

# Umjetna inteligencija u medicini

---

**Lekić, Mihaela**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Mechanical Engineering and Naval Architecture / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet strojarstva i brodogradnje**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:235:215130>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported](#) / [Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 3.0](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-18**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Mechanical Engineering and Naval Architecture University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET STROJARSTVA I BRODOGRADNJE

# ZAVRŠNI RAD

**Mihaela Lekić**

Zagreb, 2021. godina.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET STROJARSTVA I BRODOGRADNJE

# ZAVRŠNI RAD

Mentor:

Prof. dr. sc. Bojan Jerbić, dipl. ing.

Student:

Mihaela Lekić

Zagreb, 2021. godina.

Izjavljujem da sam ovaj rad izradila samostalno koristeći znanja stečena tijekom studija i navedenu literaturu.

Mihaela Lekić



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
**FAKULTET STROJARSTVA I BRODOGRADNJE**



Središnje povjerenstvo za završne i diplomske ispite  
Povjerenstvo za završne ispite studija strojarstva za smjerove:  
proizvodno inženjerstvo, računalno inženjerstvo, industrijsko inženjerstvo i menadžment, inženjerstvo  
materijala i mehatronika i robotika

Sveučilište u Zagrebu	
Fakultet strojarstva i brodogradnje	
Datum:	Prilog:
Klasa: 602 - 04 / 21 - 6 / 1	
Ur. broj: 15 - 1703 - 21 -	

## ZAVRŠNI ZADATAK

Student: **Mihaela Lekić** Mat. br.: 0035204387

Naslov rada na hrvatskom jeziku: **UMJETNA INTELIGENCIJA U MEDICINI**

Naslov rada na engleskom jeziku: **ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MEDICINE**

Opis zadatka:

U radu je potrebno istražiti primjenu umjetne inteligencije u medicini, kao i utjecaj odgovarajućih metoda na budućnost razvoja pojedinih područja od dijagnostike, kirurgije, rehabilitacije, farmakologije itd. To znači da je potrebno objasniti specifičnosti pojedinih metoda umjetne inteligencije i zašto su one važne za unapređenje pojedinih djelatnosti u medicini.

Istraživanje bi trebalo identificirati najvažnije trendove u suvremenoj medicini povezane s razvojem umjetne inteligencije, ali i moguće nove putove i ishode u budućnosti. Povuci paralelu s prilikama u Hrvatskoj medicini te analizirati moguće prilike za razvoj.

Zadatak zadan:  
30. studenoga 2020.

Datum predaje rada:  
**1. rok:** 18. veljače 2021.  
**2. rok (izvanredni):** 5. srpnja 2021.  
**3. rok:** 23. rujna 2021.

Predvideni datumi obrane:  
**1. rok:** 22.2. – 26.2.2021.  
**2. rok (izvanredni):** 9.7.2021.  
**3. rok:** 27.9. – 1.10.2021.

Zadatak zadao:

Prof. dr. sc. Bojan Jerbić

Predsjednik Povjerenstva:

Prof. dr. sc. Branko Bauer

## SADRŽAJ

SADRŽAJ .....	I
POPIS SLIKA .....	IV
POPIS TABLICA.....	VII
SAŽETAK.....	VIII
SUMMARY .....	IX
1. UVOD.....	1
2. Potencijal umjetne inteligencije.....	4
2.1. Općenito .....	4
2.2. U medicini.....	6
3. “Anatomija” umjetne inteligencije .....	7
3.1. Osnovna podjela AI algoritama i njihova svojstva .....	8
3.1.1. AI/ML/DL hijerarhija .....	8
3.1.2. Tipovi strojnog učenja .....	10
3.1.2.1. Nadzirano učenje .....	12
3.1.2.1.1. Klasifikacija .....	13
3.1.2.1.1.1. Stroj potpornih vektora.....	14
3.1.2.1.1.2. Naivni Bayesov klasifikator .....	16
3.1.2.1.1.3. Algoritam k-najbližih susjeda .....	16
3.1.2.1.2. Regresija .....	17
3.1.2.1.2.1. Linearna i logistička regresija .....	17
3.1.2.1.2.2. Stabla odluke .....	18
3.1.2.1.2.3. Algoritam slučajnih šuma.....	19
3.1.2.2. Nenadzirano učenje.....	19
3.1.2.2.1. Grupiranje .....	20
3.1.2.2.1.1. Algoritam k-srednjih vrijednosti .....	20
3.1.2.2.2. Redukcija dimenzionalnosti.....	21
3.1.2.2.2.1. Analiza glavnih komponenti .....	21
3.1.2.3. Polunadzirano učenje .....	21
3.1.2.3.1. Aktivno učenje .....	22
3.1.2.4. Pojačano učenje .....	22
3.1.2.5. Duboko učenje .....	23
3.1.3. Tipovi dubokog učenja .....	23
3.1.3.1. Diskriminativni modeli .....	24
3.1.3.1.2. Rekurzivne neuronske mreže .....	34
3.1.3.1.3. Višeslojni perceptron .....	36
3.1.3.2. Reprezentativni modeli .....	36
3.1.3.2.1. Autoenkoder.....	36
3.1.3.2.3. Duboka mreža vjerovanja .....	38
3.1.3.3. Generativni modeli.....	38

3.2.	Važni koncepti i ključni termini.....	39
3.2.1.	Općeniti.....	39
3.2.1.1.	Označavanje podataka .....	39
3.2.1.2.	Oblikovanje značajki .....	40
3.2.1.2.1.	Značajke slika .....	40
3.2.1.2.1.1.	Haar .....	40
3.2.1.2.1.2.	HOG .....	41
3.2.1.3.	Odabir značajki .....	41
3.2.1.4.	Posebni tipovi učenja .....	42
3.2.1.4.1.	Neuronske mreže temeljene na grafovima.....	42
3.2.1.4.2.	Kontinuirano učenje.....	43
3.2.1.4.3.	Transferirano učenje .....	43
3.2.1.4.4.	Distribuirano učenje.....	44
3.2.1.5.	Interpretabilnost .....	45
3.2.1.6.	Pristranost .....	46
3.2.2.	Specifični za duboko učenje .....	47
3.2.2.1.	Slojevi.....	47
3.2.2.2.	Inicijacijske funkcije.....	47
3.2.2.3.	Aktivacijske funkcije .....	48
3.2.2.4.	Funkcije gubitka.....	48
3.2.2.5.	Optimizacijski algoritmi .....	49
3.2.2.6.	Regularizacijske metode .....	49
3.3.	Životni ciklus AI projekta .....	50
4.	Kako “skenirati” znanstvenu literaturu u cilju pronalaska relevantnih informacija.....	53
4.1.	Krajolik znanstvene literature .....	53
4.2.	Preprinti vs. recenzirani radovi .....	56
4.3.	<i>In silico</i> vs. realni klinički uvjeti.....	58
4.4.	Retrospektivne vs. prospektivne vs. randomizirane studije.....	58
4.5.	Metrike performansi modela.....	59
5.	Motivacija za primjenu umjetne inteligencije u medicini .....	61
6.	Trendovi primjene umjetne inteligencije u medicini.....	63
6.1.	Nijedna specijalizacija neće biti „pošteđena“ – kako se mijenja trijaža, dijagnostika, prognostika, terapija i monitoring bolesti pod utjecajem AI algoritama .....	66
6.2.	Određene specijalizacije bilježe značajne iskorake .....	74
6.2.1.	Radiologija, patologija, dermatologija i oftamologija nositelji (dijagnostičkog) razvoja.....	74
6.2.2.	Genom je našao svog „sugovornika“ .....	76
6.2.3.	Onkologija – uočavanje jedinstvenih otisaka najteže bolesti.....	76
6.2.4.	Kirurgija – unapređenje tehnike izvođenja zahvata pod mentorstvom AI algoritama i uz asistenciju medicinskih robota .....	76
6.2.5.	Farmakologija – otkrivanje novih lijekova .....	78
6.3.	Unapređenje protokola akvizicije i obrade signala – ista ili bolja kvaliteta slika (brže, uz manje zračenja, uklanjanjem šuma, sintetičkim podacima), proširena stvarnost, automatska kvantifikacija.....	78
6.4.	Optimizacija na razini sustava – klinički protokoli i bolnička logistika.....	82

6.5.	Do povećanja točnosti AI algoritama unaprjeđenjem ulaznih podataka, a ne modela	86
6.6.	Geometrijski pristup dubokom učenju – revolucija u pogledu na cijelo AI područje s potencijalom ekstenzivne primjene u biomedicinskom području.....	90
6.7.	Do novih znanstvenih spoznaja bez pristranosti inherentne ljudskoj percepciji – promatranjem interakcija i neočekivanih korelacija u podacima .....	93
6.8.	Personalizirana medicina – od populacijskih prosjeka do jedinstvene osobe principom dubokog fenotipiranja i multimodalnih podataka.....	94
6.9.	Demokratizacija i decentralizacija zdravstva.....	97
6.10.	Nova paradigma zdravstvene skrbi – od akutnih intervencija i bolesti prema prevenciji i blagostanju .....	100
7.	Izazovi.....	101
7.1.	Tehnički izazovi.....	101
7.2.	Društveni izazovi .....	101
8.	Preporuke.....	102
8.1.	Biti blizu problemu .....	102
8.2.	Otvoriti pristup podacima .....	102
8.3.	Obrazovati zdravstvene djelatnike o tehnologiji, a inženjere o biomedicini .....	103
8.4.	Ne zaboravljati ruralna, udaljena i nepovlaštena područja .....	103
8.5.	Promatrati pametno zdravstvo kao izvozni proizvod.....	103
9.	ZAKLJUČAK.....	104
	LITERATURA.....	105



## POPIS SLIKA

Slika 1.	Pandemija bolesti COVID-19 pomogla je usponu uz krivulju prihvaćanja novih tehnologija (eng. <i>technology adoption curve</i> ), uključujući tehnike strojnog učenja te njihovu primjenu u medicini; prilagođeno od BusinessToYou [6] te izvornom konceptu Geoffreya Moorea iz knjige „Crossing the Chasm“ ..... 2	2
Slika 2.	Medicinski AI postaje jedna od najizdašnije financiranih grana umjetne inteligencije u globalnim razmjerima; CB Insights [7] ..... 2	2
Slika 3.	Prikaz ljudskog rada, podataka i prirodnih resursa potrebnih za izgradnju jednog AI proizvoda („pametnog zvučnika“ Amazon Echo); AI Now Institute / ShareLab [17] ..... 7	7
Slika 4.	Hijerarhijski odnos umjetne inteligencije, simboličkog AI-a, strojnog učenja i dubokog učenja; prilagođeno od Agni Dana [19] ..... 9	9
Slika 5.	Podjela strojnog učenja i najpoznatiji algoritmi; prilagođeno prema [24] ..... 11	11
Slika 6.	Razlike regresije i klasifikacije ..... 12	12
Slika 7.	Usporedba binarne i višeklasne klasifikacije ..... 13	13
Slika 8.	Usporedba različitih klasifikatora za isti set ulaznih podataka; Scikit-learn [27]. 13	13
Slika 9.	Stroj potpornih vektora..... 14	14
Slika 10.	Linearno nerazdvojni problem ..... 15	15
Slika 11.	Naivni Bayesov klasifikator ..... 16	16
Slika 12.	Algoritam k-najbližih susjeda ..... 17	17
Slika 13.	Usporedna linearne i logističke regresije ..... 18	18
Slika 14.	Stablo odluke ..... 18	18
Slika 15.	Algoritam slučajnih šuma..... 19	19
Slika 16.	Usporedba grupiranja i redukcije dimenzionalnosti..... 19	19
Slika 17.	Pojačano učenje ..... 22	22
Slika 18.	Podjela dubokog učenja i najpoznatiji algoritmi, prilagođeno od Zhang et al. [35] ..... 23	23
Slika 19.	Slika pomoću obične kamere i slika dobivenom dubinskom kamerom; Stanford AI Blog [39]..... 28	28
Slika 20.	Prikaz svakog piksela slike putem numeričkih vrijednosti 0-255 za sliku dimenzija [širina x visina] = 12x16 px; Open Frameworks [40] ..... 29	29
Slika 21.	Prikaz 3 kanala i standardnih „kota“ slike; Towards Dana Science [42] ..... 29	29
Slika 22.	Prosječno su se veliki pomaci u umjetnoj inteligenciji događali 18 godina nakon prve objave algoritama i samo 3 godine nakon objave masivnih baza podataka na kojima bi se ti algoritmi mogli trenirati; Mike Quindazzi [46] ..... 30	30
Slika 23.	Prikaz tipične CNN arhitekture, prilagođeno od [47] ..... 31	31
Slika 24.	Početna slika, pomnožena sa Sobelovim operatorom za detekciju vertikalnih i horizontalnih rubova (bijela područja predstavljaju visok iznos gradijenta i najvjerojatnije mjesto ruba predmeta); Wikipedia [48] ..... 32	32
Slika 25.	Princip rada koncepta momentuma; ML From Scratch [49]..... 33	33
Slika 26.	Rekurzivne neuronske mreže ..... 34	34
Slika 27.	Usporedna klasičnog RNN algoritma te LSTM i GRU nadogradnji; prilagođeno od Aslam et al. [53] ..... 35	35
Slika 28.	Višeslojni perceptron..... 36	36
Slika 29.	Autoenkoder ..... 37	37
Slika 30.	Restriktirani Boltzmannov stroj ..... 37	37

Slika 31.	Duboka mreža vjerovanja.....	38
Slika 32.	Varijacijski autoenkoder.....	38
Slika 33.	Generativne suparničke mreže .....	39
Slika 34.	Ilustracija klasifikacije lica usporedbom matričnih vrijednosti modela i slike iz stvarnog svijeta; AI in Plain English [58] .....	40
Slika 35.	Haar značajke; Pixabay / Analytics Vidhya [59] .....	40
Slika 36.	HOG značajke; HackEvolve [60].....	41
Slika 37.	Metode odabira značajki .....	42
Slika 38.	Standardni pristup i distribuirano učenje; prilagođeno od Martin Willemink [66] .....	45
Slika 39.	Eksponencijalni rast broja znanstvenih članaka na temu interpretabilnosti; Fan et al. [67] .....	45
Slika 40.	Podjela metoda interpretacije modela strojnog učenja obzirom na „vrijeme intervencije“ u model; prilagođeno od Fan et al. [67].....	46
Slika 41.	Životni ciklus AI projekta kao temelj analize pristranosti u svakoj pojedinoj fazi; prilagođeno od Vokinger et al. [68] .....	46
Slika 42.	Konveksnost funkcije pogreške.....	48
Slika 43.	Unakrsna validacija za odabir modela optimalne kompleksnosti .....	50
Slika 44.	Odnos hiperparametara i parametara modela; prilagođeno od KDnuggets [69]...	51
Slika 45.	Hiperparametri modela.....	51
Slika 46.	Omjer podataka u skupovima za učenje, validaciju i testiranje .....	52
Slika 47.	Komplet za razvoj DL softvera u ožujku 2021; Sergey Karayev na konferenciji Full Stack Deep Learning [70] .....	52
Slika 48.	Naslovnica broja znanstvenog časopisa <i>Ophthalmology</i> kojega izdaje American Academy of Ophthalmology objavljenoga u kolovozu 2018. u kojemu se nalazi članak autora Krause et al.; American Academy of Ophthalmology [73] .....	57
Slika 49.	Usporedba podataka koji se o istom članku nalaze na: a) pre-print platformi arXiv i b) web stranici znanstvenog časopisa <i>Ophthalmology</i> kojega izdaje American Academy of Ophthalmology; arXiv i American Academy of Ophthalmology [74, 75].....	57
Slika 50.	Retrospektivno vs prospektivno vs randomizirano kliničko ispitivanje .....	58
Slika 51.	Metrike performansa AI modela .....	60
Slika 58.	PubMed članci iz AI domene, po specijalizacijama; vrijednosti za 2021. predstavljaju rezultate do 14.9.2021.; obratiti pažnju na logaritamsko mjerilo ....	65
Slika 59.	Dijagnostika i prognostika.....	67
Slika 60.	Detekcija različitih lezija u crijevima prilikom kolonoskopije; Yamada et al. [97] .....	70
Slika 61.	Oblici nosive tehnologije (eng. <i>wearables</i> ); Krittanawong et al. [106] .....	73
Slika 62.	Uzorkovanje sirovog formata medicinske slike primjenom Fourierove transformacije te naknadno inverzne Fourierove transformacije; Akshay Chaudhari [126].....	79
Slika 63.	90 %-tno smanjenje doze kontrasta putem SubtleGAD algoritma; Subtle Medical [131] .....	80
Slika 64.	Uklanjanje šuma iz slika dinamike kalcija kod velikih populacija neurona; Li et al. [132] .....	81
Slika 65.	AR anotacija laparoskopskog videa tijekom prostektomije; O'Donoghue et al. [136] .....	81

Slika 66.	Organizacija podataka i arhitektura modela Northwell Health studije; Tóth et al. [144] .....	84
Slika 67.	Ambijentalna inteligencija i prikupljanje podataka o kontekstu zdravstvene njege; Martinez-Martin et al. [146] .....	85
Slika 68.	Tradicionalni i AutoML pogled na proceduru implementacije ML modela, prilagođeno od [150] .....	87
Slika 69.	Podatkovni dug i tipovi podataka koji ga uzrokuju; prilagođeno prema [152].....	88
Slika 70.	Kategorizacija svih neuronskih mreža na temelju glavnih tipova unificirajuće geometrije (autori ih nazivaju „the 5G of geometric deep learning“); Bronstein M. M., Bruna J., Cohen T., Veličković P. [164].....	90
Slika 71.	Usporedba eksperimentalno utvrđenog oblika proteina (temeljne istine) i <i>in silico</i> predviđanja algoritma AlphaFold; DeepMind [170].....	92
Slika 72.	Superponirani slojevi datoma digitaliziraju medicinsku bit čovjeka; Eric Topol [184] .....	95
Slika 73.	Philips Lumify prenosivi ultrazvuk spojen na pametni telefon; Philips, preuzeto sa [197] .....	99
Slika 74.	Hakerski napadi na bolničke sustave u porastu krajem 2020.; CB Insights [201] .....	101
Slika 75.	80% građana EU bi podijelilo svoje medicinske podatke ako bi bila zagwarantirana njihova privatnost i sigurnost; Europska komisija [205].....	103

**POPIS TABLICA**

Tablica 1. Česti tipovi medicinskih slika .....	25
Tablica 2. MeSH pojmovi korišteni za pretraživanje članaka na PubMed-u.....	64
Tablica 3. Superponirani slojevi datoma digitaliziraju medicinsku bit čovjeka; Eric Topol [184] .....	96

## SAŽETAK

U radu je dan pregled relevantnih tipova **algoritama** umjetne inteligencije (eng. *artificial intelligence, AI*) i njihovih gradivnih elemenata uz osvrt na **specifičnosti istih** u slučajevima obrade medicinskih podataka. U analizi je dan osvrt na budućnost medicinskih specijalizacija razmatranjem najrelevantnijih **globalnih** studija, ali i primjera iz **hrvatske** prakse. Poseban naglasak je dan na kvalitetan pristup **iščitavanju znanstvene literature** u cilju donošenja informiranih odluka o implementaciji AI tehnologija u zdravstvene sustave sa stvarnim pacijentima. Naposljetku je dan popis **prijedloga** za ubrzanje sigurnog usvajanja AI tehnologije u kliničkom okruženju u cilju jačanja konkurentnosti hrvatskog AI sustava u okviru Europske unije i svijeta.

Identifikacijom 10 trendova je analiziran potencijal AI-potpomognutog **tehničkog** unapređenja metoda obrade medicinskih podataka, direktnog **kliničkog** učinka na specijalističku skrb te globalnog učinka na optimizaciju radnih protokola zdravstvenih **sustava**, ali i potencijal umjetne inteligencije da u **općem** smislu: 1. **smanji** globalni teret bolesti – naročito u segmentu skrbi o kroničnim bolesnicima, 2. **osnaži** lokalne zajednice, pojedince i inovatore – preuzimanjem veće odgovornosti za zdravlje posredstvom pristupačnih, a moćnih alata te 3. **promijeni** paradigmu zdravstvene skrbi – od rješavanja akutnih stanja prema ranom otkrivanju, prevenciji i blagostanju (u skladu s definicijom *zdravlja* Svjetske zdravstvene organizacije (1948.) kao „stanja potpunog tjelesnog, duševnog i društvenog *blagostanja*, a ne samo odsustva bolesti ili iznemoglosti” [1]).

Namjera rada, što je vidljivo i iz raznolikosti pokrivenih tema, je **holistički** pristup području; a ton je **edukativan** (s namjerom didaktički) te kao takav potencijalna početna točka dubljeg informiranja inženjera i zdravstvenih djelatnika, ali i zainteresirane javnosti na koju će navedene tehnologije u konačnici imati direktan učinak.

**Ključne riječi:** umjetna inteligencija u medicini, budućnost medicine, strojno učenje, duboko učenje, neuronske mreže, medicinska robotika

## SUMMARY

This thesis presents an overview of relevant types of artificial intelligence (AI) **algorithms** and their building blocks with reference to **particularities** of medical data processing. The analysis provides an overview of the future of medical specialties, considering the most relevant **global** studies, but also examples from **Croatian** practice. Special emphasis is placed on a rigorous approach to **reading scientific literature** to make informed decisions about the implementation of AI technology in healthcare systems with real patients. Finally, a list of **recommendations** for accelerating the safe adoption of AI technology in the clinical environment is given to strengthen the competitiveness of the Croatian AI landscape within the European Union and the world.

An analysis of the state-of-the-art applications of AI in medicine was conducted by identifying 10 common trends showcasing the AI-driven **technical** improvements of medical data processing, the direct **clinical** impact on specialist care and the global effect on workflow optimization of healthcare **systems**, but also the potential of AI to, **generally**: 1. **ease** the global burden of disease – especially in the segment of chronic patient care, 2. **empower** local communities, individuals, and innovators – by taking greater responsibility for their respective health through accessible and yet powerful tools, and 3. **change** the healthcare paradigm altogether – from addressing acute conditions to early detection, prevention and well-being (in accordance with the definition of *health* of the World Health Organization (1948) as a "state of complete physical, mental and social *well-being*, and not merely the absence of disease or infirmity" [1]).

The intention of the thesis, as evident from the variety of topics covered, is a **holistic** approach to the field; the tone of voice being **educational** (intentionally didactic) – a potential starting point for deeper dives into the topic by engineers and health professionals, but also the interested public on which these technologies will ultimately have a direct impact.

**Key words:** artificial intelligence in medicine, the future of medicine, machine learning, deep learning, neural networks, medical robotics

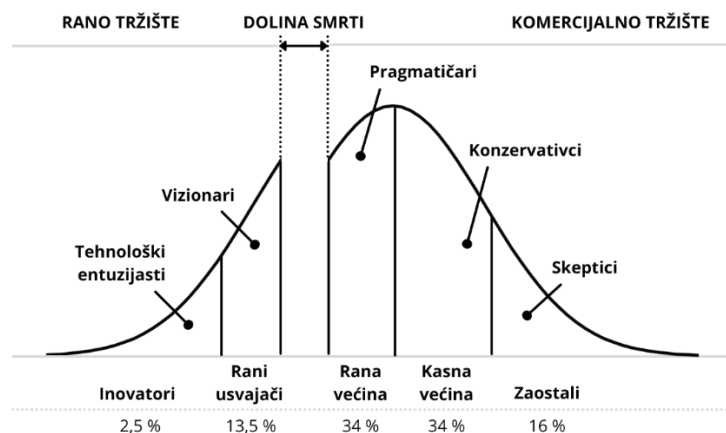
## 1. UVOD

Uloga inženjera u kompleksnom svijetu je nužno **interdisciplinarna**. Inženjeri vole rješavati probleme, a samo kratak pogled na 17 globalnih ciljeva održivog razvoja koje su objavili Ujedinjeni narodi [2], ultimativni skup problemskih zadataka svijeta, dovodi do zaključka da bi rijetke od ovih izazova mogli *samostalno* riješiti (ili čak formulirati) inženjeri. Suvremeni tehnički izazovi, stoga, nisu ograničeni na determinističko i strukturirano okruženje poput tvorničkih hala, već se događaju u bliskoj interakciji s ljudima, prožeti neizvjesnošću i šumovima, te imaju velike posljedice na društvo u cjelini. Biomedicinsko inženjerstvo i specifično biomedicinska umjetna inteligencija (eng. *artificial intelligence*, AI – u daljnjem tekstu: AI) – najbolji su primjeri budućeg pravca razvoja čija je bitna odrednica umreženost bioloških i tehničkih sustava.

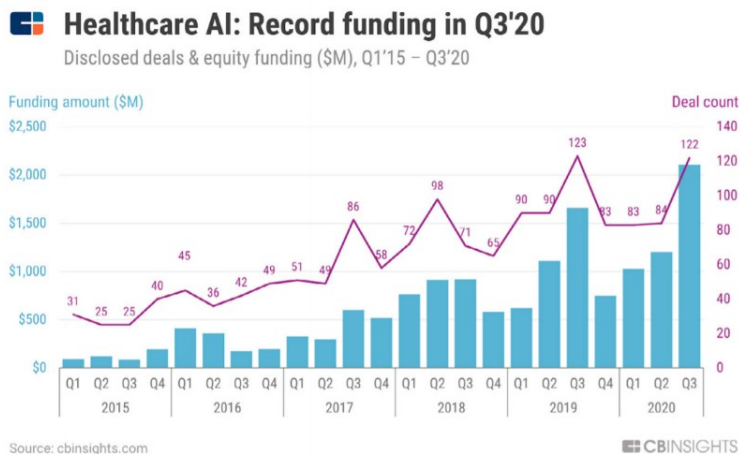
Jedan od ključnih **tržišnih** pokretača primjene umjetne inteligencije u medicini bila je pandemija bolesti COVID-19 koja je istaknula nedostatke tradicionalne zdravstvene skrbi i gotovo prisilno ubrzala proces prihvaćanja novih tehnologija [Slika 1], a rastuća svijest o ulozi umjetne inteligencije u unaprjeđenju kliničkih procesa dovela je do njenog rekordnog financiranja u drugoj polovici 2020. [3] [Slika 2]. Znanstvene publikacije s temom AI-a snažno su rasle, godišnjom stopom od 12,9 % tijekom zadnjih 5 godina, brojeći više od 60,000 publikacija godišnje, a 60 % AI istraživanja je u kategoriji prirodnih znanosti [4]. Najboljih stotinu organizacija koje najznačajnije utječu na volumen AI publikacije čine čak 41 % sveukupne produkcije znanstvenih članaka (99 000 od 241 000) i drže 32 % udjela (109 000 od 338 000) od ukupnog volumena konferencijskih članaka; Kina predvodi u društvu „top 100“ s 37 institucija (više od jedne trećine!), zatim SAD sa 19 i Europa s 21 institucijom.

No i u Hrvatskoj su zabilježeni značajni pomaci u razvoju biomedicinskoj inženjerstva, a institucionalna istraživanja područja su započeta još sedamdesetih godina prošlog stoljeća, kako je navedeno u godišnjaku Hrvatske akademije tehničkih znanosti za 2019. [5].

### Krivulja prihvaćanja novih tehnologija



Slika 1. Pandemija bolesti COVID-19 pomogla je usponu uz krivulju prihvaćanja novih tehnologija (eng. *technology adoption curve*), uključujući tehnike strojnog učenja te njihovu primjenu u medicini; prilagođeno od BusinessToYou [6] te izvornom konceptu Geoffreya Moorea iz knjige „Crossing the Chasm“



Slika 2. Medicinski AI postaje jedna od najizdašnije financiranih grana umjetne inteligencije u globalnim razmjerima; CB Insights [7]



Niša medicinskog AI-a jača tržišno, no u tome nije njen temeljni „prijedlog vrijednosti“. Usmjeravanje primjene AI-a prema medicini je isplativo no, *još važnije*, svrhovito i važno (neki kažu i *plemenito* [8]). Optimiranje naslovnica aplikacija i položaja oglasa na društvenim mrežama često se čini trivijalnim u usporedbi s onim što je „na kocki“ u medicini. Dodatno, prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, pola svijeta nema pristup *osnovnim* zdravstvenim uslugama [9], a u izvješću OECD-a i Europske komisije “Health at a Glance: Europe 2020” stoji da se više od 40 % slučajeva karcinoma u EU može prevenirati, a smrtnost se može smanjiti ranijom dijagnozom i poboljšanom zdravstvenom njegom [10].

Detaljnija analiza sistemskih problema zdravstvenih sustava, koji se često mogu adresirati primjenom umjetne inteligencije, dana je u poglavlju 5. *Motivacija za primjenu umjetne inteligencije u medicini*.

Svaki pothvat u medicinski usmjerenom umjetnoj inteligenciji treba biti poduzet u bliskoj suradnji sa zdravstvenim djelatnicima kako bi se inženjerska rješenja pretvorila u klinički relevantne inovacije, utemeljene u *stvarnim* potrebama (eng. *need-based solutions*). Cilj ovoga rada je biti most između te dvije domene.

## 2. Potencijal umjetne inteligencije

### 2.1. Općenito

Uvođenje tehnologije u svakodnevicu često je bilo potaknuto ljudskom željom za vlastitom „nadogradnjom“ i premošćivanjem fizičkih ograničenja biologije, međusobno približavajući ljudima inherentan konačan kapacitet *djelovanja* i naizgled beskonačan kapacitet *misli* i *mašte*. Taj je koncept sadržan u primarnoj kognitivnoj disonanci ljudskog stanja – činjenici da je ono istovremeno konačno (fizički) i beskonačno (misaono). Tehnologija je održala to „obećanje“ odvajajući ljude od poslova koji su prljavi, dosadni i opasni (eng. *dirty, dull and dangerous*). Izum vatre spasio nas je od probavljanja sirovog mesa i zagrijao gdje bismo se inače smrzli. Struja nam je omogućila izuzeće iz prirodnih ciklusa noći i dana. Mehanizacija poljoprivrede je omogućila da prehranimo ne samo svoju obitelj nego i prenapučenu Zemlju, pri čemu se globalna populacija u posljednjih 70 godina utrostručila, s 2.5 na 7.7 milijardi ljudi [11].

Tehnologija je omogućila da se iz opisa poslova uklone opasni i radno intenzivni segmenti, ali se donedavno na toj razini i zadržavala. No algoritmi umjetne inteligencije mogu uočavati obrasce u iznimnoj složenosti i procesuirati ogromne količine podataka na temelju kojih procjenjuju vjerojatnosti ishoda i predlažu odluke. Opće je mesto da računala vrše matematičke operacije nad nizovima bitova no ulazak u domenu „inteligentnog“ ponašanja je novost. Ljudima bi i u jednom i u drugom trebala pomoć.

Prosječna brzina ljudskog računanja je jedna operacija u sekundi, dok je najbrže superračunalo na svijetu, Fugaku, japanske tvrtke Fujitsu, sposobno izvesti  $442.010 * 10^{15}$  operacija s pomičnim zarezom u sekundi ili FLOPS (eng. *floating point operations per second*). Istovremeno, sve je više dokaza da je preopterećenost informacijama „kuga modernog društva“ koja dovodi do različitih poremećaja pažnje, dovodeći do zaključka da se ljudska inteligencija ne bi trebala koristiti za prebiranje brojeva ili *scrollanje* uz neprekidnu dopremu novih podataka.

Ipak, usporedbi mozga i računala ne treba se olako pribjegavati. Kada se promatra u kontekstu zahtjeva za potrošnju energije i zauzeće volumena, po izjavi profesora neurobiologije Henryja Greensidea sa Sveučilišta Duke [12], mozak je jasan pobjednik: „*Superračunalno*

*procesorske moći od 100 petaflopa [10<sup>15</sup>] zahtijeva 15.000.000 watta (dovoljno snage za opskrbu 10 000 kućanstava), zauzima površinu veličine igrališta za američki nogomet ispunjenog međusobno povezanim ormarima CPU jedinica te zahtijeva sofisticirani i skup sustav hlađenja za izvlačenje velike količine generiranog toplinskog toka. Za razliku od toga, vaš mozak, čak i kada pokušava riješiti težak zadatak iz fizike, konzumira oko 15 watta (dovoljno snage za održanje relativno prigušene žarulje) i ima volumen oko dvije šake. (Naravno, mozgovi su zbog drugih čimbenika puno impresivniji od superračunala, naročito zbog sposobnosti samosastavljanja iz jedne stanice i činjenice da su samoučeći entiteti koji mogu savladati fiziku, matematiku, jezik, umjetnost, glazbu i sport bez potrebe za eksplicitnim programiranjem.)“*

Podcrtani dijelovi izjave gotovo su zamjenjivi s definicijom dubokog učenja te stoga ostvarivi postojećom tehnologijom. Ključnu razliku AI i bioloških sustava te spomen „ključne greške“ AI -a moguće je dokučiti čitanjem između (podcrtanih) redova. AI algoritmi mogu savladati fiziku, matematiku, jezik, umjetnost, glazbu i sport – ali ključno – nikada sva polja istovremeno i nikada sve probleme određenog polja istovremeno. Svi današnji sustavi umjetne inteligencije su „uski“ i možda izvrsni u specifičnim zadacima, poput igranja šaha, ali u nemogućnosti prilagodbe novinama i *premrežavanjem* u dovoljno općenitu strukturu koja bi uz manje intervencije mogla npr. dijagnosticirati rak (iako uz opasku da je navedeno moguće za dovoljno slične zadatke primjenom transferiranog učenja, eng. *transfer learning*).

Što se tiče kompleksnosti, sve ju je teže pratiti, od globalne trgovine do financijskih tržišta i šire. Svjetska banka navodi da je u 2019. godini u globalnom prometu plovilo nešto manje od 800 milijuna transportnih kontejnera [13], a prosječan broj dnevnih transakcija na njujorškoj burzi se kreće između 2 i 6 milijardi [14], pri čemu je svaka pomorska ruta i transakcija rezultat brojnih vektora utjecaja, čineći ove probleme kompleksnima. Ne iznenađuje, stoga, da je AI već primijenjen u svrhu uočavanja obrazaca u pomorskoj logistici i lancu opskrbe [15] te da se koristi za otkrivanje zlonamjernih aktivnosti trgovanja dionicama [16]. Zahvaljujući izvanrednoj komplementarnosti algoritamskih snažnih i antropocentričnih bolnih točaka, umjetna inteligencija bi mogla omogućiti ljudima da iskoriste prednosti informacijskog doba – otkrivanjem skrivenih obrazaca u načinu na koji svijet funkcionira, bez preplavljenosti i mučnog kopanja po podacima.

