



Umetna inteligenca v medicini

MATJAŽ KUKAR, 2024

MATJAZ.KUKAR@FRI.UNI-LJ.SI



Nekaj zgodovine

- V 70-ih letih se pojavijo prvi medicinski ekspertni sistemi
- Temeljijo na predstavitvi medicinskega znanja v obliki pravil in (verjetnostnega) sklepanja na podlagi le-teh
 - MYCIN (Shortliffe in sod., 1972): diagnostika in zdravljenje bakterijskih okužb
- Problemi:
 - Težavno pridobivanje znanja (*Feigenbaum bottleneck*)
 - Operativna predstavitev znanja
 - Omejen čas ekspertov
- Alternativa: avtomatsko pridobivanje znanja iz podatkov

Induktivno strojno učenje

- Pridobivanje znanja iz podatkov (začetek: okrog 1960)
- V medicini – ekspertni sistem Kardio (Bratko in sod. , 1978-86): podpora pri diagnostiki bolezni srca.
 - Induktivno učenje za izgradnjo modela odločanja iz zbirke primerov pacientov.
 - Eden prvih uspešnih medicinskih ekspertnih sistemov, ki je uporabljal induktivno učenje.
 - Pokaže, da je iz podatkov o pacientih mogoče samodejno izluščiti znanje, ki je uporabno za diagnostiko.
- Opomba: strojno učenje (SU) je eno od najpomembnejših področij umetne inteligence (UI).

Pretežno raziskovalna uporaba SU/UI v medicini

- Do približno 2010
- Interes raziskovalcev za sodelovanje (SU ponuja alternativen pogled na zbrane podatke)
- Le malo praktičnih in komercialno dostopnih produktov
- EU in ZDA: dolga zgodovina raziskovalnih rezultatov in hipotetičnih zgodb o uspehu
- Razlogi
 - Inercija
 - Nezaupanje, dvojna merila; strah
 - Pomanjkanje spodbud

Komercialna uporaba UI v medicini

- Velike spremembe se začnejo pred približno 10 leti
- ZDA: motivacija je denar (milijarde letno po nepotrebnem)
- Vzhodna Azija (Kitajska, Indija, Koreja, ...) – pomanjkanje zdravnikov ob hitri rasti populacije – do 10x manj zdravnikov na 1000 prebivalcev (0.1 do 1.6) kot EU (3-6)
- EU: 2018-
 - **2018:** Sprejet "Usklajeni načrt za umetno inteligenco", v katerem ki poudarja pomen UI za zdravstvo in druge sektorje.
 - **2020:** Program "Digitalna Evropa", ki je velik del svojega proračuna v višini 7,5 milijarde evrov namenil raziskavam in razvoju UI, vključno z aplikacijami v zdravstvu.
 - **2021:** Evropska komisija predstavi osnutek "Akta o umetni inteligenci", katerega cilj je vzpostaviti regulativni okvir za UI, s poudarkom na varnosti in etičnih vidikih, zlasti v zdravstvu.



Tipični scenariji uporabe v medicini

- Procesiranje signalov in odkrivanje anomalij (EKG/EEG/...)
- Interpretacija kompleksnih ali množičnih rezultatov diagnostičnih testov
- Delo s podatki v prostem tekstu (naravni jezik)
- Priporočanje
- Ocenjevanje tveganja, personalizacija postopkov
- Interpretacija in analiza slikovnih materialov
 - Klasične metode računalniškega vida
 - Globoke nevronske mreže
- Povezava z zdravstvom: zdravila, zdravstvene zavarovalnice



Delo z naravnim jezikom (NLP)

- Teoretično: vsi podatki o pacientu in preiskavah v elektronskem zdravstvenem kartonu (electronic health records - EHR)
- European Health Data Space (EHDS) zasnovan na OpenEHR odprtem formatu (EU iniciativa 2019)
 - V praksi: prevladujejo uveljavljeni, nekompatibilni HIS, omejena izmenjava podatkov
- Rezultati preiskav, izvidi, slike, diagnoze, opisi; pogosto shranjeni kot prosti teksti v naravnem jeziku
- Že tradicionalne NLP tehnike (bag-of-words, TF-IDF) so lahko v veliko pomoč pri iskanju, povzemanju, luščenju informacij
- Moderni pristopi: veliki jezikovni modeli - ChatGPT in podobno
- Stanje orodij za ne-angleške jezike?

