

Machine Learning takes over the World – Innovation und Perspektiven, wenn Maschinen lernen

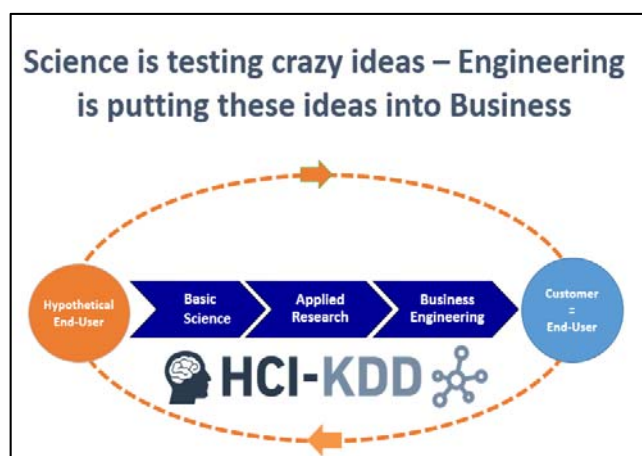
Andreas Holzinger

Holzinger Group HCI-KDD, Institut für medizinische Informatik,
Statistik & Dokumentation, Medizinische Universität Graz
a.holzinger@hci.kdd.org

Vortrag, am 21.06.2016 in Wien

In diesem Beitrag werden wir zuerst besprechen was Machine Learning (ML) ist, auf welchem Stand die Technik sich befindet und welche Innovationen und Perspektiven uns dieses Gebiet bietet. ML beschäftigt sich mit der Generierung von Wissen aus Erfahrung [1], um Muster in Daten zu erkennen und auf neue Problemstellungen anzuwenden um Prognosen zu erstellen. Heute ist ML weltweit das schnellst wachsende Gebiet innerhalb der Informatik [2]. Wir treffen auf Anwendungen in praktisch jedem Lebensbereich, von Finanzwesen und Online-Marketing [3], Empfehlungssysteme [4], Spracherkennung [5], Bilderkennung [6], autonome Fahrzeuge über medizinische Mustererkennung in der Diagnostik bis hin zur Wissensentdeckung in hochdimensionalen biomedizinischen Daten [7]. Ein Beispiel aus dem alltäglichen Leben machte die Möglichkeiten bereits vor Jahren deutlich, als eine US-Supermarktkette mit Hilfe von ML die Schwangerschaft einer Minderjährigen aus Minnesota erkannte – noch bevor es ihr eigener Vater tat.

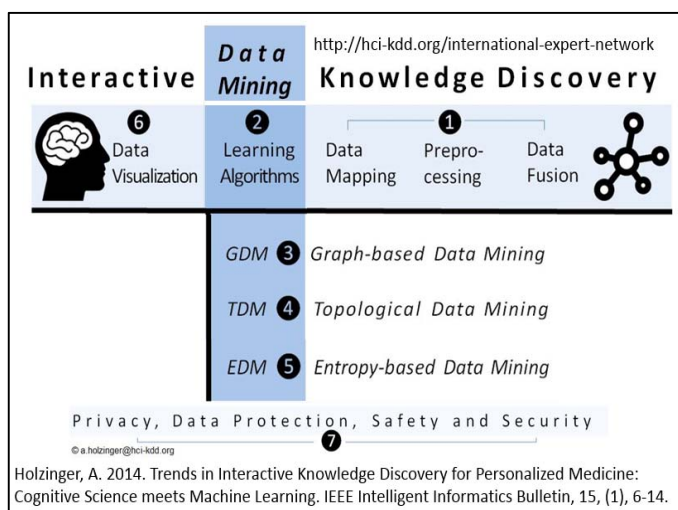
Aus unserem HCI-KDD Logo (Slide 1) kommt unsere Mission direkt hervor: Wir arbeiten konsequent an einer synergetischen Kombi-nation zweier Bereiche, die zur Lösung im Umgang mit komplexen Datenmengen ideale Voraus-setzungen bieten: Human-Computer Interaction (HCI) und Knowledge Discovery/Data (KDD), mit dem Ziel menschliche Intelligenz durch maschinelle Intelligenz zu unterstützen, um neue, unbekannte Zusammenhänge, Gemeinsamkeiten, Unterschiede, Anomalien in den Daten zu



entdecken [8], [9]. Unser Leitspruch lautet: „*Science is to test crazy ideas - Engineering is putting these ideas into Business*“. Im Bereich der Grundlagenforschung überlegen und erproben wir in internationaler Kooperation verrückte Ideen. Unsere Anwendungsforschung wird motiviert durch praktische Problemstellungen – insbesondere aus dem Gebiet der Health Informatics. Am Ende des Tages schließlich, sollen diese Erkenntnisse auch nutzbringend in die Wirtschaft einfließen, d.h. wir sind mit einem End User (Kunden) konfrontiert. Dieser wird in der Grundlagenforschung durch einen hypothetischen End User repräsentiert.