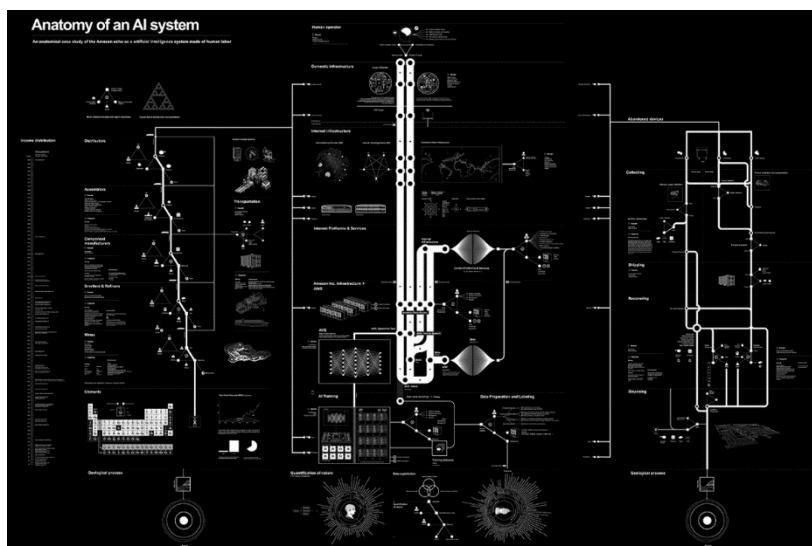
## 2.2. U medicini

Kao što je navedeno u sada već kanonskoj knjizi o primjeni umjetne inteligencije u medicini iz 2019. *Deep Medicine* autora Eric Topola (američkog kardiologa, profesora molekularne medicine i direktora pri Scripps Research Translational Institute), umjetna inteligencija ima potencijal učiniti zdravstvenu njegu *humanom*, smanjujući ogroman teret zdravstvenim radnicima koji se suočavaju sa sve starijom i mnogoljudnijom populacijom. Umjetna inteligencija mogla bi se uhvatiti u koštac sa sistemskim problemima zdravstvenih sustava, poput dugog čekanja, dijagnostičkih pogrešaka, neadekvatnog pristupa specijalističke skrbi u udaljenim područjima (ruralna područja, otoci), sustav dijagnostičkih kriterija temeljenih na populacijskim (statističkim) *prosjecima* umjesto na *individualnom* zdravstvenom stanju, itd.

Primjena medicinskog AI-a bi također mogla stvoriti više vremena za suštinsku interakciju liječnika i pacijenta te učiniti pacijenta kliničkom točkom skrbi (eng. *point-of-care*, POC) upotrebom prijenosnih dijagnostičkih uređaja (ugrađenih u pametne telefone, satove, majice ili flastere), zamjenom nezgrapnih i glomaznih bolničkih uređaja te osnaživanjem pacijenata u preuzimanju odgovornosti za vlastito zdravlje.

### 3. “Anatomija” umjetne inteligencije

Inspiracija za naslov ovog poglavlja dolazi iz rada *Anatomy of an AI System: The Amazon Echo As An Anatomical Map of Human Labor, Data and Planetary Resources* (<https://anatomyof.ai>, [17]) [Slika 3] kojega su u rujnu 2018. godine objavili istraživači Kate Crawford (New York University, AI Now Institute) i Vladan Joler (Sveučilište u Novom Sadu, Share Lab). U prethodno navedenom radu je na zanimljiv način pristupljeno analizi AI sustava koje laici često zamišljaju **nematerijalnim** i „čarobnim“ dok je stvarnost potpuno drugačija – jer su AI sustavi **materijalni** (imaju mjerljiv učinak na okoliš i lance opskrbe) te su utemeljeni na poznatim **znanstvenim konceptima** statistike, vjerojatnosti, linearne algebre, diferencijalnog računa i optimizacije te građeni modularno i na standardiziran način, od predefiniраниh „blokova“ koji vrše pojedine zadatke unutar algoritma.



Slika 3. Prikaz ljudskog rada, podataka i prirodnih resursa potrebnih za izgradnju jednog AI proizvoda („pametnog zvučnika“ Amazon Echo); AI Now Institute / ShareLab [17]

„Drag & drop“ pogled na AI algoritme je potaknuo razvoj iznimno pristupačnih sučelja za treniranje algoritama i demokratizaciju znanja iz područja strojnog učenja iako se za razvoj novih *state-of-the-art* **modela** podrazumijeva poznavanje pozadinskog matematičkog aparata. No ni to ne znači da se *state-of-the-art* **performans** postiže konceptualizacijom novih tipova

algoritama već je često poželjnije poboljšati kvalitetu i količinu **ulaznih podataka** na kojima se model trenira, kao što naglašava pionir strojnog učenja Andrew Ng (prijelaz iz eng. *model-centric* u eng. *data-centric* razvoj AI projekata), detaljnije objašnjeno u poglavlju 6. *Trendovi primjene umjetne inteligencije u medicini*.

Obzirom na stanovit broj matematičkih pojmova vezanih uz osnovne tipove AI algoritama kao i kontinuirano rastući broj podtipova istih algoritama, fokus ovog poglavlja će biti na objašnjavanju modela na **intuitivnoj** (gotovo kolokvijalnoj) razini i na objašnjavanju onih modela koji su ušli u široku, eng. *mainstream*, primjenu. Navedeni pristup ima za cilj približiti tehničke osnove algoritama čitateljima koji se **prvi put susreću** s područjem, uključujući inženjere početnike te zdravstvene djelatnike, bez nepotrebnog ulaska u dubinu i detalje.

Kao pomoć u prijevodu jednog dijela terminologije su korišteni materijali kolegija Umjetna inteligencija s Fakulteta strojarstva i brodogradnje (<https://www.fsb.unizg.hr/>) te kolegija Umjetna inteligencija, Strojno učenje i Duboko učenje s Fakulteta elektrotehnike i računarstva (<https://www.fer.unizg.hr/>), oboje sastavnice Sveučilišta u Zagrebu.

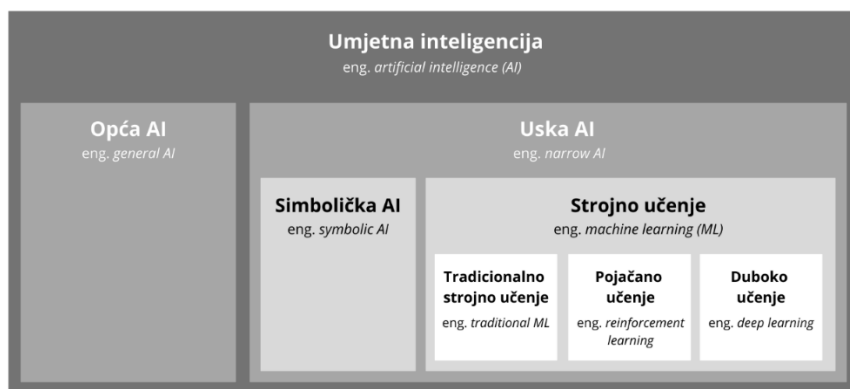
### 3.1. Osnovna podjela AI algoritama i njihova svojstva

#### 3.1.1. AI/ML/DL hijerarhija

Umjetna inteligencija (eng. *artificial intelligence*, AI) je vrlo općenit pojam koji obuhvaća opću odnosno jaku AI (eng. *general AI*) i usku (ili visoko specijaliziranu) odnosno slabu AI (eng. *narrow AI*) [Slika 4]. Nagađanja u domeni znanstvene fantastike spadaju u projekcije o *općoj* umjetnoj inteligenciji, a ne uskoj, no u velikoj su mjeri utjecala na percepciju većine javnosti o statusu trenutnog napretka discipline, sa simptomatičnim periodima oduševljenja i razočarenja istom. (Neki stručnjaci kažu da do opće AI neće ni doći [18]).

U tehničkom i medicinskom kontekstu se uvijek govori u uskoj AI, koja nije jedna „umjetna inteligencija“ nego niz algoritama čije se sposobnosti ne superponiraju – algoritam koji je naučio prepoznavati slike ne može razumjeti jezik, a ako je naučio klasificirati lezije na crijevima na temelju video zapisa kolonoskopije, neće moći klasificirati bolesti dišnih puteva), stoga se svako daljnje spominjanje „umjetne inteligencije“ odnosi na „algoritam umjetne inteligencije“.

## AI/ML/DL hijerarhija



Slika 4. Hijerarhijski odnos umjetne inteligencije, simboličkog AI-a, strojnog učenja i dubokog učenja; prilagođeno od Agni Dana [19]

Simbolički pristup umjetnoj inteligenciji (eng. *symbolic AI*) je skup metoda iz najranijih faza istraživanja AI modela koji zaključivanja temelje na formalnoj logici i ontologijama znanja. Najuspješnija primjena simboličkog AI pristupa su ekspertni sustavi kreirani 1970-ih koji su doživjeli procvat 1980-ih. Simbolički AI se može svesti na probleme pretraživanja za koje su pronađena rješenja u vidu A\* („A zvjezdica“) i Dijkstra algoritama. Simbolički pristup je suprotan konektivističkom, a potonji je trenutno potpuno dominantan. Čisti simbolički AI se smatra zastarjelim, do mjere da ga neki i ne smatraju AI-em. No u zadnje vrijeme je nanovo pobuđen interes za spajanjem simboličke i konektivističke paradigme, npr. inicijativom neuronsko-algoritamskog zaključivanja (eng. *neural algorithmic reasoning*) objavljenog u članku Veličković et al. u srpnju 2021. u časopisu CellPress [20]. Cilj je spajanje najboljih osobina obaju pristupa – fleksibilnosti koju pružaju neuronske mreže i sposobnost generalizacije rigoroznog algoritamskog zaključivanja.

Strojno učenje obuhvaća metode koje koriste matematičke operacije za procesuiranje ulaznih podataka, što rezultira predikcijom [21]. Duboko učenje je podtip strojnog učenja koje uči direktno iz sirovih, nestrukturiranih podataka (npr. jezik, slike, video) što pretpostavlja drugačiju građu modela (u obliku neuronskih mreža) koji je sposoban „učiti“ samostalno i u *slojevima* – najprije graditi grubi pogled na problem, a zatim sve finiji i vjerniji realnom prikazu. Neuronske mreže, glavna struktura unutar dubokog učenja, u osnovi **traže najbolji set** parametara modela koji će opisati zadani fenomen koristeći **iterativni** optimizacijski proces.

Na kraju svake iteracije se izlazi mreže **uspoređuju** s oznakama o temeljnoj istini (eng. *ground truth*) i greška između to dvoje se **povratno propagira** (eng. *backpropagation*) kroz arhitekturu mreže i dolazi do **ažuriranja** težinskih faktora (parametara) mreže.

Duboko učenje je danas u središtu pažnje zbog recentnih napredaka u vizijskim sustavima na temelju konvolucijskih neuronskih mreža (CNN), procesuiranju prirodnog jezika (NLP) i generativnih (GAN) arhitektura no često su za svakodnevne izazove dovoljne metode klasičnog strojnog učenja koje su, dapače, robusnije i interpretabilnije od neuronskih mreža.

Daljnja podjela strojnog i dubokog učenja je jedan od izazova ovoga, a i drugih radova na temu algoritama umjetne inteligencije jer postoji više načina kategorizacije, ali nijedan nije dovoljno objektivna, općenit i fundamentalan. (Navedeni je problem potaknuo AI istraživače na razmišljanje o kategorizaciji algoritama temeljenoj na zajedničkoj „geometriji“ podataka nad kojima operiraju – više o tome u poglavlju 6. *Trendovi primjene umjetne inteligencije u medicini.*)

Podjela algoritama strojnog učenja je napravljena prema radu Nassif et al. [22], a podjela algoritama dubokog učenja prema Zhang et al. [23].

### 3.1.2. Tipovi strojnog učenja

ML modeli uče iz ulaznih podataka odnosno primjera (eng. *instance, example*) koji se pohranjuju u ulazi prostor modela (eng. *input space, instance space*).

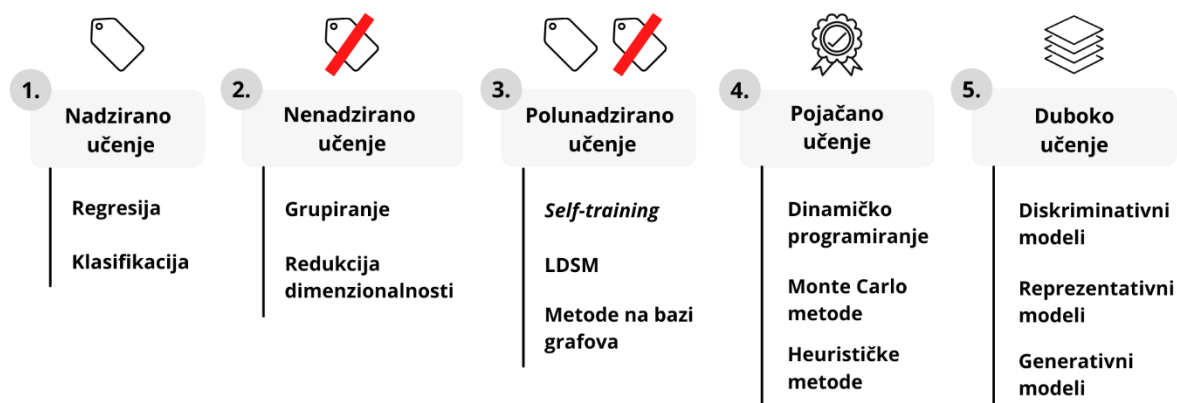
Ulazni podatak je točka s  $n$  **značajki** (eng. *feature*) (drugim riječima: atributa, svojstava, karakteristika, faktora, prediktora) u  $n$ -dimenzionalnom prostoru, što znači da je ulazni prostor modela direktno definiran brojem značajki koje promatramo za svaki pojedini ulazni podatak, a taj broj definira korisnik. Ulazni primjeri mogu imati različit broj značajki – od nekoliko do stotina, tisuća ili stotina tisuća značajki, ovisno o kompleksnosti problema. Svaki model nastoji „protumačiti“ ulazne podatke tako da za njih „osmisli“ funkciju ili hipotezu koja oslikava zakonitost njihovog ponašanja.



Cilj algoritama strojnog (i dubokog) učenja je dobra sposobnost predikcije ili klasifikacije na neviđenim ulaznim podacima, što će biti važno u kontekstu izbjegavanja prenaučivosti.

Glavni tipovi strojnog učenja su: nadzirano, nenadzirano, polunadzirano, pojačano i duboko učenje [Slika 5]. U nadziranom učenju model kao ulaz koristi podatke na kojima se ručno označavaju regije od interesa (u slučaju medicinskih podataka ih označuju liječnici, npr. lokaciju pneumotoraksa, kolapsiranog plućnog krila, na rendgen snimkama pluća). Nenadzirano učenje kao ulaz uzima podatke koji nisu označeno, a polunadzirano učenje koristi kombinaciju označenih i neoznačenih podataka. Pojačano učenje koristi sustav nagrađivanja i kažnjavanja modela za poduzimanje korisnih i nekorisnih radnji. Korisno je napomenuto da se duboko učenje smatra samo podskupom strojnog učenja, a bit će obrađeno detaljnije u kasnijim poglavljima.

### Strojno učenje



Slika 5. Podjela strojnog učenja i najpoznatiji algoritmi; prilagođeno prema [24]

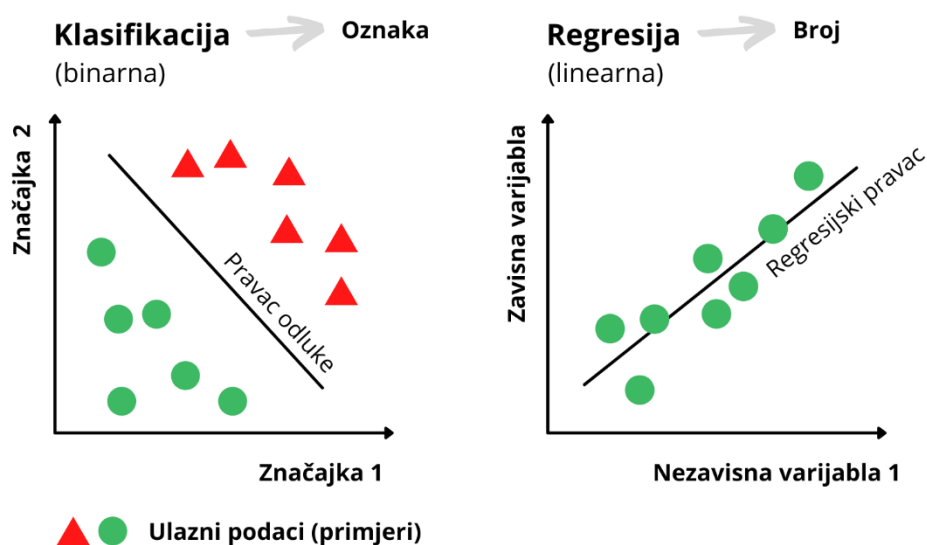
Osim kao zasebni algoritmi, isti tipovi modela se mogu kombinirati u ansambl (eng. *ensemble learning*) kako bi njihov zajednički performans bio bolji od performansa pojedinačnih modela. U ansamblima se najčešće kombiniraju brzi algoritmi (npr. stabla odluke) jer usložavanje algoritama opterećuje računalne resurse [25]. Postoje često korišteni ansambli koji se koriste kao standardni algoritmi, npr. algoritam slučajnih šuma i XGBoost koji se sastoje od mnoštva stabala odluke. Finalna „odluka“ kombinacije nekoliko algoritama se donosi glasovanjem ili uprosječivanjem. Učenje pomoću ansambala je korišteno pri predviđanju skupa

igrača bejzbola koji će radi ozljeda propustiti igrati u sljedećoj sezoni, opisanoj u 6. poglavlju, za što su bili zainteresirani liječnici medicine sporta u Klinici Cleveland [26].

Drugi način kombiniranja ML algoritama je tzv. *stacking* ili *blending* u kojemu se „ručno“ spajaju rezultati više algoritama na način da se izlaz jednog modela koristi kao ulaz za treniranje drugog algoritma.

### 3.1.2.1. Nadzirano učenje

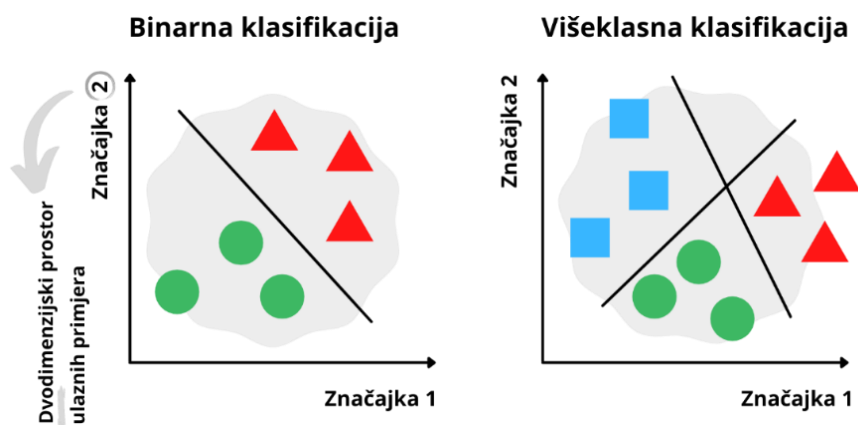
Česta distinkcija u inženjerstvu je između **kontinuiranih** i **diskretnih** vrijednosti (npr. analogni vs. digitalni signali, analitička vs. numerička matematika, realni vs. prirodni brojevi. klasična vs. kvantna fizika). Tako se i u nadziranom učenju uspostavlja razlika između **regresije** (strojnog učenja koje kao izlaz nudi predviđanja brojčane vrijednosti traženog svojstva promatranog ulaznog podatka tj. predviđanja čiji je iznos izvučen iz *kontinuiranog* raspona) te **klasifikacije** (strojnog učenja koje kao izlaz nudi predviđanja klase tj. predviđanja čiji je iznos izvučen iz *diskretnog* raspona) [Slika 6].



Slika 6. Razlike regresije i klasifikacije

### 3.1.2.1.1. Klasifikacija

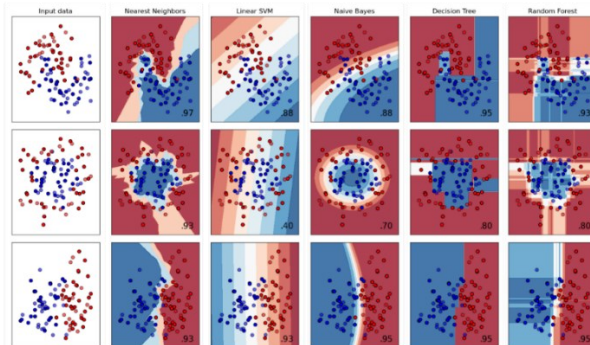
Klasifikacija može biti binarna (razvrstavati podatke u jednu ili drugu klasu, npr. podaci koji upućuju na prisustvo ili odsustvo bolesti) ili višeklasna (eng. multi-class classification, npr. razvrstavanje rendgen snimki u jednu od tri klase: COVID-19, upala pluća ili normalan nalaz) [Slika 7].



Slika 7. Usporedba binarne i višeklasne klasifikacije

Klasifikatori su jedni od najranijih algoritama strojnog učenja, a primjeri su stroj potpornog učenja, Naivni Bayesov klasifikator i algoritam k-najbližih susjeda. Izrazito je bitno moći interpretirati i objasniti logiku kojom algoritmi umjetne inteligencije donose odluke što nije problem u slučaju strojnog učenja koje ima transparentan mehanizam zaključivanja iz ulaznih podataka [Slika 8], ali je veliki problem kod dubokog učenja zbog čega je pokrenuta inicijativa objašnjive umjetne inteligencije (eng. *explainable AI, XAI*).

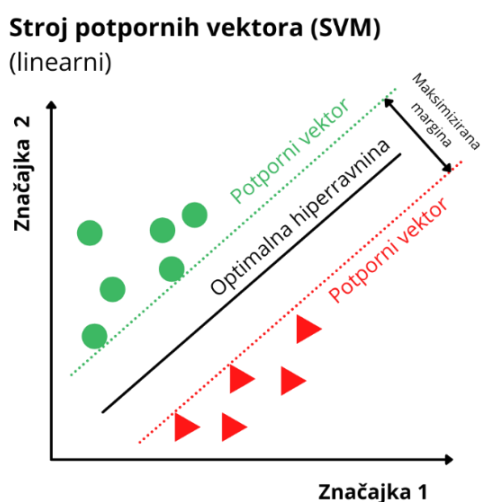
Scikit-learn usporedba klasifikatora



Slika 8. Usporedba različitih klasifikatora za isti set ulaznih podataka; Scikit-learn [27]

### 3.1.2.1.1.1. Stroj potpornih vektora

Cilj algoritma stroja potpornih vektora (eng. *support vector machine, SVM*) [Slika 9] je razdvojiti različite klase maksimizirajući marginu, pri čemu je jasno da se radi o optimizacijskom, iterativnom problemu jer postoji beskonačan broj pravaca koji se mogu ucrtati u cilju razdvajanja dvaju klasa. Optimalna razdvajajuća hiperravnina se također naziva granica odluke ili hipoteza.



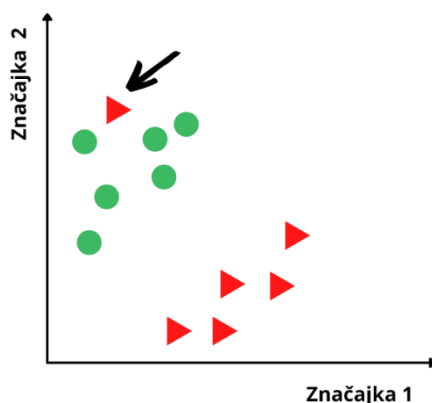
Slika 9. Stroj potpornih vektora

SVM modeli mogu biti linearni (kao na prethodnoj slici) ili nelinearni. Glavna prednost linearnog SVM modela je njegova brzina (koriste tzv. pohlepnu strategiju pretraživanja prostora stanja, eng. *greedy search*), slično kao modeli naivnih Bayesovih klasifikatora [28].

Nekada nije moguće savršeno razdvojiti klase pravcem i tada problem smatramo linearno nerazdvojivim [Slika 10] odnosno razdvojivim nelinearnim modelom (eng. *non-linearly separable*).

Linearni SVM modeli se koriste za klasifikaciju linearnih problema (slično kao logistička regresija), a nelinearni SVM modeli se koriste za za klasifikaciju nelinearnom granicom odluke.

## Linearno nerazdvojni problem



Slika 10. Linearno nerazdvojni problem

Za prilagodbu općeg SVM modela linearno nerazdvojjim problemima se koriste dva pristupa – meka margina (eng. *soft margin*) i jezgri trikovi (eng. *kernel tricks*) [29].

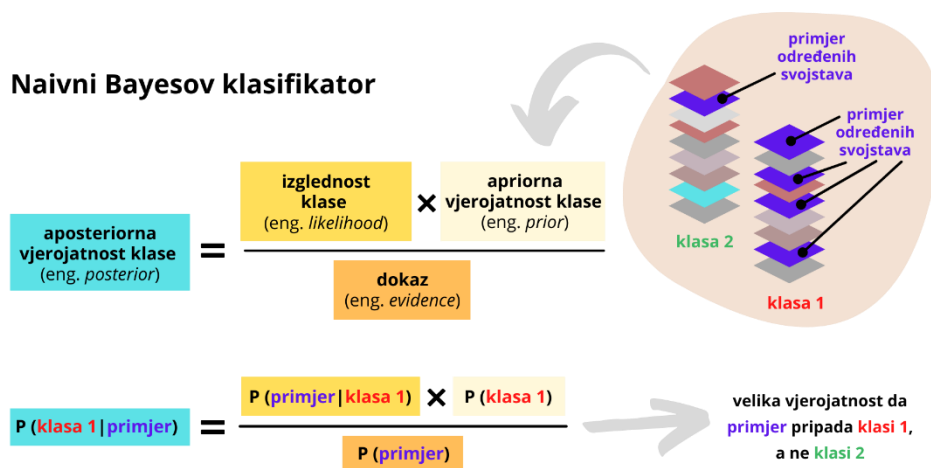
Prilikom korištenja mekih margina algoritam tolerira mali broj krivo klasificiranih primjera (fleksibilniji je), a pri korištenju jezgrih metoda pokušava pronaći granicu odluke koja je nelinearna, primjenom kernela koji su osnovni transformatori – postojeće značajke problema prikazuju na drugačiji način čime omogućuje jednostavnu separaciju klasa.

Kod *softmax* pristupa je jedan od hiperparametara modela upravo „stupanj tolerancije“ pogrešno klasificiranih primjera odnosno stupanj kažnjavanja pogrešno klasificiranih primjera (eng. *penalty term*). Kod kernel pristupa nelinearnim SVM modelima postoje dva najpopularnija kernela koji se mogu izabrati – polinomni (eng. *polynomial*) i RBF kernel [30], a kao hiperparametar modela se može zadati stupanj u kojemu drugačije prikazane izvorne značajke utječu na oblik rezultirajuće granice odluke (što je viši taj stupanj, granica odluke se više prilagođava novom prikazu izvornih značajki). Pretjerano prilagođavanje funkcije (u ovom slučaju granice klasifikacije) zadanim podacima je korisno intuitivno vizualizirati kao točke (primjere) koje interpolira polinom velikog stupnja kad se javlja fenomen prenaučnosti.

Za ilustraciju navedenog pristupa u medicini, RBF kernel (eng. *Radial Basis Function*) je primjenjen u kasnije spomenutoj (pogledati 6. poglavlje) studiji iz psihijatrije istraživačke grupe profesora Nikolaosa Koutsoulerisa iz Njemačke objavljene u srpnju 2021. [31], inače specijalizacije koja obuhvaća bolesti kompleksnih (nelinearnih) interakcija svijesti i okoline.

### 3.1.2.1.1.2. Naivni Bayesov klasifikator

Naivni Bayesov klasifikator [Slika 11] se temelji na Bayesovom teoremu vjerojatnosti. Ono što ga čini „naivnim“ je to što pretpostavlja da ne postoji nikakva korelacija između značajki tj. klasifikator smatra da je svaka značajka potpuno neovisna o drugim značajkama što u nekoj mjeri ne vrijedi za nijedan realni problem, ali postoji veliki spektar problema za koje su međuovisnosti značajki vrlo male te stoga zanemarive.



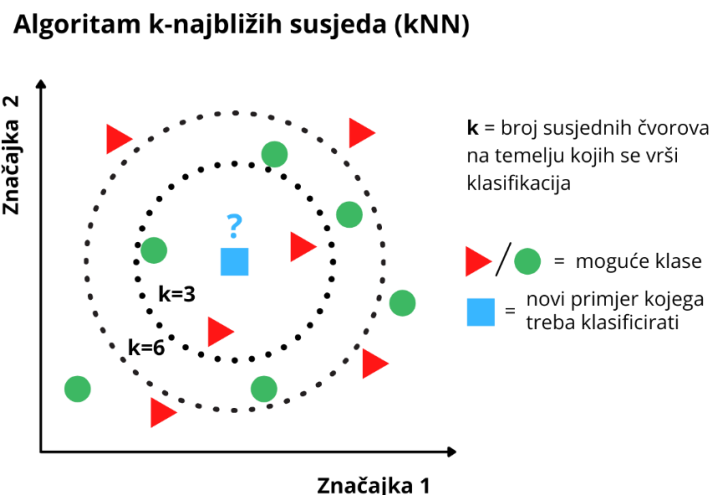
Slika 11. Naivni Bayesov klasifikator

Bayesov klasifikator je vrlo interpretabilan model koji koristi princip uvjetne vjerojatnosti – vjerojatnosti da će se dogoditi događaj A ako se već dogodio događaj B odnosno vjerojatnost da ulazni podatak (primjer

### 3.1.2.1.1.3. Algoritam k-najbližih susjeda

Algoritam k-najbližih susjeda (eng. *k-nearest neighbours*, *kNN*) [Slika 12] je vrsta nadziranog strojnog učenja koji se koristi i za regresiju i za klasifikaciju. Algoritam u prvom koraku dobiva na ulaz primjer kojega je potrebno klasificirati u jednu od dvije moguće klase (u općem slučaju može biti i više od dvije klase). Zatim se za zadani ulazni primjer (ulazni podatak) računaju udaljenosti do svih preostalih točaka. Udaljenost može biti euklidska, Manhattan ili Hamming. Po izračunatim vrijednostima postaje očito da su neke točke susjedi jer imaju manju međusobnu udaljenost. Ako je  $k=3$ , promatraju se tri najbliža susjeda, a

„najveće pravo glasa“ (težinski faktor uz klasifikacijsku odluku) ima najbliži susjed. Kombiniranjem klasifikacijskih odluka s težinskim faktorom uz iste se naposljetku „većinskim glasanjem“ dolazi do zajedničke odluke o klasifikaciji primjera (podatku se dodjeljuje klaster). Odabir broja  $k$  ima velik utjecaj na odluku u koje će skupine algoritam klasificirati primjere.



### 3.1.2.1.2. Regresija

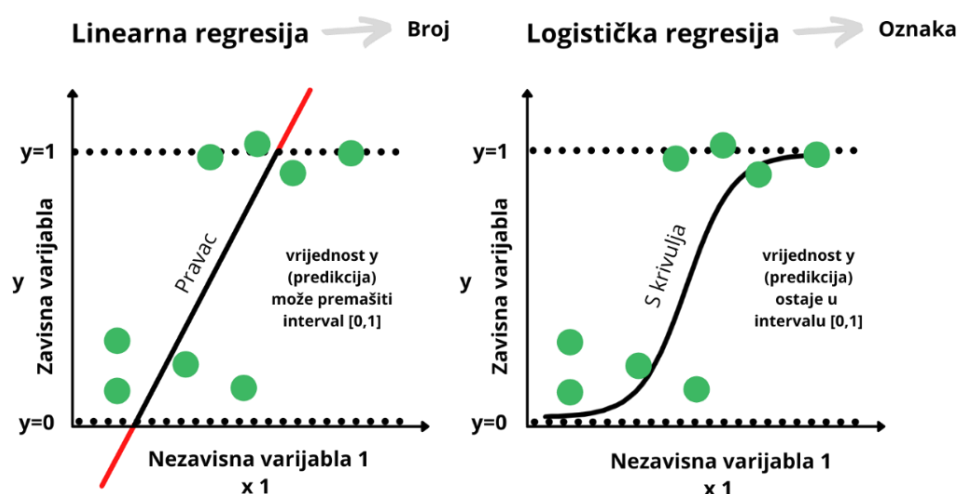
Regresija nastoji pronaći hipotezu (regresijski pravac) koja optimalno interpolira podatke.

#### 3.1.2.1.2.1. Linearna i logistička regresija

Razlikujemo linearnu i logističku regresiju [Slika 13].

Linearna regresija za ulazne podatke predviđa broj (neki iz kontinuiranog raspona realnih brojeva), a logistička regresija koristi S (sigmoid) logističku krivulju te je u osnovi klasifikacijski algoritam koji kao izlaz daje klasu (oznaku) kojoj pripada neki primjer, ovisno koliko je vrijednost primjera blizu nuli ili jedinici.

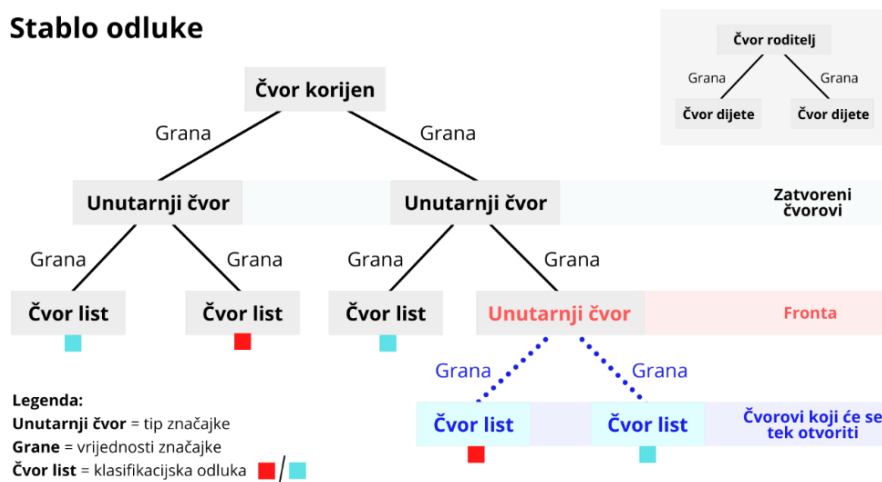
Podtip regresije koji se često koristi u medicini u cilju predviđanja smrtnosti (ili, drugim riječima, preživljavanja) pacijenata je Cox model proporcionalnog hazarda (eng. *multivariable Cox proportional hazard model*), spomenut u 6. poglavlju u kontekstu predviđanja smrtnosti srčanih bolesnika na listi čekanja za operaciju (Sun et al., kolovoz 2021.).



Slika 13. Usporedna linearne i logističke regresije

3.1.2.1.2.2. Stabla odluke

Stabla odluke (eng. *decision trees*) [Slika 14] su klasifikatori s više tipova čvorova pri čemu unutarnji čvorovi označavaju tip značajke, grane označavaju iznos značajke a čvor list (eng. *leaf node*) donosi finalnu klasifikacijsku odluku.

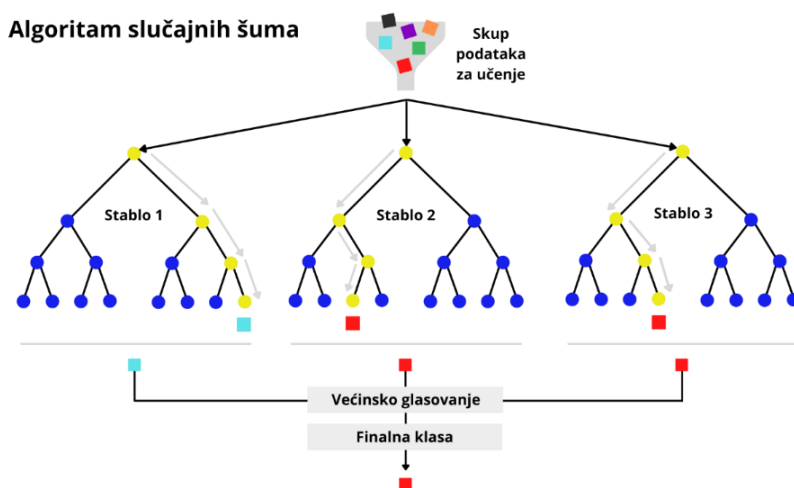


Slika 14. Stabla odluke



### 3.1.2.1.2.3. Algoritam slučajnih šuma

Algoritam slučajnih šuma [Slika 15] je ansambl nekoliko stabala odluke u kojemu svako stablo generira klasifikacijsku odluku koja se izglasava u finalnu klasu većinskim glasanjem.