Interpretacija obširnih preiskav

- Npr. Preiskave krvi: desetine krvnih parametrov
- Referenčni intervali kot razponi “normalnih” vrednosti
- Tipično posamična interpretacija
- Skupna interpretacije več deset parametrov?

LabCorp
Laboratory Corporation of America

LabCorp San Diego
13112 Evening Creek Dr So. Ste 200
San Diego, CA 92128-4108
Phone: 858-668-3700

Specimen Number 333-086-0655-0	Platelet ID 22247228	Control Number M304481191	Account Number	Account Phone Number	Page MA
Patient Name DONAIRE NONITO		Account Address Request A Test, LTD. VART Verified 8803 Brecksville Rd. Ste. 7-130 BRECKSVILLE OH 44141			
Patient SSN	Patient Phone	Total Volume			
Age (Y-M-D) 28/00/13	Date of Birth 11/16/82	Sex M	Fasting No		
Patient Address 4897 THOMPSON DR. SAN MATEO CA 94401			Additional Information PHOTO ID REQUIRED		
Date and Time Collected 11/29/10 10:52	Date Entered 11/29/10	Date and Time Reported 12/02/10 06:08ET	Physician Name	NPI	Physician ID

Tests Ordered
CBC With Differential/Platelet; Comp. Metabolic Panel (14); IGF-1; Testosterone, Serum; LDH; Creatine Kinase, Total, Serum; Magnesium, Serum; Zinc, Plasma or Serum; Ferritin, Serum; Venipuncture

TESTS	RESULT	FLAG	UNITS	REFERENCE INTERVAL	LAB
CBC With Differential/Platelet					
WBC	5.1		x10E3/uL	4.0 - 10.5	01
RBC	4.94		x10E6/uL	4.10 - 5.60	01
Hemoglobin	15.1		g/dL	12.5 - 17.0	01
Hematocrit	46.2		%	36.0 - 50.0	01
MCV	94		fL	80 - 98	01
MCH	30.6		pg	27.0 - 34.0	01
MCHC	32.7		g/dL	32.0 - 36.0	01
RDW	13.2		%	11.7 - 15.0	01
Platelets	201		x10E3/uL	140 - 415	01
Neutrophils	44		%	40 - 74	01
Lymphs	44		%	14 - 46	01
Monocytes	9		%	4 - 13	01
Eos	3		%	0 - 7	01
Basos	0		%	0 - 3	01
Neutrophils (Absolute)	2.2		x10E3/uL	1.8 - 7.8	01
Lymphs (Absolute)	2.3		x10E3/uL	0.7 - 4.5	01
Monocytes (Absolute)	0.5		x10E3/uL	0.1 - 1.0	01
Eos (Absolute)	0.1		x10E3/uL	0.0 - 0.4	01
Baso (Absolute)	0.0		x10E3/uL	0.0 - 0.2	01
Immature Granulocytes	0		%	0 - 1	01
Immature Grans (Abs)	0.0		x10E3/uL	0.0 - 0.1	01
Comp. Metabolic Panel (14)					
Glucose, Serum	95		mg/dL	65 - 99	01
BUN	12		mg/dL	5 - 26	01
Creatinine, Serum	1.02		mg/dL	0.76 - 1.27	01
eGFR	>59		mL/min/1.73	>59	
eGFR African American	>59		mL/min/1.73	>59	
Note: Persistent reduction for 3 months or more in an eGFR <60 mL/min/1.73 m2 defines CKD. Patients with eGFR values >/=60 mL/min/1.73 m2 may also have CKD if evidence of persistent proteinuria is present. Additional information may be found at www.kdoqi.org .					