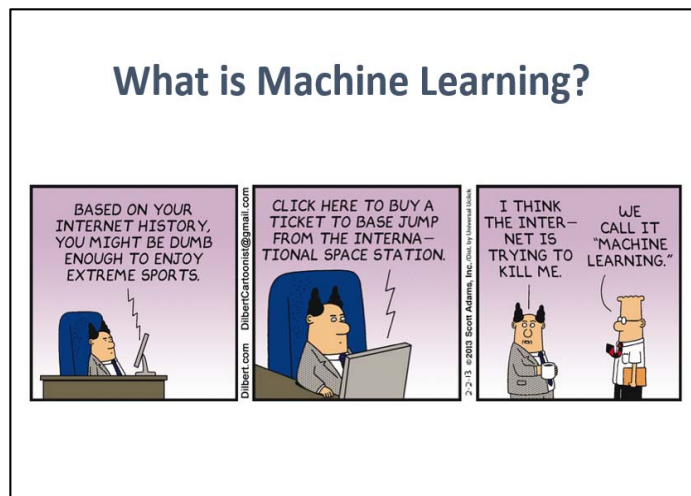
Der Kern von ML beschäftigt sich mit der Entwicklung von Algorithmen die ihr Lernverhalten optimieren können. Lernende Algorithmen stehen zwar im Mittelpunkt, aber in der Praxis erfolgreiches ML erfordert die integrative, gemeinschaftliche und abgestimmte Zusammenarbeit einiger Teildisziplinen, wie aus der „Knowledge Discovery Pipeline“ ersichtlich (Slide 2). Zunächst ist ein tiefes Verständnis des Datenökosystems erforderlich. Es ist ein weiter Weg von der Integration hoch-dimensionaler Datenmengen im \mathbb{R}^n bis zur Visualisierung von Ergebnissen auf niedrigdimensionaler Ebene im \mathbb{R}^2 , also auf Oberflächen, auf denen wir täglich arbeiten, ob Smartphone, Tablet-PC oder Großbildschirm. Darüber hinaus

beschäftigen wir uns mit neuartigen und innovativen Ansätzen in Raum und Zeit, wie z.B. Graphen [10], Entropie [11] und Algebraischer Topologie [12]. Viele Daten sind sensibel, gleichwohl in der Medizin oder im Finanzwesen, d.h. Privacy, Data-protection, Safety und Security sind ein Muss [13]. Dazu organisieren wir einen Workshop in Salzburg, Ende August 2016¹



¹ <http://hci-kdd.org/privacy-aware-machine-learning-for-data-science>

Ein Beispiel für ML im täglichen Leben sind Empfehlungstechnologien, Recommender Systems (Slide 3), wie im E-commerce verwendet. Hier werden Ähnlichkeiten von Personen/Objekten ermittelt, beispielsweise durch Content-Based Filtering (CBF) [14]: zwei Bücher des gleichen Genres werden empfohlen; oder durch Collaborative Filtering (CLF) [15], wo Entscheidungen von Personen aufgezeigt werden, die dem Entscheider ähnlich sind, d.h. jene die z.B. in der Vergangenheit bereits ähnliche Entscheidungen wie der Entscheider getroffen haben.



Die grand challenge in ML ist es, den Human-out-of-the-loop zu bringen, also automatische Algorithmen zu entwickeln [16]. Ein Großteil der Machine Learning Community konzentriert sich auf automatic Machine Learning (aML), und vollautomatisierte Lernalgorithmen zeigen auch enorme praktische Erfolge – z.B.



autonomes Fahren (Google Car, Slide 4). Klingt im ersten Moment nach einer „gspinnerten“ Idee – ist aber sehr nützlich, wenn man sich vor Augen hält, dass durch menschliches Fehlverhalten im Autoverkehr jährlich mehr als 1,3 Millionen Menschen sterben (Dokumentierte Todesfälle in den westlichen Ländern). Autonomes Fahren funktioniert schon sehr gut – immerhin gibt es die Bestrebungen schon seit den 1950er Jahren (Citroen DS autonomous driving - <https://youtu.be/MwdjM2Yx3gU>).

