

Umelá inteligencia otvára vo vede a v medicíne „nové obzory“ a prináša sofistikované riešenia zložitých problémov

El Hassoun O¹, Valášková Z², Hulín I²

¹Ústav histológie a embryológie LF UK
v Bratislave, Slovenská republika

V predchádzajúcom čísle *Cardiology Letters* profesor Robert Hatala v rozhovore s profesorom Ivanom Hulínom (1) načrtol obraz budúcich kongresov, hlavné spôsoby prenosu nových informácií všeobecne do klinickej praxe, ale najmä pri zdokonaľovaní kardiológov samotných. Vzhľadom na to, že ide o mimoriadne zložitý proces, ktorý sa valí ako lavína, rozhodli sme sa napísať niekoľko viet, aj z pohľadu pracovníkov v oblasti patológie a patofyziológie.

V rozhovore s profesorom Hatalom vznikla otázka o možnosti a prejavoch vstupu umelej inteligencie (UI) do medicíny a do kardiológie. V mnohých futuristických predstavách sa anticipuje medicínska revolúcia pri implementovaní UI. Pri našom uvažovaní sme sa snažili vyhnúť „fantáziám“ a sústredili sme sa na skutočne dosiahnuté a realistické očakávania od UI v blízkej budúcnosti.

Pred obrovským prívalom UI sa nemôžeme „skryť“, ani nemôžeme taktizovať hľadaním nejakej náhrady. Aj preto považujeme vyjadrenia profesora Hatalu za mimoriadne užitočné, ale najmä za veľmi perspektívne. Myslíme si, že niektorí kolegovia sa budú usilovať vymaniť z vplyvu UI. Uvedomujeme si, že naše pohľady sú ovplyvnené osobnou skúsenosťou. UI je pre patológa pri prvom pohľade hrozbou, že histopatológovia nebudú vôbec potrební. Takýto vstupný pohľad považujeme za scestný. Pochopiteľne, že stimuluje aj k hlbšiemu zamysleniu.

Pri uvažovaní o budúcnosti medicíny rešpektujeme vyhlásenie „mocných“, že UI je budúcnosťou ľudstva všeobecne.

Artificial intelligence opens new horizons in science and medicine and offers sophisticated solutions to complex problems

El Hassoun O¹, Valaskova Z², Hulin I²

¹Department of Histology and Embryology, Faculty of
Medicine, University of Comenius in Bratislava Slovak
Republic

In the previous issue of *Cardiology Letters*, in a dialogue with professor Ivan Hulin, professor Robert Hatala outlined a vision of future congresses (1). Mainly in the mode of transmission of new information to clinical practice, and the continuous development of cardiologists. Given that this is a complex phenomenon, approaching like an avalanche, we decided to write a few sentences on the topic from the point of view of pathologists and pathophysiologists.

In the dialogue, the question of the possibilities of application of artificial intelligence (AI) in medicine and in cardiology was raised. Many futuristic visionaries anticipate a medical revolution as a result of the implementation of AI. In this paper we have strived to avoid “fantasies” and have focused on the actual, achieved and realistic expectations of AI in the near future.

It is not possible to hide from the tremendous deluge of AI, nor stall in search for an alternative. For this reason we regard the opinion of professor Hatala as exceptionally valuable, and very insightful. We assume that some colleagues will attempt to escape the effect of AI. We realize that our opinions are shaped by our personal experience. At first sight, AI is viewed as a threat by histopathologists, claiming that they will not be needed at all. We regard this view as absurd, although it prompts deeper contemplation.

When contemplating the future of medicine, we respect the declaration of the “powerful”, that AI is the future of

Z ¹Ústavu histológie a embryológie LF UK v Bratislave a ²Ústavu patologickej fyziológie LF UK v Bratislave, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 10. júna 2018; prijaté dňa 12. júna 2018

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Olia El Hassoun, Ústav histológie a embryológie LF UK v Bratislave, Sasinkova 4, 811 04 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: olia.elhassoun@fmed.uniba.sk

From ¹Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, University of Comenius in Bratislava and ²Department of Pathophysiology, Faculty of Medicine, University of Comenius in Bratislava, Slovak Republic Manuscript received 10. June 2018; accepted for publication 12. June 2018

Address for correspondence: Olia El Hassoun, MD, Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, University of Comenius in Bratislava, Sasinkova 4, 811 04 Bratislava, Slovak Republic, e-mail: olia.elhassoun@fmed.uniba.sk

Rešpektujeme aj oficiálne prehlásenie najľudnatejšej komunity, že do roku 2030 dosiahnu prvenstvo, ale aj vyhlásenie najpopkročilejších, že ich nikto do roku 2025 nedosiahne. Zrejme ide o prvenstvo v UI. Súčasná tendencia medicínskeho výskumu generujú veľké dáta a vytvárajú obrovský translačný tlak na systémy zdravotníctva. Paralelne, v každodennej praxi, lekár musí inkorporovať čoraz viac vyšetrení a parametrov pri stanovení diagnózy. Musí rozhodovať medzi možnosťami liečby. Preto by sme nemali žiť v zajatí súčasných predstáv medicínskej praxe, ale aj výučby...

Umelá inteligencia je všeobecný termín, ktorý implikuje použitie výpočtovej techniky na modelovanie inteligentného správania s minimálnou ľudskou intervenciou. V medicíne to zahŕňa širokú škálu aplikácií, od medicínskych robotov, diagnostických algoritmov, medicínskej štatistiky a elektronických systémov na ukladanie zdravotníckych záznamov (2).

