

Artificiell intelligens för intensivvård av traumatiska hjärnskador

RAHUL RAJ OCH MIIKKA KORJA

Traumatisk hjärnskada är globalt sett en av de snabbast ökande och mest förödande sjukdomarna, speciellt i låg- och medelinkomstländer där incidensen av trafikolyckor är på uppgång. Trots flertalet storskaliga internationella randomiserade studier finns det ingen effektiv behandling av traumatiska hjärnskador. Intensivvården går ut på att förhindra progression av en sekundär hjärnskada genom att upprätthålla normal fysiologisk hemostas så långt det går utan att förvärra hjärnskadan. Det finns inget sätt att objektivt kvantifiera en sekundär hjärnskada eller dess effekt på patientens prognos. Som en följd av framsteg inom maskininlärning, förbättrad beräkningskapacitet hos datorer och stora internationella databaser är det möjligt att utveckla nya algoritmer som har potentialen att i framtiden kunna förbättra kvaliteten på intensivvården och utfallet för denna patientgrupp.

Bakgrund

Traumatisk hjärnskada definieras som en störning i hjärnfunktionen eller en anatomisk hjärnskada som följd av en yttre kraft eller som båda dessa (3). I Finland vårdas upp till 6 000 personer varje år på sjukhus på grund av en traumatisk hjärnskada (jämför med att det årligen diagnostiseras cirka 5 000 fall av prostatacancer hos män och cirka 5 000 fall av bröstcancer hos kvinnor) och upp till 10 procent av dem vårdas på intensivvårdsavdelning (4, 5). Varje år dör omkring 1 000 personer som följd av traumatisk hjärnskada i Finland (4) (jämför med 900 döda i prostatacancer och 900 döda i bröstcancer per år). Det är häpnadsväckande siffror och traumatisk hjärnskada har därför kommit att kallas den tysta epidemin (6). Samtidigt får man inte glömma alla de som överlever hjärnskadan med livslånga funktionsnedsättningar och neurologiska symtom (2).

SKRIBENTERNA

Rahul Raj, MD, docent i experimentell neurokirurgi, HUS Neurokirurgiska kliniken.

Miikka Korja, MD, docent i neurokirurgi, HUS Neurokirurgiska kliniken, och innovationsledare, HUS Innovationsenheten.

Patienter med traumatisk hjärnskada: intensivvård och datainsamling

Trauma mot hjärnan får till stånd en rad patofysiologiska kaskader som kulminerar i cerebralt ödem, nedsatt perfusionstryck och blodflöde i hjärnan och ischemi (7). Själva traumat orsakar en så kallad primär hjärnskada, exempelvis ett växande akut subduralhematom. Genom akut neurokirurgi kan man stoppa blödningen och förhindra en eskalering av den primära hjärnskadan. Efter en primär hjärnskada uppkommer en så kallad sekundär hjärnskada (7). Precis som den primära hjärnskadan leder en obehandlad sekundär hjärnskada till hjärniskemi. Intensivvård av patienter med traumatisk hjärnskada går främst ut på att förhindra progression av sekundär hjärnskada genom att förhindra och behandla sekundära insulter. Exempel på insulter som kan förvärra en sekundär hjärnskada är epileptiska anfall, hyponatremi, hypertermi och koagulopati (8). Eftersom det i dagens läge inte finns någon markör för att objektivt mäta skadenivån i hjärnan eller effekten av de sekundära insulterna på hjärnan (jämför troponin vid akut hjärtinfarkt, kreatinin eller GFR vid njursvikt och CRP vid infektion), övervakas hjärnans tillstånd med en rad olika indirekta variabler, exempelvis intrakraniellt tryck (ICP), perfusionstryck i hjärnan (CPP, vilket är skillnaden mellan medelartärtrycket MAP och ICP) och partiellt syretryck i hjärnan (pbtO₂) (9).