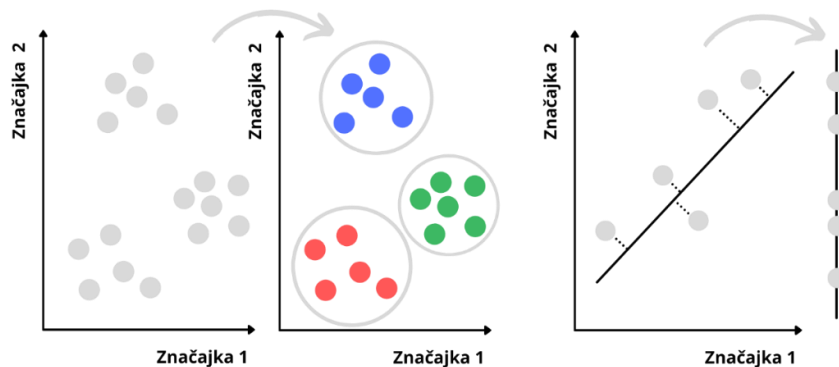


Slika 15. Algoritam slučajnih šuma

### 3.1.2.2. Nenadzirano učenje

Podtipovi nenadziranog učenja su grupiranje (eng. *clustering*) s najpopularnijim algoritmom k-srednjih vrijednosti (eng. *k-means clustering*) i redukcija dimenzionalnosti čiji je podtip analiza glavnih komponenti (eng. *principal component analysis*) [Slika 16], zatim procjena gustoće (eng. *density estimation*) te otkrivanje stršćih vrijednosti (eng. *novelty, outlier, anomaly detection*).

#### Usporedba grupiranja i redukcije dimenzionalnosti



Slika 16. Usporedba grupiranja i redukcije dimenzionalnosti

### 3.1.2.2.1. Grupiranje

#### 3.1.2.2.1.1. Algoritam k-srednjih vrijednosti

Cilj algoritma k-srednjih vrijednosti je podijeliti sve ulazne podatke (opažanja) na k klastera (grupa) u kojima svaki podatak pripada klasteru s najmanjom (euklidskom) udaljenosti od pozicije centroida definirane putem srednjih vrijednosti. Na početku se zadaje broj klastera k. To je hiperparametar modela kojega se po potrebi može mijenjati, a česta metoda pronalaska balansa između premalog i prevelikog broja klasa je crtanje tzv. krivulje lakta, eng. *elbow plot*, koja govori o točki platoa odnosno o trenutku u kojemu povećanjem broja k prestaje značajan rast varijacije (koja znači izbalansiranost klasa u finalnom grupiranju) te se za broj k uzima onaj broj koji odgovara točki platoa. Zatim se nasumično „probere“ onoliki broj podataka koliko u konačnici treba biti klastera te probirani podaci postaju središta inicijalnih klastera (centroidi). Nakon probira se mjeri udaljenost nekog dotad nedodijeljenog podatka u odnosu na inicijalne klastera te se podatak dodijeljuje onom klasteru koji mu je najbliži. Postupak se ponavlja za preostale nedodijeljene podatke. Zatim se računa srednja vrijednost dodijeljenih podataka svakog klastera. Postupak izračuna udaljenosti se opet ponavlja, ali se udaljenost mjeri od podataka do mjesta srednje vrijednosti klastera. Ako finalno grupiranje nije zadovoljavajuće, postupak se ponavlja s drugim izborom inicijalnih centara klastera, računa se srednja vrijednost te se podaci drugačije dodjeljuju u odnosu na novu poziciju srednjih vrijednosti. Greška finalnog grupiranja se procjenjuje varijacijom pri čemu algoritam (možda i neopravdano!) pretpostavlja da bi svi klasteri trebali biti jednake veličine odnosno okupljati jednak broj podataka te lošijim smatra grupiranja koja rezultiraju s klasama koje nisu izbalansirane odnosno koje nemaju međusobno sličan broj podataka.

Određeni algoritmi ne mogu raditi s problemima u kojoj bi ulazni podaci trebali biti dodjeljivani u klase neizbalansirane veličine, u slučajevima rijetkih događaja kada bi npr. 99 ulaznih emailova trebalo biti proglašeno regularnim, a 1 bi trebao biti proglašen neželjenom poštom. Taj se problem naziva neizbalansiranost klasa (eng. *class imbalance*), a pristupi rješavanju uključuju: 1. pažljiv odabir metrike performansa (umjesto točnosti koristiti matricu zabune, specifičnost, osjetljivost ili F1); 2. promjenu algoritma (npr. stabla odluka dobro podnose neizbalansirane klase); 3. umjetno povećati broj manjinskih primjera; 4. umjetno smanjiti broj većinskih primjera; 5. generirati sintetičke podatke [32].

### 3.1.2.2.2. Redukcija dimenzionalnosti

U strojnom učenju, redukcija dimenzionalnosti predstavlja proces redukcije broja značajki koji opisuju određene podatke.

Redukcija se vrši na dva načina: **selekcijom** (u kojemu se zadržavaju samo neke od već postojećih značajki) ili **ekstrakcijom** (u kojemu se kreira reducirani broj novih značajki na temelju postojećih, „starih“ značajki).

Korisna je u slučajevima kada je zahtjevana manja (ili mala) dimenzionalnost podataka, npr. kada se želi vizualizirati način na koji neuronska mreža grupira, recimo, tisuću slika koje su joj dane kao ulazni podaci, pri čemu bi svaku sliku (višedimenzionalni vektor – za sliku u boji veličine 7x7 px radi se o 147-dimenzijskom vektoru) htjelo na grafu prikazati kao točku (dvodimenzionalni vektor).

Osim za vizualizaciju podataka, redukcija dimenzionalnosti se koristi za potrebe efikasnijeg skladištenja podataka i u slučaju potrebe resursno zahtjevnih računalnih operacija.

#### 3.1.2.2.2.1. Analiza glavnih komponenti

U analizi glavnih komponenti (eng. *principal component analysis*, PCA) je ideja izgraditi nove značajke koje su linearne kombinacije starih značajki na način da stare značajke projiciraju na pravac (linearni podprostor), a da pritom zadrže svoje glavne komponente odnosno da ih se aproksimira s minimalnom greškom.

### 3.1.2.3. Polunadzirano učenje

Polje *semi-supervised* učenja je rjeđe u medicinskoj primjeni zbog nedovoljne istraženosti modela stoga pa ga se neće široko objašnjavati osim ukazati na značajan iskorak trenda aktivnog učenja (eng. *active learning*).

Postoji distinkcija između polunadziranog učenja, eng. *semi-supervised learning*, i slabo nadziranog učenja, eng. *weak supervision* [33].

Polunadzirano učenje se trenira na setu podataka u kojemu samo jedan podskup podataka ima oznake temeljne istine.

Slabo nadzirano učenje trenira algoritam na podacima s oznakama temeljne istine, ali pri čemu su te oznake neprecizne odnosno sadrže šum, stoga je slabo nadzirano učenje podskup nadziranog učenja, a ne polunadziranog učenja.

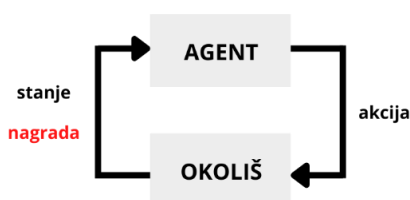
#### 3.1.2.3.1. Aktivno učenje

Korištenjem aktivnog učenja se izbjegava potreba za ručnim označavanjem svih ulaznih primjera jer mreža upozorava čovjeka samo na one primjere koje prepoznaje s vrlo niskom sigurnošću i ti se primjeri nakon ljudske intervencije označavaju s visokom sigurnošću te vraćaju nazad u skup za treniranje. Ovaj se pristup često koristi kod razvoja autonomnih vozila [34] kada su ulazni podaci npr. kadrovi videozapisa tijekom kojih autonomno vozilo po noći prolazi cestom za vrijeme gužve, okružen mnogim pješacima i ostalim vozačima jer tada značajno opada sigurnost klasifikacije objekata, ali to ne znači da je pametno rješenje sve označavati ručno. Dapače, kod autonomnih vozila je to nemoguće zbog velike količine zapisa koje treba anotirati.

#### 3.1.2.4. Pojačano učenje

Pojačano učenje (eng. *reinforcement learning, RL*) [Slika 17] se koristi principom nagrađivanja željenih i kažnjavanja neželjenih ponašanja algoritma. Agent treniran pojačanim učenjem je „svjestan“ svog trenutnog stanja i prilikom treniranja je u neprestanoj interakciji s okolišem. Primjeri RL algoritama su dinamičko programiranje, Monte Carlo metode i heurističke metode.

#### Pojačano učenje



Slika 17. Pojačano učenje

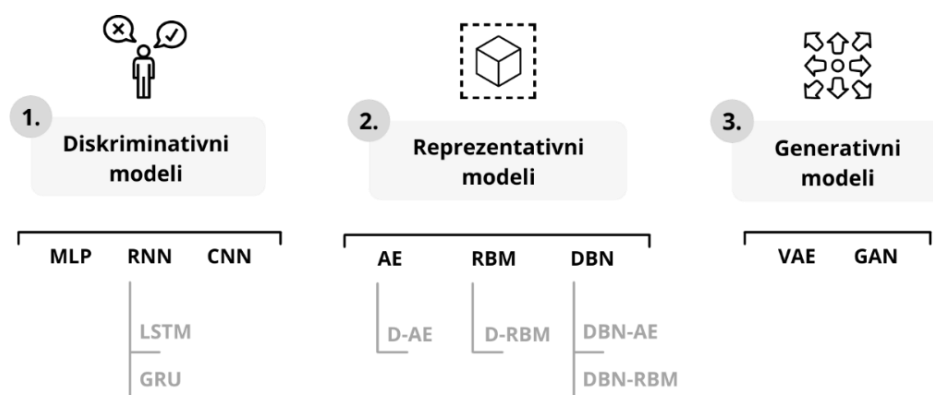
### 3.1.2.5. Duboko učenje

Duboko učenje je podtip strojnog učenja čiji će algoritmi biti razmatrani zasebno u sljedećem poglavlju.

### 3.1.3. Tipovi dubokog učenja

Prema podjeli Zhang et al., modeli dubokog učenja [Slika 18] se dijele na diskriminativne čiji je izlaz klasa (razlikuju među značajkama i vrše klasifikaciju), reprezentativne čiji je izlaz prikaz podataka (vrše ekstrakciju značajki iz podataka) te generativne čiji je izlaz novi uzorak podataka (generiraju nove i rekonstruiraju iz starih podataka).

#### Duboko učenje



Slika 18. Podjela dubokog učenja i najpoznatiji algoritmi, prilagođeno od Zhang et al. [35]

### 3.1.3.1. Diskriminativni modeli

#### 3.1.3.1.1. Konvolucijske neuronske mreže

Kada je riječ o ulaznim podacima koji su **slike**, pa tako i medicinske slike [Tablica 1], koriste se konvolucijske neuronske mreže. Istraživačima u području dubokog učenja bi stoga bilo korisno postaviti pitanje: „Što sve doktori *vide*?“

Pojavom konvolucijskih neuronskih mreža značajno se povećala *prilagodljivost* i *robusnost* sustava računalnog vida (vizijskih sustava) koji su prethodno ovisili o rigidnim *rule-based* pristupima obrade slika te nisu mogli učiti iz sirovih podataka već je svaka primjena zahtjevala prethodnu ekstrakciju značajki odnosno atributa slika (eng. *feature extraction*).



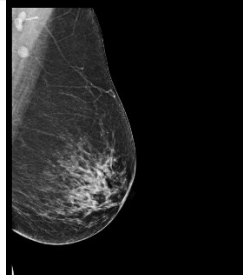

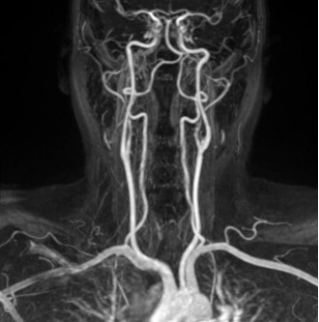
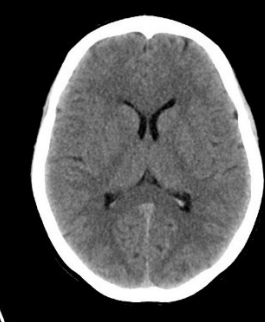


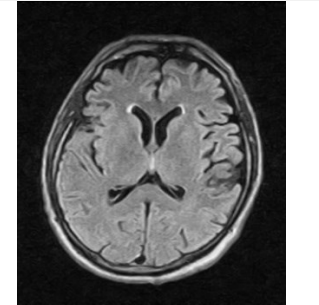
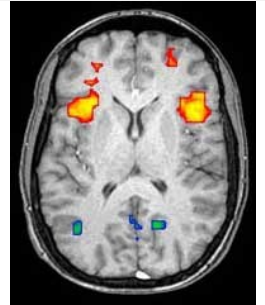

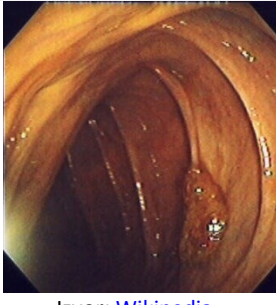


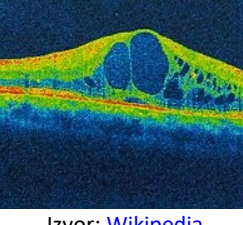
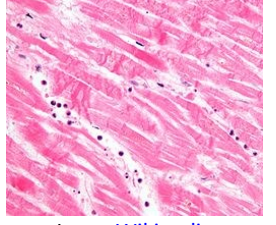
Samo na jednom zavodu jedne bolnice u jednog godini (*Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu* Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu, 2010.) je odrađeno 3600 dijagnostičkih transabdominalnih ultrazvučnih pregleda i intervencija, 3000 gastroskopija i 1500 kolonoskopija s ileoskopijom [36] što ukazuje na **značaj koji bi medicinski slikovni podaci** mogli imati u slučaju da su pohranjivani strukturirano i dugoročno te u anonimiziranom obliku učinjeni dostupnima kvalificiranim istraživačima u svrhu unapređenja dijagnostike.

No navedene brojke također ukazuju i na **(pre)opterećenost liječnika**, ključnu motivaciju u primjeni umjetne inteligencije u medicini.

Tablica 1. Česti tipovi medicinskih slika

N°	Dijagnostička pretraga	Eng. prijevod	Skraćenica	Rezultirajuća slika
1	ultrazvuk, obojeni dopler (ultrazvuk za krvne žile)	ultrasound, color doppler	UZV	sonogram (real-time)
2	konvencionalna (projekcijska) radiografija	conventional (projection) radiography	RTG, X-ray	popularno zvan „rendgen“
3	mamografija	mammography	-	mamogram
4	fluoroskopija (drugi naziv: dijaskopija) – primjena kontrasta (uključujući irigografiju i klasičnu angiografiju)	fluoroscopy (including irigography and classical angiography)	-	„rendgen“ (real-time)
5	rendgenska, CT ili MR angiografija – primjena kontrasta (uključujući koronarografiju)	X-ray, CT or MR angiography (including coronary angiography)	-	angiogram
6	kompjuterizirana tomografija (uključujući i low-dose varijantu)	computed tomography	CT, LDCT	CT
7	pozitronska emisijska tomografija	positron emission tomography	PET	PET
8	kompjuterizirana i pozitronska tomografija	computed and positron tomography	PET/CT	PET/CT
9	magnetska rezonancija	magnetic resonance imaging	MRI	MRI
10	funkcijska magnetska rezonancija	functional magnetic resonance imaging	fMRI	fMRI
11	scintigrafija – primjena radiofarmaka	scintigraphy	-	scintigram
12	kolonoskopija (nekada s ileoskopijom) i gastroskopija (+ endoskopski ultrazvuk, EUS), bronhoskopija (+ endoskopski bronhalni ultrazvuk, EBUS)	colonoscopy (sometimes with ileoscopy) and gastroscopy (+ endoscopic ultrasound, EUS), bronchoscopy (+ endoscopic bronchial ultrasound, EBUS)	-	prirodni video (real-time)
13	dermoskopija	dermoscopy	-	prirodni prikaz
14	fundoskopija	fundoscopy	-	slike fundusa tj. pozadine oka
15	optička koherentna tomografija	optical coherence tomography	OCT	optical coherence tomogram
16	patološka histologija i citologija	pathological histology and cytology	WSI	histopatološke snimke (mikrograf), poseban tip: whole slide imaging (WSI)

Korespondirajući primjeri

<p>1</p> 	<p>2</p> 	<p>3</p> 	<p>4</p> 
<p>Izvor: <a href="#">Mayo Clinic</a></p>	<p>Izvor: <a href="#">Drugs.com</a></p>	<p>Izvor: <a href="#">Radiopaedia</a></p>	<p>Izvor: <a href="#">DiagnosTEX</a></p>
<p>5</p> 	<p>6</p> 	<p>7</p> 	<p>8</p> 
<p>Izvor: <a href="#">Radiopaedia</a></p>	<p>Izvor: <a href="#">Radiopaedia</a></p>	<p>Izvor: <a href="#">Upstate Medical University</a></p>	<p>Izvor: <a href="#">Upstate Medical University</a></p>
<p>9</p> 	<p>10</p> 	<p>11</p> 	<p>12</p> 
<p>Izvor: <a href="#">Wikipedia</a></p>	<p>Izvor: <a href="#">Wikipedia</a></p>	<p>Izvor: <a href="#">Mayo Clinic</a></p>	<p>Izvor: <a href="#">Wikipedia</a></p>
<p>13</p> 	<p>14</p> 	<p>15</p> 	<p>16</p> 
<p>Izvor: <a href="#">DermNetNZ</a></p>	<p>Izvor: <a href="#">Mikael Häggström</a></p>	<p>Izvor: <a href="#">Wikipedia</a></p>	<p>Izvor: <a href="#">Wikipedia</a></p>



U tablici je, s namjerom, naveden prijevod dijagnostičkih pretraga na engleskom jeziku u svrhu poticanja čitatelja na informiranje o najnovijim studijama iz navedenih polja (pretragom: *machine learning / deep learning + in + \_\_\_\_\_*) obzirom da se polje primjene umjetne inteligencije u medicini razvija brzo, a jedini relevantni jezik publikacija je engleski.

Slike samo ilustrativno prikazuju raznolikost medicinskih slika jer gotovo svaki od navedenih modaliteta snimanja ima razne vrste sekvenci ili tehnika obrade slike te 3D verziju (npr. 3D angiograofija, vrlo zanimljiva za avaskularno ciljanje u minimalno invazivnoj kirurgiji) i/ili anotiranu verziju (npr. *color doppler* krvnih žila vrata s različitom bojom segmentiranim venama i arterijama), obje izvedenice bazične radiološke snimke.

Osim medicinskih slika pribavljenih u dijagnostičke svrhe, zanimljiv izvor slikovnih podataka su snimke **čitavih kirurških operacija**, najčešće prikupljane u svrhu edukacije specijalizanata i specijalista. Operacije u pravilu imaju strogo zadan protokol kojega se može opisati u koracima stoga su istraživanja u primjenama neuronskih mreža obuhvatila problem prepoznavanja pojedinih faza operacija, kao studija objavljena 2020. u časopisu Nature na primjeru laparoskopske kolecistektomije [37].

U svrhu optimizacije bolničkih sustava razvijeno je i polje **ambijentalne inteligencije** čiji je pionir istraživačka grupa sa Stanforda na čelu s profesoricom Fei-Fei Li. Ambijentalna inteligencija označuje inteligentno tumačenje signala o ponašanju zdravstvenih djelatnika ili pacijenata unutar fizičkog prostora odnosno ambijenta – bolnica ili prostora svakodnevnog življenja (osobnih rezidencija ili staračkih domova). U navedenom tipu istraživanja se često koriste slike dobivenim dubinskim kamerama (pogodnim s aspekta GDPR-a) [Slika 19] koje analiziraju pridržavanje medicinskih djelatnika traženog protokola (npr. ispravno pranje ruku prije ulaska u operacijsku dvoranu) ili pacijenata (npr. sprječavanje slučajnog ili namjernog odvajanja endotrahealne cijevi od stane pacijenata u jedinicama intenzivne njege). Kao što je navodi naslov članka u stalnoj publikaciji *Technology Quarterly* časopisa *The Economist* iz ožujka 2020., čak se i ljudsko ponašanje u svakodnevnom životu može tumačiti algoritamski [38].



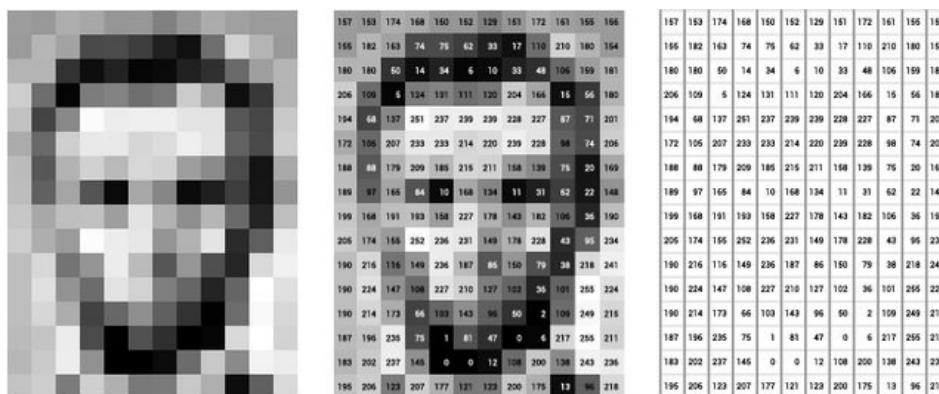
Slika 19. Slika pomoću obične kamere i slika dobivenom dubinskom kamerom; Stanford AI Blog [39]

Korisno je primijetiti da sa stanovišta algoritama strojnog i dubokog učenja postoje razlike u procesiranju **statičkih** (npr. rendgen) i **dinamičkih** slika (npr. snimka kirurške operacije). U prvom slučaju se radi o jednostavnom *image* (slikovnom) tipu podataka za koje se koriste konvolucijske neuronske mreže, a u drugom o *time series* (vremenski niz) tipu podataka u kojemu se svaka slika veže uz određeni vremenski trenutak (veze prethodnih i naknadnih slika se moraju održati kako bi prikaz imao smisla!), za što su najpogodnije rekurzivne neuronske mreže, obrađene dalje u radu.

Slike su računalu *matrice*. Ako je slika crno-bijela, nijansa svakog piksela je prikazana putem 1 bajta kojeg čini 8 bitova. (Time se podrazumijeva da je rezolucija kamere 8-bitna što je najčešći slučaj, no moguće su i 16-bitne, 32-bitne i 64-bitne rezolucije pogodne u slučaju potrebe za post-procesiranjem i *zoomiranjem*, a koje se radi jednostavnosti trenutno ispuštaju iz razmatranja.)

Obzirom da je zapis putem bitova binaran (bit je ili 0 ili 1), svaki piksel može poprimiti jednu od  $2^8=256$  nijansi, koliko ima ukupno jedinstvenih zapisa bajtova. Prva vrijednost nijansi počinje od 0 pa svaki piksel može poprimiti vrijednosti 0-255, pri čemu je 0 crna boja (najmanjeg intenziteta), a 255 bijela boja (najvećeg intenziteta).

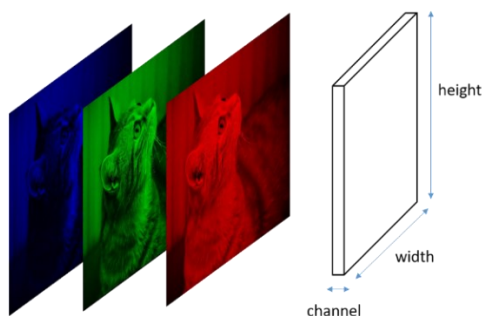
Za sliku iz primjera [Slika 20], dimenzija 12x16 px, matični zapis bi sadržavao 192 elementa numeričkih vrijednosti 0-255.



**Slika 20.** Prikaz svakog piksela slike putem numeričkih vrijednosti 0-255 za sliku dimenzija [širina x visina] = 12x16 px; Open Frameworks [40]

Slike u boji se prikazuju putem tri matrice koje odgovaraju „kanalima“ slike [Slika 21] – nijansama crvene, zelene ili plave boje (RGB spektar) iznosa 0-255. Svaki kanal ima 28=256 nijansi pripadajuće boje, što rezultira s 256x256x256 različitih RGB kombinacija odnosno mogućnošću prikaza više od 16 milijuna boja (ljudsko oko razlikuje 10 milijuna boja) [41].

Ako bi slika iz primjera bila istih dimenzija (12x16 px), ali u boji, njezina bi matrica sadržala 12x16x3 odnosno 576 elementa vrijednosti 0-255.



**Slika 21.** Prikaz 3 kanala i standardnih „kota“ slike; Towards Dana Science [42]

No slike u medicini su značajno kompleksnije i detaljne. Iako radiološke snimke čine većinu dijagnostičkih slika, najviše memorije zauzimaju histopatološke snimke koje se dobivaju proučavanjem uzorka (bolesnog) tkiva pod mikroskopom. Uzorak tkiva se izdvaja kirurškim zahvatom, biopsijom ili autopsijom. Veličina pohranjene slike raste s mikroskopskim povećanjem (u rasponu 20X-100X) i brojem slojeva u histopatološkoj studiji (u rasponu 2-60) [43].

Analiza bioptiranog tkiva standardne veličine uzorka od 20mm x 15mm [44], prikazana u *Whole Slide Imaging* (WSI) formatu može imati dimenzije 80,000 x 60,000 piksela u 24-bitnoj rezoluciji što rezultira datotekom veličine oko 15 GB čiji matrični zapis sadrži 80,000x60,000x3 odnosno 4.8 milijardi brojeva [45] (točni iznosi ovise o proizvođačima uređaja i stupnju kompresije te se pod utjecajem razvoja tehnologije često mijenjaju).

Algoritmi vizijskih sustava rade operacije na matricama stoga je jasno kako bi automatizirana analiza ovakvih formata slika bila gotovo nemoguća bez pojave konvolucijskih neuronskih mreža, ali i pojave velikih baza podataka (npr. ImageNet) te jačanja računalnih resursa koji čine operacije nad takvim matricama izvedivim u razumnom vremenu. Poznat je fenomen faznog pomaka između prvog znanstvenog prijedloga algoritma, prvih dostupnih baza podataka i prvih komercijalnih uspjeha [Slika 22].

Year	Breakthroughs in AI	Datasets (First Available)	Algorithms (First Proposed)
1994	Human-level spontaneous speech recognition	Spoken Wall Street Journal articles and other texts (1991)	Hidden Markov Model (1984)
1997	IBM Deep Blue defeated Garry Kasparov	700,000 Grandmaster chess games, aka "The Extended Book" (1991)	Negascout planning algorithm (1983)
2005	Google's Arabic- and Chinese-to-English translation	1.8 trillion tokens from Google Web and News pages (collected in 2005)	Statistical machine translation algorithm (1988)
2011	IBM Watson became the world Jeopardy! champion	8.6 million documents from Wikipedia, Wiktionary, Wikiquote, and Project Gutenberg (updated in 2010)	Mixture-of-Experts algorithm (1991)
2014	Google's GoogLeNet object classification at near-human performance	ImageNet corpus of 1.5 million labeled images and 1,000 object categories (2010)	Convolution neural network algorithm (1989)
2015	Google's Deepmind achieved human parity in playing 29 Atari games by learning general control from video	Arcade Learning Environment dataset of over 50 Atari games (2013)	Q-learning algorithm (1992)
<b>Average No. of Years to Breakthrough:</b>		<b>3 years</b>	<b>18 years</b>

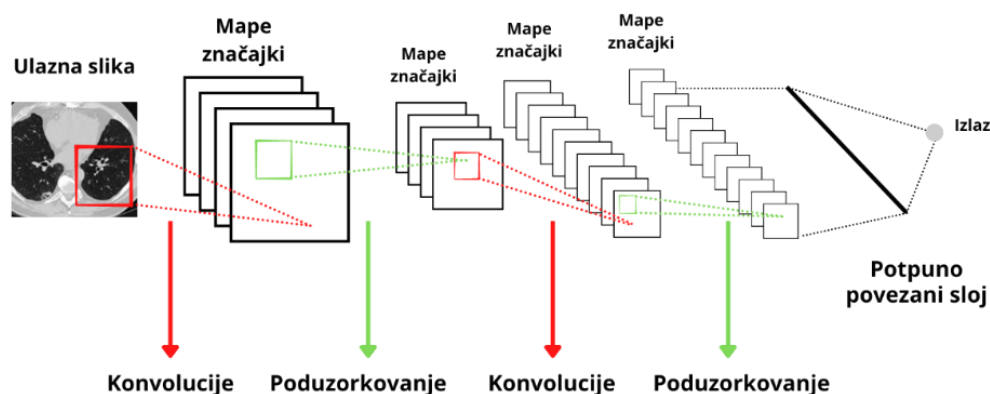
**Slika 22. Prosječno su se veliki pomaci u umjetnoj inteligenciji događali 18 godina nakon prve objave algoritama i samo 3 godine nakon objave masivnih baza podataka na kojima bi se ti algoritmi mogli trenirati; Mike Quindazzi [46]**

Prijašnji pokušaji algoritamske analize slika su uključivali ručno kodirane klasifikatore koji bi vršili detekciju rubova, kuteva i orijentacije slike kao što su Haar i HOG klasifikatori za detekciju lica no ispostavili su se krhkima i preusko specijaliziranima jer su osjetljivi na promjene parametara slike kao što su osvjetljenje, udaljenost od kamere i orijentacija subjekta; primjenjuju jedan „kalup“ za sve moguće slučajeve.

Polje konvolucijskih neuronskih mreža je u modernom smislu **ustanovio** Yann LeCun 1980-ih.

Konvolucijske neuronske mreže [Slika 23] koriste poseban tip linearne operacije, tzv. *konvoluciju* umjesto „običnog“ matričnog množenja u barem jednom od slojeva neuronske mreže, što je na intuitivnoj slično sažimanjem matrica u sve manje i manje dimenzije, uz zadržavanje svih bitnih informacija.

### Konvolucijska neuronska mreža (CNN)



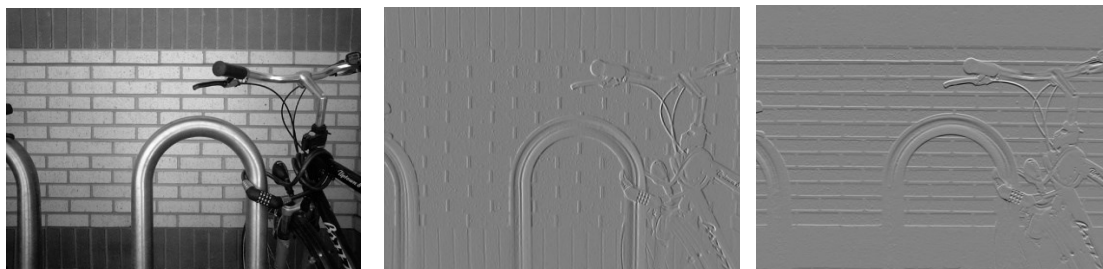
Slika 23. Prikaz tipične CNN arhitekture, prilagođeno od [47]

Ovo sažimanje se postiže „pomicanjem“ tzv. *kernela*, u matematičkom smislu matrice, po ulaznoj slici – s lijeva na desno te od gore prema dolje, u jednom sloju neuronske mreže. Sličan pojam kernelu je filter, no s bitnom razlikom da filter može sadržavati nekoliko kernela, ali se često koriste naizmjenično. Matrica kernela množi matricu s vrijednostima piksela.

Matrici *kernela* je dana „uputa“ o cilju kretanja na način da uspoređuje vizualne uzorke na koje nailazi pomicanjem po slici s vizualnim uzorcima (značajkama!) koje smatra bitnima u detekciji neke bolesti, npr. dijabetičke retinopatije (potencijalnog uzroka sljepoće kod dijabetičara) na slikama fundusa (pozadine oka).

„Uputa“ o cilju kretanja nije izdana od strane čovjeka već algoritam do nje dolazi sam, metodom pogrešaka i pokušaja, te se tijekom procesa treniranja algoritma mijenja odnosno uči. Upravo zbog izostanka čovjekovog uplitanja, dubokim se učenjem eliminira potreba da stručnjak-liječnik ručno upozori algoritam na koje regije slike treba obratiti pozornost.

Matrice filtera su u klasičnim vizijskim sustavima poznate i točno se zna koje numeričke vrijednosti imaju matrice s posebnom namjenom. Npr. ako je cilj naći i naglasiti rubove predmeta na slici, slika (u osnovi matrica) se treba pomnožiti s matricom filtera za detekciju vertikalnih odnosno horizontalnih rubova (tzv. Sobel operatorom odnosno 3x3 matricom određenih vrijednosti) [Slika 24].



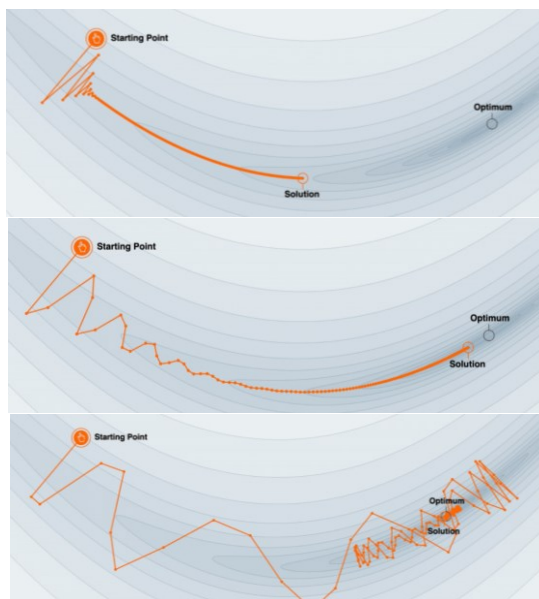
**Slika 24. Početna slika, pomnožena sa Sobelovim operatorom za detekciju vertikalnih i horizontalnih rubova (bijela područja predstavljaju visok iznos gradijenta i najvjerojatnije mjesto ruba predmeta); Wikipedia [48]**

Kod dubokog učenja ne znamo koji se brojevi nalaze u matrici kernela.

Svaki put kada matrica kernela „registrira“ poklapanje vizualnog uzorka slike po kojoj se pomiče i značajki koje (model, ne čovjek) smatra bitnima za detekciju bolesti, poklapanje „zapisuje“ u mapu značajki (eng. *feature map*) koja se nalazi u sljedećem sloju neuronske mreže. Feature map sadrži informaciju o prisutnosti i lokaciji pronađenih značajki.