V oblasti robotiky v roku 2000 Úrad pre kontrolu potravín a liekov v USA (FDA) schválil chirurgický robot nazvaný *DaVinci*, ktorý mal uľahčiť a minimalizovať invazivitu chirurgických výkonov (2). Ide o robotické rameno, ktoré ovláda chirurg konzolou so stereoskopickým zobrazovacím systémom umožňujúcim priestorový vnem. Kinematické štruktúry konvertujú pohyby rúk chirurga na zodpovedajúci hrot inštrumentu v chirurgickom poli. V roku 2010 bolo na svete viac ako 5 000 prístrojov (3, 4). V súčasnosti sa chirurgický robot používa pri rôznych typoch operácií, ako sú urologické, gynekologické, cievne, ako aj v kardiochirurgii. Je vypracovaných viacero štúdií, ktoré porovnávali účinnosť robotického systému oproti zaužívaným operačným postupom (3, 5). V porovnaní s otvoreným prístupom má roboticky asistovaná operácia niekoľko výhod. Trojrozmerné zobrazenie zlepšuje viditeľnosť. Zväčšenie operačného poľa a väčší rozsah pohybu rúk umožňujú ľahšiu technickú realizáciu komplikovaných chirurgických zákrokov. Ďalšími výhodami je redukcia trasenia rúk operátora, v niektorých prípadoch rýchlejšia rekonvalescencia a kratšia hospitalizácia pacienta (3, 4).

Z oblasti virtuálnej, výpočtové systémy schopné klasifikovať pacientov a vyrátať riziko a prognostiku podľa určitých algoritmov, už existujú. Pre také systémy je však rozhodujúce množstvo vstupných údajov, ako aj komplexita operačných algoritmov. Efektivita vyžaduje dokonalú elektronizáciu zdravotnej dokumentácie, aby poskytla najväčšie množstvo informácií o pacientovi, jeho rodinnej anamnéze a zmien jeho zdravotného stavu. Aplikácia preto vyžaduje zásadne reformy terajšej zdravotnej dokumentácie takmer vo všetkých krajinách.

Logické programovanie vzniklo ešte v 70-tych rokoch. Logika programu sa vybuduje vstupnými pravidlami a vzťahmi. Mnohé tzv. inteligentné systémy používajú presne definované algoritmy na simuláciu procesu myslenia. Systémy „ťažby“ dát „data mining systems“, ktoré sa používajú na spracova-

humanity in general. We also respect the official statement of the most populated country, that they will be a world leader in AI by 2030, but also the claim of the most developed, that no one will achieve it by 2025. The current tendencies of medical research produce large amounts of data and create an enormous translational pressure on healthcare systems. In parallel, doctors in everyday practice must incorporate an ever-increasing amount of examinations and parameters in the diagnostic process, and must decide between arrays of possible treatments. Therefore, we must not live as captives of the current conceptions of medical practice or even education.

Artificial intelligence is a term which implies the use of computational technology to model intelligent behavior with minimal human intervention. In medicine, it includes a wide range of applications, starting with medical robots, diagnostic algorithms, medical statistics and electronic systems for keeping health records (2).

In the field of robotics, in 2000 the American food and drug administration (FDA) approved a surgical robot called *DaVinci* which facilitates and minimalizes invasive surgical procedures (2). It is a robotic arm controlled by the surgeon from a console with a stereoscopic imaging system which allows for three-dimensional vision. The kinematic structures convert the movement of the surgeon's hands to the corresponding tip of the instrument in the operating field. In 2010, there were already more than 5000 robots around the world (3, 4). Today, the surgical robot is used in various procedures, such as in urology, gynecology, vascular and cardiosurgery. There are several studies which compare the effectivity of the robotic system to the usual approaches (3, 5). In comparison with open surgery, the robotic approach has some advantages; the three dimensional image improves visibility, and enlargement of the operating field and the wider range of hand movement allows for better handling of complicated surgical procedures. Other advantages include reducing hand tremor, and in certain conditions faster recovery and shorter hospitalization (3, 4).

In the virtual realm, computer systems capable of categorizing patients and calculating risk and prognosis based on given algorithms already exist. For these systems, the amount of data input and the complexity of operational algorithms are decisive. The effectivity of such systems requires complete digitization of health records to provide the largest amount of information about the patient, family history and changes in health condition. Therefore, its application requires fundamental reforms of current health records of almost all countries.

Logical programming developed back in the 70s. Program logic is built with input rules and relations. Many of the so-called intelligent systems use precisely defined algorithms to simulate the process of thinking. Data mining systems which are used to process large amounts of data detect patterns and predict tendencies, which considerably speeds the evaluation process. All these systems ought to aid the doctor

nie obrovského množstva dát, detegujú vzory a predvídajú tendencie, čo značne urýchľuje proces hodnotenia. Všetky tieto systémy majú úlohu pomáhať lekárovi stanoviť diagnózu, urýchliť diagnostický proces, zlepšiť presnosť a reliabilitu (6). Majú však jasnú **nevýhodu**, sú nesamostatné, potrebujú „partnera“, ktorý bude zadávať úlohy na riešenie, rozhodovať, ktoré problémy sú vhodné na riešenie takýmto systémom a hodnotiť, či ponúknuté riešenia sú relevantné. Zároveň tieto systémy nemôžu obsiahnuť všetky klinické prípady. Zriedkavejšie kombinácie parametrov alebo určité partikularity zdravotného stavu pacienta nemožno zahrnúť do programu, alebo by bolo treba systém manuálne nastaviť, čím strácame zmysel automatizovaného systému. Aplikáciou výpočtového systému na hodnotenie netriedenej populácie pacientov vznikne odchýlka, ktorá je podmienená limitáciou daného programu. Ide o problém paralelný s transláciou výsledkov medicíny dôkazov do snáh o individualizáciu lekárskeho prístupu. Tento problém však zástancovia UI sľubujú, že vyriešia.