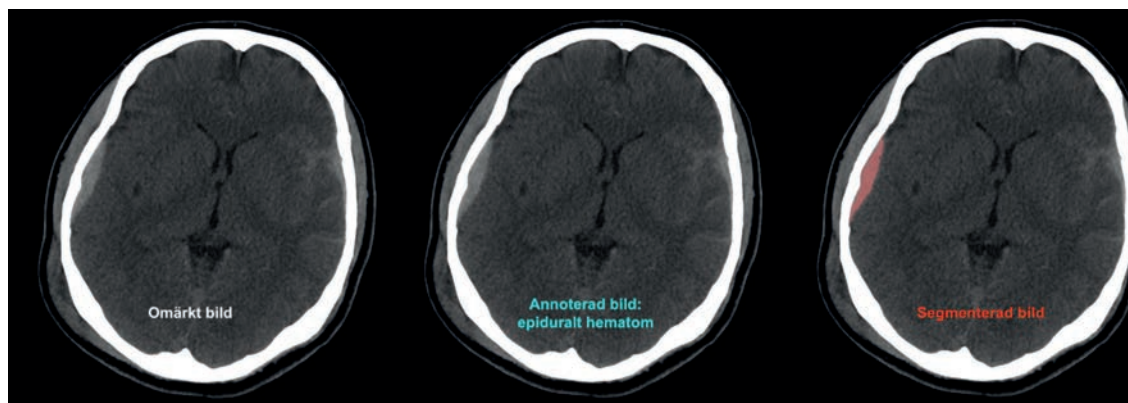
Mängden information som samlas in om en patient som behandlas för traumatisk hjärn-skada på intensivvårdsavdelning är enorm och består av miljontals datapunkter (bara ICP samplas in med en frekvens på 9 Hz). Läkarna står då inför ett dilemma: Hur kan man ta all information i beaktande för att ge den enskilda patienten bästa möjliga vård? Dessutom är de flesta patientdatasystem som används uppbyggda för annat ändamål än vård av patienter, vilket gör det ännu svårare att hitta och beakta all relevant information. Utöver detta har människan en begränsad förmåga att behandla information och en för stor mängd tillgänglig information kan leda till informationsöverbelastning och oförmåga att finna kliniskt relevanta trender och fynd (10, 11). Det kan leda till varierande och suboptimala behandlingsbeslut.

Ju högre ICP är desto kortare tid krävs det för att permanent hjärnskada ska uppstå (12). Trots att monitorering och behandling av ICP är grunden för behandlingen har man inte kunnat relatera den direkta effekten av ICP till hjärnskadans svårighetsgrad eller patientutfall. Man använder arbiträra icke-personifierade ICP-gränser på 20–22 mmHg för att initiera ICP-behandling (13). Det är dock sannolikt att det finns individuella skillnader i ICP-tolerans. Dessutom innehåller ICP mycket mer information än bara tryckvärdet. Genom att kombinera ICP med MAP kan man mäta CPP och hjärnans vaskulära autoreglering (t.ex. PRx, pressure reactivity index) (14). Bara dessa fyra variabler (ICP, MAP, CPP, PRx) ger 3,1 miljoner datapunkter per dag med en normal monitoreringsfrekvens på 9 Hz. Att beakta all information är kort sagt omöjligt för människohjärnan.

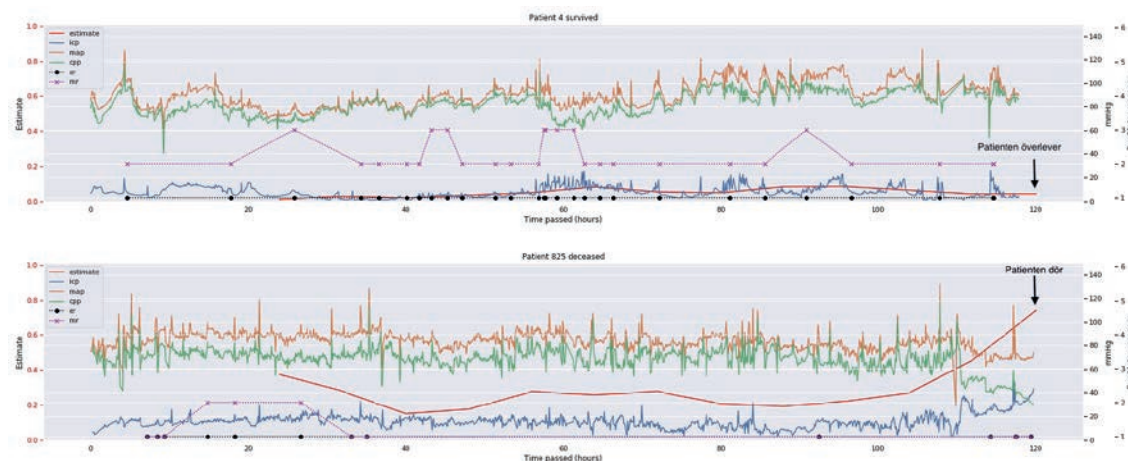
Från heuristisk läkemedelskonst till medicin baserad på artificiell intelligens

