*, pages 39–52. Springer, 2013.
- [25] Karin Kipper Schuler. Verbnet: A broad-coverage, comprehensive verb lexicon. 2005.
- [26] Katharina Kaiser, Andreas Seyfang, and Silvia Miksch. Identifying treatment activities for modelling computer-interpretable clinical practice guidelines. In *International Workshop on Knowledge Representation for Health Care*, pages 114–125. Springer, 2010.
- [27] Wessam Gad El-Rab, Osmar R Zaïane, and Mohammad El-Hajj. Formalizing clinical practice guideline for clinical decision support systems. *Health informatics journal*, 23(2):146–156, 2017.
- [28] Reinhardt Wenzina and Katharina Kaiser. Identifying condition-action sentences using a heuristic-based information extraction method. In *Process Support and Knowledge Representation in Health Care*, pages 26–38. Springer, 2013.
- [29] Hossein Hematialam and Wlodek Zadrozny. Identifying condition-action statements in medical guidelines using domain-independent features. *arXiv preprint arXiv:1706.04206*, 2017.
- [30] Katharina Kaiser and Silvia Miksch. Supporting the abstraction of clinical practice guidelines using information extraction. In *NLDB*, pages 304–311. Springer, 2010.
- [31] Radu Serban, Annette ten Teije, Frank van Harmelen, Mar Marcos, and Cristina Polo-Conde. Extraction and use of linguistic patterns for modelling medical guidelines. *Artificial intelligence in medicine*, 39(2):137–149, 2007.

- [32] Fabian Friedrich, Jan Mendling, and Frank Puhmann. Process model generation from natural language text. In *International Conference on Advanced Information Systems Engineering*, pages 482–496. Springer, 2011.
- [33] Halil Kilicoglu, Graciela Rosemblat, Marcelo Fiszman, and Thomas C Rindflesch. Constructing a semantic predication gold standard from the biomedical literature. *BMC bioinformatics*, 12(1):486, 2011.
- [34] Valentin Fuster, Lars E Rydén, David S Cannom, Harry J Crijns, Anne B Curtis, Kenneth A Ellenbogen, Jonathan L Halperin, Jean-Yves Le Heuzey, G Neal Kay, James E Lowe, et al. Acc/aha/esc 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 114(7):e257–e354, 2006.
- [35] American Diabetes Association et al. Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes care*, 34(Suppl 1):S11, 2011.
- [36] SIGN. Management of chronic pain: a national clinical guideline, <http://www.sign.ac.uk/assets/sign136.pdf>. (zugegriffen 21. März 2018).
- [37] SIGN. Management of lung cancer, <http://www.sign.ac.uk/assets/sign137.pdf>. (zugegriffen 21. März 2018).
- [38] British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network et al. British guideline on the management of asthma. *Thorax*, 63:iv1, 2008.
- [39] Paul A James, Suzanne Oparil, Barry L Carter, William C Cushman, Cheryl Dennison-Himmelfarb, Joel Handler, Daniel T Lackland, Michael L LeFevre, Thomas D MacKenzie, Olugbenga Ogedegbe, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (jnc 8). *Jama*, 311(5):507–520, 2014.
- [40] Anthony W Chow, Michael S Benninger, Itzhak Brook, Jan L Brozek, Ellie JC Goldstein, Lauri A Hicks, George A Pankey, Mitchel Seleznick, Gregory Volturo, Ellen R Wald, et al. Idsa clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clinical Infectious Diseases*, 54(8):e72–e112, 2012.
- [41] Michel Manthey. Studienarbeit: Extraktion von prozessmodellen aus clinical guidelines. 2018.
- [42] Andreas Seyfang, Begoña Martínez-Salvador, Radu Serban, Jolanda Wittenberg, Silvia Miksch, Mar Marcos, Annette Ten Teije, and Kitty Rosenbrand. Maintaining formal models of living guidelines efficiently. *Artificial Intelligence in Medicine*, pages 441–445, 2007.
- [43] Roger Levy and Galen Andrew. Tregex and tsurgeon: tools for querying and manipulating tree data structures. In *Proceedings of the fifth international conference on Language Resources and Evaluation*, pages 2231–2234, 2006.

- [44] SIGN. Management of epithelial ovarian cancer, <http://www.sign.ac.uk/assets/sign135.pdf>. (zugegriffen 24. März 2018).