Základným predpokladom inteligencie je schopnosť učiť sa (7). Pri aplikácii tejto definície na UI môžeme vyradiť množstvo uvedených aplikácií. Všetky chirurgické pomôcky, ktoré sú „diaľkovo ovládané“ chirurgom, sa nenaučia ani po 1 000 operáciách operovať sami. Softvér riadený rigidnými algoritmi nie je schopný vytvoriť nový algoritmus alebo sa adaptovať na nové vopred nenaprogramované podmienky. Ide o neschopnosť rozhodovať sa.

Najzložitejšou sústavou na spracovanie informácií nám zostáva ľudský mozog. Najdokonalejší počítač vykoná 10^{13} operácií za sekundu, kým ľudský mozog 10^{16} . Roger Penrose konštatoval, že ľudské vedomie je nevyčísľiteľné, a k tomu ešte pridal, že existuje medicínska inteligencia, ktorá je špecifickým kompartmentom inteligencie. Podľa Penrosa medicínska inteligencia je:

1. Schopnosť analyzovať a interpretovať informácie.
2. Schopnosť tvoriť závery na základe informácií.
3. S podmienkou, že v mozgu sú uložené informačné základy.
4. S podmienkou, že je prítomná vlastná kreativita.

Medicínska inteligencia sa nemôže vymedziť len uvedeným konštatovaním. Patria k nej ďalšie atribúty, ako je:

5. Skúsenosť a schopnosť odhaľovať nekonzistentnosti.
6. Verifikačné systémy na overenie adekvátnosti rozhodnutí.

Rozhodovanie je zložitý komplexný proces, ktorý podmieňuje dostupnosť tých skutočností, ktoré sú v základe riešeného problému. Aj v ideálnom prípade je potrebné zobrať do úvahy, že nie menej dôležitá je interpretácia spoľahlivých dôkazov. Je celkom prirodzené, že obyčajne nie vždy sú k dispozícii potrebné dôkazy.

Rozhodnutia však bývajú ovplyvnené irelevantnými faktormi. Presné „odôvodnenie“ rozhodnutí by zvýšilo ich validitu. UI sa považuje aj za „nástroj“ na riešenie zložitých problémov. Medicína je zložitá vzhľadom na množstvo údajov

in determining the diagnosis, speed the diagnostic process, and improve accuracy and reliability (6). They however have a clear **disadvantage**: they are not independent. They need a “partner” who will allocate tasks, decide which tasks are suitable for process by the system and evaluate whether the offered results are relevant. Simultaneously, these systems cannot encompass all clinical cases. It is not possible to include a rare combination of parameters or certain particularities of the health condition of a patient in a program. In such circumstance, the system will require manual setting, in which case we lose the whole purpose of an automated system. The application of a computer system for evaluating an uncategorized population of patients will result in an aberration caused by the limitations of the program itself. This is a parallel problem to the translation of results of evidence-based medicine into the efforts of individualized medical approach. Advocates of AI however, promise that they will solve this issue.

The basic prerequisite of intelligence is the ability to learn (7). If we apply this definition to AI, we can discard many of the above-mentioned applications. All surgical instruments which are “remote controlled” will not learn to perform independently even after a 1000 procedures. A software governed by rigid algorithms is incapable of producing a new algorithm or adapt to new, previously not-programmed conditions. They lack the ability to make a decision.

The human brain remains the most complex system for data processing. The best computer can perform 10^{13} operations per second, while the brain performs 10^{16} . Roger Penrose asserted that human consciousness is incalculable: he also added that medical intelligence is a specific compartment of intelligence. According to Penrose, medical intelligence is:

1. the ability to analyze and interpret information;
2. the ability to make conclusions based on information;
3. on condition that the brain contains stored databases;
4. and on condition of the presence of innate creativity.

Medical intelligence cannot only be limited to the above. It has more attributes, such as:

5. experience and the ability to detect inconsistencies.
6. Verification systems to assess the adequacy of the decision.

Decision-making is a complex process, which requires the availability of all the facts related to the problem being solved. Even in ideal situations we must take into account the importance of basing the interpretation on reliable evidence. Naturally, in common situations, not all the needed evidence is available.

Decision-making, however, is often influenced by irrelevant factors. Precise “reasoning” of the decision will increase its validity. AI is considered as a machine for solving complicated problems. Medicine is complicated with regards to the amount of data and algorithms. In cardiology, in addition to a multitude of measurable parameters, information such as

a algoritmov. V kardiológii sa musia zobrať do úvahy demografické údaje, charakter hemodynamiky spolu s množstvom merateľných parametrov. Rovnako dôležité sú dostupné molekulové „profily“ a lekárske záznamy o pacientoch, výsledky laboratórnych testov, informácie o predchádzajúcich ochoreniach, o liečbe, tvorba prognózy ako výsledok myšlienkových procesov podľa uložených algoritmov v podvedomej pamäti lekára. K uvedenému treba priradiť vedomosti získané štúdiom literatúry a skúsenosťou.

Nie na poslednom mieste musíme byť reálny pri pokuse o implementáciu literárnych poznatkov do medicínskej praxe, ale aj do rozhodovania pomocou UI. Z Web of Science, ale aj z iných zdrojov je známe, že inkorporácia poznatkov z literatúry je veľmi problematická pre obrovský príval nových zistení. Z celosvetového pohľadu vzniká každé tri minúty nová publikácia prinášajúca poznatky „hodné zreteľa“. Takýto príval informácií, údajov prevyšuje kapacitu ľudskej pamäti. Nové informácie zároveň možno aplikovať len na vybranú subpopuláciu pacientov s definovanými parametrami a nemožno ich považovať za axiomy. Napriek obrovskej tolerancii väčšina kardiológov „považuje“ UI za futuristický „mimozemský fenomén“.

Počítačové vedy sa usilovali modelovať analógie mentálnej činnosti a vytvorili systémy, ktoré sú schopné učiť sa „**machine learning**“. Niekoľkími predstaviteľmi sú: 1. Naivný Bayesovský klasifikátor, 2. rozhodovacie stromy a 3. umelé neurálne siete. Sú to systémy, ktoré sú po určitom tréningu schopné rozhodovať sa. Postupným vylepšením získali tieto metódy aj určitú transparentiu generovaných informácií, t. j. schopnosť vysvetliť svoje rozhodnutia.