Allerdings: Autofahren ist einfach, die Frage die sich unweigerlich stellt ist, ob aML auch in komplexen Umgebungen funktioniert.


R2 darzustellen – jener Dimension mit der Menschen am häufigsten arbeiten – wir leben in unserem geometrisch anschaulichen euklidischen R3.

Komplexität der Daten: Viele Probleme (k-Anonymisierung, Subspace Clustering, TSP = Hamilton-Graph [21]), wie wir später noch sehen werden, sind rechenintensiv schwer, d.h. in polynomialer Laufzeit nicht lösbar. Die Rechenzeit nimmt exponentiell mit der Anzahl der Datenobjekte zu.

Unsicherheit der Daten: Im alltäglichen Leben haben wir es mit Ungewissheit, Risiko und Unwissen – wir wissen gewisse Dinge einfach nicht und können auf Grund der Datenlage keine Voraussagen treffen. Dies nennen wir Entscheidungen unter der probabilistischer information $p(x)$.

Hier helfen uns große Datenmengen (Slide 7), oft mit dem Buzzwort „Big Data“ bezeichnet. Genau das ist die Stärke von ML, dass wir aus vielen Beispielen lernen können. Diese Erkenntnis können wir Thomas Bayes verdanken [22], der die Grundlagen für probabilistic reasoning² [23] geschaffen

Machine Learning is good for “big data”



Thomas Bayes
1701 - 1761

$$p(x_i|y_j) = \frac{p(y_j|x_i)p(x_i)}{\sum p(x_i, y_j)p(x_i)}$$
$$p(h|d) = \frac{p(d|h)p(h)}{p(d)}$$
$$posterior\ p(x) = \frac{likelihood * prior\ p(x)}{evidence}$$

hat. **Machine Learning ist das Lernen von Daten** – das Lernen von Beispielen – idealerweise von großen Datenmengen und das Schließen auf zukünftige Ereignisse – ohne etwas „fest zu programmieren“. Der Schlüssel dazu ist probabilistic modeling: Unsicherheiten werden modelliert – und die „inverse probability“ erlaubt uns – wie wir hier sehen – Voraussagen (predictions) in die Zukunft zu machen von gelernten Daten [24]. Bayes legte die Grundlage um Inferenzen über Hypothesen aus Daten zu schließen.

² Probabilistisches Schlußfolgern

p ... Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis, d ... Daten (B); h ... Hypothese (A) aus einem Hypothesenraum \mathcal{H} ; für alle h, d gilt:

$p(h | d)$... die **a-posteriori** (bedingte) Wahrscheinlichkeit der Hypothese h unter der Bedingung, dass d eingetreten ist;

$p(d | h)$... die (bedingte) Wahrscheinlichkeit der Daten d unter der Bedingung, dass h eingetreten ist; wir nennen dies auch Evidenz

$p(h)$ die a-priori-Wahrscheinlichkeit des Ereignisses h ;

$p(d)$ die a-priori-Wahrscheinlichkeit des Ereignisses d .

Die A-priori-Wahrscheinlichkeit (auch Anfangswahrscheinlichkeit oder Ursprungswahrscheinlichkeit) wird aufgrund von Vorwissen (gelernten Daten) gewonnen; Beispiel: Amazon.

Die älteste Methode für die Bestimmung von A-priori-Wahrscheinlichkeiten stammt von Laplace: Sofern es keine anderen Gründe gibt, nimmt man mal für alle dieselbe Wahrscheinlichkeit an. Eine Erweiterung dieses Prinzips ist das Prinzip der **maximalen Entropie**³. Informations-Entropie kann als ein Maß für die Unsicherheit (von Wissen) genommen werden. Ein wichtiger Begriff in diesem Zusammenhang ist die so genannte **Kullback-Leibler-Divergenz**, die als Abstandsmaß die Unterschiedlichkeit zweier Wahrscheinlichkeitsverteilungen angibt. Typischerweise repräsentiert dabei eine der Verteilungen empirische Beobachtungen und die andere ist das Modell. Dies ist von enormer Wichtigkeit und wird auch **empirische Inferenz** genannt .