DONAIRE, NONITO	22247228	333-086-0655-0	Seq # 5966
-----------------	----------	----------------	------------

FINAL REPORT

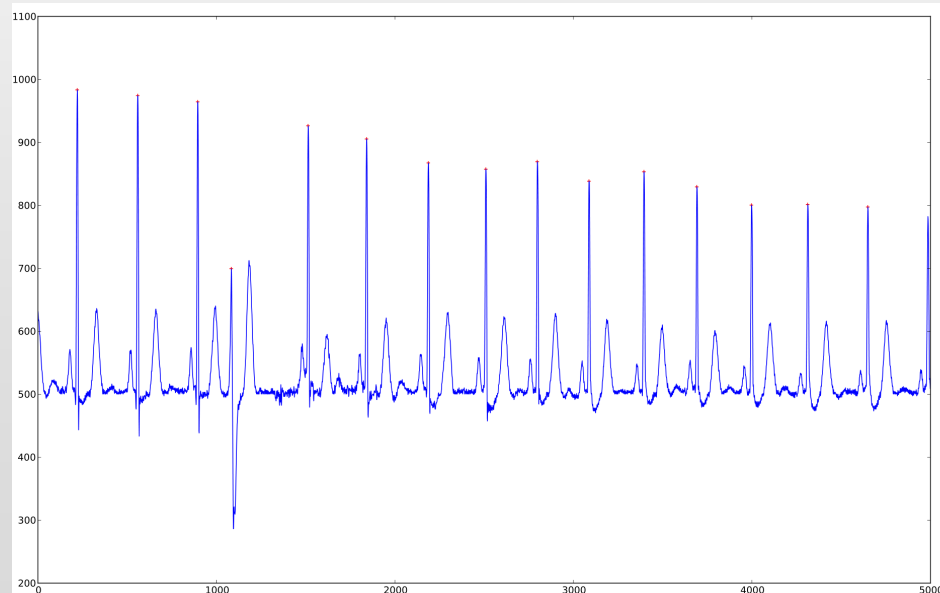
Page 1 of 2

Priporočilni sistemi

- V medicini relativno slabo raziskano področje
 - a) Priporočanje na podlagi znanja (ekspertni sistemi)
 - b) Personalizirano priporočanje s sodelovanjem (na podlagi množice podatkov različnih pacientiv) je slabo izkoriščeno
- Smiselno: (a) in (b) skupaj – hibridni priporočilni sistem
- Kaj priporočati?
 - Dodatne preiskave? Namen?
 - Terapije - personalizacija

Interpretacija signalov, odkrivanje anomalij

- Primer: analiza EKG
- Dobro raziskan problem glede na "normalen" EKG s klasičnimi rešitvami
- SU predvsem uporabno pri personalizirani uporabi
 - odkrivanje anomalij v ne-normalnih posnetkih (npr. dolgotrajni EKG -Holter)



Interpretacija slikovnih materialov (računalniški vid)

- **Dermatologija**

Esteva, A. et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 542, 115–118 (2017).

- **Žilne bolezni, oftalmologija**

Poplin, R. et al. Webster. Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. *Nat. Biomed. Eng.* 2, 158–164 (2018).

- **Onkologija (procesi v celici)**

Cireşan, D. C., Giusti, A., Gambardella, L. M. & Schmidhuber, J. Mitosis detection in breast cancer histology images with deep neural networks. (Springer, 2013).

