
Artificiell intelligens i neonatalvård

MARKUS LESKINEN OCH STURE ANDERSSON

En förutsättning för användning av artificiell intelligens (AI) är en tillräckligt omfattande mängd data. Intensivvårdsavdelningar som tillämpar patientdatasystem aggregerar fortgående data från monitorer, laboratorieundersökningar samt ordinationer av vätsketerapi och läkemedel, och de är därför lämpade som objekt för AI. Små prematurer utgör en homogen patientgrupp, som sköts postnatalet i intensivvård. Intensivvårdsavdelningen för nyfödda vid HUS Barnkliniken har sedan 1999 använt ett integrerat patientdatasystem. Den databas som genererats har kunnat användas i försök för tillämpning av AI i syfte att förutsäga komplikationer. I retrospektiva försök har till exempel AI med en sensitivitet på 89 procent och specificitet på 90 procent kunnat förutse en begynnande sepsis hos små prematurer 24 timmar innan en positiv blododling har erhållits. Inom en nära framtid kan AI komma att ingå i den diagnostiska arsenalen på intensivvårdsavdelningar och genom att identifiera förändringar i patienternas status förutse uppkomsten av komplikationer. Med en vidare användning av patientdatasystem med strukturerad insamling av data, också utanför intensivvårdsavdelningar och i öppen vård, kan därför AI inom överskådlig tid bli en del av den medicinska vardagen.

Bakgrund

Analys av stora datamaterial har genomgått en betydande utveckling under 2000-talets första decennier och allt flera medicinska tillämpningar har införts. Artificiell intelligens (AI) har föreslagits som en lösning på de mest skilda medicinska problemställningar, men i praktiken har de fungerande applikationerna än så länge varit relativt få (1).

Vid användning av traditionella algoritmer följer datorn på förhand programmerade regler och strävar med hjälp av dessa efter att göra slutledningar rörande ny information i någon specifik situation. Algoritmen kan exempelvis förutspå mortalitetsrisken för en nyfödd på grundval av födelsevikt, gestationsålder, laboratorieresultat och monitorerade vitalfunktioner (2). AI å sin sida kräver inga på förhand definierade regler, utan en algoritm utvecklas

så att den kan förutspå något specifikt slutresultat, exempelvis utveckling av komplikationer, på grundval av tillräckligt detaljerade data rörande ett stort antal händelser vars slutresultat är kända. Utifrån denna algoritm kan AI utveckla sina egna regler genom att jämföra faktorer som skiljer åt olika resultat till exempel gällande patienter eller kliniska situationer. När algoritmen har lärt sig att med tillräckligt stor sannolikhet förutse ett resultat kan dess funktion testas med hjälp av data, vars resultat är känt, men som inte tidigare använts av algoritmen. AI har förmågan att utnyttja en stor mängd parametrar och deras kronologiska relation och utifrån sina observationer utveckla modeller, som är omöjliga att åstadkomma med traditionella metoder.

Komplicerade modeller har dock en begränsad transparens och det är omöjligt exempelvis för en kliniker att följa algoritmens beslutsfattande och att förstå hur den har åstadkommit ett diagnosförslag. Det här problemet brukar kallas black box (3).

Ju mer data som finns tillgängliga och ju färre faktorer som är okända för algoritmen, desto sannolikare är möjligheterna för att utveckla en fungerande prognosmodell. Även slutresultatets karaktär påverkar modellens tillförlitlighet. Om det prognostiserade slutresultatet inte kan specificeras med tillräcklig tydlighet, kommer modellen att vara behäftad

SKRIBENTERNA

Markus Leskinen, MD, arbetar som neonatolog på Barnkliniken i Helsingfors. Till hans ansvarsområde hör speciellt utveckling av datasystem

Sture Andersson, MD, är avdelningsöverläkare och deltidsprofessor i neonatologi vid Barnkliniken i Helsingfors.

med osäkerhet, eftersom använda utvecklingsdata innehåller falskt positiva och negativa diagnoser. På samma sätt kommer tidpunkten för en händelse att vara av betydelse om man vill utnyttja en kronologisk serie, exempelvis trender av vitalfunktioner. Om tidpunkten för en diagnos kan fastslås med säkerhet förbättras möjligheten att identifiera prognostiserande faktorer. Ett exempel på detta är en modell som förutser mortalitet, eftersom felaktiga eller saknade uppgifter i det här fallet är mycket ovanliga och en bestämd tid för händelsen vanligtvis har blivit noterad.