Man nennt das auch empirische Inferenz. Maschinen können nun exzellent mit „big data“ umgehen und mit großem Vorwissen – also langer Lernerfahrung. Oft aber – auch oder gerade im täglichen Leben – haben wir es mit kleinen – aber komplexen – Datenmengen zu tun. Ganz besonders aber in komplexen Domänen, wie der Medizin. Das folgende Beispiel soll das veranschaulichen: Slide 8 zeigt ein Öl-Gemälde „The Ambassadors“ von Hans Holbein d.J. aus dem

³ Entropy ist ein Maß für einen Ordnungszustand (Geordnetheit): je geordneter ein Zustand ist desto mehr Information enthält er, Gegenteil: Unordnung, Unsicherheit enthält wenig Information;

Jahre 1533 (Geburtsjahr von Elizabeth I.) in der National Gallery in London.
Frage: Was stellt das merkwürdige Detail am unteren Bildrand dar?

Es handelt sich dabei um eine **Anamorphose**, die verzerrte Darstellung löst sich zu einer normalen Ansicht eines Totenschädels auf wenn man von der Horizontalen um 27° vom rechten Bildrand schaut. Bei diesem Blick nach oben sieht man erst das hinter einem grünen Vorhang fast verborgene Kreuz am linken



oberen Bildrand. Die Anamorphose kann somit als Anweisung an den Betrachter verstanden werden – eine Art Verschlüsselung von Botschaften. Zur Entschlüsselung muss man den richtigen Blick kennen. Es handelt sich nämlich um ein Fundamentalproblem der Wissenschaft: Discovery of causal relationships from purely observational data .

Das ist ein ganz interessantes Phänomen: Menschen sind vielen Algorithmen häufig noch immer überlegen, beispielsweise in der instinktiven, ja nahezu instantanen Interpretation komplexer Muster [25], [26]. Trotz dieses offensichtlichen Befundes gibt es bis dato kaum quantitative Evaluierungsstudien über die Effektivität und Effizienz von Algorithmen, die mit – teils auch menschlichen – Agenten interagieren. Darüber hinaus gibt auch kaum Nachweise, wie durch eine solche Interaktion das Lernverhalten von Algorithmen tatsächlich optimiert werden kann, obwohl doch solch „natürliche“ intelligente Agenten in großer Zahl vorhanden sind. Eine Erklärung für die Vorherrschaft von aML-Ansätzen könnte darin begründet sein, dass aML-Ansätze besser zu evaluieren und daher auch rascher publizierbar sind als iML-Ansätze. Bei iML-Ansätzen sind methodisch korrekte Evaluationen nicht nur wesentlich schwieriger und zeitaufwändiger, sondern sind auch sehr schwierig oder gar nicht replizierbar, da menschliche Agenten subjektiv, individuell und daher nicht kopierbar sind – im Gegensatz zu Daten, Algorithmen und maschinellen Agenten.

In der Biologie, der Biomedizin und der klinischen Medizin stoßen aML-Anwendungen oft aufgrund der vorhandenen Komplexität an ihre Grenzen – durch den Einsatz von vollautomatischen Algorithmen entsteht die Gefahr der Modellierung von Artefakten. Hier können interaktive Methoden, zum Beispiel durch die Einbindung eines „Doctor-in-the-Loop“ [27] gerade bei der Lösung schwerer Problemstellungen eine nicht unerhebliche Rolle spielen, vor allem in Kombination mit einer großen Anzahl menschlicher Agenten (Crowdsourcing). Beispielsweise können Ärzte oft mit großer Zuverlässigkeit Diagnosen stellen, ohne die Regeln ihrer Vorgangsweise explizit angeben zu können. Hier könnte iML helfen, Algorithmen mit solch „instinktivem“ Wissen auszustatten und daraus zu lernen. Die Wichtigkeit von iML wird auch deutlich, wenn der Einsatz automatisierter Lösungen aufgrund der Unvollständigkeit von Ontologien schwierig wird [28]. Vergrößert wird in Zukunft diese Problematik durch den steigenden Trend zur personalisierten Medizin [9] und einem damit unweigerlichen Ansteigen der Komplexität der anfallenden Datenmengen.

Allerdings verlangt der Einsatz von iML-Ansätzen auch ein umfangreiches Verständnis des Datenökosystems, die innovative Verknüpfung heterogener Datenmengen, skalierbare Entwicklungsmethoden und statistische Modellierungstechniken, sowie ein Verständnis visueller Analyse und Visualisierung.