Mapa značajki se dalje istim postupkom konvolucije, množenja matrice s kernelom, sažima u još manju mapu značajki u sljedećem sloju neuronske mreže i tako dok se ne dođe do potpuno povezanog sloja u kojemu se donosi finalna „odluka“, vjerojatnost da se na slici fundusa nalaze ili ne nalaze obrisi dijabetičke retinopatije.

U početku su zamišljene kao mreže potpuno spojenih slojeva neurona (eng. *fully-connected*) što se ispostavilo suboptimalno, a **recentne arhitekture** CNN mreža uključuju tehnike Adaptive Momentum (AdaM) algoritma optimizacije [Slika 25] i dropout algoritma regularizacije čime je značajno poboljšana predikcijska točnost mreža.



Slika 25. Princip rada koncepta momentuma; ML From Scratch [49]

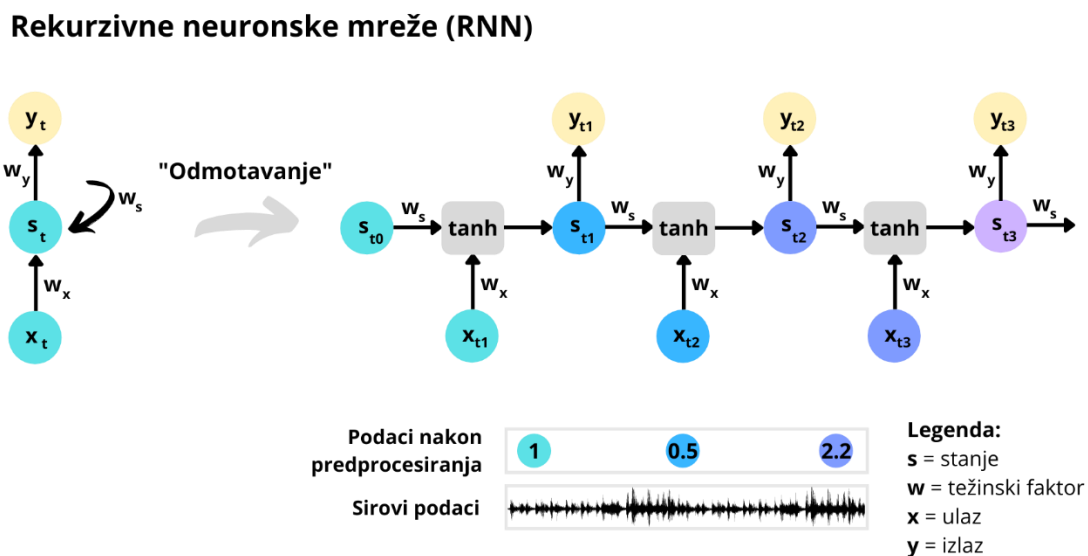
Adaptive Momentum (AdaM) je riješio problem prebačaja preko lokalnog minimuma uvođenjem adaptivne stope učenja (eng. *adaptive learning rate*) zbog koje konvergencija do lokalnog minimuma započinje velikim koracima što ubrzava proces no završava malim, „pažljivim“ koracima, kako bi se izbjegao prebačaj preko lokalnog minimuma. Povećavanjem momentuma se ubrzava kovergenciju optimizacijskog algoritma do lokalnog minimuma u usporedbi s klasičnim *Stochastic Gradient Descent* (SGD) optimizacijskim algoritmom, ali se može dogoditi „prebačaj“ preko lokalnog optimuma što bi opet usporilo konvergenciju.

DeepCAD je izvedenica 3D U-Net arhitekture objavljene 2016. [50], a 3D U-Net je izvedenica U-Net arhitekture koja je 2015. razvijena na Sveučilištu u Freiburgu u Njemačkoj [51] u cilju segmentacije biomedicinskih slika. Sve navedene mreže pripadaju skupini konvolucijskih neuronskih mreža.

CNN je osnovni algoritam segmentacije medicinskih slika, naročito njegov podtip U-Net za segmentaciju 2D odnosno 3D U-Net za segmentaciju volumetrijskih medicinskih slika. 3D U-Net su koristili istraživači iz Pekinga u cilju smanjenja šuma na slikama svjetlosne mikroskopije koji se u neuroznanosti koriste za prikaz aktivnosti neurona, čiji je rad objavljen u kolovozu 2021. u znanstvenom časopisu Nature Methods [52] (pogledati 6. poglavlje).

### 3.1.3.1.2. Rekurzivne neuronske mreže

Osnovna razlika između konvolucijskih i rekurzivnih neuronskih mreža (eng. *recurrent neural network*, *RNN*) [Slika 26] je u njihovoj arhitekturi – CNN koristi unaprijednu propagaciju (eng. *feed-forward*), a RNN koristi rekurzivni (ponavljajući) pristup u kojemu se izlaz dijelova mreže vraća nazad u mrežu kao ulaz, tj. mreža radi u petlji.



Slika 26. Rekurzivne neuronske mreže

Konvolucijske mreže kao ulazne podatke koriste statične slike kojima dodjeljuje klasu, a rekurzivne mreže koriste sekvencionalne podatke odnosno one u kojima svaki „frame“ ovisi o onome koji je došao prije njega i utječe na onoga koji će doći nakon njega – npr. u slučaju analize niza riječi u rečenici ili analize kadrova videa. Za razliku od konvolucijskih mreža koje se primarno koriste u detekciji objekata, klasifikaciji slika i prepoznavanju lica, RNN-ovi se koriste u obradi prirodnog jezika, strojnom prijevodu, analizi sentimenta itd.

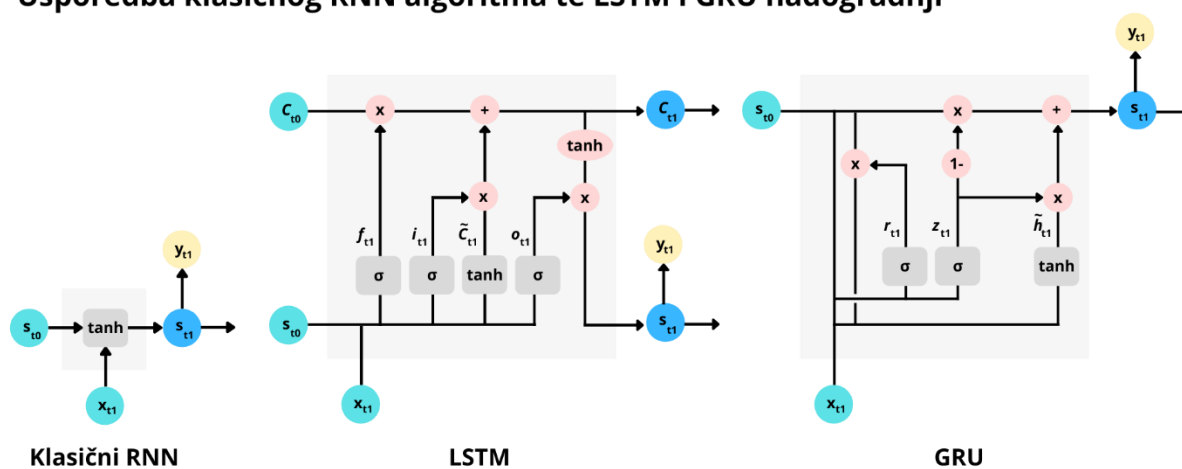
Klasične RNN mreže (kao i druge duboke neuronske mreže) se susreću s problemom nestajućeg gradijenta (eng. *vanishing gradient*) koji u osnovi znači nemogućnost pamćenja dugoročnih (vremenski odmaknutih) relacija među podacima ili, jednostavnije, mreža ima problem s pamćenjem riječi na počecima dugih rečenica. Npr. ako se RNN mreži kao ulaz da rečenica: „Pacijent ne navodi bol iza grudne kosti u miru, naporu ili uzbuđenju“, velike su šanse da će mreža „zapamtiti“ samo zadnji dio rečenice („...u miru, naporu ili uzbuđenju“), a



„zaboraviti“ prvi dio rečenice jer povratnom propagacijom, nazad kroz mrežu, dolazi do problema množenja s malim vrijednostima koje sve većom propagacijom unazad sve više gube na težini, a obzirom da su težinski faktori mjera važnosti pojedinih riječi, mreža efektivno zaboravlja riječi s malim težinama.

Problem nestajućeg gradijenta se pokušalo riješiti nadogradnjama klasične RNN arhitekture i osmišljavanjem tzv. LSTM (eng. long short term memory) i GRU (eng. gated recurrent units) mreža [Slika 27].

### Usporedba klasičnog RNN algoritma te LSTM i GRU nadogradnji

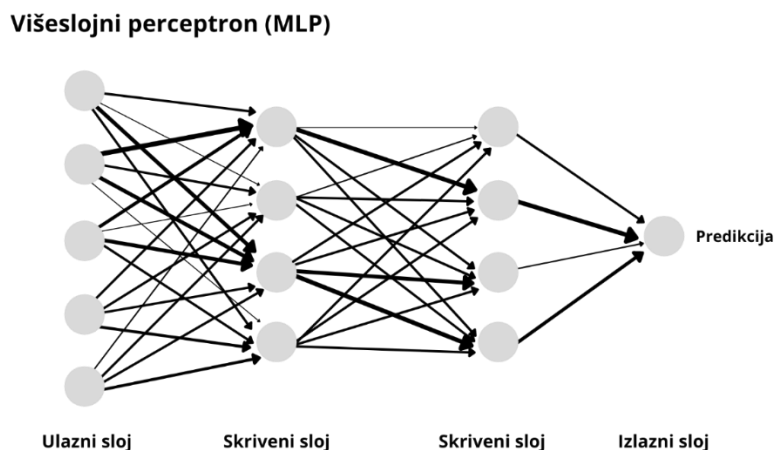


Slika 27. Usporedna klasičnog RNN algoritma te LSTM i GRU nadogradnji; prilagođeno od Aslam et al. [53]

No prvi izbor kod rješavanja problema obrade prirodnog jezika su trenutno transformer mreže (eng. *transformers*), koje ovdje neće biti obrađene no imaju niz prednosti nad RNN modelima kao što je LSTM [54].

### 3.1.3.1.3. Višeslojni perceptron

Višeslojni perceptron (eng. multi-layer perceptron) [Slika 28] je preteča modernih unaprijednih mreža dubokog učenja koje imaju potpuno spojene ulazne i izlazne slojeve te barem jedan skriveni sloj u kojima je aktivacijska funkcija obično sigmoid ili tanh. Koristi se za klasifikacijske i regresijske probleme.



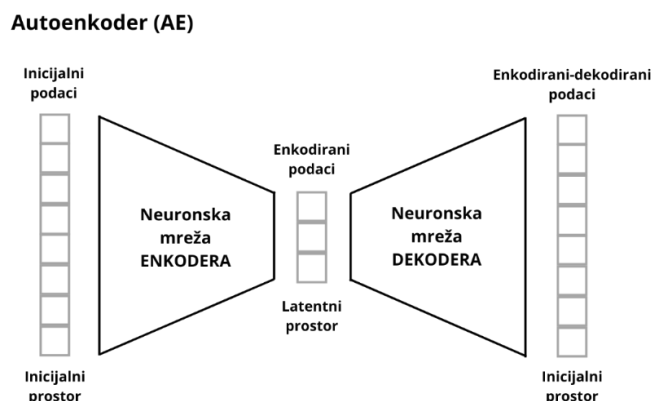
**Slika 28. Višeslojni perceptron**

### 3.1.3.2. Repräsentativni modeli

#### 3.1.3.2.1. Autoenkoder

Glavni strukturni elementi mreže autoenkodera (eng. autoencoder, AE) [Slika 29] su: enkoder, latentni prostor, dekodier u kojima podaci prelaze iz inicijalnog stanja i preko enkodiranog stanja u enkodirano-dekodirano stanje.

Tip kompresije podataka u enkoderu može biti s gubitkom izvornih informacija (eng. *lossy encoding*) ili sa sačuvanjem svih izvornih informacija (eng. *lossless encoding*), pri čemu je češća kompresija s (nepovratnim) gubitkom informacija koje se ne mogu naknadno „vratiti“, tijekom procesa dekodiranja.



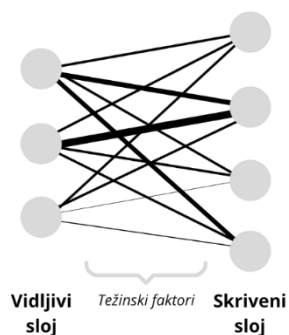
**Slika 29. Autoenkoder**

Obzirom da autoenkoderi u osnovi obavljaju funkciju kompresije podataka (eliminaciju šuma i redundantnosti uz zadržavanje svih bitnih svojstava podataka), korišteni su i u kasnije navedenom radu časopisa *Nature Aging* [55] u kojemu su kompaktno prikazali strukturu mreže citokina, proteina male mase koje izlučuju brojne stanice u organizmu kao odgovor na upalu [56], a u isto vrijeme zadržali sve ključne biološke informacije istih. U radu je korištena izmijenjena inačica AE arhitekture, tzv. vođeni autoenkoder (eng. *guided autoencoder*).

### 3.1.3.2.2. Restriktirani Boltzmannov stroj

Restriktirani Boltzmannov stroj (eng. *restricted Boltzmann machine*, RBM) [Slika 30] je plitka neuronska mreža koristi bipartitnu neusmjerenu strukturu u kojemu nijedan čvor istog sloja nije međusobno povezan. Za razliku od toga, nerestriktirani Boltzmannov stroj ima veze između čvorova u istom sloju.

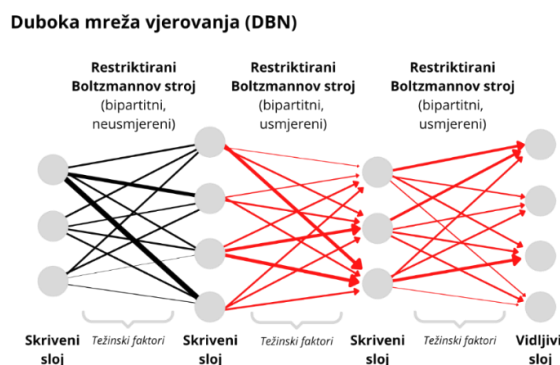
**Restriktirani Boltzmannov stroj (RBM)**  
(bipartitni, neusmjereni)



**Slika 30. Restriktirani Boltzmannov stroj**

### 3.1.3.2.3. Duboka mreža vjerovanja

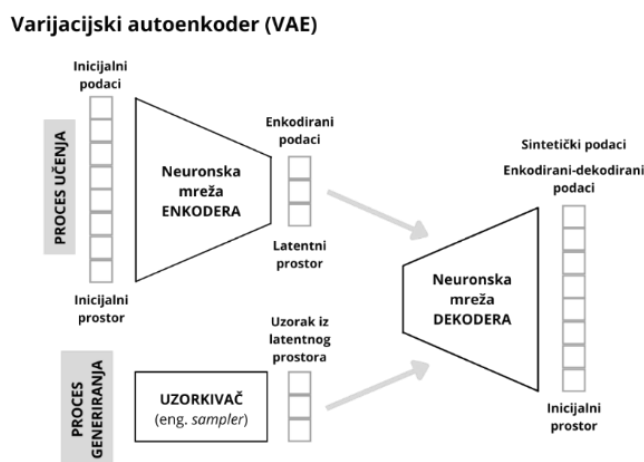
Duboka mreža vjerovanja (eng. *deep belief network, DBN*) [Slika 31] sadrži nekoliko bipartitnih RBM struktura pri čemu je prva neusmjerena, a preostale usmjerene i u kojoj nema poveznica između čvorova u istom sloju.



### 3.1.3.3. Generativni modeli

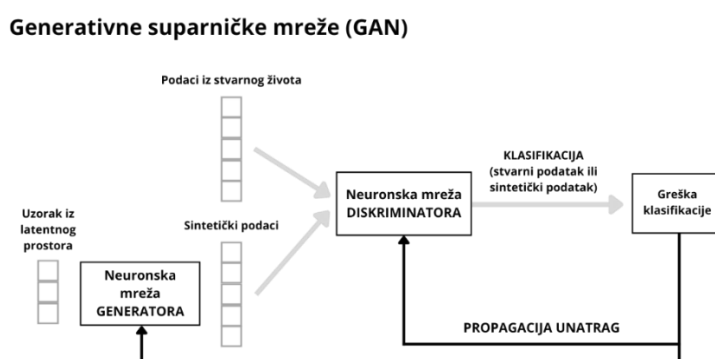
#### 3.1.3.3.1. Varijacijski autoenkoder

Varijacijski enkoder (eng. *variational encoder, VAE*) [Slika 32] sadrži strukture enkodera i dekodera, ali i *samplera* zaduženog za proces generiranja sadržaja pri čemu se nastoji minimizirati greška rekonstrukcije inicijalnih i dekodiranih podataka. Kako bi se izbjegao problem prenaučnosti, tijekom procesa učenja se moraju uvesti metode regularizacije.



### 3.1.3.3.2. Generativne suparničke mreže

Generativne suparničke mreže (eng. *general adversarial network, GAN*) [Slika 33] se koriste za generiranje sintetičkih podataka, što je korisno u uvjetima oskudne dostupnosti medicinskih slika. Na ulazu je uzorak iz latentnog prostora, a glavni dio arhitekture čine dvije mreže: generator i diskriminator, pri čemu generator stvara sintetičke podatke i pokušava „prevariti“ diskriminator mrežu čiji je zadatak razlikovati između podataka iz stvarnog života i sintetičkih podataka. Na taj se način, propagacijom greške klasifikacije unatrag po putu do diskriminatora i do generatora osigurava da oboje iterativno poboljšavaju svoj performans.



Slika 33. Generativne suparničke mreže

## 3.2. Važni koncepti i ključni termini

### 3.2.1. Općeniti

#### 3.2.1.1. Označavanje podataka

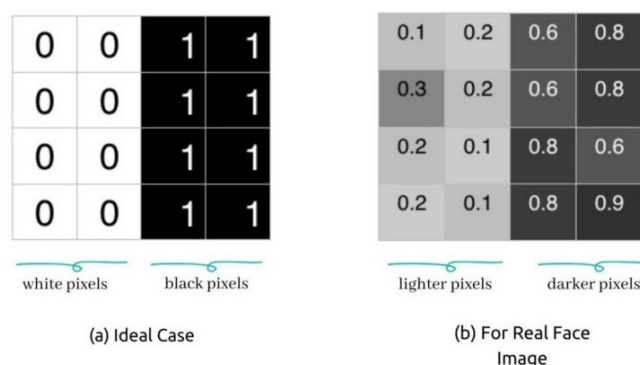
Označavanje podataka je bitan korak u određenju temeljne istine (eng. *ground truth*) koju mreža koristi kao indikator greške koju čini pri klasifikaciji. Česte metode označavanja podataka su pomoću omeđujućih pravokutnika (eng. *bounding box*), linijskih granica, segmentacijskih maski, a dobar su pregled dali Willemink et al. [57].

## 3.2.1.2. Oblikovanje značajki

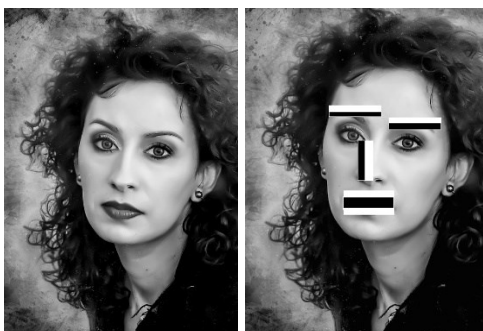
## 3.2.1.2.1. Značajke slika

## 3.2.1.2.1.1. Haar

Haar klasifikator [Slika 35] se trenira na stotinama slika koji sadrže objekt od interesa i stotinama slika koje ne sadrže objekt od interesa. Haar značajke izgledaju kao crno-bijeli blokovi i u detekciji lica nastoje uočiti pozicije karakterističnih regija lica (oči, nos, obrve itd.) te pozicije tamnih i svijetlih regija lica [Slika 34]. Nakon faze treniranja, model iz slika ekstrahira Haar značajke i pohranjuje ih u datoteku u obliku matrica čije numeričke vrijednosti ukazuju na pozicije naučenih regija lica. Kada se algoritmu kao ulazni podatak daje nova, dosad neviđena, slika, nastojat će ju ispravno klasificirati kao sliku koja sadrži ili ne sadrži ljudsko lice usporedbom numeričkih vrijednosti u matričnom zapisu fotografije i matričnom zapisu prethodno naučenih Haar značajki. Ako su vrijednosti slične, algoritam zaključuje da je na slici ljudsko lice.



**Slika 34. Ilustracija klasifikacije lica usporedbom matričnih vrijednosti modela i slike iz stvarnog svijeta; AI in Plain English [58]**



**Slika 35. Haar značajke; Pixabay / Analytics Vidhya [59]**

### 3.2.1.2.1.2.HOG

Na sličan način funkcioniraju i Histogram of Oriented Gradients (HOG) klasifikatori [Slika 36] koji vizualne uzorke prikazuju gradijentima te treniranjem nad stotinama fotografija ekstrahira HOG značajke koje opisuju neko opće ljudsko lice i s kojima se uspoređuju novi ulazni podaci i zatim klasificiraju.



Slika 36. HOG značajke; HackEvolve [60]

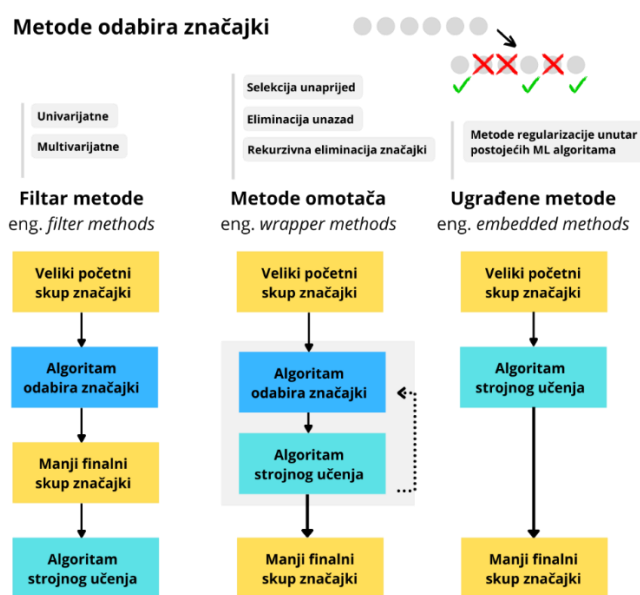
U usporedbi s HOG značajkama, Haar značajke su nepovoljnije jer generiraju više lažnih pozitivnih rezultata.

Ostale značajke slika su intenzitet, histogram, Gaussovi filteri, Gabor filter banka, značajke oblika itd.

### 3.2.1.3. Odabir značajki

Skupovi podataka mogu imati puno atributa (značajki) i potrebno je odabrati one značajke koje najviše utječu na predikciju algoritma, npr. kod dijagnoze dijabetičke retinopatije su bitne značajke dob, trajanje dijabetesa, glikirani hemoglobin i tlak, a ne toliko okupacija pacijenta, spol, količina vježbanja itd.

Metode odabira značajki za treniranje algoritma (eng. *feature selection*) se dijele u tri skupine: filter metode, metode omotača i ugrađene metode (eng. *embedded*) [61] [Slika 37].



Slika 37. Metode odabira značajki

Filter metode mjere važnost značajke statističkim metodama, metode omotača procjenjuju važnost značajke tako da na njoj treniraju algoritam koji informira sljedeću iteraciju odabira značajki, a ugrađene metode selekciju vrše unutar same arhitekture mreže (npr. pri primjeni metoda regularizacije).

Odabir značajki utječe na vrijeme izvršenja algoritma i njegov performans, a u slučaju treniranja algoritma na previše značajki se javlja problem tzv. prokletstvo dimenzionalnosti (eng. *the curse of dimensionality*) zbog kojih može doći do velikih grešaka u modelu.

#### 3.2.1.4. Posebni tipovi učenja

##### 3.2.1.4.1. Neuronske mreže temeljene na grafovima

Ovdje izdvojene jer nije uvrštena u klasifikaciju po Zhang et al., neuronske mreže temeljene na grafovima su izvrsne za modeliranje problema prirodnih struktura, u kojima svaka značajka ima mnogo interakcija s drugim značajkama.



#### 3.2.1.4.2. Kontinuirano učenje

Kontinuirano učenje (eng. *continuous learning*, *CL*) predstavlja tip učenja namijenjen dugoročnoj primjeni u kliničkim okruženjima u kojima tijekom životnog ciklusa AI modela dolazi do puno promjena u načinu akvizicije podataka što su u srpnju 2021. obradili Kiyasseh et al. [62].

#### 3.2.1.4.3. Transferirano učenje

Pojam transferiranog učenja (eng. *transfer learning*) veže se uz činjenicu da neuronske mreže uče hijerarhijski. Početni slojevi bilo koje neuronske mreže, neovisno o tome što pokušava predvidjeti, „pamti“ vrlo općenita svojstva ulaznih podataka. To znači da mreža prilikom učenja na skupu npr. slika psi i mačaka u svojim početnim slojevima ne bi „zapamtila“ oblik životinja na tim slikama nego vrlo apstraktne vizualne obrasce koji bi, promatrani izvana, izgledali kao šum. Čovjek je inherentno odvojen od *low-level* mehanizama vlastite vizualne percepcije te stoga nesvjestan da prilikom učenja prepoznavanja slika „iz nule“ algoritam mora proći ovu fazu. Navedeno svojstvo je korisno kada se želi „prekinuti“ učenje mreže na početnim slojevima i transferirati dotad naučeno na drugu mrežu. Klasični primjeri transferiranja (dijela) jedne mreže u drugu su korištenje modela treniranih na ogromnim bazama podataka: ConvNet (na bazi ImageNet koja sadrži 14 milijuna slika) za rad s konvolucijskim neuronskim mrežama (CNN) i modela BERT (treniranog na više od 10,000 knjiga) ili GPT (treća verzija je trenirana na 570 gigabajta teksta i ima 175 milijardi parametara) za rad s algoritmima obrade prirodnog jezika (NLP).

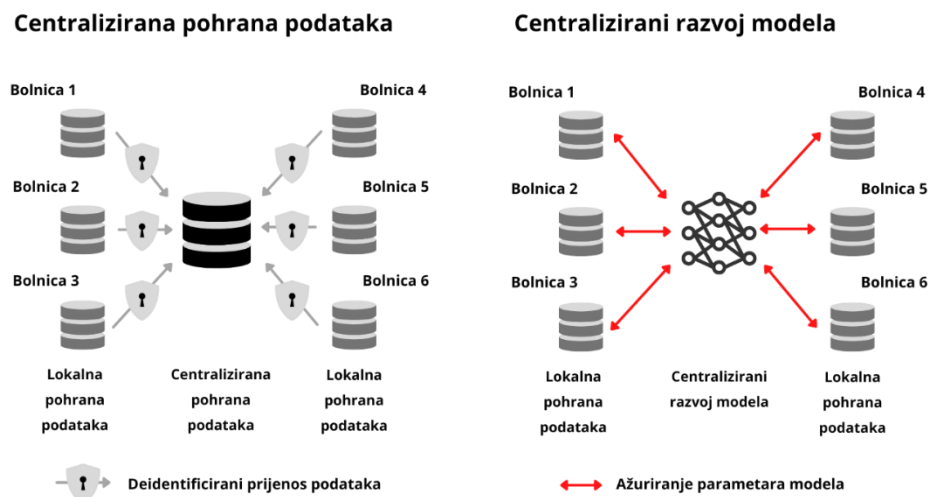
Algoritmi dubokog učenja zahtijevaju veliku količinu podataka, a u medicini su oni često nedostupni. Korištenjem parametara prethodno treniranih mreža se poboljšava točnost učenja i omogućava jednako relevantan rad s malim bazama podataka.

Princip transferiranog učenja je nedavno primjenjivan za sekvencioniranje RNA na staničnoj razini (eng. RNA-Seq) [63] o čemu u kolovozu 2021. izvještavaju Lotfollahi et al. u časopisu Nature Biotechnology. Cilj metode RNA-Seq je dati uvid u transkriptom stanice koji sadrži **transkripte** – upute koje RNA crpi iz DNA i prosljeđuje dalje u cilju izgradnje novih i održavanja postojećih stanica u tijelu [64].

#### 3.2.1.4.4. Distribuirano učenje

Zbog povećanih bojazni oko privatnosti medicinskih podataka i njihovog dijeljenja, pa čak i u deidentificiranom obliku, razvio se pojam distribuiranog učenja, eng. *federated learning*, [Slika 38] u kojemu umjesto dijeljenja deidentificiranih podataka pacijenata, bolnice dijele ažurirane parametre (težine) modela. Pandemija bolesti COVID-19 predstavljala je najveći izazov distribuiranog učenja u povijesti, postavljajući imperativnom potrebu međunarodne suradnje liječnika i istraživača te sinergije svih dostupnih resursa u cilju smanjenja smrtnosti i što manjeg opterećenja kritično prekapacitiranih zdravstvenih djelatnika i opreme (ventilatora, respiratora).

Rezultati prvog velikog eksperimenta ovakve tehnologije su opisani u članku *Federated learning for predicting clinical outcomes in patients with COVID-19* autora Dayan et al. [65] koji je prije nekoliko dana, 15.9.2021., izašao u časopisu *Nature Medicine*. Korišteni su podaci s čak 20 instituta s nekoliko kontinenata u svrhu efikasnije trijaže COVID-19 pacijenata i treniranja modela EXAM – electronic medical record (EMR) chest X-ray AI model. Model predviđa količinu kisika potrebnog za pacijente sa simptomima bolesti COVID-19. Partnerstvo su vodile bolnica Mass General Brigham iz Bostona koja zapošljava više od 75,000 djelatnika i NVIDIA. Postignuto je 16 %-tno povećanje prosječnog performansa modela za sve sudjelujuće institucije i prosječni porast od 38 % u sposobnosti generalizacije modela na neviđenim podacima, u usporedbi s modelom do kojega bi, bez distribuiranog učenja, bolnice došle same. Učinak algoritma je dodatno validiran na 3 bolnice koje nisu bile u skupu početnih 20 na čijim serverima su se razvijali modeli. Model je u konačnici predviđao potrebu pacijenata za ventilatorom unutar 24 sata od prijema u hitnu službu sa osjetljivošću od 95 i specifičnošću od 88. Ova je studija dokaz sposobnosti zajedničkog djelovanja bolnica diljem svijeta u izgradnji robusnih AI modela na globalnoj razini, bez potrebe dijeljenja osjetljivih medicinskih podataka.



Slika 38. Standardni pristup i distribuirano učenje; prilagođeno od Martin Willemink [66]

### 3.2.1.5. Interpretabilnost

U zadnjih je nekoliko godina zabilježen značajan broj članaka na temu interpretabilnosti [Slika 39] koja je postala problem pojavom dubokog učenja čiji skriveni slojevi onemogućuju transparentan uvid u mehanizam rada algoritma.

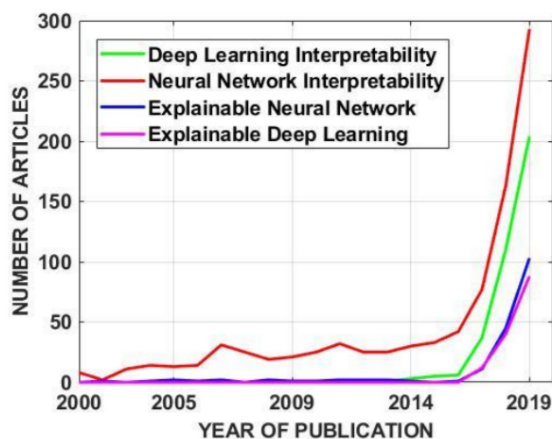
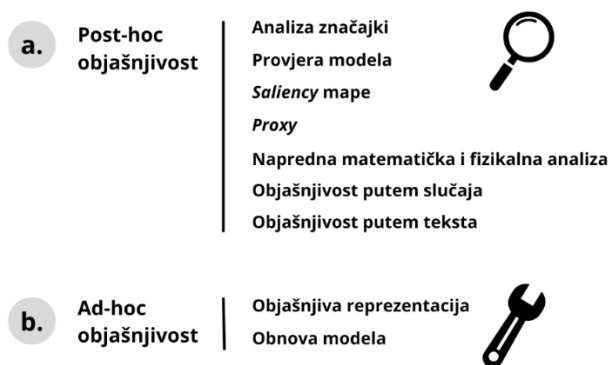


Figure 1. Exponential growth of the number of articles on interpretability.

Slika 39. Eksponencijalni rast broja znanstvenih članaka na temu interpretabilnosti; Fan et al. [67]

Također su razvijene brojne metode koje to adresiraju i čine modele objašnjivima [Slika 40].

### Metode objašnjivosti

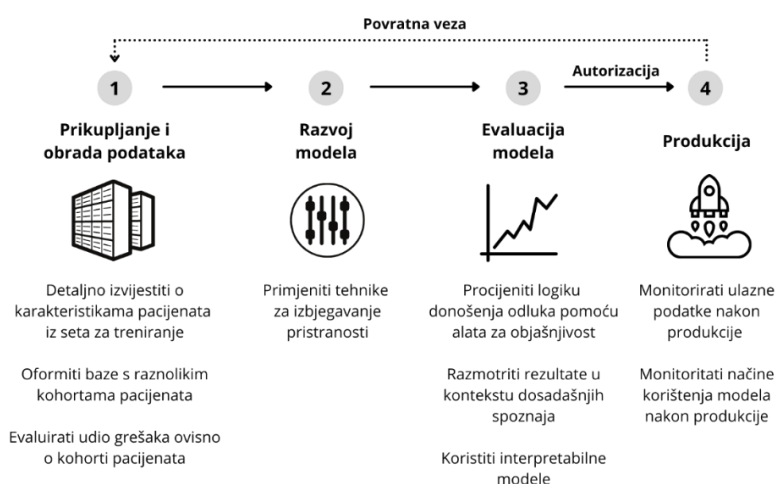


Slika 40. Podjela metoda interpretacije modela strojnog učenja obzirom na „vrijeme intervencije“ u model; prilagođeno od Fan et al. [67]

#### 3.2.1.6. Pristranost

Treniranje algoritama na nereprezentativnim podacima uzrokuje nepravedno donošenje odluka o zdravstvenoj skrbi, pri čemu se nekim članovima društva može sustavno uskraćivati mogućnost točne AI-potpomognutom dijagnozom iz jednostavnog razloga što njihov fenotip nije bio uključen u „bazen podataka“ iz kojega se mreža dubokog učenja trenirala [Slika 41].

### Smjernice za izbjegavanje pristranosti AI modela



Slika 41. Životni ciklus AI projekta kao temelj analize pristranosti u svakoj pojedinoj fazi; prilagođeno od Vokinger et al. [68]

### 3.2.2. *Specifični za duboko učenje*

#### 3.2.2.1. *Slojevi*

Tipovi slojeva mreža dubokog učenja su: ulazni, skriveni, izlazni; potpuno (gusto) povezani, konvolucijski, *pooling*, rekurzivni, ugrađeni (eng. *embedded*), normalizacijski, šum (eng. *noise*), *dropout* itd.

Gusto povezani sloj vrši operacije nad prethodnim slojem, a previše uzastopnih gustih slojeva može rezultirati prenaučenošću modela (eng. *overfitting*) što se može spriječiti postavljanjem podskupa ulaza na nulu – tzv. *dropout* metodom.