Naivný Bayesovský klasifikátor je založený na aplikácii Bayesovskej teórie pravdepodobnosti a zároveň simplifikovaný predpokladom nezávislosti jednotlivých prediktorov. Jednoduchým príkladom je aplikácia klasifikátora pri filtrovaní elektronickej pošty „spam“. Tento systém je schopný dôjsť k záveru (rozhodovať sa) na základe vypočítanej pravdepodobnosti.

Umelé neurálne siete sú modelom neurálnej siete ľudského mozgu. Obsahujú definovaný počet „vrstiev“ umelých neurónov „uzlov“, výstup každého je sumou všetkých vstupov nelineárnou funkciou. Výsledný rozhodovací proces prebieha na základe parametrov vytvorených systémom samostatne, tie však nezodpovedajú parametrom ľudského vnímania, napríklad systém rozpozná mačku nie na základe toho, že má srst, štyri nohy, určitú veľkosť a tvar. Ide o systém schopný odhaliť vzory použitím samo-vytvorených algoritmov, t. j. **nový typ inteligencie**. Prielom spočíva v možnosti spracovania informácií novým spôsobom, ktorý môže vyriešiť doposiaľ nevyriešené otázky a odhaliť doposiaľ neobjavené vzťahy. Treba zdôrazniť, že pri hodnotení nového typu inteligencie sa devalvujú mnohé snahy porovnávania s už existujúcou inteligenciou, pretože ide o kvalitatívne rôzne entity. Banavar (6) vysvetľuje, že cieľom UI je „augmentovať“ ľudskú

demographic data and the character of hemodynamics must be taken into account. Equally important are the molecular profiles, medical records, laboratory test results and patient history of disease and treatment, as well as the formation of a prognosis as a result of the reasoning process based on retained algorithms in the subconsciousness of the doctor. Above all that, we must add experience and knowledge acquired through the study of literature.

Last but not least we must be realistic when trying to implement new findings from literature to medical practice, as well as to decision-making conducted by AI. From the web of science, as well as other sources it is known that, the incorporation of knowledge from literature is very problematic, owing to the tremendous increase of new findings. On a worldwide scale, every 3 minutes there is a new publication which brings new “worthwhile” knowledge. This high input of information and data is far beyond the capacity of human memory. Moreover, new findings are applicable only on a selected subpopulation of patients with defined parameters, and cannot be considered as axioms. Despite the great tolerance, most cardiologists consider AI a futuristic “alien” phenomenon.

Computer sciences strived to model analogies of mental activity and created systems, which are capable of learning “**machine learning**”, 1. the naïve Bayes classifier, 2. decision trees and 3. artificial neural networks, to name a few. These are systems which after certain training are capable of making a decision. With gradual improvement, these methods also gained a certain transparency of the generated information, i.e. the ability to explain their decision.

The **naïve Bayes classifier** is based on applying the Bayes’ theorem of probability with the simplifying assumption of independence between the features. A simple example is the application of the classifier for filtering electronic mail “spam”. This system is capable of making a decision based on calculating probability.

Artificial neural networks are a model of the neural networks of the human brain. They contain a defined number of “layers” of artificial neurons “nodes”, the output of each is the sum of all inputs through a non-linear function. The resulting decision-making process occurs based on parameters established by the system itself. These, however, do not correspond to parameters of human perception; e.g. the system recognizes a cat, not based on the fact that it has fur, 4 legs and a specific shape and size. It is a system capable of revealing patterns based on self-generated algorithms, i.e. a **new type of intelligence**. The breakthrough resides in the possibility of processing information using a novel method, which might resolve so-far unsolved questions and reveal so far unknown relations. It is worth emphasizing that when assessing a new type of intelligence, the many attempts to compare it with already existing intelligence are invalidated because we are dealing with two qualitatively distinct entities.

inteligenciu a nie ju nahradiť. Preto by sme mali hovoriť o „**augmentovanej inteligencii**“, ktorá umožňuje prehĺbiť ľudskú inteligenciu a rozšíriť jej expertízu.

Pôsobivým príkladom nového objavu je použitie algoritmov interakcie proteínov na základe „**enhanced Markov clustering**“. Tie predpokladali viac ako 5 000 proteínových komplexov a viedli k objaveniu nových terapeutických terčov. Bennett et al. (8) vyvinuli systém na simuláciu klinického rozhodovania sa na základe Markovského rozhodovacieho procesu. Systém vytvára komplexné plány na získanie optimálnych postupných rozhodnutí. Autori tvrdia, že systém preukázal veľkú úspešnosť oproti zaužívaným liečebným postupom, ako aj ekonomickú výhodu.

Jedna štúdia porovnávala **predikciu kardiovaskulárneho rizika** s použitím vypracovaných algoritmov Americkéj kardiologickej asociácie (ACC/AHA) z roku 2013 vs. umelá inteligencia využívajúca štyri algoritmy strojového učenia. UI ukázala lepšiu presnosť predvídania rizika, menej falošne pozitívnych výsledkov a identifikovala rizikové faktory, ktoré nie sú zahrnuté do guidelineov, napríklad orálne kortikosteroidy. Výstupy UI na druhej strane neidentifikovali diabetes ako jeden z hlavných rizikových faktorov (9).