Vier Anwendungsfälle sollen die Überlegenheit von iML-Ansätzen zeigen:

1) k-Anonymity: Das Problem der k-Anonymisierung ist einerseits NP-schwer, andererseits kann die Qualität des erzielten Resultates zwar an den gegebenen Faktoren (k-Anonymität, l-Diversität, t-Closeness, delta-presence) gemessen, jedoch nicht im Hinblick auf die tatsächliche Sicherheit der Daten, also die Re-Identifizierbarkeit durch einen Angreifer, überprüft werden. Dazu sind gewisse Annahmen über das



Hintergrundwissen des hypothetischen Gegners zu treffen, was im Hinblick auf das jeweilige demografische und kulturelle klinische Umfeld am besten durch menschliche Agenten erfolgt. Somit stellt das Problem der (k-) Anonymisierung ein natürliches Feld für iML dar.

2) Subspace Clustering: Häufig unterliegen Clustering-Verfahren anderen Systemen, beispielsweise als Eingrenzung der Möglichkeiten von Recommendern (z.B. Tag-Recommender bei YouTube Videos) oder zur „Category Discovery“ (z.B. fold.it – ein experimentelles Computerspiel, das Crowdsourcing zur Entdeckung neuer Proteinstrukturen nützt, was ein schweres Problem darstellt). Dabei stellt sich das Problem subjektiver Ähnlichkeitsfunktionen: Beispielsweise würde ein Mechaniker wahrscheinlich die Menge in einem Verkaufsraum ausgestellter Fahrzeuge anders gruppieren als eine Mutter kleiner Kinder (Hubraum versus Stauraum). Dieses Problem ist auch als „Subspace Clustering“ bekannt, da zur Gruppierung – je nach subjektiver Sichtweise – verschiedene Eigenschaften eines Objektes herangezogen werden können (in obigem Beispiel eben Hubraum vs. Stauraum). Was Benutzern dabei als Komfort individualisierter Systeme erscheint, kann im wissenschaftlichen Umfeld zur interaktiven Exploration hochdimensionaler Datensätze erweitert werden [29], was wiederum enorme Vorteile für die Anwendung im Umfeld schwerer biomedizinischer Problemstellungen bieten kann. Experten in vielen Bereichen, sind vermehrt mit hochdimensionalen und dadurch komplexen Datenmengen konfrontiert. Durch den sogenannten „curse of dimensionality“ ist man mit Superschweren Problemen konfrontiert. Unwichtige, korrelierende und sich widersprechende Dimensionen beeinflussen beispielsweise die Ähnlichkeitsdefinition zwischen Datenpunkten. Ein weiteres Muster welches ebenfalls durch den „curse of dimensionality“ beeinflusst wird ist die Korrelation zwischen einem Patientenzustand und einem Therapieergebnis in bestimmten Kombinationen von Dimensionen (=Subspace). Die hochdimensionalen Daten müssen in eine niedrigere Anzahl von relevanten Dimensionen projiziert werden um erfolgreiche Korrelationen zu erkennen. Dazu sind nur menschliche Experten in der Lage [30].

3) Travelling Salesman Problem (TSP)

Das Problem des Handlungsreisenden (Rundreiseproblem) ist ein kombinatorisches Optimierungsproblem zur Bestimmung des kürzesten Weges in einem geschlossenen Graphen. Das TSP tritt in sehr vielen praktischen Anwendungen auf. Die Knoten repräsentieren beispielsweise zu besuchende Kunden, Bohrlöcher oder DNA-Teilstränge, während Entfernung für Reisezeit, Kosten oder den Grad der Übereinstimmung zweier DNA-Stränge steht. In vielen praktischen Anwendungen müssen zudem Zusatzbedingungen wie Zeitfenster oder eingeschränkte Ressourcen beachtet werden, was die Lösung des Problems erschwert. Das TSP ist ein **NP-vollständiges Problem**. Unter der - bislang unbewiesenen - Annahme, dass die Komplexitätsklassen P und NP verschieden sind, gilt demnach, dass kein Algorithmus existiert, der den kürzesten Weg in polynomialer Laufzeit bestimmt.