Konvolucijski sloj vrši konvoluciju, matematičku operaciju nad matricama. Pooling sloj se koristi za smanjenje broja parametara mreže (velik broj parametara vodi do prenaučivosti).

Rekurzivni slojevi omogućavaju obradu ulaznih informacija u petlji tj. s povratnom informacijom, npr. kod obrade prirodnog jezika ili snimke zvuka kada model konstantno (rekurzivno) mora obrađivati snimku kadar po kadar (eng. *frame by frame*) i pamtili iznose svih prethodnih kadrova kako bi ih mogao na kraju protumačiti u cjelini.

Ugrađeni sloj omogućuje prikaz informacija u komprimiranom obliku, zadržavajući pritom sve bitne informacije.

Normalizacijski sloj vrši normalizaciju podataka na svom ulazu.

Sloj šuma unosi nasumične smetnje u ulaz što može smanjiti prenaučivost.

#### 3.2.2.2. *Inicijacijske funkcije*

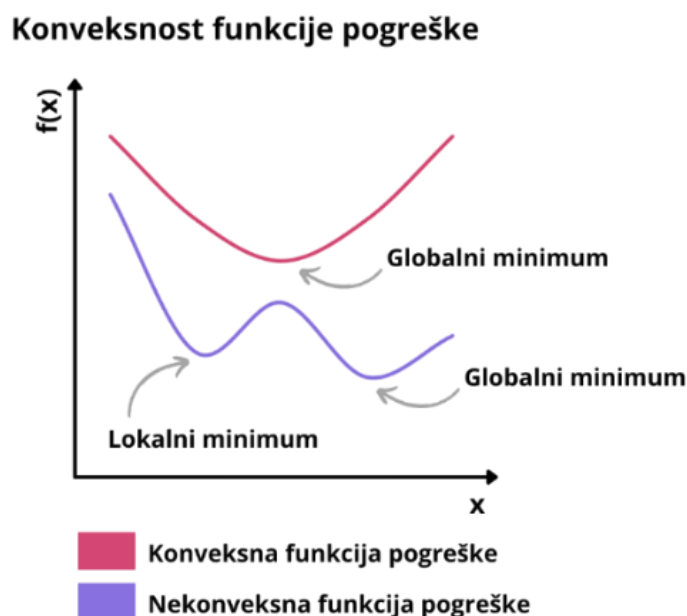
Inicijacijske funkcije mogu biti determinističke ili nasumične te iniciraju „težine“ neurona na neke početne numeričke vrijednosti.

### 3.2.2.3. Aktivacijske funkcije

Najčešće aktivacijske funkcije su sigmoid, tanh, softmax, SELU i ReLU, a poboljšavaju rad neuronske mreže uvođenjem nelinearnih faktora uz neurone. Neuronske mreže bez aktivacijske funkcije bi bile jednostavni regresijski modeli, nesposobni učiti kompleksnije uzorke u podacima. Aktivacijskom funkcijom se određuje hoće li se neuron aktivirati

### 3.2.2.4. Funkcije gubitka

Najčešće funkcije gubitka su srednja kvadratna pogreška i unakrsna entropija. Funkcije kojima je lako pronaći globalni minimum se zovu konveksnima [Slika 42] (pri optimizaciji se minimizira funkcija greške, koja pak kao člana sadrži funkciju gubitka). Koriste se za provjeru performansa AI modela jer je funkcija gubitka sastavni član definicijskog izraza za empirijsku pogrešku modela.



Slika 42. Konveksnost funkcije pogreške

### 3.2.2.5. Optimizacijski algoritmi

Optimizacija se odnosi na funkciju gubitka i to na njenu minimizaciju. Tipovi optimizacijskih algoritama su: stohastički gradijentni spust i RMSprop (eng. *root-mean-square propagation*), AdaGrad i Adam. Koristi se za podešavanje težina neuronske mreže.

### 3.2.2.6. Regularizacijske metode

Regularizacija je način sprječavanja prenaučivosti. Modeli dubokog učenja uvijek teže prenaučivosti jer nastoje interpolirati cijeli trening set obzirom da im je zadan cilj minimizacije pogreške predikcije, a to najbrže postižu ako ne rade nikakve greške predikcije prilikom učenja. Što je model složeniji tj. ima više parametara lakše ga je prenaučiti

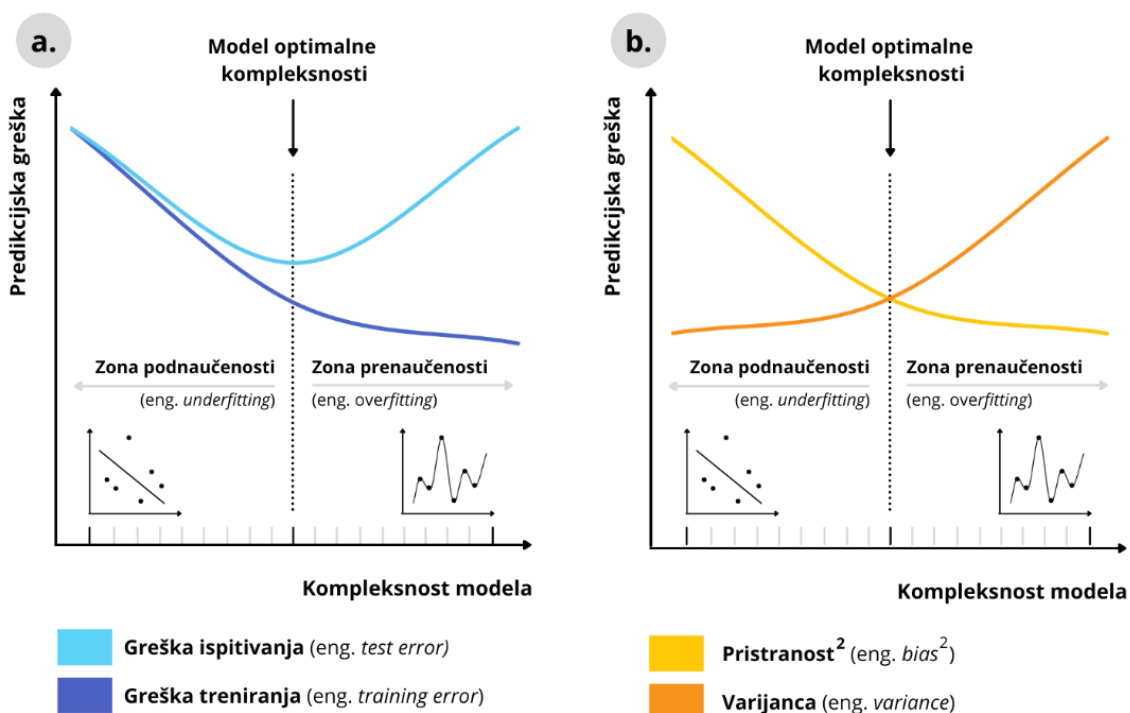
Ideja regularizacije je kažnjavanje algoritma u slučajevima kada se počne previše prilagođavati trening setu (čime bi, dugoročno gledano, imao malu točnost predikcije na novim, neviđenim podacima) što se intuitivno može predočiti kao kažnjavanje odabira polinoma višeg stupnja tj. kažnjavanje odabira težina koje čine da se taj polinom ponaša nepredvidivo na neviđenim podacima.

Regularizacijske metode su L1 (eng. *lasso*) i L2 (eng. *ridge*) – poznata i kao hrbatna regularizacija, L1+L2 te *weight decay*.

### 3.3. Životni ciklus AI projekta

Najvažniji postupak pri odabiru AI modela je unakrsna validacija [Slika 43] prilikom koje se nastoji odabrati model optimalne kompleksnosti kojime će se izbjeći prenaučenosť modela (eng. *overfitting*).

#### Unakrsna validacija za odabir modela optimalne kompleksnosti

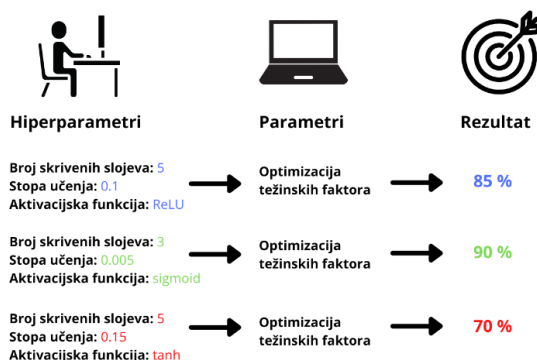


Slika 43. Unakrsna validacija za odabir modela optimalne kompleksnosti

Kod treniranja AI algoritama se razlikuju pojmovi parametara i hiperparametara [Slika 44]. Parametri su numeričke vrijednosti koje model pohranjuje interno i nad čijim iznosima čovjek nema kontrolu. Hiperparametri su izbori kojima inženjeri utječu na arhitekturu modela – oni se zadaju izvana, kao početne postavke, i ostaju nepromijenjeni za cijelo vrijeme treniranja mreže.



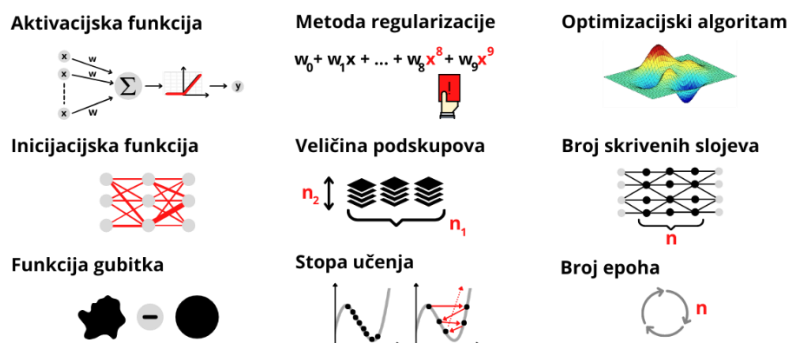
### Odnos hiperparametara i parametara modela



Slika 44. Odnos hiperparametara i parametara modela; prilagođeno od KDnuggets [69]

Najčešći tipovi hiperparametara [Slika 45] su: aktivacijska, inicijacijska i funkcija gubitka; metoda regularizacije, veličina podskupova podataka, stopa učenja, optimizacijski algoritam, broj skrivenih slojeva i broj epoha.

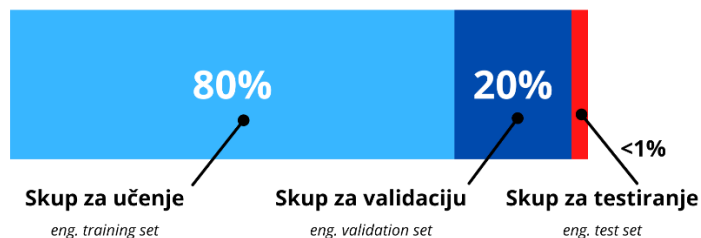
### Hiperparametri modela



Slika 45. Hiperparametri modela

Prilikom treniranja algoritma je bitno paziti na omjere seta podataka za učenje (eng. *training set*), za validaciju modela (eng. *validation set*) – npr. unakrsnom validacijom (eng. *cross validation*), i za testiranje ultimativnog performansa modela (eng. *test set*). Setovi za učenje i validaciju moraju biti strogo odvojeni i približno u omjeru 80:20 [Slika 46], a test set je naspram seta za učenje i validaciju vrlo mali jer je dovoljno i nekoliko primjera da se na njima testira performans modela. Iznimke od malih test setova se pojavljuju u slučaju dodatne validacije modela npr. tijekom kliničkih studija.

## Omjer podataka u skupovima za učenje, validaciju i testiranje

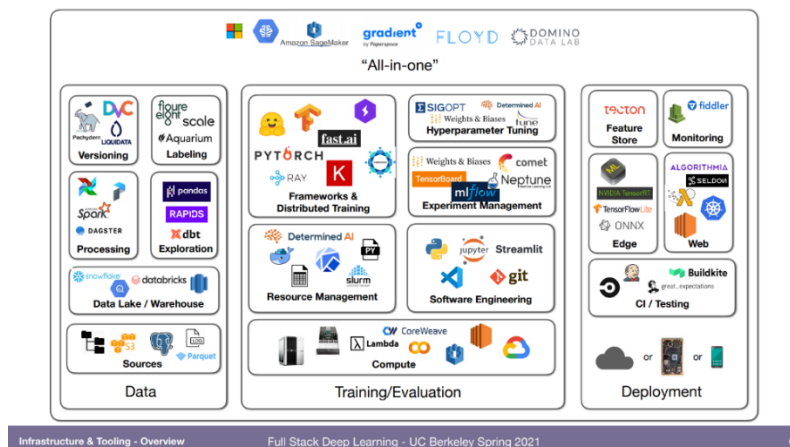


Slika 46. Omjer podataka u skupovima za učenje, validaciju i testiranje

Tijekom implementacije AI projekata u stvarne kliničke sustave je bitno brinuti o vodećim standardima razmjene podataka:

- HL7 ([www.hl7.org](http://www.hl7.org)),
- DICOM ([www.dicomstandard.org](http://www.dicomstandard.org)),
- FHIR ([www.hl7.org/fhir/overview.html](http://www.hl7.org/fhir/overview.html)).

Neki od kompleta za razvoj AI softvera su opisani u prezentaciji Sergeya Karayeva na popularnoj konferenciji Full Stack Deep Learning [70] [Slika 47].



Slika 47. Komplet za razvoj DL softvera u ožujku 2021; Sergey Karayev na konferenciji Full Stack Deep Learning [70]

## 4. Kako “skenirati” znanstvenu literaturu u cilju pronalaska relevantnih informacija

### 4.1. Krajoblik znanstvene literature

Izvršnu općenitu klasifikacija tipova znanstvenih i drugih radova te njihove komparativne relevantnosti je J. Brian Byrd, kardiolog Sveučilišta Michigan [71].

U nastavku je dan neiscrpan popis znanstvenih publikacija i repozitorija pretraživanja.

#### Znanstvene publikacije (neiscrpan popis):

1. Rana diseminacija preprinta
  - a. arXiv - <https://arxiv.org/>
  - b. medRxiv - <https://www.medrxiv.org/>
  - c. bioRxiv - <https://www.biorxiv.org/>
2. Članci s konferencija (prema Alom et al. [72])
  - a. Neural Information Processing System (NIPS) - <https://nips.cc/>
  - b. International Conference on Learning Representation (ICLR) - <https://iclr.cc/>
  - c. International Conference on Machine Learning (ICML) - <https://icml.cc/>
  - d. Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR) - <https://cvpr2022.thecvf.com/>
  - e. International Conference on Computer Vision (ICCV) - <https://iccv2021.thecvf.com/>
  - f. European Conference on Computer Vision (ECCV) - <https://eccv2020.eu/>
  - g. British Machine Vision Conference (BMVC) - <https://www.bmvc2021.com/>

### 3. Znanstveni časopisi

#### a. Međunarodni

- i. Nature - <https://www.nature.com/>
  1. Nature Machine Intelligence - <https://www.nature.com/natmachintell/>
  2. Nature Medicine - <https://www.nature.com/nm/>
  3. Nature Cancer - <https://www.nature.com/natcancer/>
  4. Nature Collections - <https://www.nature.com/nature/collections>
    - a. AI in Digital Health - <https://www.nature.com/collections/gdeaidfdag>
- ii. Cell - <https://www.cell.com/>
- iii. Science - <https://science.sciencemag.org/>
- iv. Lancet - <https://www.thelancet.com/>
  1. Lancet Digital Health - <https://www.thelancet.com/journals/landig/home>
- v. Journal of the American Medical Association (JAMA) - <https://jamanetwork.com/>
  1. Machine Learning - <https://sites.jamanetwork.com/machine-learning/>
- vi. British Medical Journal (BMJ) - <https://www.bmj.com/>
- vii. New England Journal of Medicine (NEJM) - <https://www.nejm.org/>
- viii. Journal of Medical Artificial Intelligence (JMAI) - open access - <http://jmai.amegroups.com/>
- ix. Elsevier journals
  1. Artificial Intelligence in Medicine - <https://www.journals.elsevier.com/artificial-intelligence-in-medicine>

2. Journal of Biomedical Informatics -  
<https://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-biomedical-informatics>
3. Intelligence-Based Medicine -  
<https://www.sciencedirect.com/journal/intelligence-based-medicine>
4. Informatics in Medicine Unlocked -  
<https://www.sciencedirect.com/journal/informatics-in-medicine-unlocked>
5. Computers in Biology and Medicine -  
<https://www.sciencedirect.com/journal/computers-in-biology-and-medicine>
6. Computer Methods and Programs in Biomedicine -  
<https://www.sciencedirect.com/journal/computer-methods-and-programs-in-biomedicine>
7. International Journal of Medical Informatics -  
<https://www.sciencedirect.com/journal/international-journal-of-medical-informatics>

b. Hrvatski

- i. Croatian Medical Journal - <http://www.cmj.hr>
- ii. Hrvatska liječnička komora - <https://www.hlk.hr/>
- iii. Hrvatsko društvo za medicinsku informatiku (bilten) -  
<https://www.hdmi.hr/index.php/dokumenti>
- iv. List Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu -  
<https://mef.unizg.hr/o-nama/mef-hr>

Repozitoriji za pretragu radova s DOI brojem i drugih studija (neiscrpan popis):

1. PubMed - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
2. Connected Papers - <https://www.connectedpapers.com/>
3. Semantic Scholar - <https://www.semanticscholar.org/>
4. Papers With Code - <https://paperswithcode.com/>
5. HRČAK - <https://hrcak.srce.hr/>
6. Dabar - <https://dabar.srce.hr/>

FDA odobrenja AI-potpomognutih medicinskih uređaja:

- AI/ML Enabled Medical Devices – <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-aiml-enabled-medical-devices>

Kliničke studije:

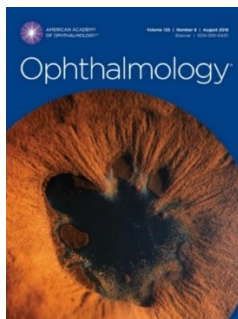
- ClinicalTrials.gov – <https://clinicaltrials.gov/>

#### **4.2. Preprinti vs. recenzirani radovi**

Recenzirani radovi su relevantniji od preprinata, no nekada su i preprinti dobrodošli u informiranju o najnovijim modelima i dostignućima umjetne inteligencije u medicini. arXiv je postao glavno mjesto diseminacije AI preprinata i novih arhitektura modela, a njihov broj u području umjetne inteligencije je rastao 37.4 % godišnje proteklih 5 godina [4].

Neka se za primjer analize dostupnih informacija o publikaciji uzme članak “Grader variability and the importance of reference standards for evaluating machine learning models for diabetic retinopathy” (Krause et al.) [Slika 48] – u kojemu je dokazano da se finalna točnost ML modela, do koje se dolazi usporedbom predikcija modela s predikcijama ljudskih stručnjaka, može razlikovati ovisno o kvaliteti referentnog standarda (eng. *reference standard*)

“protiv” kojega se ML model natječe (često se radi o panelu liječnika specijalista koji svojim glasovima odlučuju o dijagnozi na temelju medicinskog nalaza, npr. o dijagnozi dijabetičke retinopatije na temelju snimki fundusa).



**Slika 48. Naslovnica broja znanstvenog časopisa *Ophthalmology* kojega izdaje American Academy of Ophthalmology objavljenoga u kolovozu 2018. u kojemu se nalazi članak autora Krause et al.; American Academy of Ophthalmology [73]**

Prvu verziju članka je autor kao pre-print na platformi arXiv *uploadao* 4.10.2017. Članak je naposljetku 12.3.2018. objavljen u online verziji znanstvenog časopisa *Ophthalmology* kojega izdaje American Academy of Ophthalmology nakon čega je dobio svoj jedinstven DOI broj (DOI broj je na arXiv dodan naknadno, nakon objave u znanstvenom časopisu) [Slika 49]. Dakle, između finalizacije članka i objave u znanstvenom časopisu može proći i nekoliko mjeseci, radi sporosti peer-review procesa, zbog čega se za premošćivanje tog perioda često pribjegava objavi *pre-printa* na arXivu. Također, PDF verzije znanstvenih članaka na arXivu i u znanstvenom časopisu se mogu razlikovati pri čemu arXiv često prikazuje “izvornu” ideju autora, a u verziju u znanstvenom časopisu je intervenirano uredničkim smjernicama časopisa.

a)	b)
<p>Subjects: <b>Computer Vision and Pattern Recognition (cs.CV)</b>          Journal reference: Ophthalmology (2018)          DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.01.034">10.1016/j.ophtha.2018.01.034</a>          Cite as: <a href="https://arxiv.org/abs/1710.01711">arXiv:1710.01711</a> [cs.CV]          (or <a href="https://arxiv.org/abs/1710.01711v3">arXiv:1710.01711v3</a> [cs.CV] for this version)</p> <p><b>Submission history</b>          From: Jonathan Krause [<a href="#">view email</a>]  <a href="#">[v1]</a> Wed, 4 Oct 2017 17:29:06 UTC (288 KB)  <a href="#">[v2]</a> Wed, 30 May 2018 23:33:08 UTC (521 KB)  <a href="#">[v3]</a> Tue, 3 Jul 2018 18:02:16 UTC (521 KB)</p>	<p><b>Article Info</b></p> <p><b>Publication History</b>          Published online: March 12, 2018          Accepted: January 24, 2018          Received in revised form: January 23, 2018          Received: August 30, 2017          Manuscript no. 2017-2010.</p>

**Slika 49. Usporedba podataka koji se o istom članku nalaze na: a) pre-print platformi arXiv i b) web stranici znanstvenog časopisa *Ophthalmology* kojega izdaje American Academy of Ophthalmology; arXiv i American Academy of Ophthalmology [74, 75]**

### 4.3. *In silico* vs. realni klinički uvjeti

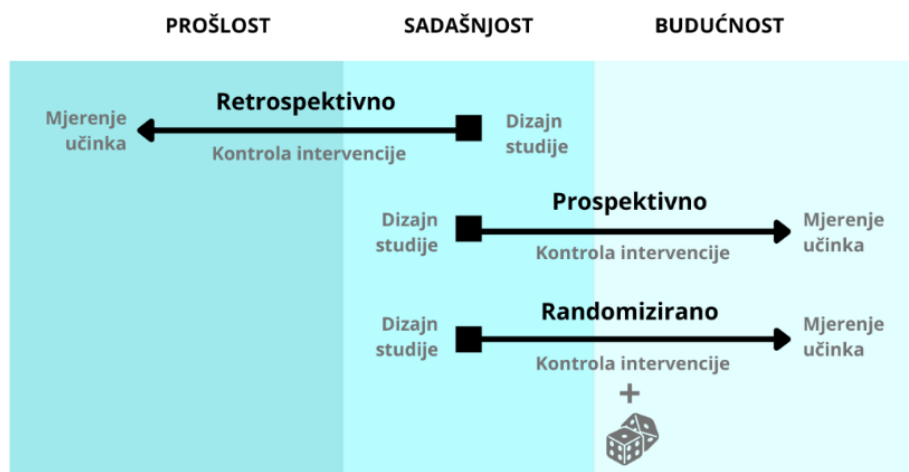
Većina AI algoritama se testira *in silico* – isključivo algoritamski, na kompjuteru, što nije adekvatan pokazatelj potencijalne uspješnosti u kliničkom ambijentu. Tvrdnje izvanrednih performansi na temelju isključivo računalnih simulacija treba uzimati s rezervom.

### 4.4. Retrospektivne vs. prospektivne vs. randomizirane studije

Randomizirano ispitivanje se smatra najrigoroznijom metodom utvrđivanja uzročno-posljedičnih veza između medicinske intervencije i kliničkog ishoda [Slika 50]. Randomizirane studije čine samo mali broj od ukupnog broja studija i znanstvenih radova. Predvodnice ranih dana randomiziranih kliničkih ispitivanja o primjeni umjetne inteligencije u medicini su bile studije o kolonoskopiji koje su većinom objavljivali istraživači iz Kine.

Druga najrigoroznija kategorija kliničkih ispitivanja su prospektivne studije. Jedan od njih, za dijabetičku retinopatiju, je doveo do mogućnosti dijagnosticiranja pomoću uređaja koji se mogu kupiti u supermarketu ili drogeriji. Retrospektivne studije samo provjeravaju točnost otprije razvijenog modela.

#### Glavni tipovi kliničkih ispitivanja



Slika 50. Retrospektivno vs prospektivno vs randomizirano kliničko ispitivanje



Američka baza kliničkih studija ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) je najveća baza kliničkih ispitivanja s više od 329,000 studija iz 209 zemalja koju ažurira *United States National Library of Medicine (NLM)* unutar *National Institutes of Health (NIH)*.

Klinička ispitivanja u području primjene AI-a u medicini je moguće pretraživati Boolean operatorima (artificial intelligence OR machine learning OR deep learning OR deep neural network).

Ukupan broj završenih i objavljenih (kategorija „Completed“) studija AI-a u medicini (na dan pretraživanja 21.9.2021.) je 1470. Za usporedbu, broj završenih i objavljenih studija pod istim ključnim riječima do 1.1.2019. (po filteru „First posted on or before“) je bio samo 200.

#### 4.5. Metrike performansi modela

Najrelevantnije metrike performansa AI modela su točnost, AUC, MCC, osjetljivost, specifičnost i F1 [Slika 51]. Metrike koje mogu biti indikatori neizbalansiranosti klasa (eng. *class imbalance*) su ROC, MCC i F1.

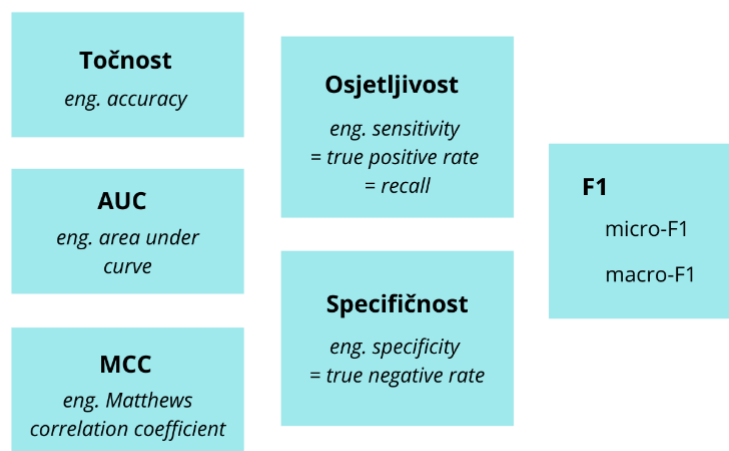
Točnost je od navedenih najmanje informativna.

ROC i MCC su jednostavno definirani za zadatke binarne klasifikacije, a kod višeklasne klasifikacije se koristi F1.

U medicini je od iznimne vrijednosti koristiti metrike osjetljivosti i specifičnosti jer su jasan pokazatelj dvaju kompromisa: koliko često će se dati terapija osobi koja ju zapravo ne treba i koliko ljudi će trebati njegu, a toga neće niti svjesni.

F1 je harmonijska sredina osjetljivosti i specifičnosti i korisna u slučajevima: 1. kada nije jasno na koju od dvije metrike (osjetljivosti i specifičnosti) treba staviti naglasak, 2. kada je potrebno performans opisati (ili u preglednim radovima rangirati) jednim brojem.

## Metrike performansa AI modela



**Slika 51. Metrike performansa AI modela**

Od drugih smjernica vrlo je bitan TRIPOD – Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis [76].

## 5. Motivacija za primjenu umjetne inteligencije u medicini

Hrvatska zdravstvena mreža obuhvaća 4,2 milijuna osiguranika, 65 bolnica, 2300 liječnika opće prakse, 110 laboratorija, 1300 ljekarni, 1900 stomatoloških ordinacija i jedno državno osiguranje (izvor: Hrvoje Belani, Okvir za procjenu sigurnosti za e-zdravstvo: hrvatska perspektiva). Još opsežniji pogled na hrvatsko zdravstvo daje Atlas liječništva kojega je izradila Hrvatska liječnička komora (<http://atlas.hlk.hr:8080/atlas/>).

Od početka 1990-tih godina u Hrvatskoj bilježi veći broj umrlih od broja živorođenih, čime očekuje neminovno starenje ukupne populacije. Umjetna inteligencija mogla bi se uhvatiti u koštac s ovim, ali i drugim sistemskim problemima zdravstvenih sustava, poput dugih lista čekanja, dijagnostičkih pogrešaka, neadekvatnog pristupa specijalističke skrbi u udaljenim područjima (ruralna područja, otoci, zemlje u razviju), sustava dijagnostičkih kriterija temeljenih na populacijskim (statističkim) *prosjecima* umjesto na *individualnom* zdravstvenom stanju te iznimnom razinom stresa i opterećenosti zdravstvenih djelatnika itd.

Dijagnostičke pogreške (netočna ili odgođena dijagnoza) pogađaju oko 12 milijuna ljudi samo u SAD-u, prema izvješću časopisa BMJ Quality & Safety [77] iz 2014. godine. Istraživači procjenjuju da bi otprilike polovica tih pogrešaka mogla biti "potencijalno štetna", odnosno dovesti do smrti ili invaliditeta. *The Society to Improve Diagnosis in Medicine* (SIDM) procjenjuje da u SAD-u 40 000 do 80 000 ljudi godišnje umre od komplikacija nakon pogrešnih dijagnoza [78]. Jedna od najštetnijih i najskupljih vrsta dijagnostičkih pogrešaka je odgođena dijagnoza raka. Ukupno milijun smrtnih slučajeva u EU ljudi mlađih od 75 godina (računato za 2016.) se moglo izbjeći boljim zdravstvenim sustavima i/ili boljim javnozdravstvenim intervencijama – ekvivalent 254 smrti na 100 000 stanovnika [79].

*Burnout* liječnika je ozbiljan problem koji je dodatno eskalirao tijekom COVID-19 pandemije. Po definiciji on označava „progresivni gubitak idealizma, energije i smislenosti vlastitog rada kao posljedice frustracije i stresa na radnom mjestu“ (po definiciji Marije Škes). Dakle osim umora, *burnout* podrazumijeva i promijenjen odnos prema poslu.

Statistike *burnouta* mjerene prije pandemije navode sljedeće:

- 96% medicinskih stručnjaka se slaže da je *burnout* stvarni problem (NEJM Catalyst [80]);
- 53% liječnika s depresijom kaže da to utječe na njihov rad, a 14% je pogriješilo u dijagnozi ili terapiji iako to inače ne bi učinili (Advisory Board [81]);
- Izvještaj koji uključuje odgovore 13 575 liječnika zaključuje da više od 50% liječnika radi 50-80 sati tjedno (Pacific Companies [82]);
- 16-18% medicinskih sestara i liječnika zadovoljava dijagnostičke kriterije PTSP-a (ACEP Now [83]).

Motivacija za primjenu umjetne inteligencije u medicini je stvarna jer je zdravstvo kompleksan sustav koji starenjem stanovništva postaje resursno neodrživ. Promjene bi se mogle očitovati u potpori preopterećenim liječnicima i sve starijem stanovništvu da posredstvom alata za preciznu prevenciju, dijagnostiku i prognostiku bolje vode brigu o zdravlju.

## 6. Trendovi primjene umjetne inteligencije u medicini

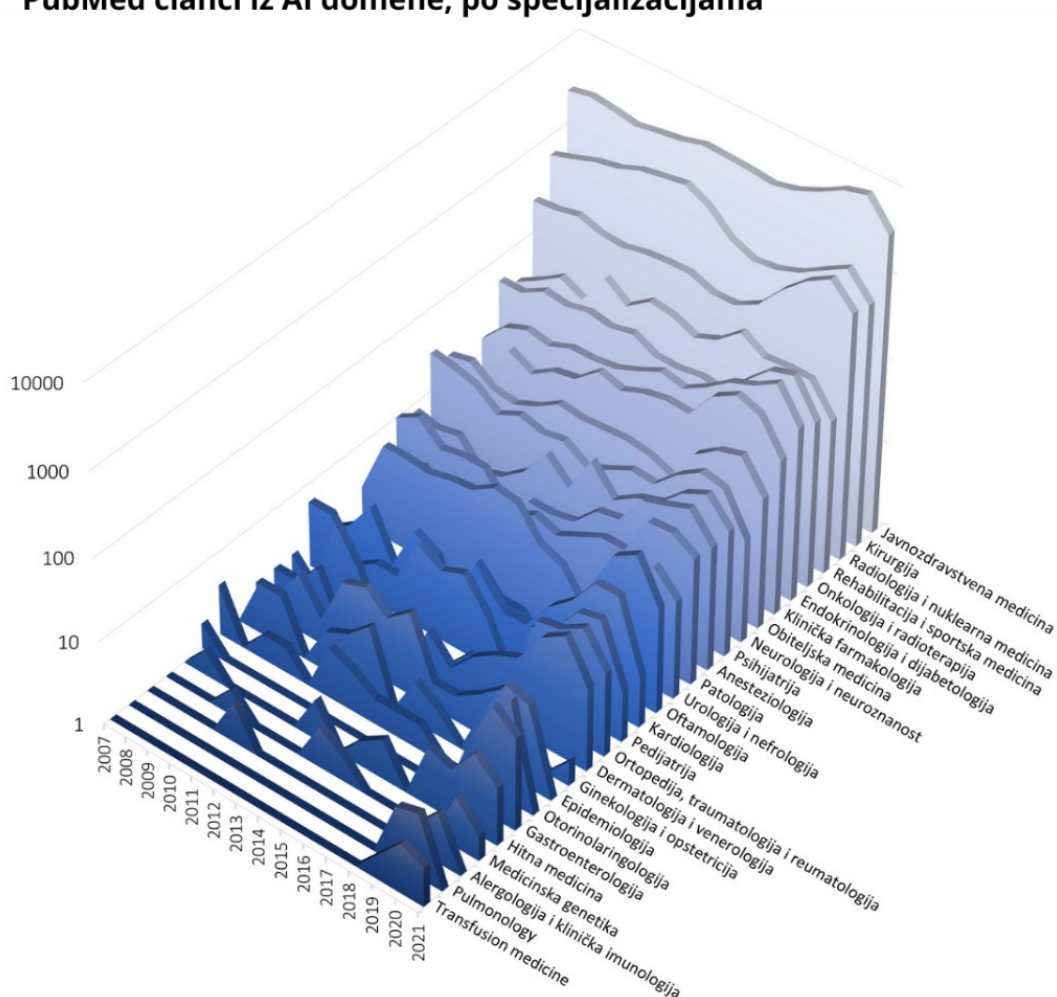
Razina prodora AI-a u medicinu vidljiva je u količini objavljenih radova na platformi PubMed, vodećem repozitoriju medicinskih publikacija koja trenutno okuplja više od 32 milijuna članaka. U svrhu preliminarnog istraživanja primjene strojnog učenja po specijalizacijama izvršena je pretraga baze na temelju MeSH pojmova (eng. Medical Subject Heading) [Tablica 2] koji se koriste za strukturirano indeksiranje članaka na PubMed-u. Korištenjem Boolean operatora nad MeSH pojmovima izvršeno je 27 pretraga zajedničke sintakse: specijalizacija I umjetna inteligencija ILI strojno učenje ILI duboko učenje, pri čemu se nastojala izbjeći redundantnost studija izdvajanjem manjih iz većih specijalizacija (npr. izdvajanjem epidemiologije iz javnozdravstvene medicine, iako je po PubMed-u njen podskup). Pretraživanje je izvršeno 15.9.2021. za razdoblje 2007.-2021. odnosno zadnjih 15 godina.