UI ako produkt kognitívnych vied adhezuje k matematickým výpočtom a oddeľuje sa od experimentálnej psychológie, čiže väčšinou ignoruje otázky emócie, vedomia, identity atď. Musíme zdôrazniť, že schopnosť programu „rozpoznať“ emóciu a vyprodukovať primeranú reakciu je iné ako vytvoriť emócie a inkorporovať ich do rozhodovacieho procesu. Väčšina počítačov, s ktorými dnes pracujeme, sú sériové procesory, t. j. vykonávajú naraz len jednu funkciu. Nedávno však boli vyvinuté paralelné procesory, ktoré sú schopné vykonávať viac operácií naraz. Matematické výpočty preukázali, že ľudské myslenie nemôže byť výpočtové v klasickom slova zmysle. Mozog funguje inak, možno ako „**kvantový počítač**“ (10).

Pri umelej inteligencii v medicíne vznikajú problémy, ktoré sa týkajú ohrozenia súkromia a ľudskej dôstojnosti. Elon Musk vyhlásil, že vlády musia zabezpečiť „verejné dobro“ vo vzťahu k UI. Skeptici sú toho názoru, že žijeme v časoch, kedy je vedomosť majetkom korporácií, ako to demonštrovala kauza Elsevier proti Sci-hubu. Hawking varoval, že myslenie strojov môže predstavovať **existenčné nebezpečenstvo** pre ľudstvo. Ľudská inteligencia nebude schopná prekonať UI so zreteľom na vedomosti alebo presnosť pri rozhodovaní. Naša vrodená schopnosť byť empatickým je pre stroje pravdepodobne nepredvídateľná.

Až kým UI „nevyhubí ľudstvo“, zostáva nám na riešenie mnohých **právno-etických** problémov pri aplikácii UI do medicíny. Do akej miery môžeme dôverovať klinickým rozhodnutiam UI? Musíme pripustiť, že diagnostické produkty výpočtových algoritmov, ktoré sú presnejšie a citlivejšie než ľudské vnímanie, možno nebudú mať pripravené zodpovedajúce liečebné postupy založené na dôkazoch. Budeme

Banavar (6) explains, that the aim of AI is to “augment” human intelligence and not replace it. This is why we are ought to talk of “**augmented intelligence**”, which enhances human intelligence and broadens its expertise.

An impressive example of a new discovery is the use of protein interaction algorithms based on **enhanced Markov clustering**. They predicted more than 5000 protein complexes and led to the discovery of new therapeutic targets. Bennet et al. (8) developed a system for simulating clinical decisions based on the Markov decision process. The system creates complex plans to achieve optimal decisions. The authors claim that the system outperformed the treatment-as-usual health care model and also showed economic advantage.

One study compared the **prediction of cardiovascular risk** using the established algorithm of the American College of Cardiology guidelines (ACC/AHA) from 2013 to artificial intelligence using four machine learning algorithms. AI showed higher accuracy, less false positive results and identified risk factors which are not included in the guidelines, such as oral corticosteroids. AI results on the other hand did not identify diabetes as a top-ranked risk factor (9).

AI as a product of cognitive sciences adheres to mathematical calculations and distances from experimental psychology. Thus it mostly ignores questions of emotion, consciousness, identity, etc. We must point out that a program’s ability to recognize emotion and produce an adequate response is different from the ability to produce an emotion and incorporate it in the decision-making process. Most computers with which we work today are serial processors. i.e. they perform only one function at a time. Recently however, parallel processors have been developed, which are capable of performing several functions at the same time. Mathematic results demonstrated that human thinking cannot be computational in the classical sense. The brain operates differently, perhaps as a “**quantum computer**” (10).

When considering AI in medicine, several problems emerge concerning jeopardizing personal privacy and human dignity. Elon Musk claimed that governments must ensure “public good” in relation to AI. Sceptics argue that we live in times in which knowledge is the property of corporations, as demonstrated by the Elsevier against Sci-Hub case. Hawking warned that AI could “**spell the end of the human race**”. Human intelligence will not be capable of outmatching AI with regards to knowledge or precision of decision-making. Nevertheless, our innate ability of empathy is probably unpredictable for machines.

Until the day AI “exterminates existence”, we are left with many **legal and ethical** questions to solve about the application of AI in medicine. To what extent can we rely on AI based clinical decisions? We must acknowledge that the diagnostic products of computational algorithms, which are far more sensitive and precise than human perception, might not have ready-to-use corresponding evidence-based treatment meth-

schopní posúdiť inteligenciu stroja a efektívnosť algoritmu? Banavar skonštatoval, že napokon, zodpovednosť zostane na človeku (6).

Jedna z oblastí, v ktorej UI sľubuje revolúciu sú medicínske disciplíny, ktoré sú založené na **interpretácii obrazu**, čiže najmä rádiologické a histopatologické snímky. Skenovanie histologických preparátov a ich ukladanie v elektronickej forme je dnes už súčasťou dennej praxe v niektorých krajinách. Skenery ponúkajú priestorové rozlíšenie s 40x objektívom, t. j. približne 0,23 – 0,25 $\mu\text{m}/\text{pixel}$ (11). V súčasnosti prebiehajú konzultácie a bioptické semináre bez potreby posielania preparátov, kým dlhé roky sa muselo vystačiť s mikrofotografiami vybraného zorného poľa.

Keď sa vytvorí elektronický obraz, vzniká množstvo parametrov, ktoré možno stanoviť. V súčasnosti existuje v praxi niekoľko **systémov automatizovanej analýzy obrazov** od rôznych dodávateľov. Väčšina pracuje na rovnakom princípe – program deteguje určité jednotky, napríklad imunohistochemicky zafarbený preparát na jadrový antigén. Systém detekciou intenzity farebného signálu rozpozná a zistí počet pozitívnych jadier. V systéme je jadro definované veľkosťou a tvarom, čím do určitej miery vie odlišiť epitelovú nádorovú bunku od intra-tumorového lymfocytu. Pozitívnosť jadier je definovaná rozpätím vlnovej dĺžky farebného signálu, a tým nedáva falošnú pozitívnosť zo zafarbeného pozadia. Tento systém má ponúkať riešenie problému s počtom buniek, nepresnými estimáciami a poskytovať objektívne hodnotenie niektorých prognostických parametrov, ako je napríklad proliferatívna aktivita nádoru meraná pomocou jadrového antigénu Ki67.