Den moderna intensivvården genererar och kräver en stor mängd data i elektronisk form och utgör därför ett välfungerande material för AI (4). I intensivvård måste man utifrån en stor datamängd i realtid fatta beslut som kan ha avgörande betydelse för behandlingen av patienten. Behovet av att samla in data, framställa dem i användbar form och arkivera dem för framtida bruk har lett till att integrerade patientdatasystem har införts på många intensivvårdsavdelningar, inbegripet intensivvårdsavdelningar för nyfödda. I ett integrerat patientdatasystem är målet att samla så kompletta data som möjligt som stöd för beslutsfattande. Patienternas vitalfunktioner övervakas med olika typer av monitorer, av vilka en allt större del kan kopplas till patientdatasystemet. Data erhålls också direkt från apparatur, bland annat från respiratorer. Förutom direkt förmedlade signaler noterar personalen data från icke uppkopplad apparatur, till exempel rörande medicinering och nutrition och egna observationer. Läkarna använder patientdatasystemet för att ordinera mediciner och laboratorieprov, och de noterar gjorda ingrepp, gör journalanteckningar och noterar diagnoser. Patientdatasystemet erhåller också svar på laboratorieprov, röntgen och ultraljudsundersökningar. En del av svaren samlas i separata datasystem som till en del är integrerade med avdelningens patientdatasystem.

I patientdatasystemen har under årens lopp samlats en betydande databas om stora patientgrupper, om behandling och delvis också om vårdresultaten. De här data i kombination med registerdata som innehåller uppgifter om patientens senare skeden, speciellt diagnoser och mortalitet eller överlevnad, kan bilda en databank bestående av stora mängder signaldata från biologiska processer och därmed utgöra ett väldefinierat registermaterial som lämpar sig för AI (5). Inom intensivvården utvecklades patientdatasystemen på sin tid för kliniskt bruk, utan att särskilt beakta forskningsmässiga

aspekter, vilket i viss mån begränsar systemens retrospektiva användbarhet. Alla data har inte arkiverats i obearbetad form, utan en del har sparats i form av medeltal, bland annat signaler för monitorering av vitalfunktioner. Databasen har också uppdaterats med jämna mellanrum, varvid gamla parametrar har ersatts med nyare. I den här processen kan också en del uppgifter ha gått förlorade. Dokumenteringen av olika parametrar har dessutom kunnat ändras. Då felaktigheter oundvikligen också förekommer innebär alla de här faktorerna att lagrade data måste behandlas och harmoniseras innan de kan användas. Samarbete med datateknisk expertis är därför en förutsättning för forskningsmässigt utnyttjande av patientdatasystem (5).

Data som ackumuleras inom intensivvården för nyfödda skiljer sig inte nämnvärt från motsvarande data i annan intensivvård, men med tanke på AI är de behäftade med färre interfererande faktorer, bland annat på grund av patienternas åldersfördelning och sjukdomsspektrum. På intensivvårdsavdelningar för nyfödda har AI använts i vården av små prematurer exempelvis för prognostisering av tarmperforation vid nekrotiserande enterokolit (6), vårdtidens längd (7), identifiering av epileptiska förändringar i EEG (8, 9), begynnande sepsis (10–12) och utveckling av bronkopulmonell dysplasi (14).