4) Protein Folding: Bei der Proteinfaltung erhalten Proteine – die Bausteine unseres Lebens – ihre dreidimensionale Struktur. Sie findet während und nach der Synthese der Peptidkette statt und ist Voraussetzung für die fehlerfreie Funktion des Proteins. Bewirkt wird die Faltung durch kleinste Bewegungen der Lösungsmittelmoleküle (Wassermoleküle) und durch elektrische Anziehungskräfte innerhalb des Proteinmoleküls. Die spezifische Funktion eines Proteins ist nur durch seine definierte Struktur möglich. Fehlgefaltete Proteine werden normalerweise im Rahmen der Proteinqualitätskontrolle erkannt und im Proteasom abgebaut. Schlägt dieser Abbau fehl, kommt es zu Proteinansammlungen, die je nach Protein verschiedene Erkrankungen auslösen können, bei denen Mutationen die korrekte Faltung verhindern. Diese werden als Proteinfehlfaltungserkrankungen bezeichnet und können folgende Ursachen haben:

a) Das Protein funktioniert nicht mehr. Beispiele: Formen von Krebs, die auf Mutationen im Protein p53 zurückgehen.

b) Das Protein aggregiert. Beispiele: Sichelzellenanämie, bei der Hämoglobin aggregiert; Alzheimer-Krankheit; Parkinson-Krankheit; Chorea Huntington.

c) Das Protein wirkt toxisch. Beispiel: BSE, verursacht durch die Prionen.

Zurzeit läuft das Projekt „Folding@home“ der Stanford-Universität zur Simulation dieser Faltungen, bei dem Internetnutzer mithelfen können, indem sie Rechenleistung zur Verfügung stellen. Auch die Projekte „POEM@home“ der Universität Karlsruhe und „Rosetta@home“ der University of Washington verfolgen dieses Ziel. Alle drei Projekte verwenden unterschiedliche Ansätze zur Simulation der Proteinfaltung. Einen weiteren Ansatz verfolgt das Computerspiel Foldit, bei dem die Spieler versuchen, ein Protein möglichst geschickt zu falten und es so auf ein niedriges Energieniveau zu bringen.

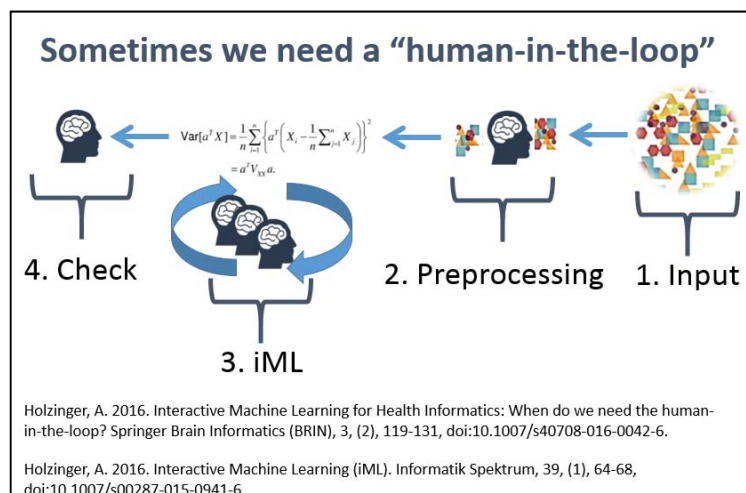
Des Weiteren findet alle zwei Jahre das Gemeinschaftsexperiment CASP statt, welches Forschergruppen die Möglichkeit bietet, die Qualität ihrer Methoden zur Vorhersage von Proteinstrukturen ausgehend von der Primärstruktur zu testen und sich einen Überblick über den aktuellen Stand auf diesem Forschungsgebiet zu verschaffen.

Oft ist man also gerade nicht mit „big data“ konfrontiert, sondern mit komplexen Daten, wo man nicht auf die Expertise von Menschen verzichten kann. Hier leisten wir Pionierarbeit, in dem wir die bei machine learning typische „black-box“ öffnen und zu einer Glass-box machen, bei der ein Experte

direkt mit dem Algorithmus interagieren kann [31], [32]. So können Menschen mithelfen, Probleme zu lösen, die anderweitig computationally unlösbar wären.

Enorm wichtig ist eine ganzheitliche Sichtweise auf die gesamte Pipeline, d.h. von Datenintegration in hochdimensionalen Räumen bis zur Datenvisualisierung in niedrigen Dimensionen. Dieser ganzheitliche Ansatz wird durch eine Kombination zweier Bereiche unterstützt.

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!