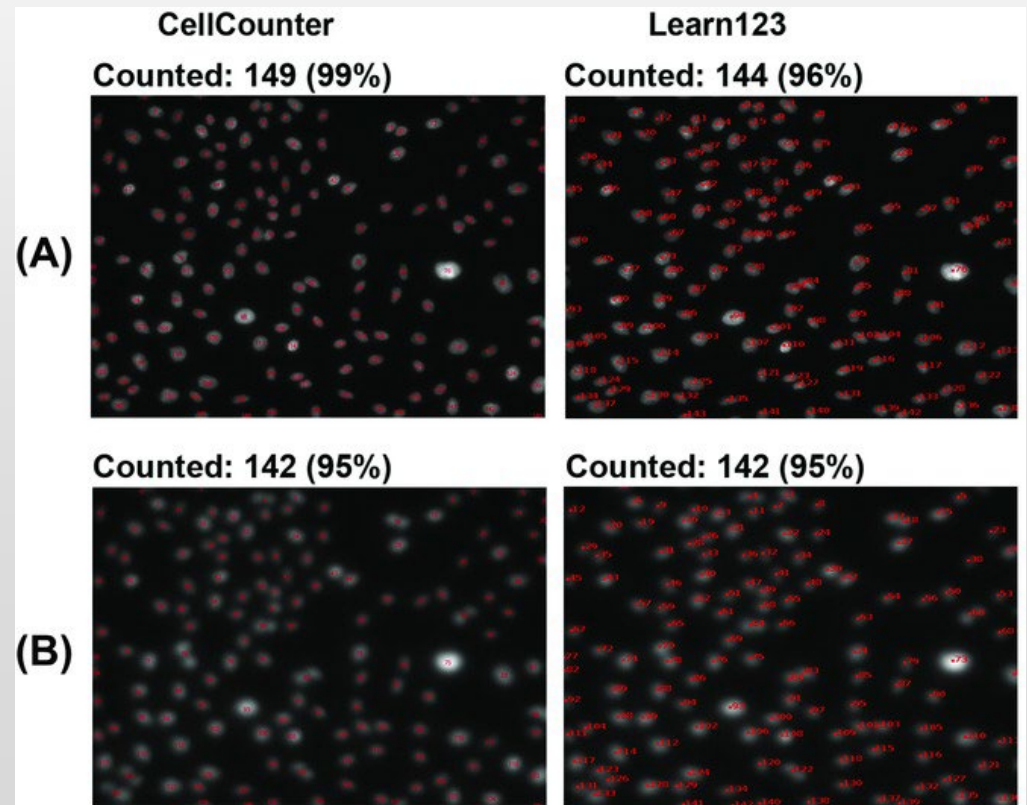
Keremany, D. S. et al. Identifying medical diagnoses and treatable diseases by image-based deep learning. *Cell* 172, 1122–1131 (2018).

SU/UI v mikrobiologiji

- Pretežno slikovni materiali
- Klasifikacija/karakterizacija bakterij na podlagi oblike, barve in vzorcev kolonij
- Gručenje na osnovi podobnosti DNK sekvenc
- Karakterizacija fenotipov (v povezavi z masno spektrometrijo)
- Štetje kolonij, ločevanje kolonij
- Napovedovanje obnašanja (kooperativno, kompetitivno) znotraj kolonij