Merateľné parametre treba **nastaviť** do určitého algoritmu. So softvérom sa dodávajú vopred vypracované algoritmy na štandardizovaných vzorkách a odporúča sa ich modifikovať podľa podmienok jednotlivého laboratória. Pri snahe aplikovať tieto systémy do **dennej praxe** zisťujeme, že mnoho ponúknutých strojov sú certifikované len na vedeckú činnosť, nie na poskytnutie výsledkov u pacientov. Pretože klinické výsledky možno získať iba limitovane, sú obvyčajne obmedzené na jednu alebo niekoľko protilátok od určitých dodávateľov, spracovaných v presne definovaných podmienkach, čím exponenciálne narastajú náklady. Prečo? Lebo tieto systémy nie sú schopné sa adaptovať biologickej a technickej variabilite materiálu. Nie je možné diktovať kvalitu tkaniva získaného od pacienta na analýzu. Nádory pri odstránení bývajú často dezmozplastické alebo nekrotické a prekrvácane, čím sa významne znižuje kvalita histologického obrazu a výpovedná hodnota imunohistochemickej analýzy, ktorá sa zakladá na predpoklade zachovania cieľových antigénov. Okrem toho v mutagénnom prostredí nádorov môžu antigény získať nové vlastnosti, ich expresia sa mení, kvalitatívne aj kvantitatívne. Napríklad membránový antigén môže získať cytoplazmatickú expresiu. Následne pri pokuse hodnotiť takúto expresiu automatizovaným systémom bez ľudského dozoru vznikajú

ods. Will we be able to assess the intelligence of a machine and the effectivity of an algorithm? Banavar asserted that, at the end of the day, liability sits with the person (6).

Areas in which AI promises a revolution are those medical disciplines based on **image interpretation**, mainly radiological and histological images. Scanning of histological slides and their storage in electronic form is already a component of everyday practice in some countries. Slide scanners offer spatial resolution using the 40x objective of approximately 0,23 – 0,25 $\mu\text{m}/\text{pixel}$ (11). Today, consultations and biopsy seminars can take place without the need of sending physical slides, while previously for many years, we had to make do with microphotographs of a chosen field of view.

An amount of measurable parameters is generated when an electronic image is produced. Nowadays, in everyday practice there are several systems of **automated image analysis** from different providers. Most of them operate using the same principle; the program detects a given parameter, e.g. an immunohistochemistry slide for a nuclear antigen. The system recognizes and calculates the number of nuclei by detecting the intensity of the colored signal. In the system, the nucleus is defined by shape and size, which to a certain extent enables it to distinguish an epithelial tumor cell from an intratumoral lymphocyte. Nuclear positivity is defined by a range of the wavelength of the colored signal, which helps eliminate false positivity from the background. Such a system offers a solution to the problem of cell count and inaccurate estimates. It provides objective assessment of some prognostic parameters such as the proliferative activity of a tumor, measured using the nuclear antigen Ki67.

Measurable parameters must be **adjusted** in a given algorithm. The software contains installed algorithms set on standard specimens, and it is advised to modify them based on the condition of the individual laboratory. If we wish to apply such systems to **everyday practice** we discover that many of the available systems are certified only for research purposes and not for producing clinical results for patients. Clinical results which can be obtained from these systems are limited and usually restricted to one or few antibodies from certain providers, processed in precisely defined conditions, thus exponentially increasing the costs. Why? Because such systems are unable to adapt to the biological and technical variability of specimens. It is not possible to dictate the quality of tissue acquired from patients for analysis. Tumors removed from the body are often desmoplastic, necrotic or hemorrhagic, which significantly decreases the quality of the histological image, and the validity of immunohistochemical analysis, which is based on the assumption of preservation of target antigens. Moreover, antigens in the mutagenic environment of a tumor can acquire new properties, causing quantitative and qualitative alteration to their expression. For example, a membrane antigen can acquire cytoplasmic expression. Consequently, a trial to evaluate such expression using an automated system,

absurdné výsledky. Týmto sa obmedzuje použitie automatizovaných systémov na pár super-rezistentných antigénov, s veľmi spoľahlivou expresiou, v štandardných solídnych nádoroch. Zdá sa, že tieto systémy sú ešte ďaleko od klinickej aplikovateľnosti a nezakomponujú technológie umelej inteligencie v zmysle „deep learning“.

V roku 2017 Google brain uverejnil prácu o aplikácii „**deep learning**“ systému použitím konvolučných neurálnych sietí na detekcie metastáz v lymfatických uzlinách na gigapixelových obrazoch histologických rezov. Táto metóda preukázala vyššiu senzitivitu ako trénovaný patológ. Víziou je, že automatizovaný systém detekcie metastáz zvýši citlivosť, rýchlosť a konzistentnosť výsledkov (12). Z praktického hľadiska akákoľvek snaha odbremeniť patológa od vyšetrenia lymfatických uzlín pri hľadaní metastáz je veľmi vítaná. Najmä pri neustálom zvyšovaní množstva práce a parametrov na hodnotenie pri každej jednej vzorke nádoru. Na aproximáciu, pri veľkých operačných zákrokoch počet odobratých lymfatických uzlín môže dosiahnuť aj 75. Popri hľadaní metastáz sa však musia vylúčiť aj iné patologické procesy.