SPECIJALIZACIJA	MESH POJAM
Alergologija i klinička imunologija	((Physical and Rehabilitation Medicine[Mesh]) OR (Sports Medicine[Mesh])) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh]))
Anesteziologija i intenzivno liječenje	((General Surgery[Mesh]) OR (Robotic Surgical Procedures[Mesh]) OR (Minimally Invasive Surgical Procedures[Mesh]) OR (Surgical Procedures, Operative[Mesh]) OR (Surgery, Computer-Assisted[Mesh]) OR (Video-Assisted Surgery[Mesh])) NOT ((Gynecology[Mesh]) OR (Obstetrics[Mesh]) OR (Ophthalmology[Mesh]) OR (Orthopedics[Mesh]) OR (Otolaryngology[Mesh]) OR (Traumatology[Mesh]) OR (Urology[Mesh])) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh]))
Dermatologija i venerologija	((Orthopedics[Mesh]) OR (Rheumatology[Mesh]) OR (Traumatology[Mesh])) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh]))
Endokrinologija i dijabetologija	((Endocrinology[Mesh] OR (Diabetes Mellitus[Mesh])) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh]))
Epidemiologija	((Pediatrics[Mesh]) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh]))
Gastroenterologija	((Psychiatry[Mesh]) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh]))
Ginekologija i opstetricija	((Otolaryngology[Mesh]) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh]))
Hitna medicina	((Pulmonary Medicine[Mesh]) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh]))
Javnozdravstvena medicina	((Allergy and Immunology[Mesh]) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh]))

Kardiologija	((Family Practice[Mesh]) OR (Primary Health Care[Mesh]) OR (General Practice[Mesh])) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh]))
Kirurgija	((Anesthesiology[Mesh]) OR (Critical Care[Mesh])) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh]))
Klinička farmakologija	((Gynecology[Mesh]) OR (Obstetrics[Mesh])) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh]))
Medicinska genetika	((Radiology[Mesh]) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh])))
Neurologija i neuroznanost	((Public Health[Mesh]) OR (Community Medicine[Mesh]) OR (Global Health[Mesh])) NOT (Epidemiology[Mesh]) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh]))
Obiteljska medicina	((Emergency Medicine[Mesh]) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh])))
Oftalmologija	((Neurology[Mesh]) OR (Neurosciences[Mesh])) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh]))
Onkologija i radioterapija	((Epidemiology[Mesh]) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh])))
Ortopedija, traumatologija i reumatologija	((Ophthalmology[Mesh]) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh])))
Otorinolaringologija	((Pathology[Mesh]) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh])))
Patologija	((Pharmacology, Clinical[Mesh]) OR (Drug Discovery[Mesh])) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh]))
Pedijatrija	((Medical Oncology[Mesh]) OR (Radiotherapy[Mesh]) OR (Radiology, Interventional[Mesh])) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh]))
Psihijatrija	((Cardiology[Mesh]) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh])))
Pulmonologija	((Hematology[Mesh]) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh])))
Radiologija i nuklearna medicina	((Dermatology[Mesh]) OR (Venereology[Mesh])) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh]))
Rehabilitacija i sportska medicina	((Endocrinology[Mesh]) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh])))
Tranfuzijska medicina	((Nephrology[Mesh]) OR (Urology[Mesh])) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh]))
Urologija i nefrologija	((Genetics, Medical[Mesh]) AND ((Artificial Intelligence[Mesh]) OR (Machine Learning[Mesh]) OR (Deep Learning[Mesh])))

**Tablica 2. MeSH pojmovi korišteni za pretraživanje članaka na PubMed-u**

### PubMed članci iz AI domene, po specijalizacijama



**Slika 52. PubMed članci iz AI domene, po specijalizacijama; vrijednosti za 2021. predstavljaju rezultate do 14.9.2021.; obratiti pažnju na logaritamsko mjerilo**

Ukupan broj rezultata za sve specijalizacije u zadnjih 15 godina je 82,612 publikacija [Slika 52] pri čemu valja napomenuti kako je pretraga putem MeSH pojmova konzervativna jer obuhvaća samo recenzirane i indeksirane radove. Predvodnici brojem studija su javnozdravstvena medicina čiji je inherentan interes populacijska, a stoga i podatkovno bogata analiza zdravstvenih stanja s 52,715 studija; zatim kirurgija (14,619) sa značajnim iskoracima u predoperativnom planiranju, intraoperativnom mentorstvu i kirurškoj robotici te radiologija i nuklearna medicina (7113) čiji su predmet interesa inherentno digitalni formati medicinskih nalaza te stoga izrazito podložni automatiziranoj analizi.

Uz navedeni tip pretraživanja, za identifikaciju najznačajnijih trendova primjene AI-a u medicini proučeni su primjeri iz knjige *Deep Medicine: How Artificial Intelligence Can Make Healthcare Human Again* (ožujak 2019.) čije su zaključke pozitivno recenzirali časopisi Nature, Lancet i Science, autora Erica Topola (američkog kardiologa, voditelja istaknutog translacijskog centra i stručnjaka za integraciju umjetne inteligencije u kliničke protokole).

Analizirana je nekolicina preglednih radova (znanstvenih i didaktičkih), ali i pojedinačnih radova s posebnim naglaskom na publikacije u zadnjih šest mjeseci iz časopisa Nature, Lancet, JAMA, Cell, Science, BMJ i NEJM. Iznimno je korisnim shvaćen rad centra AIMI na Stanfordu (<https://aimi.stanford.edu/>) koji je u proteklih godinu dana organizirao niz virtualnih susreta istraživača od kojih je najznačajniji nedavni AIMI Symposium. Za analizu hrvatskih prilika je konzultiran pregledni rad Razvoj biomedicinskog inženjerstva u Hrvatskoj (Magjarević, Jerbić, Cifrek, Udiljak, Jurčević Lulić, [84]).

### **6.1. Nijedna specijalizacija neće biti „pošteđena“ – kako se mijenja trijaža, dijagnostika, prognostika, terapija i monitoring bolesti pod utjecajem AI algoritama**

Sve specijalizacije bez iznimke će registrirati učinak umjetne inteligencije, a konkretan stupanj tog učinka se pokušalo kvantificirati [85] uz opći zaključak da će najveće promjene očekivati specijalizacije s inherentno digitalnim i slikovnim formatima (radiologija, patologija, dermatologija i oftamologija), računalno intenzivne specijalizacije (medicinska genetika), izrazito kompleksne (onkologija, farmakologija) te motorički izazovne (kirurgija).

Opći klinički procesi pod utjecajem su trijaža, dijagnostika, prognostika, terapija i monitoring bolesti [86] pri čemu je zanimljiva distinkcija dijagnostike i prognostike [Slika 53], vrlo čestih meta-područja djelovanja AI algoritama u medicini.



### Dijagnostika i prognostika



Slika 53. Dijagnostika i prognostika

U nastavku su istaknuti napretci „manjih“ specijalizacija (u smislu trenutnog obujma studija iz AI domene) u cilju demonstracije širokopojasnog učinka kojega će umjetna inteligencija imati na specijalističku skrb.

Razmatranja za neke specijalizacije su, radi opsega podpoglavlja, izostavljene (ginekologija i opstetricija, hitna medicina, kardiologija, obiteljska medicina; ortopedija, traumatologija i reumatologija; otorinolaringologija, pedijatrija, pulmologija i transfuzijska medicina). Za svaku je moguće navesti mnoštvo primjera i, dapače, o njima su pisane stotine preglednih radova.

#### ***Alergologija i klinička imunologija***

U studenom 2020. u časopisu JAMA je objavljen model dubokog učenja koji detektira alergijske reakcije dobivene tijekom boravku u bolnici pomoću tekstualnih podataka iz izvješća o neželjenim događajima u bolnicama [87]. Korišteni su podaci dvije ustanove (Brigham and Women's Hospital, Massachusetts General Hospital) prikupljeni u više od 10 godina na ukupno 172,854 pacijenta. Algoritam je identificirao 24.2 % više slučajeva alergijskih reakcija nego klasični pristup pretrage ručno zadanih ključnih riječi i snizio potrebu za manualnom recenzijom rubnih slučajeva za 63.8 % u odnosu na isti te također proširio listu ključnih riječi koje se mogu vezati uz alergijske reakcije stečene u bolnicama pomoću sloja u arhitekturi neuronske mreže, tzv. *attention layer*.

### ***Anesteziologija i intenzivno liječenje***

U preglednom radu Hashimoto et al. objavljenog u studenom 2020. [88] identificirano je šest područja primjene AI-a u anesteziologiji: (1) praćenje dubine anestezije, (2) kontrola anestezije, (3) predviđanje rizika, (4) ultrazvučno navođenje, (5) ublažavanje boli i (6) logistika operacijske sale. Kontrola dubine anestezije je važna radi sprječavanja intraoperativnog buđenja pacijenta, a česta metoda distinkcije pacijenata u budnom stanju naspram pacijenata pod anestezijom je elektroencefalografija (EEG) prilikom koje se na glavu postavljaju površinske elektrode.

Shalba et al. [89] su pomoću algoritma neizrazite logike (eng. *fuzzy logic*) ANFIS-LH te signala EEG-a razvrstavali pacijente u četiri stanja (klase): budnost, slaba, opća i duboka anestezija (grč. *an estos* – bez osjećaja). Kao anestetik je korišten sevofluran, a postignuta je 92.91%-tna točnost predikcije stanja. AI se koristio kao pomoć automatiziranom skidanju pacijenata s mehaničke ventilacije na spontano disanje [90]. Prodor AI-a u anesteziologiju je naslućen randomiziranim kliničkim ispitivanjem Desautels et al. [91], najrigoroznijim tipom kliničkog ispitivanja, u kojemu je korištenjem 6 vitalnih znakova kao ulaznih varijabli predviđena vjerojatnost sepse što je rezultiralo s 20.6%-tnim smanjenjem prosječnog trajanja boravka u bolnici i čak 58%-tnim smanjenjem unutarbolničke smrtnosti!

### ***Endokrinologija i dijabetologija***

Najpoznatiji slučaj primjene AI-u u endokrinologiji (i oftamologiji) je za dijabetičku retinopatiju, najčešći uzrok sljepoće odraslih osoba, za koju je Google razvio pristupačan alat detekcije koji se koristi u bolnicama u Indiji gdje na cijelu populaciju postoji 100,000 oftamologa, a samo 6 milijuna od ukupno 72 milijuna dijabetičara prođe probir i preventivno snimanje za očne bolesti [92].

Otkriveni su brzo dostupni, neinvazivni, digitalni biomarkeri dijabetesa, npr. u studiji Avram et al. iz kolovoza 2020. [93] na temelju podataka 53,870 ljudi koji su pametnim telefonom obavili fotopletizmografiju (pregled vena na nogama).

### ***Epidemiologija***

Umjetna inteligencija je drastično olakšala praćenje mehanizma širenja zaraza, naročito vidljivo u pandemiji COVID-19. Uz klasične podatke, istraživači nastoje osmisliti inkorporaciju dosada neobrađenih dimenzija ljudskog ponašanja (društvene mreže, kretanje na mjestima velike koncentracije ljudi). Primjer tog trenda je studija Miliou et al. u kojemu su pomoću analize kretanja po maloprodajnim centrima uspjeli poboljšati prediktivne modele za procjenu sezonske gripe [94].

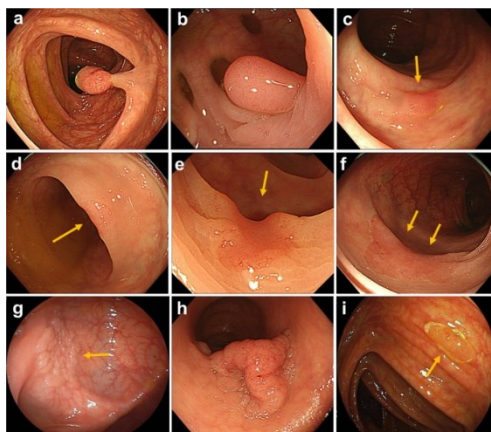
### ***Gastroenterologija***

Gastroenterologija je specijalizacija koja je i u vrlo ranoj fazi primjene AI-a u medicini imala velik broj kliničkih studija provedenih najčešće u području AI-potpomognute kolonoskopije i to najčešće od istraživača iz Kine. Za napretke u području zaslužni su podjednako algoritmi kao i podaci stoga, što prati sve veći broj visokokvalitetnih slikovnih i video baza gastroenteroloških pregleda.

Pretraživanjem američke baze kliničkih studija ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>), najveće baze kliničkih ispitivanja s više od 329,000 studija iz 209 zemalja, u području primjene AI-a u medicini (21.9.2021.) ustanovljeno je ukupno 27 završenih i objavljenih studija u području kolonoskopije (operatori: colonoscopy AND artificial intelligence OR machine learning OR deep learning OR deep neural network) od kojih je jedina studija koja ima službene rezultate od izraelskog Shaare Zedek Medical Center (velike bolnice u Jeruzalemu) i Googlea [95]. Kolonoskopija se koristi u detekciji i uklanjanju predkancerogenih lezija no specijalisti propuštaju uočiti 22-28 % polipa, dok je 20-24 % od istih predkancerogeni adenom (dokazano histopatološkim nalazom) koji se može pretvoriti u maligni adenokarcinom odnosno rak debelog crijeva. Izraelski istraživači su algoritam nazvali DEEP - DEtection of Elusive Polyps, treniran je na 3611 sati kolonoskopskih videa te validiran na bazi od 1393 sati kolonoskopskih videa odnosno validacija je izvršena na bazi zasebnoj od baze za treniranje algoritma i po broju uzoraka i po mjestu akvizicije, a studija je prospektivna, nezaslijepljena i nerandomizirana. Razlog težem otkrivanju polipa unutar crijeva je činjenica da su neki sesilni (plosnati), a ne na peteljci ili diminutivni (<5 mm) što ih čini teže uočljivima za gastroenterologe, pogotovo kada se detekcija mora vršiti u realnom vremenu što i jest slučaj

kod kolonoskopije. Algoritam uočava polipe jednakom točnošću neovisno o brzini pomicanja kamere.

No rane korake u ovom području je poduzela istraživačka grupa iz Japana, Yamada et al. [96], čija je studija o kolonoskopiji objavljena u studenom 2019. u časopisu Nature. Koristili su konvolucijske neuronske mreže za detekciju polipa, i to arhitekturu Faster R-CNN [97] u kombinaciji s VGG16 [Slika 54].



Slika 54. Detekcija različitih lezija u crijevima prilikom kolonoskopije; Yamada et al. [97]

Nedavna istraživanja uključuju studiju Wei et al. iz travnja 2020. [98] za klasifikaciju kolorektalnih polipa na temelju histopatoloških uzoraka tkiva.

Borgli et al. su u kolovozu 2020. u časopisu Nature predstavili HyperKvasir [99], najveću dosad objavljenu bazu slika i video zapisa gastrointestinalnog trakta. Podaci su prikupljeni tijekom pravih gastroskopskih i kolonoskopskih pregleda jedne bolnice u Norveškoj (Bærum Hospital) i označeni od strane iskusnih gastroenterologa. Baza sadrži 110,079 slika i 374 videa normalnih i patoloških tvorevina.

### ***Javnozdravstvena medicina***

U srpnju 2020. je u preglednom članku Schwalbe et al. u Lancetu [100] istaknuto da je primjena AI-a u globalnom zdravstvu fokusirana na zarazne bolesti kao što su tuberkuloza i malarija no i šire, u četiri glavne kategorije dijagnostike, predviđanja smrtnosti, prevencije epidemija i osmišljavanja zdravstvenih politika.

### ***Neurologija i neuroznanost***

U srpnju 2021. u časopisu New England Journal of Medicine (NEJM) objavljen je znanstveni članak [101] u kojemu istraživačka grupa Sveučilišta u Kaliforniji ukazuje da bi umjetna inteligencija mogla pomoći paraliziranim osoba s anartrijom, nemogućnošću pomicanja mišića usta i lica. Anartrija je često posljedica moždanog udara ili Parkinsonove bolesti, a oboljele osobe mogu formulirati misli i htjeti započeti konverzaciju, ali ne mogu pomicati mišiće koji upravljaju proizvodnjom govora [102]. Obzirom na imobilizaciju nisu u mogućnosti koristiti standardnu asistivnu tehnologiju nego je rješenje „spajanje na mozak“, točnije praćenje cerebralne kortikalne aktivnosti. Pacijenti su pokušali govoriti, a istraživači su u stvarnom vremenu dekodirali rečenice na temelju kortikalne aktivnosti sudionika srednjom brzinom od 15,2 riječi u minuti s greškom od 25,6 %.

### ***Psihijatrija***

Psihijatrija je izazovno područje za **prognostiku** jer obuhvaća bolesti koje su višefaktorne i heterogene jer odražavaju kompleksnu interakciju čovjekovog uma i okoline. Drugi način gledanja na navedeni problem je da predstavlja idealno područje primjene algoritama strojnog učenja koji ne pretpostavljaju redukcionističke interpretacije ljudskih ponašanja i njihovih pozadinskih mentalnih stanja. Algoritmi strojnog učenja uzimaju u obzir veliku količinu potencijalnih prediktora (značajki) te naposljetku dodjeljuju veću težinu onima koji su direktnije korelirani s nekom pojavom, prepoznajući uzorke u podacima.

Prednost primjene AI algoritama u psihijatriji je što omogućuju predviđanje ishoda za **pojedinačne pacijente**, a ne za populacijske prosjeke. Činjenica je da je kod nekih pacijenata bolest stabilna kroz godine, kod nekih se stanje pogoršava, a kod nekih se i poboljša (103) i to sve ovisno o raznim faktorima. Individualizirane predikcije stoga omogućuju informiranije odluke o načinu terapije bolesnika (npr. promjene doze lijekova, dodjelu mjesta za sigurno stanovanje, potpore na radnom mjestu).

Istaknut primjer predikcije **kratkoročnih** ishoda psihoza je studija profesora Nikolaosa Koutsoulerisa sa Sveučilišta Ludwig-Maximilian u Münchenu [104]. Koutsouleris i suradnici su 2016. u časopisu Lancet Psychiatry objavili rezultate randomiziranog kontroliranog

kliničkog ispitivanja na 334 pacijenta o primjeni algoritma strojnog učenja u cilju predikcije ishoda bolesti u vremenskom odmaku od 4 tjedna i godinu dana kod pacijenata sa psihozom. Model je iz podataka ekstrapolirao set prediktora bolesti pri čemu je svakom prediktoru dodijelio važnost. Pokazano je da prediktori kao što su nezaposlenost, mali stupanj obrazovanja, depresivne epizode i spol (muški) ukazuju na veću vjerojatnost lošijih ishoda. Postignuta je visoka točnost predikcije od 73,8-75 % s prosječnim padom točnosti od 2,8 % prilikom isprobavanja algoritma na podacima iz drugih lokacija (studija je izrazito multicentrična jer su u početnoj bazi podataka uključeni iz čak 50 institucija za mentalno zdravlje iz 14 europskih država i Izraela, prikupljeni 2002.-2006.). Jedan od korištenih algoritama strojnog učenja u studiji je nelinearni SVM s RBF kernelom.

No do prije par mjeseci nije postojao predikcijski model koji na individualnoj razini određuje  **dugoročne**  ishode shizofrenije. Nizozemski istraživači De Nijs i Burger su u srpnju 2021. u časopisu Nature Partner Journals Schizophrenia objavili rezultate modela koji za svakog pacijenta predviđa ishode bolesti u vremenskom odmaku od 3 i 6 godina. Studija koju su objavili je longitudinalna (prati dug vremenski period) i multicentrična (uključuje više različitih institucija). U studiju je bilo uključeno 523 pacijenata, a korišteni podaci su bili oni o kojima su pacijenti sami izvještavali (eng. *self-reported data*) i koji su često i prije primjene AI algoritama bili rutinski prikupljeni prilikom posjeta. Model se pokazao robusnim (zadržava performans neovisno o instituciji u kojoj se primjenjuje, točnije performans pada za 2,3 %) i interpretabilnim (zbog izbora arhitekture modela) no točnost mu je skromna, 62,2-67,6 % odnosno tek malo iznad puke šanse. Autori su također ukazali da, iako se radi o dosada najvećem istraživanju o temi, postoji mogućnost da veličina seta za treniranje modela nije dovoljno velika da obuhvati heterogenost pojavnosti pacijenata s poremećaja shizofrenog spektra. Korišteni tip algoritma je linearni SVM s rekurzivnom eliminacijom značajki (eng. recursive feature elimination, RFE) kao metodom odabira značajki, koja je inače podskup wrapper metoda odabira značajki [105].

### Rehabilitacija i medicina sporta

Rehabilitacija i medicina sporta u velikoj mjeri zahtijevaju direktan kontakt liječnika i pacijenta zbog čega su *in silico* (isključivo algoritamske) metode u njoj imale manjeg odjeka nego u primarno dijagnostičkim specijalizacijama (npr. radiologija, patologija). No sport je izrazito kompetitivna djelatnost u kojoj već sada postoji velika količina praćenih metrika, a neke od njih su indikatori kvalitete oporavka nakon sportskih ozljeda i vremena vraćanja u optimalnu natjecateljsku formu.

Da bi liječnici medicine sporta iskoristili potencijal AI alata, potrebno je proširiti skup prikupljenih podataka izvan konzultacija i fizikalne terapije na kontinuirano praćenje putem nosive tehnologije [Slika 55], npr. Hexoskin „pametne“ majice ili Blast Motion „pametne“ palice za golf.



Slika 55. Oblici nosive tehnologije (eng. *wearables*); Krittanawong et al. [106]

Uz ranije spomenute napretke u dijagnozi iz slikovnih podataka putem konvolucijskih neuronskih mreža (npr. na MR snimkama osteoartritisa koljena [107]), AI alati se koriste za predikciju sportskih ozljeda. 2018. je Cleveland Clinic unutar Odjela za ortopedsku kirurgiju osnovao Laboratorij za primjenu strojnog učenja u artroplastici (eng. Machine Learning Arthroplasty Laboratory, MLAL). Artroplastika je operacija obnove ili zamjene zgloba, npr. kuka ili koljena. MLAL grupa je radila predikcije rizika ozljeda i točnog mjesta ozljede igrača hokeja National Hockey League, [108]) i bejzbola (Major League Baseball, [109]). Algoritam za predikciju ozljeda bejzbol igrača je treniran na podacima prikupljenih u periodu 2000.-2017. za više od 2000 igrača koji su uključivali dob, metrike performansa i povijest ozljeda. Isproban

je performans više algoritama iz ukupno 6 glavnih tipova algoritama strojnog učenja: logistička regresija, naivni Bayesov klasifikator, algoritam k-najbližih susjeda, algoritam slučajnih šuma, XGBoost, ansambl metoda s najbolja 3 algoritma (eng. *ensemble*) pri čemu je pokazano da su napredniji ML algoritmi nadjačali klasični algoritam logističke regresije, a najbolji od navedenih se ispostavio ansambl s točnošću predikcije od 70%. U studiji Kotti et al. [110] istraživači su pokušali predvidjeti ozljede koljena analizom hoda (eng. *gait analysis*). 94 osobe hodale na podlozi s piezoelektričnim senzorima sile pri čemu su se pratile okomite, anteroposteriorne i mediolateralne sile reakcije tla koje su bile ulazni podaci za algoritam slučajnih šuma.

### ***Urologija i nefrologija***

U srpnju 2020. objavljena je studija Sabanayagam et al. u Lancetu koja demonstrira korištenje algoritma dubokog učenja za detekciju kronične bolesti bubrega i to iz neočekivanog izvora podataka – retinalnih slika (fotografija mrežnice) [111].

Klasifikacija podtipova karcinoma bubrega je težak zadatak zbog preklapanja raznih značajki u CT snimkama abdomena. Uhm et al. [112] su *NPJ Precision Oncology* pokazali kako se dubokim učenjem mogu klasificirati abdominalni CT skenovi i to bolje od standarda (u odnosu na 6 radiologa specijalista korištenih za validaciju).

## **6.2. Određene specijalizacije bilježe značajne iskorake**

### **6.2.1. *Radiologija, patologija, dermatologija i oftamologija nositelji (dijagnostičkog) razvoja***

Radiologija, patologija, dermatologija i oftamologija rade s inherentno digitalnim formatima slika.

Neuronska mreža interpretira kardiološke MRI pretrage u stvarnom vremenu, što bi obično trajalo satima [113]. Stanford je učinio značajne korake u otvaranju radioloških baza s CheXpert bazom stotina tisuća rendgena prsa [114]. Hrvatski primjer je RadiologyNET – Machine Learning for Knowledge Transfer in Medical Radiology, projekt Tehničkog fakulteta



u Rijeci kojemu je cilj izgradnja platforme za transferirano učenje nad radiološkim podacima [208]. Prijenos radioloških snimki je kao tema doktorata na FER-u predložen 2021. za kandidata Ivana Drnasina (mentor prof. dr. sc. Mislav Grgić). Klasifikacija kognitivnog opterećenja i emocionalnog stresa utemeljena na snimkama fMRI je tema doktorata Ivana Kesedžića (mentori prof. dr. sc. Krešimir Čosić i izv. prof. dr. sc. Siniša Popović).

Studija iz Nature Medicine [115] pokazuje da intraoperativna AI dijagnoza tumora na mozgu traje 150 sekundi (u usporedbi sa standardnim patološkim protokolom koji pregledava zamrznuti uzorak tkiva unutar 30 minuta) i s vrlo velikom točnošću. I tradicionalne i algoritamske metode temelje se na tumačenju histopatoloških podataka iz stvarnog uzorka tkiva, ali nova metoda koristi Stimulated Raman Histology (SRH) kako bi brže došla do rezultata. Ako se široko primjeni, SRH bi mogao promijeniti brzinu i strukturu operacija tumora mozga. *Status quo* je asinkron i zahtijeva od kirurga da: 1. pošalje uzorke iz operacijske sobe u patološki laboratorij, 2. pričeka da dođu rezultati i 3. nastavi s intraoperativnom dijagnozom. U radu piše: „... naši CNN -ovi, obučeni na preko 2,5 milijuna SRH snimaka [Stimulated Raman Histology], predviđaju dijagnozu tumora mozga u operacijskoj sali za manje od 150 sekundi, za red veličine brže od konvencionalnih tehnika (za primjer, 20-30 min) 2. U multicentričnom, prospektivnom kliničkom ispitivanju (n = 278), pokazali smo da dijagnoza SRH slika temeljena na CNN-u nije inferiorna u odnosu na tumačenje konvencionalnih histoloških snimaka na temelju patologa (ukupna točnost, 94,6% naspram 93,9%).“

Oftalmologija je neočekivani predvodnik zbog partnerstva s Googleom i razvoja dijagnostičkih uređaja za AI-potpomognutu dijagnostiku dijabetičke retinopatije. Lily Peng i njezin tim u Googleu su ovu tehnologiju učinili dostupnom u supermarketima za osobe s dijabetesom. Sustav ne zahtijeva oftalmologa ili čak liječnika, a trenutno je predmet randomiziranih kliničkih ispitivanja za potvrdu efikasnosti. ML/DL se koriste za otkrivanje natečenih optičkih diskova, stanja koje može dovesti do sljepoće. Centri iz cijelog svijeta koristili su distribuirane podatke kako bi pronašli model visoke točnosti za otkrivanje edema papile [116]. Nekoliko doktorata na temelju oftalmoloških snimki je predloženo na FER-u: slike pozadine oka i dijabetička retinopatija (kandidat Pavle Prentašić, mentori prof. dr. sc. Sven Lončarić i prof. dr. sc. Zoran Vataavuk, Dan doktorata 2017.), slike optičke tomografije i senilna makularna degeneracija (kandidat Martina Melinščak, mentor prof. dr. sc. Sven Lončarić, Dan doktorata 2020.).

### **6.2.2. Genom je našao svog „sugovornika“**

Cijene sekvencioniranja genoma su u kontinuiranom padu što stvara sve veće baze. Česta primjena umjetne inteligencije u medicinskoj genetici je otkrivanje gena uzročnika bolesti, kao što su to proveli Zhang et al. u cilju razotkrivanja genetske podloge razvoja Alzheimerove bolesti (2013. [[117](#)]).

### **6.2.3. Onkologija – uočavanje jedinstvenih otisaka najteže bolesti**

Svaki karcinom ima jedinstvena svojstva koja se mogu preciznije detektirati dubokim fenotipiranjem, a prikupljeni podaci analizirati u razumnom vremenu.

Strojno učenje je pokazalo potencijal predviđanja ishoda adjuvantne terapije za pacijentice s rakom dojke [Alaa et al., Nature Machine Intelligence, srpanj 2021. [[118](#)]) koristeći podatke gotovo jednog milijuna žena s rakom dojke iz Velike Britanije i SAD-a. Model dobro generalizira na različite kliničke postavke u više kohorti pacijenata.

### **6.2.4. Kirurgija – unapređenje tehnike izvođenja zahvata pod mentorstvom AI algoritama i uz asistenciju medicinskih robota**

Kirurgija je druga najzastupljenija specijalizacija po broju članaka iz AI domene na PubMed-u, a implikacije primjene algoritama umjetne inteligencije će biti vidljive u predoperativnoj, operativnoj i postoperativnoj fazi te u dostupnosti velikih baza snimki operativnih zahvata.

U predoperativnoj fazi se AI koristi za stratifikaciju rizika pacijenata i potporu u donošenju odluka (eng. *decision-support systems*) na temelju praćenja svih dostupnih (mobilno i klinički prikupljenih) podataka što bi unaprijediti operativno planiranje i postoperativni oporavak.

Intraoperativno je moguće u realnom vremenu pratiti faze operacije – video, vitalne znakove, pokrete ruku i instrumenata, ali i asistirati ili autonomno vršiti pozicioniranje pacijenta te fizičku interakciju s tkivom (minimalno invanzivnu ili invanzivnu) posredstvom medicinske

robotike. Operacije je moguće vršiti s velikih udaljenosti (teleoperirani sustavi) ili u opasnom okruženju (interventna radiologija). U mikrokirurgiji se pomoću minijaturnih instrumenata i magnifikacije (mikroskopa) vrše osjetljive operacije. Sveučilišni medicinski centar Maastricht u Nizozemskoj [119] je 2017. koristio AI-potpomognutog kirurškog robota za šivanje malih krvnih žila (nekih promjera 0,03-0,08 mm). Mikrokirurgija je novi i za mnoga stanja potencijalno bolji tretman. Limfedem je kronično stanje nakupljanja tekućine koja uzrokuje oticanje, što se obično javlja kao nuspojava liječenja raka dojke. Prilikom postupka se povezuju limfne s krvnim žilama kako bi se vratio protok limfne tekućine i ublažio otok. U postupku je korišten robot tvrtke Microsure koja je nastala iz Tehnološkog sveučilišta u Eindhovenu i Medicinskog centra Sveučilišta Maastricht. Robotskim sustavom upravlja kirurg, čiji se pokreti ruku pretvaraju u manje, preciznije pokrete koje izvodi niz robotskih ruku. Uređaj također koristi AI za stabilizaciju bilo tremora u pokretima kirurga, kako bi se osiguralo da robot ispravno izvodi postupak. Hrvatski primjeri uključuju Ronnu (Fakultet strojarstva i brodogradnje, Klinička bolnica Dubrava), neurokirurškog robota za stereotaktičku navigaciju koji je 10. ožujka 2016. godine izveo prvu operaciju, u KB Dubrava, te je od tada izveo više od stotinu zahvata (uz stanke za vrijeme COVID-19 pandemije). Velike napretke u medicini, između ostaloga i u području neurologije, su učinili znanstvenici s Fakulteta elektrotehnike i računarstva na kojemu dugi niz godina postoji Hrvatsko društvo za biomedicinsko inženjerstvo i medicinsku fiziku (HDBIMF, <http://www.hdbimf.hr/>) te Odjel za tehniku u medicini i biologiji Hrvatske sekcije IEEE, a posebno područje interesa je i eng. *intrabody communication, IBC* (prof. dr. sc. Mario Cifrek, Zavod za elektroničke sustave i obradbu informacija). Jedna od prekretnica u hrvatskoj neurologiji je bila prva operacija uklanjanja epileptogene zone osobe s farmakorezistentnom epilepsijom, 7.5.2010. u KBC Zagreb.

Postoperativno se mogu predviđati komplikacije. Bonde et al. (Lancet Digital Health, 29.6.2021. [120]) su razvili model dubokog učenja koji predviđa smrtnost nakon operacije i rizik 18 različitih postoperativnih komplikacija (npr. infekcija reza, otvaranje rane, zatajenje organa, sepsa, krvarenje). Korištena je velika baza numeričkih podataka od ukupno 5,881,881 kirurških pacijenata (694 488 trening set, 1 173 622 set za validaciju, 13 771 test set – omjer trening i validacijskog seta je standardnih 80:20). Pokazali su da pristup dubokog učenja ima veću točnost od klasičnih metoda (stabla odluke).

Naposlijetku, prikupljanje velike količine kirurških videa i umrežavanjem istih s podacima iz sfere nosive tehnologije i dubokog fenotipiranja bi moglo poboljšati točnost kirurške izvedbe, treniranje algoritama na kvalitetnim i reprezentativnim ulaznim podacima te stvaranje globalnih repozitorija najaktualnijih znanja iz područja.

Postoje i velike baze podataka iz kirurgije, npr. za laparoskopsku kolecistektomiju. Cholec80 [121] je do danas najveći javno dostupan skup podataka. Sadrži 80 videozapisa laparoskopskih kolecistektomija koje je izvršilo 13 kirurga iz jednog medicinskog centra. Na ovoj bazi je treniran algoritam koji sadrži 1243 videa laparoskopske kolecistektomije – za red veličine (10 puta) veći od svih prethodno objavljenih studija. Rad s bazom omogućuje opće prepoznavanje radnji i prepoznavanje kirurške faze operacije.

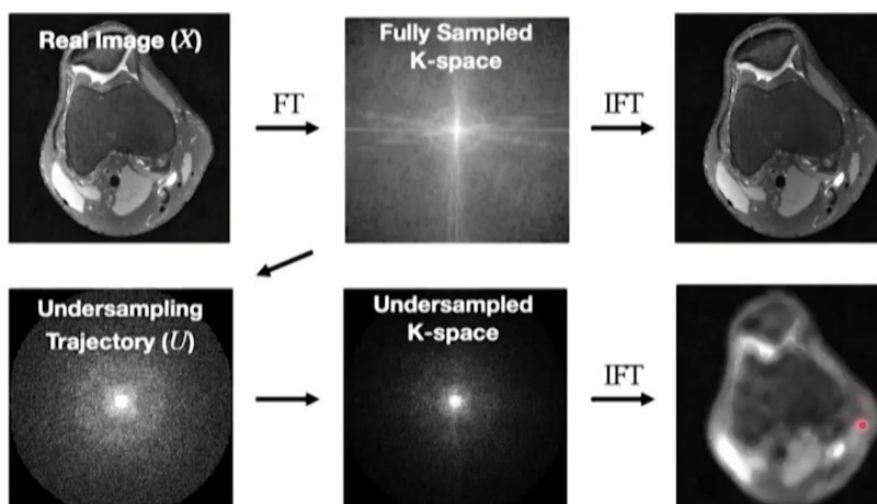
#### **6.2.5. Farmakologija – otkrivanje novih lijekova**

U farmakologiji se umjetna inteligencija koristi za otkrivanje novih lijekova i prenamjenu postojećih. Kowalewski et al. (kolovoz 2021.) su razvili ML model koji je identificirao nekoliko kandidata za liječenje bolesti COVID-19 i koristio ih za pretraživanje FDA baze više od 100 000 odobrenih lijekova i 10 milijuna kemikalija [122]. Han et al. [Science Advances, srpanj 2021. [123]] su prenamijeniti postojeće lijekove za sprječavanje i liječenje COVID-19. Identificirali su 200 odobrenih lijekova koji bi mogli biti učinkoviti protiv COVID-19, od kojih je 40 već u kliničkim ispitivanjima COVID-19.