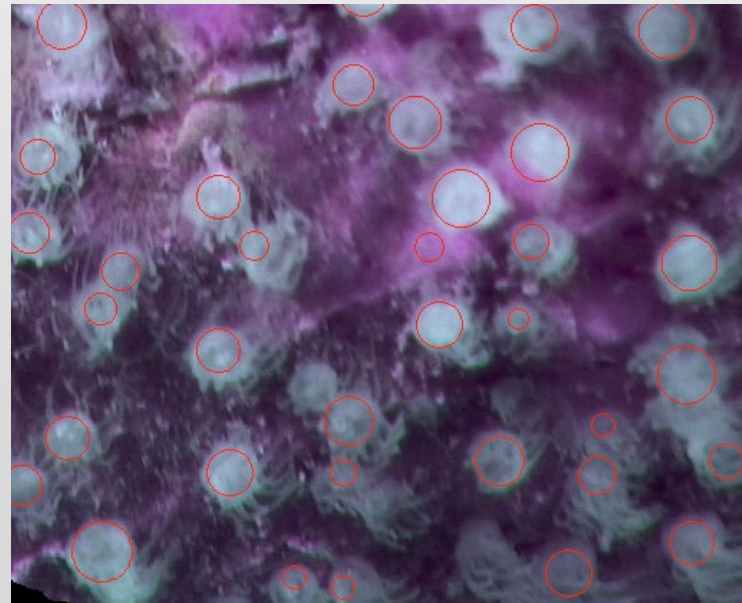
FRI: sorodna dela

- Avtomatsko štetje celic na fluorescentnih mikroskopskih slikah
- Klasične metode računalniškega vida



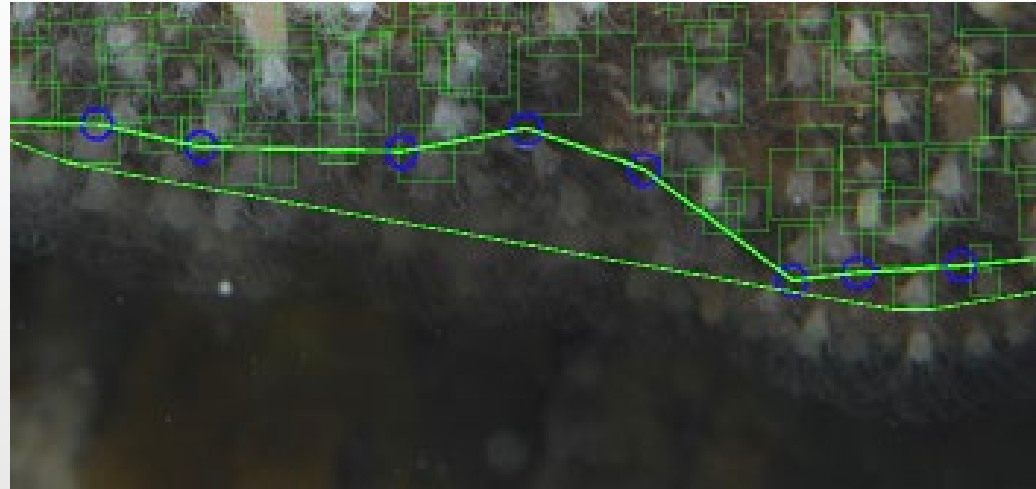
FRI: sorodna dela

- Avtomatsko štetje polipov na podvodnih slikah s klasičnimi metodami računalniškega vida in strojnega učenja
 - Generiranje značilk
 - Strojno učenje



FRI: sorodna dela

- Avtomatsko štetje polipov na podvodnih slikah z globokimi nevronskimi mrežami
- Zgoraj: interesno področje in testna množica
- Spodaj: odkrivanje polipov na testni množici





Pridobivanje medicinskih podatkov

- Opisani pristopi pretežno temeljijo na strojnem učenju iz množice zgodovinskih podatkov. Kako priti do njih?
- Vloga za etično komisijo
- Upoštevanje GDPR (oz. ZVOP-2); Akt o UI
 - Minimizacija nepotrebni identificirajočih podatkov
 - Anonimizacija/psevdonimizacija
- Pridobivanje, kontrola kvalitete podatkov
 - HIS tipično niso namenjeni za to
 - Možnost napak
- Označevanje podatkov

Potencialni problemu na relaciji SU/UI - medicina

- Predpostavka *i.i.d.* v strojnem učenju (neodvisni, identično porazdeljeni podatki)
 - Porazdelitev v ciljni populaciji v primerjavi s porazdelitvijo v študiji
- Premik koncepta skozi čas (concept drift)
 - Npr. sprememba preiskave (Troponin-I Ultra ↔ HS), decimalke
 - Posebni, dolgotrajni dogodki: vojna, obdobje COVID-19
- Anomalije v (zgodovinskih) podatkih; človeški faktor
- Odkrivanje in upoštevanje?