Prácu patológa autori opísali ako náročnú a náchylnú k chybám (12). UI sa všeobecne propaguje v súvislosti so snahou eliminovať chyby. Problémom je, že v oblasti medicíny zvýšenie presnosti alebo citlivosti merania nerovná sa zlepšeniu zdravotnej starostlivosti. Diagnostické a liečebné postupy v medicíne sú sumou obrovského množstva poznatkov, ktoré tiež skúmajú efektivitu terapie v danom štádiu choroby. Vznikali „cut off“ hodnoty, podľa ktorých sú pacienti stratifikovaní, napríklad nález metastázy v axilárnej uzline zvyšuje štádium karcinómu prsníka. Tieto hodnoty vznikli na základe merania ľudským „okom“ a výpovedná hodnota „threshold“ nadväzujúcich postupov bude v medziach, ktoré sú rozpoznávané ľudským okom. Keď sa začala používať imunohistochemia v diagnostike metastáz, ukázala obrovskú výhodu v zmysle, že umožnila detegovať veľmi malý počet disperzných metastatických buniek, ktoré sú nezbadateľné na štandardných hematoxylín-eozínových preparátoch. Táto metóda zvýšila presnosť a citlivosť diagnostiky. Následne sa zistilo, že pacientky s mikrometastázami detegovanými len imunohistochemiou (N0 i+), sa neodlišujú klinickým výsledkom od pacientiek, ktoré sú imunohistochemicky negatívne. Rovnako **klinicky nevýznamný** výsledok ukázala detekcia metastáz molekulovou metódou použitím RT-PCR pri negatívnom hematoxylín-eozíne a negatívnej imunohistochemii (N0 mol+).

Paralelným príkladom nepraktickosti a zbytočnosti super-presných meraní je meranie hrúbky malígnych melanómov (Breslow), ktorý je dôležitým prediktorom prežívania. Postupne sa vytvorili threshold hodnoty, ktoré priamo korelujú so štádiom tumoru. AJCC stagingový systém od roku 2002 použil cut off $\leq 1,0$ mm pre T1 a $1,01 - 2,0$ mm pre T2. Najnovšia, 8. edícia AJCC odporúča hodnotenia hrúbky nádoru s presnosťou na $0,1$ mm a nie na $0,01$ mm, s tým že

with no human supervision, will produce absurd results. For this reason, the use of automated systems is restricted to the few super-resistant antigens, with very reliable expression in standard solid tumors. It appears that these systems are still far from clinical applicability. Also, they do not incorporate artificial intelligence in terms of “deep learning”.

In 2017, Google brain published a paper on the application of a “**deep learning**” system utilizing convolutional neural networks for the detection of cancer metastases in lymph nodes on gigapixel histology images. That method demonstrated higher sensitivity than a trained pathologist. The perspective is that an automated system for metastases detection increases sensitivity, speed and consistency of the results (12). From a practical point of view for the pathologist, any attempt to reduce the workload of examining lymph nodes for metastases is more than welcome, especially in the context of ever-increasing workload and the amount of parameters for evaluation in every tumor specimen. For approximation, in cases of extensive surgical intervention, the number of acquired lymph nodes can reach up to 75. In addition to metastases detection, other pathological processes must also be ruled out.

The authors described the work of a pathologist as labor intensive and error prone (12). AI is generally advertised in the context of the efforts to reduce error. The problem is that in medicine, increasing the sensitivity or precision of a measurement does not equal improvement of healthcare. Medical diagnostic and therapeutic approaches are the sum of an enormous amount of findings which also examine the effectivity of therapy at a given stage of disease. Patients are stratified based on “cut off” values, for example, the finding of metastases in an axillary node increases the stage in breast cancer. These values were generated based on measurements made using the human “eye”, therefore the validity of the threshold of consequent approach will be within the bounds of what the human eye is able to distinguish. When immunohistochemistry was introduced in the diagnosis of metastases it showed a great advantage; it allowed for the detection of a very small number of dispersed metastatic cells which are undetectable in standard hematoxylin and eosin slides. That method increased the sensitivity and precision of diagnosis. Later, it was found that patients with micrometastases detectable only with immunohistochemistry (N0 i+) did not differ in clinical outcome from patients who were immunohistochemically negative. A similar **clinically insignificant** finding was the detection of metastases on the molecular level, using RT-PCR in cases negative both in hematoxylin-eosin and immunohistochemistry (N0 mol+).

A parallel example of the impracticality and futility of super-precise measurements is in measuring tumor thickness in malignant melanomas (Breslow thickness), which is an important survival predictor. Gradually, threshold values were established directly correlating to the tumor stage. Since 2002, the AJCC staging system used cut-off values of $\leq 1,0$

tumory od 0,8 až 1,0 mm zodpovedajú T1b (nový threshold hrúbky) (13).

Snaha eliminovať „chybu“ automatizovaným systémom, ktorý vytvorili ľudia, môže viesť ku koncepčným chybám, ktoré v konečnom dôsledku nezlepšia zdravotnú starostlivosť. Lekár vie, že aj medicína založená na dôkazoch nie je absolútnou odpoveďou na reálne potreby jednotlivého pacienta. Proces liečenia je dynamický dej, pri ktorom sa sleduje reakcia tela a vytitruje vyhovujúci postup. Do toho je zahrnutý psychický stav pacienta a jeho želanie. Hoci robot môže rýchlejšie vypočítať rovnice a štatisticky predikovať pravdepodobnosť prognózy, je ťažké si predstaviť, že vie inkorporovať nemerateľné parametre, ako sú emócie pacienta a jeho pohotovosť podstúpiť liečbu. Pacienti hľadajú lekára, ku ktorému majú dôveru, a ako hovorieval pán profesor Ďuriš, pacienta nemožno liečiť bez toho, aby veril, že sa môže vyliečiť.