På intensivvårdsavdelningen för nyfödda vid Barnkliniken i Helsingfors har vi utnyttjat data från små prematurer med födelsevikt under 1 500 gram som modell för att utveckla AI-algoritmer. Den här patientgruppen är av flera orsaker väl lämpad för dataanalys. Vården av små prematurer är koncentrerad till universitetssjukhus, där de alla vårdas inom intensivvård. Vården startar från födelsen och antenatala data noteras systematiskt. Små prematurer behöver ofta intensivvård under flera veckor och vården är mycket enhetlig. Trots förbättrade vårdresultat har de en mortalitet på knappt 10 procent och typiska komplikationer, exempelvis sepsis, hjärnblödning, nekrotiserande enterokolit, bronkopulmonell dysplasi, och retinopati. De här komplikationerna fungerar som specifika fixpunkter för AI. Efter intensivvårdsperioden vårdas små prematurer på andra avdelningar, där data inte insamlas med samma noggrannhet. Institutet för hälsa och välfärd (THL) samlar in data rörande små prematurers komplikationer i ett nationellt register, ”små prematurer”, som finns i samband med födelseregistret. Tack vare registret för små prematurer är det möjligt att få en heltäckande bild av vården av små prematurer efter intensivvårdsskedet.

Små prematurer – stora data

Neonatalavdelningen vid HUS Barnkliniken införde ett integrerat patientdatasystem, Centricity for Critical Care (Clinisoft), 1999 och sedan dess har detaljerade uppgifter rörande intensivvården av över 2 500 små prematurer ackumulerats. I samarbete med forskare på institutionen för datateknik vid Aalto-universitetet har vi inom ramen för projektet Små prematurer – stora data undersökt 2 091 data för små prematurer som vårdades inom intensivvård mellan åren 1999 och 2013. Vår ambition är att undersöka hur vårdlinjerna under de två första veckorna påverkar utvecklingen av komplikationer och senare hälsoparametrarna. Databanken är mycket omfattande och innehåller 31 miljoner mätpunkter för saturation och 17 miljoner för blodtryck. Dataanalysen har publicerats i en avhandling av teknologie doktor Olli-Pekka Rinta-Koski (14).

Vi startade projektet med att jämföra manuell och automatiskt dokumenterade saturationsvärden (15). Det visade sig att klara skillnader existerade mellan manuellt och automatiskt dokumenterade värden på så sätt att avvikande värden betonades och många tal avrundades till närmaste tiotal i sköterskornas anteckningar. Det här resultatet visar värdet av automatiskt insamlade data. Vi har också kunnat visa att en AI-algoritm genom att använda tidsserier från patientmonitorer som övningsdata kan förutsäga mortalitet hos små prematurer under intensivvårdsskedet med samma träffsäkerhet som traditionella system för riskpoängberäkning, som till exempel SNAPPE-II och CRIB. En kombination av AI med de här riskpoängen resulterar i en större precision än vardera metoden för sig (16).

Ett problem som rör alla prognosmodeller för mortalitet hos små prematurer är att mortalitet hos små prematurer ofta är beroende av att aktiv intensivvård avslutas. Därför kan man fråga sig om modellerna mer förutspår läkarens beslut än den absoluta mortalitetsrisken. Biosignaldata som insamlats under de tre första levnadsdygnen kan också, dock med lägre specificitet, förutsäga andra komplikationer såsom bronkopulmonell dysplasi (17).

I ett samarbetsprojekt med IBM Watson utnyttjade vi samma databas för att utveckla en algoritm som kan diagnostisera en begynnande sepsis hos små prematurer. Genom att studera biosignaldata 24–36 timmar innan insjuknandet och blododling kunde Watson identifiera de patienter som kom att utveckla sepsis 24 timmar innan en positiv blododling togs. Prognosens sensitivitet visades sig vara 90 procent och specificitet 89 procent (Leskinen & al, insänt för

publicering). Algoritmen valideras för tillfället i en separat kohort av prematurer födda mellan 2014 och 2017. Om den visar sig vara av samma kvalitet kan den i nästa skede testas kliniskt. Algoritmen utvecklades utifrån monitordata komprimerade till två minuter. Därmed kunde den inte utnyttja bland annat ekg för studier av snabba variationer i hjärtfrekvens, något som tidigare med framgång använts för att diagnostisera begynnande sepsis hos prematurer (18). I framtiden kan denna typ av direkta data analyseras när de insamlas i en central dator, en så kallad data-lake. Ett sådant projekt har nyligen påbörjats inom HUS och det återstår att se hur mycket tillgången till direkta data ökar prognosens precision.