Potencialni problemu na relaciji SU/UI-medicina

- Različni kriteriji/terminologija vrednotenja
 - SU: točnost, priklic, preciznost, ROC/AUC, MSE, MAE, ...
 - Medicina: specifičnost, senzitivnost, pozitivna/negativna napovedna vrednost (PPV/NPV), ...
- Cene napak
 - V SU običajno uniformne (1)
 - Cenovno občutljiva ciljna funkcija
 - Kalibracija glede na sprejemljive napake (ROC)
- Razložljivost/argumentacija odgovorov – ni vedno del SU
- Ocena zaupanja (zanesljivosti) odgovorov - ni vedno del SU

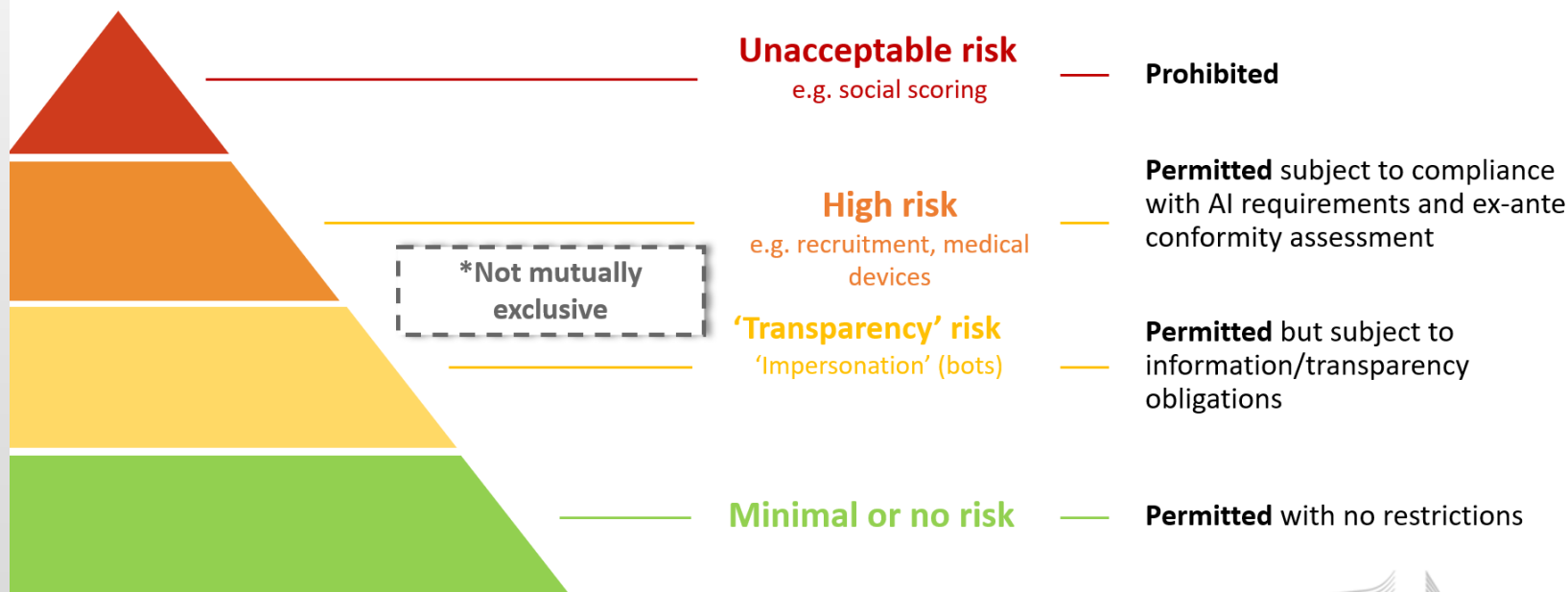
Integracija v naprave, LIS, HIS

- Za praktično uporabo potrebna integracija
 - V naprave: kamere, mikroskopi, analizatorji, ...
 - V LIS ali HIS, kjer so shranjeni podatki (rezultati preiskav, slike, posnetki EKG, ...)
- Težave
 - Komercialna, zaprta programska oprema
 - Zaželena "neinvazivna" integracija
 - Regulativa (certifikacija medicinske naprave/pripomočka: MDR, EU akt o UI)
 - Stroški