Före den nuvarande perioden av evidens-baserad medicin var medicinen till stor del heuristisk och anekdotbaserad (15). Idag finns det förhoppningar om att vi kan övergå till en tredje medicinsk tidsperiod dominerad av stordata (*big data*) och artificiell intelligens. Artificiell intelligens (den korrekta termen som det refereras till här är maskininläring, en undergren av artificiell intelligens) har potentialen att behandla enorma datamängder, upptäcka komplexa icke-linjära samband och sammanfatta dessa på ett förståeligt sätt för klinikern. Maskininläring kan grovt

taget delas in i tre huvudtyper: övervakad maskininläring (*supervised*), oövervakad maskininläring (*unsupervised*) och förstärkt maskininläring (*reinforced*). I övervakad maskininläring ingår det att man anger utfallet (t.ex. död eller levande) och låter algoritmen hitta bästa sättet att komma fram till slutresultatet. I oövervakad maskininläring ingår det att man inte anger utfallet eller gruppen utan låter algoritmen själv klassificera data. I förstärkt maskininläring ingår det vidare att algoritmen får feedback från utfallet och ändrar sina prediktioner. Förenklat sagt behöver man för övervakad maskininläring input och output och för oövervakad maskininläring bara input (16). Till exempel vid maskininläring för att identifiera lesioner på datortomografibilder (DT) av skallen kan man segmentera, annotera eller inte alls märka bilderna (figur 1). Detsamma gäller maskininläring vid utveckling av intensivvårdsalgoritmer. Man kan uppge för algoritmen vilka patienter som dör och överlever (övervakad maskininläring) eller låta algoritmen själv utifrån mönster och skillnader dela in patienterna i två eller flera grupper (figur 2). Exempel på övervakade maskininlärningsalgoritmer inkluderar *logistisk regression* (LogReg), *linjär regression* (LinReg), *support vector machine* (SVM), *random forest* (RF) och *neurala nätverk*. Flera studier har visat att de mer traditionella algoritmerna som LogReg, LinReg, SVM och RF presterar bättre än de mer komplexa neurala nätverken när man försöker utveckla algoritmer som förutspår kliniska utfall (t.ex. död efter traumatisk hjärnskada) (17, 18). Orsaken till detta är troligtvis att det krävs en enorm mängd data för att få ut den maximala potentialen av neurala nätverk (19). Det här kommer tydligt fram vid utveckling av bilddiagnostiska algoritmer där olika neurala nätverk (t.ex. U-Net (20)) är oslagbara, eftersom varje pixel (XY-koordinat) eller voxel (tredimensionell XYZ-koordinat) i varje skikt utgör en datapunkt (t.ex. DT-bilder av skallen består av upp till 100 skikt med upp till 512 x 512 pixlar per skikt, alltså cirka 26 miljoner pixlar per DT-bild). Viktigt att förstå är att det inte finns någon "bästa algoritm" utan valet av huvudtyp och algoritm baserar sig på underliggande data och utfall. En fördel med de icke-neurala nätverksalgoritmerna är att man kan identifiera de faktorer som bidrar till algoritmens slutresultat, medan innehållet vid neurala nätverk oftast är en så kallad svart låda (*black box*) (21). Oftast är det så att man testat ett flertal olika algoritmer för att sedan använda den som fungerar bäst. Det är inte



Figur 1. Exempel på omärkt bild (vänster), annoterad bild (mitten) och segmenterad bild (höger). Segmenterade och annoterade bilder är märkta och kan användas för övervakad maskininlärning. Icke märkta bilder används för oövervakad maskininlärning.