Framtidsutsikter

Modeller som baserar sig på AI är beroende av mängd och kvalitet hos insamlade data. Vårt lands universitetssjukhus har inlett en systematisk insamling av data i form av biologiska prover i biobanker samt av hälso- och terapi-data i digital form i centrala datorer. Kvaliteten på insamlade data kommer sannolikt också att förbättras i och med att nya patientdatasystem införs, till exempel Apotti, där data i allt högre grad samlas in i strukturerad form, något som underlättar användningen i AI. En strukturerad datainsamling kan också förbättra möjligheterna att utnyttja de patientdata som genereras utanför intensivvårdsavdelningar i sjukhusmiljö, men också inom primärvården. I framtiden kommer vi alltså att ha tillgång till betydligt större datamängder.

Harmonisering av mätdata från små prematurer har visat sig vara en användbar metod också för bland annat prognostisk analys av manifestering av ductus arteriosus (Boldt & al, manuskript). De här data utnyttjas för närvarande för studier av vätsketerapi, nutrition och tillväxt under de första levnadsveckorna och parametrarnas relation till eventuella komplikationer och långtidsprognoser.

Problem och risker

AI möjliggör identifikation av systematiska fenomen utgående från en omfattande mängd variabler, men den skapar samtidigt nya problem. De använda algoritmerna är ofta mycket komplicerade och speciellt i långt utvecklade modeller är analyserna svårbegripliga. Ju mer invecklade och svårbedömda algoritmer som används, desto mer kritisk måste man ställa sig till de prognoser och diagnoser som de genererar (3). Data som används som bas för AI kan

också ha en asymmetrisk fördelning och därför leda till att misstag uppstår eller till att någon patientgrupp förfördelas (19). Bland prematurfödda har flickorna i genomsnitt en bättre prognos, och likaså klarar sig individer med afroamerikansk bakgrund bättre efter prematurfödelse (20). Därmed uppstår frågor som till exempel i vilken mån dessa faktorer bör beaktas om en algoritm utgör basen för allokering av resurser. När basen för modellerna utgörs av historiska data, kan beslut rörande vården av patienterna komma att påverka den bild av patienternas överlevnad som ges av datamodellen. Gränserna för aktiv vård i olika länder kommer på ett avgörande sätt att påverka överlevnadsmöjligheterna för en individ som föds i 23 graviditetsveckan. Likaså kan eventuella begränsningar i intensivvården av barn med medfödda syndrom leda till självförverkligande prognosmodeller.

En strukturerad riskpoängberäkning av kliniska variabler, exempelvis för att förutse sepsis, är mer lättolkad än AI som baserar sig på ofta inte alltid lätt tillgängliga algoritmer (21). Fördelen med den senare metoden är att den har en större förmåga att fånga upp också överraskande faktorer som kan bidra till diagnostiken. Den förstnämnda metoden påminner om en normal klinisk utredning och är transparent, men den använder oftast färre parametrar än artificiell intelligens och har därför en svagare diagnostisk kapacitet. Algoritmer kan hjälpa läkaren att beakta möjligheten av en sällsynt diagnos eller att identifiera avvikelser i vården, men de ersätter inte utan kompletterar läkarens traditionella undersökning, analytiska bedömning och beslutsfattande. AI fungerar bäst som ett hjälpmedel vid diagnostik och planering av terapi, men läkaren bär det slutliga ansvaret. Åtminstone under en överskådlig framtid kommer människor att skötas av andra människor, inte av maskiner.