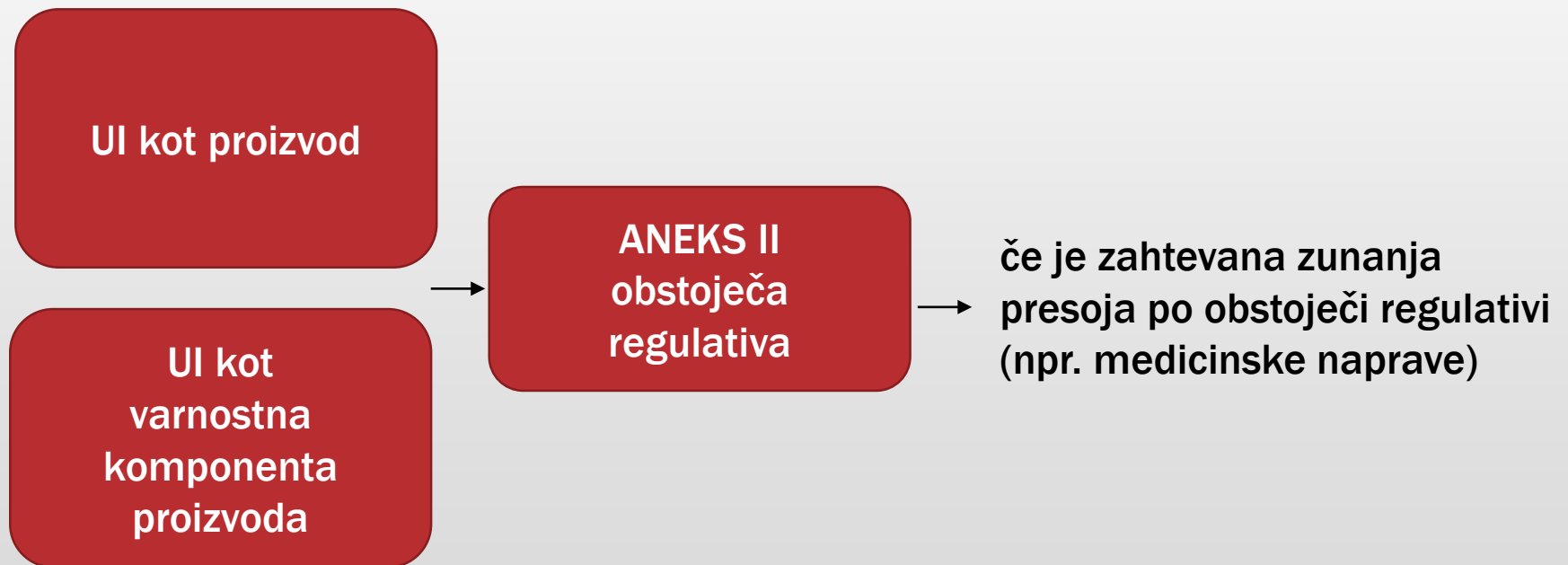
Akt o UI – osnovan na tveganju uporabe

Vzpostavitev notranjega trga za zaupanja vredno UI

A risk-based approach



Akt o UI – visoko tvegana UI

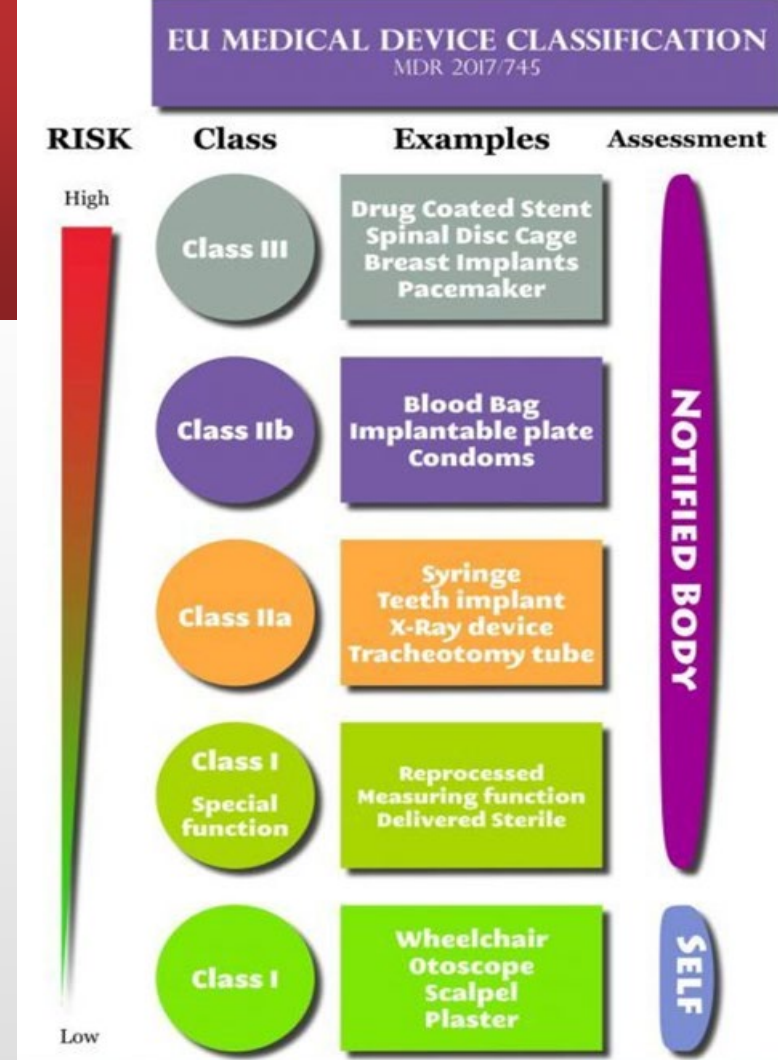


Akt o UI - splošnonamenska UI

- Doslej opisani prostopi so specializirani
- Splošnonamenska UI je namenjena široki uporabi
 - Srednje tvegana UI
 - ChatGPT in drugi LLM
 - Zahtevana transparentnost (razlaga odgovorov), obvladovanje tveganj, ustrezno upravljanja podatkov.
 - Obvladovanje morebitne pristranskosti in diskriminacije.
 - Posebne zahteve, če vsebuje sistemska tveganja

EU MDR in Akt o UI

- Certifikacija medicinskih naprav po MDR 2017-745 (nadomešča MDD)
- Velja od 2021, predviden prehod do pomladi 2024
- Podaljšano do 2026 oz. 2028
- Razredi naprav (I, IIa, IIb, III)
 - SU/UI: I ali IIa
- Problemi: nejasna klasifikacija SU/UI produktov, pomanjkanje ustreznega kadra (ocenjevalci), postopki
- Dolgotrajnost postopkov, zamude pri prihodu na trg



Zaključek

- Množica pristopov za delo z raznolikimi problemi in podatki
- Specifične zahteve
- Le malo avtonomnosti, pretežno kot orodje v pomoč zdravniku
- Regulativa kot pomoč ali cokla pri razvoju in uporabi?