Figur 2. Exempel på märkta intensivvårdsdata för två patienter med traumatisk hjärnskada som behandlades på intensivvårdsavdelning. Den övre bilden visar en patient som överlevde skadan och den undre bilden en patient som avled dag 5. Här används märkta data för att lära algoritmen känna igen variabler och deras egenskaper som leder till död och överlevnad.

alltid så enkelt att hitta fram till bästa lösning. Erfarenheten i vår forskningsgrupp har varit att det effektivaste sättet att uppnå resultat är att medicinskt utbildade personer som behärskar maskininlärning och kodning samarbetar med professionella dataexperter eller kodare. Viktigt att inse är också att maskininlärning inte är ett egenvärde i sig och att man oftast uppnår lika bra resultat med traditionella statistiska metoder (17, 18).

Artificiell intelligens och situationen idag

Eftersom intensivvård är en dataintensiv gren, lämpar den sig väl som område för utveckling av maskininlärning. Fokus har hittills varit på att försöka utveckla modeller som kan i) förutspå dödlighet (22), ii) förutspå en specifik komplikation (t.ex. organsvikt) (23) och iii)

förutspå vårdtid (24). Förutom intensivvård är patologi (25), radiologi (26) och oftalmologi (27) medicinska områden där det pågår intensiv forskning inom maskininlärning.

Inom forskningen kring traumatiska hjärnskador har det tidigare utvecklats en modell som kan förutspå stegringar i ICP (28, 29) och hypotensiva episoder (30) före en händelse. Vår grupp var den första som utvecklade en dynamisk prognosmodell för patienter som vårdas på intensivvårdsavdelning för traumatisk hjärnskada (31). Målet med studien var att påvisa ett starkt samband mellan ICP och patientutfall och att visa att det med hjälp av tidstrendsvariabler på ett dynamiskt sätt går att kvantifiera hjärnskadans svårighetsgrad genom att sätta den i relation till risk för 30-dagars dödlighet. Enkelt sagt visar algoritmen graden av hjärnskada och hur olika behandlingar och insulter påverkar risken att

dö inom 30 dagar. Algoritmen är i dagens läge fortfarande på *proof of concept*-nivå och den måste testas prospektivt för att dess kliniska värde ska kunna evalueras. I skrivande stund håller vi på att utveckla en robustare algoritm tillsammans med internationella samarbetspartner och databaser för att senare kunna testa den i kliniska situationer (32).

Framtidsutsikter

De senaste åren har det skett stora framsteg inom maskininlärning och medicin. Det är till stor del en följd av datorernas ökade beräkningskapacitet och tillgången till data (speciellt online). Trots detta står maskininlärning (AI generellt) och medicin inför flera utmaningar. Trots ett flertal lovande retrospektiva studier med hoppgivande resultat för maskininlärning inom intensivvård (23, 31, 33, 34), radiologi (35), patologi (25), oftalmologi (27) och dermatologi (36) har väldigt få av dessa algoritmer blivit prospektivt validerade för eller visats påverka patientutfall eller vårdkvalitet. För att få dagens evidensbaserade kliniker att lita på maskininlärningsalgoritmer är det sannolikt att det kommer att krävas ett flertal prospektiva studier för att påvisa algoritmernas kliniska värde. Detta är dock någonting som utan tvekan kommer att ske. Därför vill vi betona vikten av att läkare gör sig förtroga med maskininlärningens grunder för att i framtiden kunna ta del av utvecklingen och framför allt för att förstå principerna bakom de algoritmer som i framtiden kommer att integreras i läkarens arbete. Det är av yttersta vikt att läkare är med och utvecklar nya kliniska applikationer och algoritmer. Om det arbetet överläts till ingenjörer och kodare finns det risk för att algoritmerna inte är optimerade med avseende på patienter eller läkare.

Till en början kommer algoritmernas främsta användningsområde vara att hjälpa kliniker att fatta beslut som baserar sig på en stor mängd högkvalitetsdata. Algoritmerna kommer alltså att fungera som ett hjälpmedel. Det kommer att minska skillnaderna i vårdkvalitet och patientutfall oberoende av vårdenhet och tid på dygnet (t.ex. patientutfall efter traumatisk hjärnskada varierar beroende på var patienten behandlas) (37).