Markku Leskinen
markku.leskinen@hus.fi

Sture Andersson
sture.andersson@hus.fi

Ingendera har några bindningar

Summary

Artificial intelligence in neonatal care

An intensive care unit generates huge amounts of data, and is hence a fruitful target for the application of Artificial Intelligence (AI). By applying AI technique to the patient information system of our NICU at Children's Hospital Helsinki we were able to, 24 h before the blood culture, identify 173 VLBW infants who during 1999-2013 developed sepsis, with a sensitivity and specificity close to 90%. AI may in the future be included in the diagnostic arsenal both in NICUs and in other fields of medical care for identification of unexpected changes in the patient's status.

Referenser

1. Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the Future - Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. *N Engl J Med* 2016;375:1216-9.
2. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *The Journal of Pediatrics* 2001;138:92-100.
3. Price WN. Big data and black-box medical algorithms. *Sci Transl Med* 2018;10(471):eaa05333.
4. Sanchez-Pinto LN, Luo Y, Churpek MM. Big Data and Data Science in Critical Care. *Chest* 2018;154:1239-48.
5. Clemmer TP. Computers in the ICU: where we started and where we are now. *J Crit Care* 2004;19:201-207.
6. Irls C, González-Pérez G, Carrera Muiños S et al. Estimation of Neonatal Intestinal Perforation Associated with Necrotizing Enterocolitis by Machine Learning Reveals New Key Factors. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:2509.
7. Temple MW, Lehmann CU, Fabbri D. Predicting Discharge Dates From the NICU Using Progress Note Data. *PEDIATRICS* 2015;136(2):e395-405.
8. Zwanenburg A, Andriessen P, Jellema RK, et al. Using trend templates in a neonatal seizure algorithm improves detection of short seizures in a foetal ovine model. *Physiol Meas* 2015;36:369-384.
9. Temko A, Thomas E, Marnane W, Lightbody G et al. EEG-based neonatal seizure detection with Support Vector Machines. *Clin Neurophysiol* 2011;122:464-473.
10. Medical decision support using machine learning for early detection of late-onset neonatal sepsis. *J Am Med Inform Assoc* 2014;21:326-336.
11. Gur I, Markel G, Nave Y, Vainshtein I et al. A mathematical algorithm for detection of late-onset sepsis in very-low birth weight infants: a preliminary diagnostic test evaluation. *Indian Pediatr* 2014;51:647-650.
12. Wang K, Bhandari V, Chepustanova S, et al. Which biomarkers reveal neonatal sepsis? *PLoS ONE* 2013;8(12):e82700.
13. Ochab M, Wajs W. Expert system supporting an early prediction of the bronchopulmonary dysplasia. *Comput Biol Med* 2016;69:236-244.
14. Rinta-Koski O-P. Machine learning in neonatal intensive care [Internet]. 2018;:1-91. Available from: <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-60-8210-3>.
15. Rinta-Koski O-P, Hollmén J, Leskinen M, Andersson S. Variation in Oxygen Saturation Measurements in Very Low Birth Weight Infants. In: Makedon F, editor. *PErvasive Technologies Related to Assistive Environments (PETRA) 2015*, July 01-03 2015, Island of Corfu, Greece. ACM; 2015. p. 29.
16. Rinta-Koski O-P, Särkkä S, Hollmén J, Leskinen M, Andersson S. Gaussian process classification for prediction of in-hospital mortality among preterm infants. *Neurocomputing* 2018;298:134-141.
17. Rinta-Koski O-P, Särkkä S, Hollmén J, Leskinen M, Rantakari K, Andersson S. Prediction of major complications affecting very low birth weight infants. *IEEE*; 2017. p. 186-9.
18. Moorman JR, Lake DE, Griffin MP. Heart rate characteristics monitoring for neonatal sepsis. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006;53:126-132.
19. Char DS, Shah NH, Magnus D. Implementing Machine Learning in Health Care - Addressing Ethical Challenges. *N Engl J Med* 2018;378:981-983.
20. Profit J, Gould JB, Bennett M, et al. Racial/Ethnic Disparity in NICU Quality of Care Delivery. *Pediatrics* 2017;140(3):e20170918.
21. Deo RC. Machine learning in medicine. *Circulation* 2015;132:1920-30.