Literatur:

1. Ghahramani, Z., *Probabilistic machine learning and artificial intelligence*. Nature, 2015. 521(7553): p. 452-459. doi: 10.1038/nature14541
2. Jordan, M.I. and T.M. Mitchell, *Machine learning: Trends, perspectives, and prospects*. Science, 2015. 349(6245): p. 255-260. doi: 10.1126/science.aaa8415
3. Parkes, D.C. and M.P. Wellman, *Economic reasoning and artificial intelligence*. Science, 2015. 349(6245): p. 267-272. doi: 10.1126/science.aaa8403
4. Felfernig, A., M. Jeran, G. Ninaus, F. Reinfrank, and S. Reiterer, *Toward the next generation of recommender systems: applications and research challenges*, in *Multimedia Services in Intelligent Environments*, G.A. Tsihrintzis, M. Virvou, and L.C. Jain, Editors. 2013, Springer: Berlin Heidelberg New York. p. 81-98. doi: 10.1007/978-3-319-00372-6_5
5. Deng, L. and X. Li, *Machine learning paradigms for speech recognition: An overview*. IEEE Transactions on Audio, Speech, and Language Processing, 2013. 21(5): p. 1060-1089. doi: 10.1109/TASL.2013.2244083
6. Le Cun, Y., Y. Bengio, and G. Hinton, *Deep learning*. Nature, 2015. 521(7553): p. 436-444. doi: 10.1038/nature14539
7. Girardi, D., J. Küng, R. Kleiser, M. Sonnberger, D. Csillag, J. Trenkler, and A. Holzinger, *Interactive knowledge discovery with the doctor-in-the-loop: a practical example of cerebral aneurysms research*. Brain Informatics, 2016: p. 1-11. doi: 10.1007/s40708-016-0038-2
8. Holzinger, A., *Human-Computer Interaction and Knowledge Discovery (HCI-KDD): What is the benefit of bringing those two fields to work together?*, in *Multidisciplinary Research and Practice for Information Systems, Springer Lecture Notes in Computer Science LNCS 8127*, A. Cuzzocrea, C. Kittl, D.E. Simos, E. Weippl, and L. Xu, Editors. 2013, Springer: Heidelberg, Berlin, New York. p. 319-328. doi: 10.1007/978-3-642-40511-2_22
9. Holzinger, A., *Trends in Interactive Knowledge Discovery for Personalized Medicine: Cognitive Science meets Machine Learning*. IEEE Intelligent Informatics Bulletin, 2014. 15(1): p. 6-14. doi:
10. Holzinger, A., B. Malle, and N. Giuliani, *On Graph Extraction from Image Data*, in *Brain Informatics and Health, BIH 2014, Lecture Notes in Artificial Intelligence, LNAI 8609*, D. Slezak, J.F. Peters, A.-H. Tan, and L. Schwabe, Editors. 2014, Springer: Heidelberg, Berlin. p. 552-563. doi: 10.1007/978-3-319-09891-3_50