#### **6.3. Unaprjeđenje protokola akvizicije i obrade signala – ista ili bolja kvaliteta slika (brže, uz manje zračenja, uklanjanjem šuma, sintetičkim podacima), proširena stvarnost, automatska kvantifikacija**

Smanjenjem doze zračenja prilikom akvizicije medicinskih slika obično dolazi do pojave šumova i artefakata koji pogoršavaju kvalitetu, no često je u interesu upravo smanjenje doze radi manjeg izlaganja pacijenta štetnim učincima. Mnogim modalitetima radioloških snimki se uz pomoć AI-a smanjila doza zračenja potrebna za akviziciju slike i pojavile su se *low-dose* ili *ultra low-dose* verzije standardnih snimki. Primjene uključuju *low-dose CT* (You et al., 2018., IEEE, 124), *ultra low-dose PET* (Ouyang et al., 2019., Medical Physics, 125) itd.

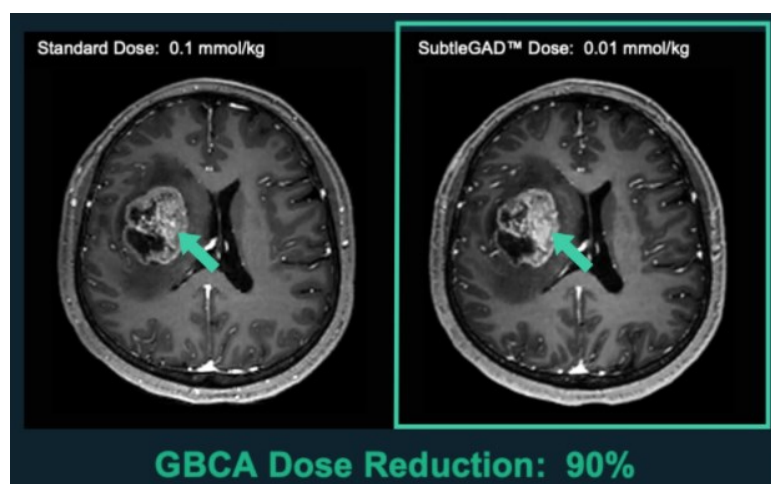
Tradicionalni algoritmi za poboljšanje rezolucije su bikubični i trikubični interpolacijski algoritmi te nisu zadovoljavajuće točnosti. Za uklanjanje šumova sa slika dobivenim niskim ozračivanjem putem neuronskih mreža, najčešće se koriste generativne suparničke mreže i pažljivo se poduzorkuju (eng. *undersampling*) samo oni podaci iz sirovog formata koji su potrebni za sliku dobre kvalitete. Pronalazak balansa između poduzorkivanja i kvalitete slika za AI algoritam predstavlja optimizacijski problem [Slika 56].



Slika 56. Uzorkovanje sirovog formata medicinske slike primjenom Fourierove transformacije te naknadno inverzne Fourierove transformacije; Akshay Chaudhari [126]

Subtle Medical [Slika 57] je prva tvrtka koja je dobila FDA odobrenje, točnije eng. *510(k) clearance*, za AI proizvode namijenjene poboljšanju kvalitete MRI i PET slika koristeći duboko učenje na već postojećim komercijalnim skenerima (SubtleMR 2019. i SubtlePET 2018.) [127], a za oba proizvoda imaju i CE oznaku. Osim poboljšanja rezolucije smanjili su vrijeme akvizicije što je od posebne važnosti pacijentima koji proces snimanja doživljavaju neugodnim (npr. djeca), ali i općenito jer klinički protokoli za snimanje MR-a traju 20-40 minuta. U kasnijim varijantama proizvoda SubtleGAD su smanjili dozu kontrasta (gadolinija) pri akviziciji MRI snimki za čak 90 % za istu kvalitetu slike, omogućujući tzv. *low-dose MRI*. Kontrastni agensi na bazi gadolinija (eng. *gadolinium-based contrast agents*, GBCA) se koriste u cca. trećini od 40 milijuna MRI skenova na godišnjoj bazi [128], a dokazano je njegovo štetno djelovanje na pacijente s bolestima bubrega čime se primjenom dubokog učenja omogućavaju sigurniji pregledi za pacijente.

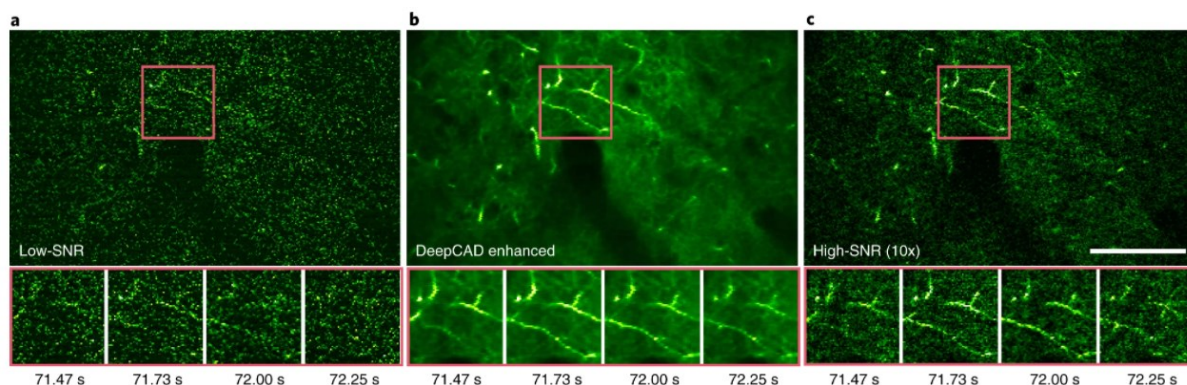
GAN-ovi se mogu koristiti i za postizanje super rezolucije (eng. *super resolution*), kao u prospektivnoj studiji s MR snimkama koljena u kojemu su istraživači za skupinu od 51 pacijenta dobili snimke zadovoljavajuće kliničke vrijednosti u samo 5 minuta, naspram uobičajenog protokola od 25 minuta [129]. U AI modele se također može ugraditi znanje o fizici akvizicijskih uređaja (npr. karte osjetljivosti zavojnice, parametri relaksacije). Također se mogu primjenjivati i u slučaju nenadziranog učenja jer prilikom generiranja slike neuronske mreže dobro interpoliraju signal, a zanemaruju šum i artefakte [130].



Slika 57. 90 %-tno smanjenje doze kontrasta putem SubtleGAD algoritma; Subtle Medical [131]

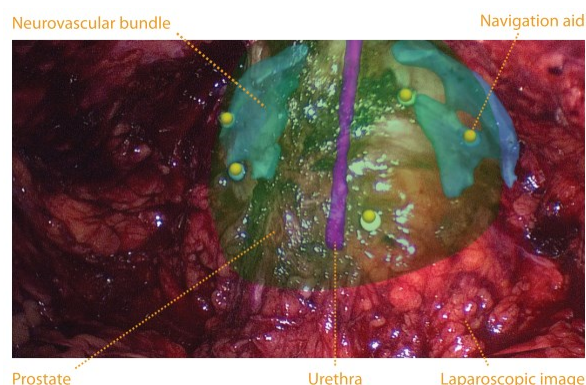
Za prikaz aktivnosti živčanih stanica često se koriste slike dinamike kalcija [Slika 58], ključnog kemijskog elementa kod prijenosa akcijskog potencijala živčanih stanica koji se izlučuje u unutarstanične prostore. Često je korišten u neuroznanosti jer omogućava raspoznavanje u rezoluciji pojedinačnih neurona. No ovaj je modalitet slikanja izrazito podložan šumovima zbog čega su Xinyang Li i suradnici [132] sa Sveučilišta Tsinghua iz Pekinga na istima primijenili model dubokog učenja DeepCAD za poboljšanje kvaliteta slika. Kao ulaz su koristili slike standardne loše kvalitete odnosno malog omjera signala i šuma [dB] (eng. signal-to-noise ratio, SNR) što uzrokuje otežano razlikovanje elemenata i detalja slike. Model je postigao deseterostruko povećanje omjera signala i šuma. DeepCAD je izvedenica 3D U-Net arhitekture objavljene 2016. [133], a 3D U-Net je izvedenica U-Net arhitekture koja je 2015. razvijena na Sveučilištu u Freiburgu u Njemačkoj [134] u cilju segmentacije biomedicinskih slika. Sve navedene mreže pripadaju skupini konvolucijskih neuronskih mreža.

Autori su DeepCAD model ustupili na korištenje široj zajednici u nadi da postane uobičajen korak pretprocesiranja slika biološke dinamike stanica te sugeriraju mogućnost primjene na drugim modalitetima svjetlosne mikroskopije.



**Slika 58.** Uklanjanje šuma iz slika dinamike kalcija kod velikih populacija neurona; Li et al. [132]

U srpnju 2021. u časopisu *npj Digital Medicine* objavljen je članak autora Yi et al. [135] o generiranju sintetičkih polarizacijski osjetljivih slika optičke tomografije (eng. *polarization-sensitive optical coherence tomography, PS-OCT*) posredstvom GAN algoritma, što je čest pristup generiranju medicinskih podataka u situacijama njihove niske dostupnosti. PS modalitet OCT slika pruža detaljniji uvid u strukture oka no zahtijeva dodatan hardver (autori ističu da sami OCT sustavu „stanu u aktovku“, a PS modalitet zahtijeva glomazne optičke komponente). GAN mreža je trenirana na uzorcima OCT i PS-OCT slika, a točnost sintetičkih (generiranih) slika je procijenjena mjerom strukturalne sličnosti (eng. *structural similarity indeks, SSIM*).



**Slika 59.** AR anotacija laparoscopskog videa tijekom prostektomije; O'Donoghue et al. [136]

Oznake proširene stvarnosti (eng. augmented reality, AR) [Slika 59] koriste se u minimalno invazivnoj kirurgiji. Prije intervencije se u 3D prostoru segmentiraju ciljane i „zabranjene“ strukture za bolje planiranje i izvedbu operacije. Na početku operacije se na promatrani organ stavljaju navigacijska pomagala (eng. fiducial markers), na slici se radi o prostati, a trenutna pozicija markera se određuje putem intraoperativnog skena, npr. intraoperativnog ultrazvuka, u 3D perspektivi [136]. Intraoperativni sken se mora „registrirati“ s predoperativnim skenom pomoću posebnog algoritma. Vizijski sustavi skenera konstantno prate markere tijekom operacije, a slika sa skenera treba biti usklađena sa slikom endoskopske kamere (kapsule). Laparoskopski video se stoga poklapa sa 3D slikom skenera tijekom prostektomije što omogućava označavanje „zabranjenih“ struktura i olakšava zadatak kirurgu.

Umjetna inteligencija se također koristi u cilju automatske kvantifikacije odnosno mjerenja objekata na medicinskim slikama.

#### **6.4. Optimizacija na razini sustava – klinički protokoli i bolnička logistika**

Često zaboravljeni aspekt primjene umjetne inteligencije u zdravstvenom kontekstu je optimizacija procesa unutar zdravstvenih sustava. Kao što je istaknuo Atul Gawande, američki kirurg i profesor na Harvardu, u svojoj knjizi *The Checklist Manifesto* (2009.): većina grešaka u zdravstvenim sustavima ne događa se zbog nekompetentnosti djelatnika nego zbog zaboravljanja ili nepoštivanja redoslijeda izvršavanja standardnih, dobro poznatih postupaka. Tako i u zdravstvenim sustavima može postojati kvalitetan kadar čija će učinkovitost biti poništena neispravnim dizajnom sustava u kojemu se nalaze odnosno lošim operacijskim menadžmentom. U nastavku su navedeni signifikantni primjeri unaprjeđenja kliničke prakse putem osiguranja operativne izvrsnosti bolničkih sustava.

##### ***Smrtnost pacijenata koji čekaju operaciju***

Upravljanje listama čekanja je izazov s kojom se susreću bolnice globalnoj razini pa tako i u Hrvatskoj. Izlazak s liste se i dodatno usporava neočekivanim prekidima djelatnosti npr. radi dotrajalosti opreme [137]. Vodeći uzrok smrtnosti u Hrvatskoj su bolesti srca i krvnih



žila od kojih umire polovica od ukupnog broja umrlih smrtnosti [138], po čemu se svrstava europske zemlje značajno više smrtnosti od starih članica EU. Nakon 50. godine počinje intenzivnije povećanje smrtnosti i raste prema najstarijim dobnim skupinama [139].

Sun et al. su u kolovozu 2021. u časopisu Canadian Medical Association Journal (CMAJ) objavili studiju [140] u kojoj dokazuju primjenjivost strojnog učenja u identifikaciji pacijenata pod povećanim rizikom od smrti ili neplanirane hospitalizacije vezane uz srčane probleme (zatajenje srca, infarkt miokarda, nestabilna angina ili endokarditis) tijekom čekanja na kardiološku operaciju. Što je duže čekanje, veća je šansa da pacijent bude neplanirano hospitaliziran. Algoritam je obuhvatio 62,000 pacijenata iz Ontarija (Kanada) koji su čekali na kardiološku operaciju (presađivanje koronarne arterije, operacije valvularne ili torakalne aorte) u periodu 2008.-2019. te je zatim validiran na etnički raznolikoj populaciji (npr. više od 50 % stanovnika Toronta je rođeno izvan Kanade [141]) što je bitno za izbjegavanje pristranosti. AUC za čekanje od 15, 30, 60 i 89 dana je nakon validacije iznosio 0.83, 0.80, 0.78 i 0.78, tim redoslijedom.

Korišten je viševarijabilni Cox model proporcionalnog hazarda (eng. multivariable Cox proportional hazard model) koji je predložen 1972. i pripada skupini algoritama regresije. Često se koristi u medicini u istraživanju povezanosti jedne ili više varijabli (prediktora) i preživljavanja pacijenata, a kao izlaz daje vjerojatnost događaja.

Prioretizacija pacijenata na listama čekanja utemeljena na dokazima bi proaktivnim intervencijama mogla spriječiti nepotrebne smrti.

### ***Nesanica zbog nepotrebnih mjerenja vitalnih znakova tijekom noći***

Slaba naspavanost i isprekidan san pacijenata s cjelonoćnim boravcima u bolnicama je problem kojega ističe gotovo polovica primljenih pacijenata, što dokazuje nekoliko studija u SAD-u (Meissner, H H et al., 1998., [142]), Ho, An et al., 2017. [143]). Spomenuti prekidi sna povezani su s delirijem, kognitivnim oštećenjima, oslabljenim imunitetom, hipertenzijom, povećanim stresom i smrtnošću.

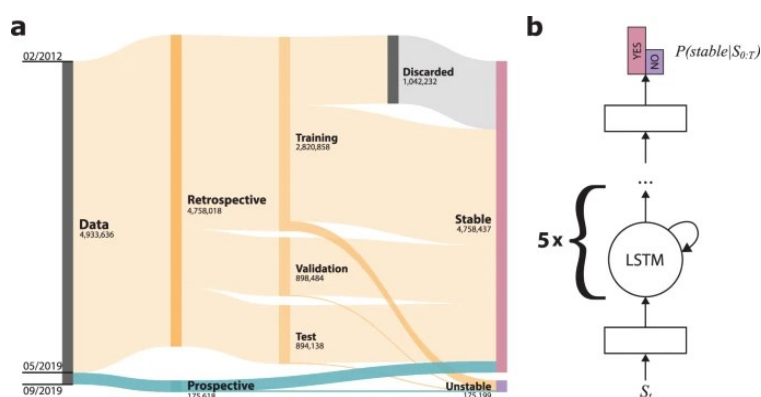
Veliki dio prekida sna događa se zbog pretjeranog praćenja vitalnih znakova tijekom noći (mjerenja koja obično uzimaju medicinske sestre, a koje uključuju mjerenja pulsa,

temperature, kvalitete disanja i krvnog tlaka). Ključ za smanjenje nepotrebnog praćenja je u identifikaciji pacijenata s niskim rizikom od komplikacija preko noći i preskakanju njihovih vizita, što je prethodno bilo prepušteno spekulativnoj procjeni osoblja ili uzimanju dodatnih (detaljnijih) laboratorijskih rezultata koji bi također trošili vrijeme i povećavali troškove.

Tim iz Northwell Healtha, najvećeg njujorškog pružatelja zdravstvene skrbi, predvođen Viktorom Tóthom, Marshom Meytlis i Douglasom P. Barnabyjem [144] je u studiji objavljenoj u studenom 2020. u časopisu Nature Partner Journals Digital Medicine iskoristio podatke iz nekoliko svojih bolnica prikupljenih u periodu 2012.-2019. (cca. 2,3 milijuna prijema i 26 milijuna mjerenja vitalnih znakova) za treniranje duboke rekurzivne neuronske mreže (duboki RNN) u cilju predviđanja stabilnosti pacijenta tijekom noći na temelju dobi pacijenta i 5 prethodno uzetih uzastopnih mjerenja vitalnih znakova.

RNN-i su najsuvremeniji algoritmi za sekvencijalne podatke u kojima podatkovne točke ovise o svojim prethodnicima (npr. cijene dionica, vremenska prognoza, podaci sa senzora, genske sekvence, audio i video snimke, tekstualni članci) a, u slučaju vremenskih nizova (eng. *time series*), svaki podatak ima pripadnu vremensku oznaku. RNN koji se koristio u radu imao je dva gusto povezana sloja i pet uzastopnih LSTM slojeva [Slika 60]. Istraživači su primijenili *batch* normalizaciju i *dropout* sloj prije posljednjeg potpuno povezanog sloja.

Postignuta točnost predikcije je ROC = 0,966 što je omogućilo sigurno izbjegavanje pregleda preko noći u cca. 50% "pacijent-noći", dok je samo 2 od 10 000 "pacijent-noći" pogrešno klasificirano kao stabilno (eng. *false positive*).



Slika 60. Organizacija podataka i arhitektura modela Northwell Health studije; Tóth et al. [144]


## Ambijentalna inteligencija




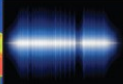
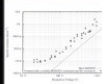
Za primjenu koncepta ambijentalne inteligencije u medicini je najzaslužnija Fei-Fei Li, profesorica Sveučilišta Stanford i direktorica Human-Centered AI Institute (<https://hai.stanford.edu/>). Ambijentalna inteligencija obuhvaća korištenje bezkontaktnih senzora i kontaktnih nosivih uređaja ugrađenih na mjesta pružanja zdravstvene skrbi koji neprestano i neprimjetno prikupljaju podatke o obrisima prostora i dr. metrikama te ih analiziraju algoritmima strojnog učenja u cilju poboljšanja kliničkih ishoda.

Iako se zdravstvo općenito smatra industrijom spremnom za prodor AI-a (zbog ekstenzivne digitalizacije medicinskih kartona, mogućnosti automatizirane dijagnostike na temelju radioloških nalaza itd.), postoji važan sektor koji dosada nije digitaliziran, a to je ljudsko ponašanje. Bilo da se radi o podacima pacijenata u staračkim domovima, bolničkog osoblja koje obavlja rutinske poslove, liječnika koji vrše operacije ili pacijenata u jedinicama intenzivne njege koji se kreću s povećanim rizikom od sigurnosnih incidenata, poput pada s kreveta.

Profesorica Li napomenula je kako je ušla u svemir s Arnoldom Milsteinom, profesorom Medicinske škole na Stanfordu, te je objasnila: 'Kombiniramo pametne senzore i pozadinske AI algoritme kako bismo' osvijetlili 'i' vidjeli 'tamni prostor zdravstvene zaštite.'

Sada već „kanonski“ pregledni rad o ambijentalnoj inteligenciji je u rujnu 2020. objavljen u časopisu Nature [145], a pristupilo mu je više od 54,000 ljudi. U radu su Li, Milstein i Haque sintetizirali zaključke višegodišnjih eksperimenata u stvarnim kliničkim uvjetima te predstavlja izvrsno polazište za daljnje istraživanje o ovom važnom trendu. Ipak, potrebno je istaknuti da navedene primjene ne dolaze bez etičkih implikacija u vezi čega su mnogi istraživači iskazali bojazni [146, 147] [Slika 61].



	Video sensor (RGB)	Depth sensor	Thermal sensor	Audio sensor	Wearable sensor (smart watch)
Function	Perceives the world in visible light	Measures distance	Measures temperature	Evaluates interactions and perceives sounds	Measures vital signs and motion
Use	Object recognition, person detection, complex behaviour understanding	Pose estimation, gait analysis	Fever detection, respiratory rate monitoring	Speech recognition, speaker detection	Heart rate, sleep, and step tracking
Example data					

**Slika 61. Ambijentalna inteligencija i prikupljanje podataka o kontekstu zdravstvene njege; Martinez-Martin et al. [146]**

### ***Operacijski menadžment***

Pianykh et al. u svibnju 2021. u časopisu Nature Machine Intelligence objavljuju rad s fokusom ulogu strojnog učenja u operacijskom menadžmentu bolnica. Bolničke operacije su kompleksne i heterogene, količina rutinski prikupljenih podataka o pacijentima je stalnom porastu, a bilježi se globalan nedostatak kadra što čini informirano upravljanje bolnicama sve težim. Ključno je stoga izgraditi modele koji bi bili sposobni uočiti najbitnije prediktore u mnoštvu potencijalnih varijabli. Procesi unutar bolničkih protokola uključuju usmjeravanje ulaznog toka pacijenata (eng. inpatient flow management), prijem hitne službe itd.

Prijašnji pristupi predikcije protokola su bili simulacije i modeliranje diskretnih događaja, pod puno pretpostavki, rubnih uvjeta i idealizacija.

#### **6.5. Do povećanja točnosti AI algoritama unaprjeđenjem ulaznih podataka, a ne modela**

Deseci tisuća znanstvenih radova u području umjetne inteligencije su se do sada fokusirala na poboljšanja postojećih i izum novih arhitektura AI modela. Andrew Ng, pionir strojnog učenja i *online* obrazovanja čiji su znanstveni radovi citirani više od 200 000 puta, istaknuo je u ožujku 2021. godine [148] da okvirno 80 % procedure implementacije AI algoritama čini priprema visoko kvalitetnih podataka, a 20 % čini učenje modela pri čemu je, paradoksalno, 1 % AI znanstvenih radova usmjereno na pripremu podataka, a 99 % na izgradnju novih modela.

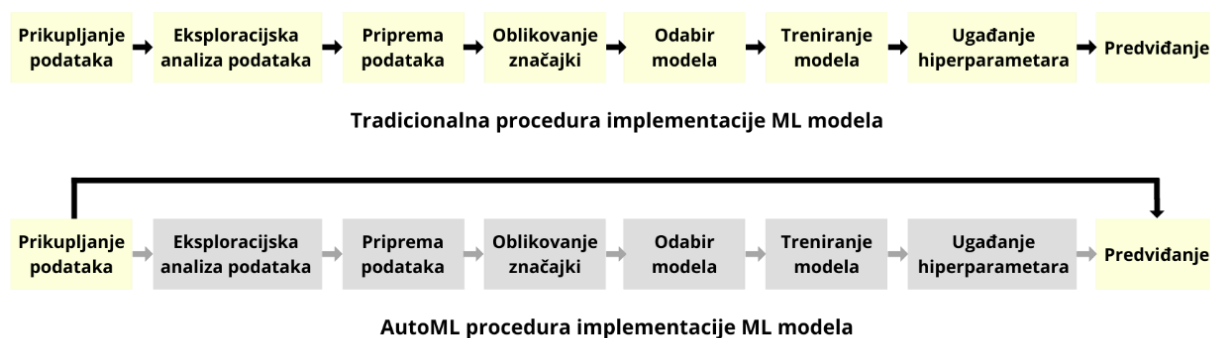
U zadnjih deset godina glavni je trend razvoja modela umjetne inteligencije bio u osmišljavanju arhitektura dubokog učenja, a mogući trend za sljedećih deset godina je prebacivanje fokusa s daljnjeg razvoja modela prema pametnijem generiranju, pripremanju i iskorištavanju podataka – prijelaz s *model-centric* na *data-centric* pristupu.

Ng smatra da je u mnogim područjima strojnog učenja razvoj modela prevaziđen problem.

Navedeno je naročito zanimljivo promatrati u kontekstu rastuće ponude izrazito pristupačnih platformi za razvoj AI projekata – tzv. *AutoML* [Slika 62] (usmjerenih

podatkovnim znanstvenicima i inženjerima) i *no-code* sučelja (usmjerenim općoj javnosti bez tehničkog obrazovanja). Ove platforme omogućavaju dizajn AI projekata od predefiniраниh komponenti na s intuitivnim grafičkim sučeljem i principima vizualnog programiranja, npr. *open-source* softver PyCaret [149].

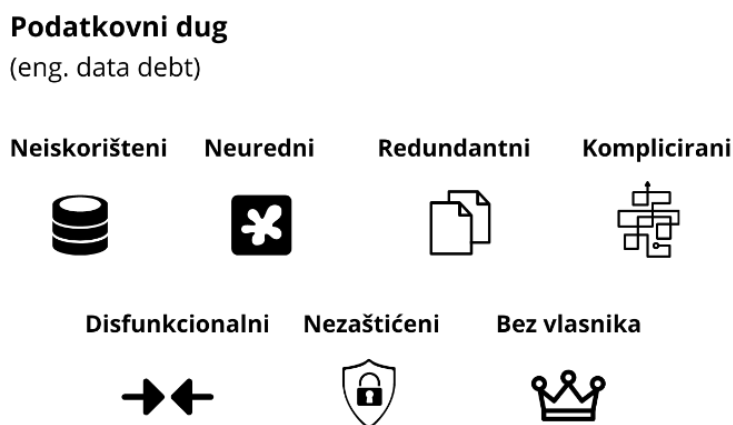
### Tradicionalni i AutoML pogled na proceduru implementacije ML modela



Slika 62. Tradicionalni i AutoML pogled na proceduru implementacije ML modela, prilagođeno od [150]

Pristup usmjeren na poboljšanje podataka, a ne modela bi bio naročito isplativ pristup u domenama s manje od 10,000 primjera kao što je većina problema u medicini jer se nedostupnost velikih baza podataka može kompenzirati kvalitetnim označavanjem podataka.

Tim povodom je pokrenuta inicijativa Data Centric AI na konferenciji NeurIPS u sklopu koje će se u prosincu 2021. održati radionica o optimalnim načinima adresiranja problema akvizicije odnosno generiranja podataka, označavanja podataka, pretprocesiranja i augmentacije, procjene kvalitete, upravljanja podacima i u novije vrijeme problema podatkovnog duga (eng. *data debt*) [Slika 63] u kojemu se razmatraju posljedice izgradnje modela koji se oslanjaju na neadekvatnim podacima [151].



Slika 63. Podatkovni dug i tipovi podataka koji ga uzrokuju; prilagođeno prema [152]

Dodatni je problem što ručno označavanje opterećuje ljudsku radnu snagu, često potplaćenu i iz nerazvijenijih dijelova svijeta, koji su po nekima „neopjevani heroji AI revolucije“ [153].

Navedeni fenomen vidljiv je iz naslova članka MIT Technology Reviewa iz srpnja 2021.: „Hundreds of AI tools have been built to catch covid. None of them helped.“ [154]. U članku se predlaže bolja suradnja AI timova i kliničara, praksa dijeljenja modela i objašnjavanja načina treniranja u svrhu replikabilnosti, uvođenje standardiziranih formata razmjene podataka te čišćenje podatkovnih baza koje Derek Driggs, ML istraživač Sveučilišta u Cambridgeu naziva Frankenstein bazama („spliced together from multiple sources and can contain duplicates“). Opći konzenzus je da je većina algoritama podbacila [155, 156, 157].

Jason Alan Fries, istraživač u laboratoriju profesora biomedicinske informatike Nigama Shaha na Stanfordu, je na nedavnom AIMI Symposiumu (organizira ga centar unutar Sveučilišta Stanford, eng. *Artificial Intelligence in Medicine & Imaging, AIMI*) istaknuo primjene podatkovno usmjerenog pristupa algoritmima primjenom slabog nadzora (eng. *weak supervision*).

Umjesto da liječnici ručno označavaju svaki primjer predloženo je da odrede opća pravila za označavanje istih tj. da se oznake programiraju (eng. *programatic labeling*) što je već dovelo do primjena u obradi prirodnog jezika (kod obrade bilješki doktora pri susretu s pacijentima s ugrađenim implantatima u kojima izvještavaju o njihovim tegobama), u obradi

sekvencionalnih medicinskih slika [158] te u obradi medicinskih kartona (eng. *electronic health records, EHR*) [159]. U obradi medicinskih kartona se koristilo programsko označavanje na temelju ontologija – slabije eksponiranih ranijih pokušaja primjene AI-a u medicini koji na strukturiran način pohranjuju znanje, za standardni NLP problem prepoznavanja naziva (eng. *named entity recognition*). AI modeli se često oslanjaju na transferirano učenje (eng. *transfer learning*) i uče dio zadatka na temelju postojećih algoritama, a dio treniranjem novog algoritma.

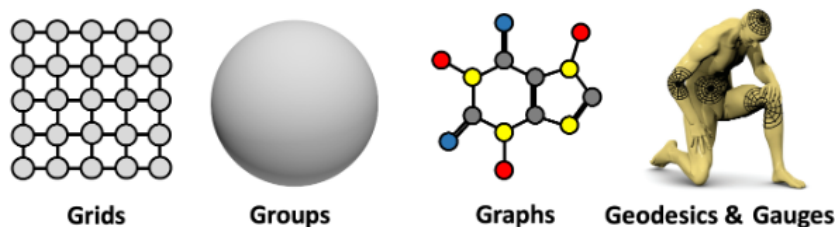
Uobičajeno se koriste sljedeći prednaučeni modeli (eng. *large-scale pre-trained models, PTM*) trenirani na milijunima ulaznih podataka: BERT [160] (trening set: CommonCrawl, WebText, Wikipedia, knjige), GPT-1, GPT-2, GPT-3 [161] (trening set: BookCorpus, Reddit, WebText, Common Crawl, WebText2, Books1, Books2, Wikipedia) i ConvNet (VGG-16) (trening set: ImageNet).

Za analizu medicinskih kartona je korišten BioBERT, BERT specijaliziran za biomedicinsko područje [162] koji se pokazao najboljim u temeljnim zadacima dubinske analize teksta (prepoznavanje naziva, eng. *named entity recognition*; ekstrakcija relacija, eng. *relation extraction*; sustavi odgovora na pitanje, eng. *question answering*).

Primjer nepoželjne varijantnosti medicinskih slika su histopatološki nalazi koji se značajno razlikuju ovisno o lokaciji akvizicije zbog neusklađenosti metodologija prikupljanja uzoraka tkiva, bojanja (eng. *staining*), digitalizacije i demografije pacijenata. U skladu s navedenim je i otrježnjujuće otkriće autora Howard et al. [163] u časopisu Nature Communications da podaci u najvećem bio-repozitoriju digitalne histologije, The Cancer Genome Atlas (TCGA), sadrže vrlo varijantne podatke o preko 3000 pacijenata. Mnogi modeli dubokog učenja su se trenirali upravo na ovoj bazi i to u cilju predviđanja smrtnosti i stadija tumora, no sada su sve navedene metrike dovedene u pitanje. I u ovom slučaju je ključno standardizirati način akvizicije podataka.

## 6.6. Geometrijski pristup dubokom učenju – revolucija u pogledu na cijelo AI područje s potencijalom ekstenzivne primjene u biomedicinskom području

U travnju 2021. je objavljena kapitalna „proto-knjiga“ *Geometric Deep Learning: Grids, Groups, Graphs, Geodesics, and Gauges* [164] [Slika 64] autora Michaela M. Bronsteina (Imperial College London, USI IDSIA, Twitter), Joana Bruna (New York University), Tacoa Cohena (Qualcomm AI Research) i Petra Veličkovića (DeepMind) o potpuno novom pogledu na kategorizaciju svih do sada kreiranih neuronskih mreža, u kojemu su osnovni kriteriji razlikovanja modela načela simetrije i invarijantnosti (nepromjenjivosti).



**Slika 64. Kategorizacija svih neuronskih mreža na temelju glavnih tipova unificirajuće geometrije (autori ih nazivaju „the 5G of geometric deep learning“); Bronstein M. M., Bruna J., Cohen T., Veličković P. [164]**

Profesor Bronstein je autor termina geometrijskog dubokog učenja i znanstvenik čiji su radovi citirani više od 21,000 puta te koji je iscrpno primjenjivao neuronske mreže zasnovane na grafovima u računalnoj biologiji i farmakologiji u dizajnu novih lijekova.

Neuronske mreže temeljene na grafovima su dugo vremena bile korištene kao sinonim geometrijskom pristupu dubokom učenju, iako je o geometrijski pristup dubokom učenju sveobuhvatnija i apstraktnija kategorija koja predstavlja potpuno novi okvir za proučavanja AI arhitektura. Distinkcija je definitivno uspostavljena pivotalnim predavanjem profesora Bronsteina [165] na International Conference on Learning Representations (ICLR) [166], globalno priznatom okupljanju eminentnih stručnjaka dubokog učenja i čestom mjestu objave temeljnih inovacija u području AI-a.

Svejedno, korisno je upravo ovdje istaknuti da su značajni napreci primjene AI-a u medicini postignuti korištenjem neuronskih mreža zasnovanim na grafovima. Najistaknutiji primjer je AlphaFold [Slika 65], algoritam tvrtke DeepMind (podružnice Alphabet, matične



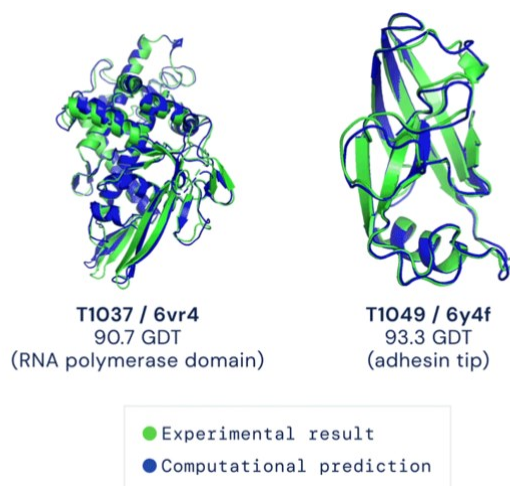
tvrtke Google-a) koji predviđa oblik gotovo svakog proteina u ljudskom tijelu odnosno mapira ljudski proteom.

Proteini su velike kompleksne molekule sastavljene od niti aminokiselina koje zamatanjem i ispreplitanjem tvore zamršene strukture (DeepMind ih kolokvijalno zove 'spontani origami'). Eksperimentalno određivanje strukture proteina je moguće, ali vrlo komplicirano te stoga neskalicabilno (neke od metoda su nuklearna magnetska rezonancija, rendgenska kristalografija i krio-elektronska mikroskopija). Samo 17 % proteina u ljudskom tijelu ima eksperimentalno utvrđene strukture [167].