Skepticizmus odbornej spoločnosti je opodstatnený. Je zvyknutá počuť o „state of the art“ metódach a prielomových objavoch, ktoré majú schopnosť zmeniť celú tvár doposiaľ známej medicíny. Väčšina z týchto objavov sa však nedožíje praktických aplikácií, a keď áno, väčšinou je to vo forme inkorporácie ďalšieho vyšetrenia do zaužívaného postupu alebo pridania nového parametra pri kalkulácii prognózy. Nechceme podporovať rigiditu postupov „podľa vychodených cestičiek“. Ale revolucionárna zmena formy zdravotnej starostlivosti potrebuje najprv transformáciu ideológie národa, na strane lekára, aj na strane pacienta.

Záver

Aj keď UI môžeme vnímať ako malý úspech, ktorý má ďaleko od schopnosti ľudského mozgu, dosiahnuté výsledky sú produktom exponenciálneho technologického vývoja, ktorý prebieha i naďalej. Táto skutočnosť je základom predpokladov, že čoskoro nás čakajú prudké pokroky, ktoré nie je naše terajšie vnímanie schopné pochopiť. UI preukázala dobré výsledky v spracovaní veľkých dát a schopnosť odhaliť nové súvislosti, ktoré je však potrebné ešte overiť metódami založenými na dôkazoch. Potom ich bude možné inkorporovať do lekárom riadených rozhodovacích procesov.

Otázkou zostáva, či na stanovenie diagnózy lekár potrebuje až toľko vyšetrení ako potrebuje umelá inteligencia. Nevieme, či technologický tlak na lekárov a zdravotnícke systémy má za úlohu zlepšiť zdravotnú starostlivosť, alebo či má vytvárať ďalších „zákazníkov“ zdravotnej starostlivosti?

Autori vyhlasujú, že neexistuje žiadny konflikt záujmov.

mm for T1 a 1,01 – 2,0 mm for T2. The newest, 8th edition of the AJCC recommends recording tumor thickness to the nearest 0,1 mm and not 0,01 mm, with the addition of a new threshold of 0,8 – 1,0 mm for T1b tumors (13).

The ambition to eliminate “error” using an automated system developed by man can lead to a conceptual error, which ultimately does not lead to improving healthcare. Doctors know that even evidence-based medicine is not an absolute solution to the realistic needs of individual patients. Therapy is a dynamic process, during which the body response is monitored and the convenient approach is titred, also incorporating factors like the psychological state of patients and their personal wishes. Even though a robot provides faster calculation of equations and statistical prediction of the probability of prognosis, it is hard to imagine that it could be able to encompass unmeasurable parameters such as the patient’s emotions and their readiness to undergo treatment. Patients seek a doctor whom they can trust, and just as professor Ďuriš used to say: “you can’t cure a patient without him believing that he can be cured”.

Skepticism of the professional community is substantiated. They are used to hearing of “state of the art” methods and “breakthrough” discoveries which should change the shape of medicine as we know it. Many of these discoveries, however, do not live to see the light of day and if they do, it is in the form of the incorporation of yet another examination to the usual approach, or adding yet another parameter to calculate the prognosis. We do not wish to advocate the rigidity of “well-trodden paths”. But a revolutionary change in the form of healthcare requires prior transformation of the ideology of the nation, on the part of the doctor and on the part of the patient.

Conclusion

Even though AI could be perceived as a small success, which is still far from the abilities of the human brain, the achieved results are a product of exponential technological development which is still ongoing. This fact is the basis for the expectation that we are on the verge of abrupt advancement, which our current perception is incapable of comprehending. AI has demonstrated good results in processing big data and the ability to uncover relations, these are yet to be verified by evidence-based medicine. Only then can they be incorporated into doctor-directed decision-making processes.

The question remains whether the doctors require as many examinations as AI to make a diagnosis. We wonder whether the technological pressure on doctors and healthcare systems serves the role of improving healthcare, or generating more “clients” of healthcare services.

Authors declare no conflict of interest.

Literatúra

1. Hatala R, Hulín I. Reflexia XXII. kongresu Slovenskej kardiologickej spoločnosti v odpovediach profesora Hatalu. *Cardiology Lett.* 2017;26:313–318.
2. Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine. *Metabolism* 2017;Apr;696S:S36–S40. doi: 10.1016/j.metabol.2017.01.011
3. Maeso S, Reza M, Mayol J, et al. Efficacy of the Da Vinci surgical system in abdominal surgery compared with that of laparoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgery* 2010;252:254–262.
4. Veverková L, Čapov I, Vlček P, et al. „State of art “robotické chirurgie. *Endoskopie* 2010;19(1):17–20.
5. Yu J, Wang Y, Li Y, et al. The safety and effectiveness of Da Vinci surgical system compared with open surgery and laparoscopic surgery: a rapid assessment. *Journal of Evidence-Based Medicine* 2014;7:121–134.
6. Banavar, G. Learning to trust artificial intelligence systems. Accountability, Compliance and Ethics in the Age of Smart Machines, IBM Global Services 2016.
7. Kononenko I. Machine learning for medical diagnosis: history, state of the art and perspective. *Artificial Intelligence in medicine* 2001;23:89–109.
8. Bennett CC, Hauser K. Artificial intelligence framework for simulating clinical decision-making: A Markov decision process approach. *Artificial intelligence in medicine* 2013;57:9–19.
9. Weng SF, Reps J, Kai J, et al. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *PloS one* 12.4 (2017): e0174944.
10. Thagard P. Cognitive Science. The Stanford Encyclopedia of Philosophy (Fall 2014 Edition). URL = <<https://plato.stanford.edu/archives/fall2014/entries/cognitive-science/>>.
11. McCann MT, Ozolek JA, Castro CA, et al. Automated histology analysis: Opportunities for signal processing. *IEEE Signal Processing Magazine* 2015;32:78–87. <<https://plato.stanford.edu/archives/fall2014/entries/cognitive-science/>>.
12. Yun L, Gadepalli K, Norouzi M, et al. Detecting cancer metastases on gigapixel pathology images. *arXiv preprint arXiv:1703.02442* (2017).
13. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians* 2017;67:472–492.