11. Holzinger, A., M. Hörtenhuber, C. Mayer, M. Bachler, S. Wassertheurer, A. Pinho, and D. Koslicki, *On Entropy-Based Data Mining*, in *Interactive Knowledge Discovery and Data Mining in Biomedical Informatics, Lecture Notes in Computer Science, LNCS 8401*, A. Holzinger and I. Jurisica, Editors. 2014, Springer: Berlin Heidelberg. p. 209-226. doi: 10.1007/978-3-662-43968-5_12
12. Holzinger, A., *On Topological Data Mining*, in *Interactive Knowledge Discovery and Data Mining in Biomedical Informatics, Lecture Notes in Computer Science, LNCS 8401*, A. Holzinger and I. Jurisica, Editors. 2014, Springer: Berlin Heidelberg. p. 331-356. doi: 10.1007/978-3-662-43968-5_19
13. Kieseberg, P., E. Weippl, and A. Holzinger, *Trust for the Doctor-in-the-Loop*. European Research Consortium for Informatics and Mathematics (ERCIM) News: Tackling Big Data in the Life Sciences 2016. 104(1): p. 32-33. doi:
14. Pazzani, M.J. and D. Billsus, *Content-based recommendation systems*, in *The adaptive web*, P. Brusilovsky, A. Kobsa, and W. Nejdl, Editors. 2007, Springer: Heidelberg, Berlin, New York. p. 325-341. doi: 10.1007/978-3-540-72079-9_10
15. Breese, J.S., D. Heckerman, and C. Kadie, *Empirical analysis of predictive algorithms for collaborative filtering*, in *Fourteenth conference on Uncertainty in artificial intelligence (UAI 98)*. 1998, Morgan Kaufmann. p. 43-52. doi:
16. Carlson, A., J. Betteridge, B. Kisiel, B. Settles, E.R. Hruschka Jr, and T.M. Mitchell, *Toward an Architecture for Never-Ending Language Learning*, in *Proceedings of the Twenty-Fourth AAAI Conference on Artificial Intelligence (AAAI-10)*. 2010, AAAI: Atlanta. p. 1306-1313. doi.
17. Wolpert, D.H. and W.G. Macready, *No free lunch theorems for optimization*. IEEE Transactions on Evolutionary Computation, 1997. 1(1): p. 67-82. doi: 10.1109/4235.585893
18. Gigerenzer, G., *Gut Feelings: Short Cuts to Better Decision Making* 2008, London: Penguin.
19. Dong, X.L. and D. Srivastava, *Big Data Integration*. Synthesis Lectures on Data Management, 2015. 7(1): p. 1-198. doi: 10.2200/S00578ED1V01Y201404DTM040
20. Kriegel, H.P., P. Kroger, and A. Zimek, *Clustering High-Dimensional Data: A Survey on Subspace Clustering, Pattern-Based Clustering, and Correlation Clustering*. ACM Transactions on Knowledge Discovery from Data (TKDD), 2009. 3(1): p. 1-58. doi: 10.1145/1497577.1497578

21. Applegate, D.L., R.E. Bixby, V. Chvatal, and W.J. Cook, *The traveling salesman problem: a computational study*. 2011: Princeton university press.
22. Bayes, T., *An Essay towards solving a Problem in the Doctrine of Chances (communicated by Richard Price)*. Philosophical Transactions, 1763. 53: p. 370-418. doi:
23. Pearl, J., *Probabilistic reasoning in intelligent systems: networks of plausible inference*. 1988, San Francisco: Morgan Kaufmann.
24. Cohn, D.A., Z. Ghahramani, and M.I. Jordan, *Active learning with statistical models*. Journal of Artificial Intelligence Research, 1996. 4: p. 129-145. doi:
25. Lake, B.M., R. Salakhutdinov, and J.B. Tenenbaum, *Human-level concept learning through probabilistic program induction*. Science, 2015. 350(6266): p. 1332-1338. doi: 10.1126/science.aab3050
26. Wilson, A.G., C. Dann, C. Lucas, and E.P. Xing, *The Human Kernel*. Advances in Neural Information Processing Systems, NIPS 2015, 2015. 28: p. 2836-2844. doi:
27. Kieseberg, P., B. Malle, P. Frühwirth, E. Weippl, and A. Holzinger, *A tamper-proof audit and control system for the doctor in the loop*. Brain Informatics, 2016. 3: p. 1-11. doi: 10.1007/s40708-016-0046-2
28. Atzmueller, M., J. Baumeister, and F. Puppe. *Introspective Subgroup Analysis for Interactive Knowledge Refinement*. in *FLAIRS Nineteenth International Florida Artificial Intelligence Research Society Conference*. 2006. Melbourne Beach (FL): AAAI Press. doi:
29. Müller, E., I. Assent, R. Krieger, T. Jansen, and T. Seidl. *Morpheus: interactive exploration of subspace clustering*. in *Proceedings of the 14th ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining KDD 08*. 2008. Las Vegas (NV): ACM. doi: 10.1145/1401890.1402026
30. Hund, M., D. Böhm, W. Sturm, M. Sedlmair, T. Schreck, T. Ullrich, D.A. Keim, L. Majnaric, and A. Holzinger, *Visual analytics for concept exploration in subspaces of patient groups: Making sense of complex datasets with the Doctor-in-the-loop*. Brain Informatics, 2016: p. 1-15. doi: 10.1007/s40708-016-0043-5
31. Holzinger, A., *Interactive Machine Learning (iML)*. Informatik Spektrum, 2016. 39(1): p. 64-68. doi: 10.1007/s00287-015-0941-6
32. Holzinger, A., *Interactive Machine Learning for Health Informatics: When do we need the human-in-the-loop?* Springer Brain Informatics (BRIN), 2016. 3(2): p. 119-131. doi: 10.1007/s40708-016-0042-6