Forskningssamhället står också inför nya utmaningar, som innebär att det kommer att vara av stor vikt att kombinera akademisk forskning och samarbete med företag. Att utveckla en algoritm som med 99 procents säkerhet förutspår dödlighet efter traumatisk

hjärnskada (eller vilken sjukdom som helst), men som bara finns på papper och på GitHub (<https://github.com/>) är i det närmaste meningslöst. En algoritm som med 80 procents säkerhet förutspår dödlighet för samma sjukdom, men som finns integrerad i monitorerna på intensivvårdsavdelningen har däremot potential för att revolutionera hela vården. Samarbete mellan kliniker, kodare, ingenjörer och företag är det som kommer att föra oss vidare in i nästa medicinska tidsperiod. Här har vi i Finland en ypperlig chans att vara med i den internationella spjutspetsen.

Rahul Raj
rahul.raj@hus.fi

Miikka Korja
miikka.korja@hus.fi

Bindningar:

Rahul Raj har fått forskningsbidrag från Finska Läkaresällskapet, Medicinska Understödsföreningen Liv och Hälsa och Svenska Kulturfonden.

Referenser

1. GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators SL, Theadom A, Ellenbogen RG, Bannick MS, Montjoy-Venning W et al. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet Neurology [Internet]. 2018 Nov;0(0). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30497965>
2. AIR M, DK M, PD A, N A et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. The Lancet Neurology. 2017;
3. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI, Demographics and Clinical Assessment Working Group of the International and Interagency Initiative toward Common Data Elements for Research on Traumatic Brain Injury and Psychological Health. Position Statement: Definition of Traumatic Brain Injury. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2010 Nov;91(11):1637-40.
4. Koskinen S, Alaranta H. Traumatic brain injury in Finland 1991-2005: a nationwide register study of hospitalized and fatal TBI. Brain Injury. 2008 Mar;22(3):205-214.
5. Raj R, Bendel S, Reinikainen M, Hopppu S et al. Traumatic brain injury patient volume and mortality in neurosurgical intensive care units: a Finnish nationwide study. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation. 2016;24(133).
6. Neurology TL. Traumatic brain injury: time to end the silence. The Lancet Neurology. 2010 Apr 1;9(4):331.
7. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. Lancet neurology. 2008 Aug;7(8):728-741.
8. Haddad SH, Arabi YM. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. 2012;20(1):12.
9. Chesnut R, Aguilera S, Buki A, Bulger E, Citerio G et al. A management algorithm for adult patients with both brain oxygen and intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). Intensive Care Med. 2020 May;46(5):919-929.
10. Wright MC, Dunbar S, Macpherson BC, Moretti EW et al. Toward Designing Information Display to Support Critical Care. A Qualitative Contextual Evaluation and Visioning Effort. Appl Clin Inform. 2016 Oct 5;7(4):912-929.
11. Fackler JC, Watts C, Grome A, Miller T, Crandall B, Pronovost P. Critical care physician cognitive task analysis: an exploratory study. Crit Care. 2009;13(2):R33.

12. Güiza F, Depreitere B, Piper I, Citerio G et al. Visualizing the pressure and time burden of intracranial hypertension in adult and paediatric traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2015 Jun 1;41(6):1067–76.
13. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2016 Sep;80(1):1.
14. Depreitere B, Citerio G, Smith M, Adelson PD et al. Cerebrovascular Autoregulation Monitoring in the Management of Adult Severe Traumatic Brain Injury: A Delphi Consensus of Clinicians. *Neurocrit Care* [Internet]. 2021 Jan 25 [cited 2021 Feb 14]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01185-x>
15. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA.* 1992 Nov 4;268(17):2420–25.
16. Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation.* 2015 Nov 17;132(20):1920–30.
17. Gravesteijn BY, Nieboer D, Ercole A, Lingsma HF et al. Machine learning algorithms performed no better than regression models for prognostication in traumatic brain injury. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2020 Jun 1;122:95–107.
18. Christodoulou E, Ma J, Collins GS, Steyerberg EW, Verbakel JY, Van Calster B. A systematic review shows no performance benefit of machine learning over logistic regression for clinical prediction models. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2019 Jun 1;110:12–22.
19. van der Ploeg T, Austin PC, Steyerberg EW. Modern modelling techniques are data hungry: a simulation study for predicting dichotomous endpoints. *BMC Medical Research Methodology.* 2014 Dec 22;14(1):137.
20. Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. *arXiv:1505.04597 [cs]* [Internet]. 2015 May 18 [cited 2020 Sep 2]; Available from: <http://arxiv.org/abs/1505.04597>
21. Ching T, Himmelstein DS, Beaulieu-Jones BK, Kalinin AA et al. Opportunities and obstacles for deep learning in biology and medicine. *J R Soc Interface* [Internet]. 2018 Apr [cited 2021 Feb 17];15(141). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5938574/>
22. Holmgren G, Andersson P, Jakobsson A, Frigyesi A. Artificial neural networks improve and simplify intensive care mortality prognostication: a national cohort study of 217,289 first-time intensive care unit admissions. *J Intensive Care.* 2019;7:44.
23. Hyland SL, Faltys M, Hüser M, Lyu X et al. Early prediction of circulatory failure in the intensive care unit using machine learning. *Nat Med.* 2020 Mar;26(3):364–373.
24. Houthoofd R, Ruysinck J, van der Hertten J, Stijven S et al. Predictive modelling of survival and length of stay in critically ill patients using sequential organ failure scores. *Artif Intell Med.* 2015 Mar;63(3):191–207.
25. Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence. *Lancet Oncol.* 2019 May;20(5):e253–261.
26. Thrall JH, Li X, Li Q, Cruz C et al. Artificial Intelligence and Machine Learning in Radiology: Opportunities, Challenges, Pitfalls, and Criteria for Success. *J Am Coll Radiol.* 2018 Mar;15(3 Pt B):504–508.
27. Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA.* 2016 Dec 13;316(22):2402–10.
28. Güiza F, Depreitere B, Piper I, Van den Berghe G, Meyfroidt G. Novel methods to predict increased intracranial pressure during intensive care and long-term neurologic outcome after traumatic brain injury: development and validation in a multicenter dataset. *Crit Care Med.* 2013 Feb;41(2):554–564.
29. Bonds BW, Yang S, Hu PF, Kalpakis K et al. Predicting secondary insults after severe traumatic brain injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2015 Jul;79(1):85–90.
30. Donald R, Howells T, Piper I, Enblad P, Nilsson P, Chambers I, et al. Forewarning of hypotensive events using a Bayesian artificial neural network in neurocritical care. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* [Internet]. 2018 May; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29799079> <http://link.springer.com/10.1007/s10877-018-0139-y>
31. Raj R, Luostarinen T, Pursiainen E, Posti JPet et al. Machine learning-based dynamic mortality prediction after traumatic brain injury. *Sci Rep.* 2019 Nov 27;9(1):1–13.
32. Pollard TJ, Johnson AEW, Raffa JD, Celi LA, Mark RG, Badawi O. The eICU Collaborative Research Database, a freely available multi-center database for critical care research. *Scientific Data.* 2018 Sep 11;5(1):180178.
33. Komorowski M, Celi LA, Badawi O, Gordon AC, Faisal AA. The Artificial Intelligence Clinician learns optimal treatment strategies for sepsis in intensive care. *Nat Med.* 2018;24(11):1716–20.
34. Carra G, Güiza F, Depreitere B, Meyfroidt G et al. Prediction model for intracranial hypertension demonstrates robust performance during external validation on the CENTER-TBI dataset. *Intensive Care Med.* 2021 Jan 1;47(1):124–126.
35. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature.* 2020 Jan;577(7788):89–94.
36. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 2017 Feb 2;542(7639):115–118.
37. Lingsma HF, Roozenbeek B, Li B, Lu J et al. Large between-center differences in outcome after moderate and severe traumatic brain injury in the international mission on prognosis and clinical trial design in traumatic brain injury (IMPACT) study. *Neurosurgery.* 2011;68(3):601–607.

Summary

Artificial intelligence in the intensive care unit for patients with traumatic brain injury

Traumatic brain injury (TBI) is globally one of the leading causes of death and morbidity. There is no effective treatment for TBI. Intensive care of TBI aims to mitigate the progression of secondary brain injury by maintaining normal physiological hemostasis without causing additional insults to the brain. There is no objective way to quantify the severity of secondary brain injury and its effect on patient prognosis. As a consequence of recent technological progresses it is now possible to create new machine-learning based treatment and prognostic algorithms. Such algorithms have the potential to improve quality of intensive care and patient outcomes.