Predviđanje struktura proteina (eng. *protein folding*) je 50 godina star problem biologije, a potraga za rješenjem je službeno formulirana 1994., osnivanjem znanstvene zajednice *Critical Assessment of protein Structure Prediction (CASP)* koja svake dvije godine organizira izazov na kojega se prijavljuju istraživačke grupe spremne sučeliti svoje algoritme s eksperimentalno potvrđenim oblicima proteina. 2018. je AlphaFold završio na prvom mjestu CASP natjecanja, a 2020. je problem predviđanja strukture proteina, napretkom u točnosti nove verzije algoritma, službeno proglašen – riješenim. Izvorni kod i baza dosada otkrivenih struktura je učinjenim dostupnim široj javnosti [168], kao pokazatelj još jednog trenda primjene umjetne inteligencije u medicini – demokratizacije istraživačkog procesa.

Visoka točnost (na razini atoma) je potvrđena radom objavljenom u srpnju 2021. u časopisu *Nature* [169] kojemu su Tunyasuvunakool et al. dokazali proširenost spektra poznatih struktura proteina na 58 % i kojemu je u samo dva mjeseca do pisanja ovog završnog rada pristupilo više od 350,000 čitatelja.

Otkriće donedavno nepoznatih struktura proteina ljudskog tijela (a time, u velikoj mjeri, i njihovih funkcija) imati će implikacije na dizajn lijekova, otkrivanje uzročnika bolesti i personaliziranu medicinu. Iako otkriće u domeni temeljnih znanosti, neupitno će imati odjeka u neposrednoj kliničkoj praksi, razjašnjavajući temeljne mehanizme zdravlja i bolesti. Konkretna primjena se već dogodila u epidemiologiji, predviđanjem strukture proteina bolesti COVID-19: ORF3a i ORF8.



**Slika 65. Usporedba eksperimentalno utvrđenog oblika proteina (temeljne istine) i *in silico* predviđanja algoritma AlphaFold; DeepMind [170]**

Druge značajne studije uključuju istraživanje nepoželjnih nuspojava lijekova objavljene 2018. u časopisu *Bioinformatics* unutar projekta Decagon od Sveučilišta Stanford [171], generiranje prethodno neistraženih molekula koje je provela talijanska istraživačka grupa, a rezultate objavila u kolovozu 2021. u časopisu *Neurocomputing* [172] te analizu fMRI slika u cilju dijagnostike neuroloških poremećaja koju su objavili istraživači Sveučilišta Yale u rujnu 2021. [173].

Baš kao što su neuronske mreže omogućile fleksibilan pristup obazriv prema inherentnoj povezanosti i interaktivnosti svih prirodno prisutnih podataka, geometrijski pristup dubokom učenju će poopćiti proceduru primjene AI algoritama na širi set podataka od onih koji su do sada uopće bili u razmatranju (ići će dalje od teksta, zvuka i slika), a autori prethodno spomenute proto-knjige predviđaju da će primjenom geometrijskog pristupa dubokom učenju u budućnosti biti riješen problem kletve dimenzionalnosti (eng. *curse of dimensionality*) u kojemu postaje iznimno kompleksno promatrati interakcije velikog skupa značajki u cilju generiranja hipoteze modela, što je intuitivan smjer istraživanja slojevitih problema u kojemu postoji opravdan razlog sumnjati na multivarijantne uzročno-posljedične veze („kletva“ je prethodno pokušana biti riješena tehnikama redukcije dimenzionalnosti i odabirom točno određenog broja značajki (eng. *feature selection*)). Isti autori su cijelo podpoglavlje proto-knjige geometrijskog pristupa dubokom učenju posvetili primjenama istih u zdravstvu spominjući mogućnost primjene tradicionalnih arhitektura kao što su konvolucijske neuronske

mreže na podacima rešetkaste strukture (eng. *grid-structured data*), npr. u predviđanju zadržavanja pacijenta u jedinicama intenzivne njege (Rocheteau et al., 2020. [174]); mogućnost primjene modela na podacima nalik na plohe, često savijenima u kompleksne oblike (eng. *geometric surfaces*), npr. promatranje ljudskog mozga kao višestruko savijene plohe (Cucurull et al., 2018. [175], Besson et al., 2020. [176]) i dr.

### **6.7. Do novih znanstvenih spoznaja bez pristranosti inherentne ljudskoj percepciji – promatranjem interakcija i neočekivanih korelacija u podacima**

Ljudska percepcija je inherentno pristrana što dokazuje infografika 188 kognitivnih pristranosti iz 2017. [177]. Algoritmi dubokog učenja postavljaju hipoteze o problemima na temelju podataka i njihovih stvarnih i kompleksnih interakcija, čime eliminiraju subjektivnost i omogućuju istraživanja bez unaprijed postavljene hipoteze, tzv. *hypothesis-free* (vs *hypothesis-driven*) studije.

#### ***Indikator nezdravog starenja***

Koja je razlika između zdravog i nezdravog starenja? Postoji li objektivno mjerljivi indikator (u medicinskom rječniku: biomarker) starenja? Starenje organizma nije diskretna pojava nego, u osnovi, upalni proces koji traje cijeli život. Kod starijih ljudi su upalna stanja na staničnoj razini spora i kronična te korelirana s pojavom raka, kardiovaskularnih oboljenja, neurodegenerativnih bolesti i dr. [178]. Iako bitan proces, dosada nije identificiran pouzdan pokazatelj kronične upale povezan sa starenjem.

U srpnju 2021. je na tu temu objavljen članak u časopisu Nature Aging o korištenju dubokog učenja za pronalazak biomarkera starenja pomoću podataka o kroničnom upalnom stanju, tzv. upalnog biološkog sata (eng. *inflammatory age clock*, iAge) [179].

Istraživačka je skupina izrazito internacionalna – primarno sa Sveučilišta Stanford i partnerskih američkih instituta, zatim Izraela (Haifa), Belgije (Leuven), Italije (Bologna, Firenca), Rusije (Nizhny) i Argentine (Buenos Aires).

Algoritam je pronašao krvne imunološke biomarkere na temelju kojih se može predvidjeti fenotip starenja (od kojih se neki fenotipi odnose na ljude iznimne dugovječnosti) kao i opću smrtnost osoba pojedinih fenotipa (eng. *all-cause mortality*) što bi se moglo koristiti u svrhu upozorenja pojedinaca s povećanim rizikom. Kao igla u plastu sijena istaknut je kemokin CSCL9.

Za potrebe istraživanja korišteni su krvni nalazi 1001 osobe starosti 8-96 godina, prikupljeni 2007.-2016. u instituciji Stanford Human Immune Monitoring Center (HIMC).

Za kompaktan prikaz nelinearnih struktura citokina je korištena mreža autoenkoder (konkretno vođeni autoenkoder, eng. *guided autoencoder*) s mreža s dva potpuno povezana sloja, s pet čvorova po sloju.

### ***Mutacije gena koje potiču tumorigenezu***

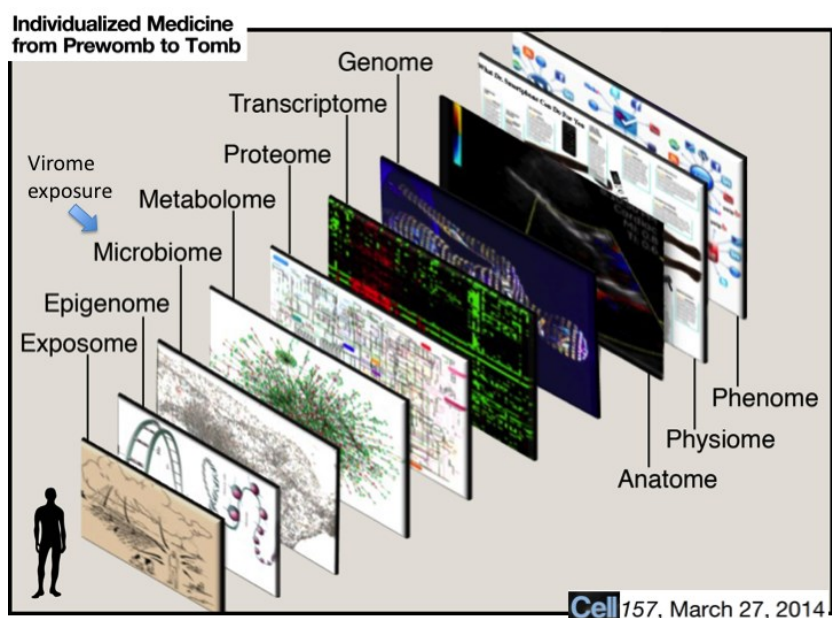
Ferran Muiños i suradnici s Instituta za istraživanja u biomedicini iz Barcelone (eng. Institute for Research in Biomedicine, IRB) su strojnim učenjem identificirali mutacije gena raka koji potiču širenje raka u tkivima i rezultate objavili u članku u časopisu Nature u srpnju 2021. kojemu je pristupilo više od 12,000 ljudi [180]. Iako su geni uzročnici tumora u velikoj mjeri katalogizirani te stoga uočljivi pri sekvencioniranju genoma no ostao je neadresiran problem konkretnih mutacija tih gena koji potiču tumorigenezu što je jedini relevantan parametar pri određivanju ozbiljnosti rizika oboljenja. Ova *in silico* metoda se pokazala nadmoćnom nad zlatnim standardom – eksperimentalnom metodom mutageneze zasićenja sekvence (eng. *saturation mutagenesis*).

## **6.8. Personalizirana medicina – od populacijskih prosjeka do jedinstvene osobe principom dubokog fenotipiranja i multimodalnih podataka**

Morfološki, fiziološki i bihevioralni slojevi koji ljude čine doista jedinstvenima sadržani su u tzv. datumu (eng. *datome*, od *data* – podaci), skupu podataka koji opisuje čovjekov medicinski otisak, kako što je Eric Topol prikazao u svom radu objavljenome u časopisu Cell iz 2014., naslova *Individualized Medicine from Prewomb to Tomb* (personalizirana medicina od prije rođenja do smrti) [181]. Akvizicija tako slojevitih podataka omogućuje duboku

fenotipizaciju (eng. *deep phenotyping*) [Slika 66] [Tablica 3], preciznu i sveobuhvatnu karakterizaciju mjerljivih karakteristika nečijeg zdravstvenog stanja, potičući primjenu personalizirane medicine [182].

Uz svakog je pacijenta povezana velika količina podataka koja se generira prilikom dijagnostičkih pretraga, elektroničkih kartona, susreta sa specijalistima što je pokazala studija Milinovich et al. [183] u kojoj je zaključeno da elektronički karton svakog pacijenta sadrži 32,000 diskretnih podatkovnih elementata čija interpretacija nije zadaća liječnika koji su i u *statusu quo* preopterećeni (a to će i nastaviti biti zbog starenja populacije i globalnog nedostatka zdravstvenih djelatnika) već algoritama.



Slika 66. Superponirani slojevi datoma digitaliziraju medicinsku bit čovjeka; Eric Topol [184]

Iako su medicinski podaci vrijedni, ne predstavljaju jedine tipove podatka koje treba analizirati kako bi se prevenirala oboljenja. Otrežnjujući citat Melody Goodman, izvanredne profesorice biostatistike na NYU-u, studentice Harvarda i stručnjakinje za zdravstvene nejednakosti, kaže: "Vaš poštanski broj je bolji prediktor vašeg zdravlja nego vaš genetski kod". Često zanemarivani faktori koji ipak utječu na zdravstvene ishode su siromaštvo, razina obrazovanja, dostupnost zdravstvene zaštite itd.

Tablica 3. Superponirani slojevi datoma digitaliziraju medicinsku bit čovjeka; Eric Topol [184]

SLOJ DATOMA	OPIS
Ekspozom	sve izvanjske i unutarnje izloženosti tijela okolišu i njihove posljedice na razini organa i stanica [izvor] (npr. zagađenje zraka, pelud, zračenje, kvaliteta vode, vlažnost okoline, elektromagnetska polja, prisutnost pesticida u hrani) [izvor]
Epigenom	grč. <i>epi</i> = iznad (genoma); kemijski spojevi koji „govore“ genomu način što, gdje i kada nešto činiti (primjer epigenetičke promjene je metilacija DNA koja sprječava ekspresiju nekih gena) [izvor, izvor]
Mikrobiom	genom svih mikroorganizama, simbiotskih i patogenih, koji žive u i na ljudima; mikrobiom crijeva („crijevna mikroflora“) je kolektivni genom mikroba koje naseljavaju crijeva, uključujući bakterije, arheje, viruse i gljivice [izvor]
Metabolom	skup svih metabolita niske molekulske mase u biološkom uzorku (uključuje aminokiseline, masne kiseline, ugljikohidrati, vitamine i lipide) [izvor, izvor]
Proteom	skup svih proteina u stanici, tkivu ili organizmu [izvor]
Transkriptom	skup svih molekula RNA; kodirajuća RNA (glasnička RNA – eng. messenger RNA, mRNA) ključna u sintezi proteina; nekodirajuća RNA (rRNA, tRNA, lncRNA, pri-miRNA i dr.) [izvor]
Genom	cjelokupni slijed DNA nekoga organizma [izvor]
Anatom	anatomija tijela
Fiziom	fiziologija tijela (npr. krvni tlak, srčani ritam, glukoza, zasićenje krvi kisikom, moždani valovi, intraokularni očni tlak i indeksi funkcije pluća) [izvor]
Fenom	fenotip

Gotovo postoji uzorak pridjeva ovakvih slojeva podataka koji se često koriste u ozbiljnijim primjenama dubokog učenja u medicini: heterogeni, multimodalni, multivarijantni, panoramski, kompleksni, granularni, kompozitni, sveobuhvatni.

Dubinska analiza u osnovi ima cilj dizajna prilagođenih terapija i prevencije temeljene na dokazima.

Recentni primjeri korištenja multimodalnih (eng. *multi-omics*) podataka su studija Neumann et al. (svibanj 2021., Nature [207]) koji kombinacijom klasične patologije (anatom) i informacijama o metabolomu pronašli biomarker rijetkog i agresivnog podtipa adenokarcinoma za kojega ne postoji diferencijalna dijagnoza (ne razlikuje se od običnog adenokarcinoma po histopatološkim nalazima). Zatim Tarazona et al. (srpanj 2021., Nature Computational Science [185]) koji su se osvrnuli na izazove multi-omics studija (heterogenost tipova podataka uzrokuje šum, interpretabilnost itd.).

## 6.9. Demokratizacija i decentralizacija zdravstva

Zdravstvena skrb je stoljećima bila vezana uz zgrade, glomaznu opremu i jednosmjerni odnos liječnika prema pacijentu. U tom su odnosu pacijenti isključivo pasivni primatelji informacija od stručnjaka koji u osnovi imaju moć usmjeravati odluke o životu ili smrti. Mnogi tvrde da će umjetna inteligencija i nosiva tehnologija označiti kraj medicini kao „tornju od bjelokosti“, dislocirane i nepristupačne laicima [186, 187]. Tehnologija je i u prošlosti uklanjala barijere pristupa znanju i proširivala mogućnosti čovjeka, smanjujući trošak i veličinu proizvoda (npr. računala i pametni telefoni) i u posljednje vrijeme omogućavajući spajanje istih na moćan *software* (npr. komunikacija pametnih telefona s 31 GPS satelitom u orbiti Zemlje [188] za točnu lokaciju u svakom trenutku).

Demokratizacija zdravstva je naročito bitna kod zemalja u razvoju u kojima postoji očit nedostatak pristupa čak i osnovnim zdravstvenim uslugama (npr. zemlje koje posjećuju Liječnici bez granica), a u hrvatskom kontekstu za ruralna mjesta i otoke. Vrlo je bitno imati na umu da razina zdravstvene skrbi značajno opada izlaskom iz većih gradova iste države te često i u susjednim državama (npr. u Bosni i Hercegovini koja je zabilježila prvu u Europi te drugu na svijetu najveću smrtnost od bolesti COVID-19 na milijun stanovnika [189]).

Hrvatska ima 1185 otoka, otočića i hridi od kojih 48 stalno naseljenih s ukupno 132,000 stanovnika [190]. Ministarstvo zdravstva u Nacionalnoj strategiji razvoja zdravstva 2012-2020. ističe: „Najveći su problem otoci s nekoliko stotina stanovnika ili manje, jer je zdravstvena zaštita na njima svedena na povremene dolaske liječnika, uz otežanu opskrbu lijekovima i otežan transport u slučaju hitnosti.“ [191].

Uz pacijente općenito i stanovnike udaljenih područja, demokratizacija će imati utjecaj i na specijalizante i liječnike nespecijaliste te medicinske sestre koji će posredstvom AI alata biti osnaženi pružati njegu i u onim domenama za koje nisu primili specijalističko obrazovanje.

### ***Pacijenti – općenito i udaljena područja***

Ultrazvučno skeniranje se koristi za ispitivanje unutarnjih struktura tijela emitiranjem visokofrekventnih zvučnih valova u tkivo od interesa i snimanjem odbijenog zvuka ili odjeka (eng. *echo*) za stvaranje slike. Prenosive ultrazvučne uređaje mogu koristiti svi liječnici, a ne samo specijalisti radiolozi, pa čak i medicinski nekvalificirani ljudi (dakle i pacijenti), uz vodstvo i zvučne upute AI algoritma (eng. *AI assistance, AI guidance*). Stručnjaci navode da bi se prenosivi ultrazvuk mogao koristiti za snimanje bilo kojeg dijela tijela osim mozga, bilo gdje u svijetu.

Butterfly iQ, ručni ultrazvučni skener, koristi se u ruralnim dijelovima Afrike za otkrivanje upale pluća. Osnivač tvrtke Jonathan Rothberg je u intervjuu za New York Times [192] inovaciju stavio u širi kontekst: “Dvije trećine svjetske populacije nema pristup nikakvim modalitetima medicinskog snimanja. Kada osnovnu logiku funkcioniranja ovakvih uređaja stavite na čip, u osnovi ih demokratizirate.”

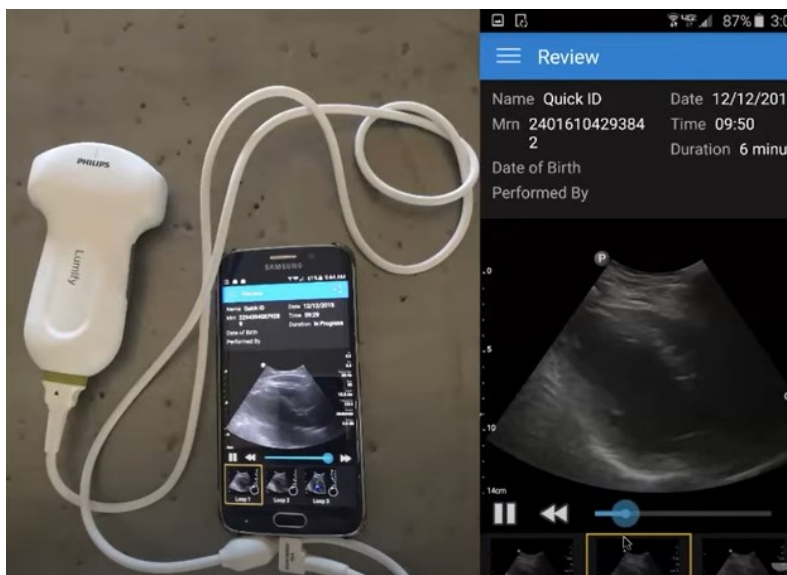
### ***Liječnici nespacijalisti i medicinske sestre***

Vidljiv je snažan rast prenosive tehnologije i tzv. *wearables* segmenta, naznačeno i u preglednom radu Iqbal et al. u časopisu Nature objavljenom u travnju 2021. [193] te studiji HIMSS-a iz 2019. [194].

Jain et al. su azvili AI alat i u travnju 2021. u časopisu JAMA objavili rad koji procjenjuje njegovu korisnost liječnicima primarne zdravstvene zaštite i medicinskim sestrama u naknadnom (retrospektivnom) pregledu kožnih bolesti putem teledermatologije, ukazujući da AI osnažuje dijagnostičku sposobnost nespacijalista [195]. 20 liječnika obiteljske medicine i 20 medicinskih sestara su pregledali 1048 slučajeva ukupno 120 različitih kožnih bolesti pri čemu je pokazano da je postignuta veća točnost dijagnoze uz asistenciju AI alata sa 48% na 58% za obiteljske liječnike te sa 46% na 58% za medicinske sestre što odgovara vjerojatnost jednog u svakih 8 do 10 slučajeva. Liječnici su imali u prosjeku 11 godina, a sestre 13 godina iskustva. Samo 28 % slučajeva kožnih bolesti bude pregledano od strane liječnika specijalista dermatologa [196] stoga nespacijalisti imaju ključnu ulogu u inicijaciji terapije. Algoritam kojega su koristili Jain et al. je konvolucijska neuronska mreža za diferencijalnu dijagnozu 419



dermatoloških stanja trenirana na 16,114 slučajeva sa slikovnim podacima, ali i kontekstu oboljenja – demografiji pacijenta, povijesti bolesti i dr. U procesu validacije AI modela je bilo uključeno 12 liječnika dermatologa koji su dali svoju neovisnu dijagnozu (jedna od metoda zlatnog standarda).



Slika 67. Philips Lumify prenosivi ultrazvuk spojen na pametni telefon; Philips, preuzeto sa [197]

Ultrazvučni aparati spojeni na pametne telefone [Slika 67], pokrenuti algoritmima umjetne inteligencije, koriste se i u kardiologiji za mjerenje jačine kontrakcije srca odnosno ejectivesku frakciju (eng. *ejection fraction, EF*) koreliranu s rizikom od iznenadnim srčanim zastojem odnosno arestom (eng. *sudden cardiac arrest, SCA*). Također mjere veličinu srčane komore, debljinu srčanog mišića i zalisaka te protok krvi. Postoje klinički pragovi dijagnostiku normalnih (50-65 %), smanjenih (36-49 %) i niskih (<35 %) iznosa ejectiveske frakcije pri čemu u normalnom radu srce adekvatnom snagom distribuirava krv u tijelo i mozak, smanjeni udjeli ukazuju na probleme u pumpanju krvi, a niski udjeli na oštećenje srčanog mišića i slabo pumpanje što povećava rizik od aresta [198]. Algoritam umjetne inteligencije mjeri jačinu kontrakcije srca i klasificira nalaz kao normalan ili abnormalan.

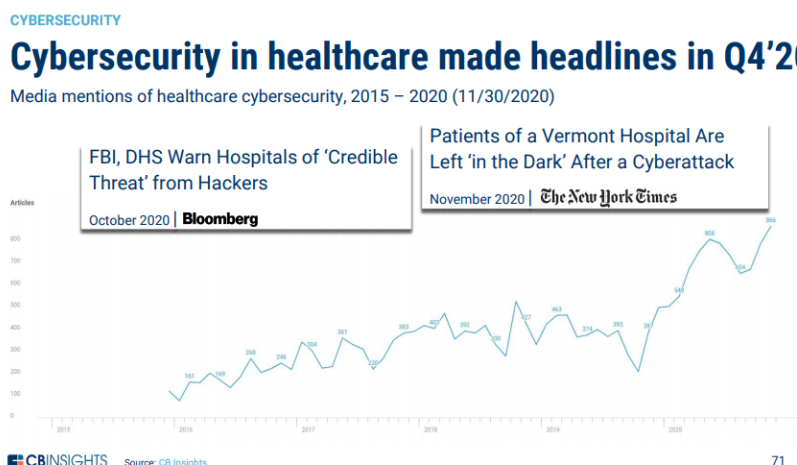
#### **6.10. Nova paradigma zdravstvene skrbi – od akutnih intervencija i bolesti prema prevenciji i blagostanju**

Realno je za pretpostaviti da će nova paradigma dubokog fenotipiranja osnažiti pojedince da preuzmu brigu o svom zdravlju pri čemu neki špekuliraju da bi bolnice kao fizički prostori, izuzev hitnog prijema, jedinica intenzivne njege i operacijskih dvorana, bile većinom neesencijalne [199]. McKinsey nagađa da će time doći do pojave novih specijalizacija, naročito onih s većim udjelom tehnoloških znanja, a dr. Bertalan Mesko predviđa da će nova specijalizacija biti „lifestyle medicine“ odnosno medicina kulture življenja, najvjerojatnija nadogradnja obiteljske medicine, čiji će se doktori fokusirati na suradnju sa pacijentom u cilju prevencije bolesti [200].

## 7. Izazovi

### 7.1. Tehnički izazovi

U primjeni umjetne inteligencije u medicini zbog osjetljive prirode medicinskih podataka velik izazov predstavlja **sigurnost** infrastrukture koja ih pohranjuje, što dokazuje i rastući broj incidencija hakerskih napada na informatičke bolničke sustave [Slika 68].



Slika 68. Hakerski napadi na bolničke sustave u porastu krajem 2020.; CB Insights [201]

,

Izazov privatnosti se pokušao riješiti deidentifikacijom podataka koja nije uvijek tehnički jednostavna.

### 7.2. Društveni izazovi

Pitanja odgovornosti za štetu u slučaju pogrešne dijagnoze, regulatornog okvira za poticanje sigurnih AI inovacija, etička pitanja pristranosti itd. nisu u okviru ovog rada, ali zauzimaju sve veći prostor u diskursu o inovacijama u zdravstvu.

## 8. Preporuke

### 8.1. Biti blizu problemu

Umjesto fokusa na ideje koje bi „bilo dobro“ implementirati, inovatori u području umjetne inteligencije bi trebali razviti rješenja za stvarne i klinički značajne probleme, koji se „moralo“ riješiti. Provođenje vremena u operacijskoj sali, jedinicama intenzivne njege i bolničkim hodnicima, promatranje standardnog tijeka rada, raspitivanje o bolnim točkama pacijenata i liječnika – alati su pronalaska relevantnih problema. U startup svijetu je poznata uzrečica „get out of the building“, ideja da se treba približiti stvarnim ljudima na koje utječe problem koji se pokušava riješiti. Biti blizu problemu znači raditi u bliskoj suradnji s kliničarima i formirati interdisciplinarne timove. Fei-Fei Li, profesorica računarstva na Stanfordu i ravnateljica Human-Centered AI Institute studentima govori: „Zaboravite na svoje algoritme. Samo upijajte ljudsko iskustvo, pogledajte čovjekovu ranjivost i herojstvo.“ [202] Na istom Sveučilištu je prije 20 godina pokrenut Biodesign Fellowship (<https://biodesign.stanford.edu/>) unutar kojega studenti tri mjeseca prate doktore u cilju identifikacije problema vrijednih rješavanja.

### 8.2. Otvoriti pristup podacima

Stvaranje Europskog prostora zdravstvenih podataka jedan je od prioriteta Europske komisije 2019.-2025. Zajednički europski prostor zdravstvenih podataka promicat će bolju razmjenu i pristup različitim vrstama zdravstvenih podataka za pružanje zdravstvene zaštite (primarna upotreba podataka), ali i za istraživanje i razvoj u zdravstvu (sekundarna upotreba podataka) [203, 204]. U razdoblju od srpnja do listopada 2017. Europska komisija je održala javno savjetovanje o transformaciji zdravstvene zaštite na jedinstvenom digitalnom tržištu, a na temelju ankete provedene na 1500 sudionika zaključila je da: 1. 80% ispitanika pristaje podijeliti svoje medicinske podatke ako je osigurana privatnost i sigurnost; 2. 80% ispitanika slaže se da bi razmjena medicinskih podataka bila korisna za poboljšanje medicinskih usluga; 3. 64% ispitanika podržava razvoj prekogranične infrastrukture za centralizirani pristup medicinskim podacima u EU [Slika 69].



**Slika 69. 80% građana EU bi podijelilo svoje medicinske podatke ako bi bila zagarantirana njihova privatnost i sigurnost; Europska komisija [205]**

### 8.3. Obrazovati zdravstvene djelatnike o tehnologiji, a inženjere o biomedicini

U Hrvatskoj je dugo vremena izostajao program studija koji obuhvaća znanja za suvereno vladanje inovacijama u medicini. U radu *The importance of introducing artificial intelligence to the medical curriculum - assessing practitioners' perspectives* [206] je ispitana perspektiva hrvatskih doktora o potrebi uvođenja nastave iz umjetne inteligencije u kurikulum Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

### 8.4. Ne zaboravljati ruralna, udaljena i nepovlaštena područja

Najveći potencijal poboljšanja kvalitete života ljudi je u mjestima gdje je ona od početka narušena ili nedostupna (ruralnim područjima, otocima, zemljama u razvoju). Pri razvoju AI proizvoda u medicini je uputno ne razmišljati o primjeni istih samo u vrhunskim i regionalno vodećim institucijama te velikim gradovima jer se tako postižu inkrementalna, u mnogim slučajevima zanemariva poboljšanja. Pravi potencijal primjene umjetne inteligencije u medicini je u demokratizaciji specijalističkog znanja koje je u cijelom svijetu i za većinu ljudi kritično nedostupno, a moguće ga je nadomjestiti dijagnostički moćnim AI alatima koji bi dramatično promijenili razinu zdravstvene skrbi.

### 8.5. Promatrati pametno zdravstvo kao izvozni proizvod

Hrvatska ima vrhunske liječnike, tradiciju zdravstvenog turizma i relativno niske cijene zdravstvene skrbi. Povoljan geografski položaj u neposrednoj blizini Zapadne Europe ju čini blizu najbogatijem i najstarijem stanovništvu. Zdravstvene inovacije pomoću AI proizvoda se mogu poticati ulaganjem u translacijska istraživanja te poticanjem inkubacije, sigurnog testiranja i fondova rizičnog kapitala za medicinski orijentirane *startupe* u ranoj fazi razvoja.

## **9. ZAKLJUČAK**

Analizom recentne literature o primjeni algoritama umjetne inteligencije u medicini, demonstrirani su trendovi budućeg razvoja medicinskih djelatnosti. Upozoreno je na izazove realne primjene AI algoritama, dane su preporuke za njen odgovoran razvoj te izneseni ključni zaključci: 1. nijedna specijalizacija neće biti „pošteđena“; 2. određene specijalizacije bilježe značajne iskorake; 3. buduća će primjena imati utjecaja na protokole akvizicije i obrade signala; 4. optimizirati će se klinički protokoli i bolnička logistika; 5. povećati točnost unaprjeđenjem ulaznih podataka; 6. geometrijski pristup dubokom učenju označit će revoluciju u pogledu na cijelo AI područje, a poglavito biomedicinu; 7. do novih znanstvenih spoznaja dolazit će se bez pristranosti inherentne ljudskoj percepciji; 8. personalizirana medicina će omogućiti put od populacijskih prosjeka do jedinstvene osobe; 9. slijedi demokratizacija i decentralizacija zdravstva i 10. nova paradigma zdravstvene skrbi – od bolesti prema blagostanju. Iz svega se može zaključiti da se pojačanim dijagnostičkim i interventnim sposobnostima medicinskih AI alata mogu ublažiti posljedice rasta i starenja globalnog stanovništva te akutne nestašice stručnjaka specijalista. Umjetna inteligencija je sljedeći korak modernizacije zdravstva.

## LITERATURA

- [1] Europski parlament, Rezolucija Europskog parlamenta od 10. srpnja 2020. o strategiji za javno zdravlje EU-a nakon pandemije bolesti COVID-19, [https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2020-0205\\_HR.html](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2020-0205_HR.html), pristupljeno 20.5.2021.
- [2] Ujedinjeni narodi, 17 ciljeva održivog razvoja, <https://sdgs.un.org/goals>, pristupljeno 20.9.2021.
- [3] CB Insights, Healthcare AI Trends To Watch; CB Insights, New York, 2020., <https://www.cbinsights.com/research/report/ai-trends-healthcare/>
- [4] Elsevier AI Resource Center; Artificial Intelligence: How knowledge is created, transferred, and used; Elsevier; Amsterdam; 2018., <https://www.elsevier.com/connect/resource-center/artificial-intelligence>
- [5] Magjarević, R., et al. (2019). Razvoj biomedicinskog inženjerstva u Hrvatskoj, Annual of the Croatian Academy of Engineering, 2019(1), str. 268-291, <https://hrcak.srce.hr/238722>
- [6] B2U, Crossing the Chasm in the Technology Adoption Life Cycle, <https://www.business-to-you.com/crossing-the-chasm-technology-adoption-life-cycle/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [7] CB Insights, Healthcare AI Trends To Watch; CB Insights, New York, 2020., <https://www.cbinsights.com/research/report/ai-trends-healthcare/>
- [8] DeepLearning.ai, Real-world AI Applications in Medicine, <https://www.youtube.com/watch?v=Rp7qqj1BeRY>, pristupljeno 20.9.2021.
- [9] WHO; Half the world lacks access to essential health services, 100 million still pushed into extreme poverty because of health expenses; <https://www.who.int/news/item/13-12-2017-world-bank-and-who-half-the-world-lacks-access-to-essential-health-services-100-million-still-pushed-into-extreme-poverty-because-of-health-expenses>, pristupljeno 20.9.2021.
- [10] OECD/Europska unija, Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle; OECD Publishing; Pariz; 2020., <https://doi.org/10.1787/23056088>

- [11] Pew Research Center, Attitudes about Aging: A Global Perspective, Washington, 2014., <https://www.pewresearch.org/global/2014/01/30/attitudes-about-aging-a-global-perspective/>
- [12] Henry Greenside (Duke University), Brains greatly exceed digital computers in computation per volume per watt, <https://webhome.phy.duke.edu/~hsg/414/images/brain-vs-computer.html>, pristupljeno 20.9.2021.
- [13] World Bank, Container port traffic, <https://data.worldbank.org/indicator/IS.SHP.GOOD.TU>, pristupljeno 20.9.2021.
- [14] Quora, What is the average total number of trades daily on NYSE?, <https://www.quora.com/What-is-the-average-total-number-of-trades-daily-on-nyse>, pristupljeno 20.9.2021.
- [15] Lidia Yan (Forbes); From Ship To Shore: How AI Will Transform The Container Shipping Industry; <https://www.forbes.com/sites/forbestechcouncil/2020/10/23/from-ship-to-shore-how-ai-will-transform-the-container-shipping-industry/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [16] Nasdaq, For the First Time, Nasdaq Is Using Artificial Intelligence to Surveil U.S. Stock Market, <https://www.nasdaq.com/articles/for-the-first-time-nasdaq-is-using-artificial-intelligence-to-surveil-u.s.-stock-market>, pristupljeno 20.9.2021.
- [17] Kate Crawford (AI Now Institute, NYU) i Vladan Joler (SHARE Lab, Sveučilište u Novom Sadu), Anatomy of an AI System, <https://anatomyof.ai/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [18] Fjelland, Ragnar. 2020. "Why General Artificial Intelligence Will Not Be Realized." *Humanities and Social Sciences Communications* 2020 7:1 7 (1): 1–9. <https://doi.org/10.1057/s41599-020-0494-4>
- [19] Agni Dana (YouTube), Introduction to Artificial Intelligence and its various types, <https://www.youtube.com/watch?v=fOHGLWIOEAQ>, pristupljeno 20.9.2021.
- [20] Veličković, Petar, and Charles Blundell. 2021. "Neural Algorithmic Reasoning." *Patterns* 2 (7): 100273. <https://doi.org/10.1016/J.PATTER.2021.100273>
- [21] Liu, Yun, Po-Hsuan Cameron Chen, Jonathan Krause, and Lily Peng. 2019. "How to Read Articles That Use Machine Learning: Users' Guides to the Medical Literature." *JAMA* 322 (18): 1806–16. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2019.16489>



- [22] Zhang, Xiang, Lina Yao, Xianzhi Wang, Jessica Monaghan, David Mcalpine, and Yu Zhang. 2019. "A Survey on Deep Learning-Based Non-Invasive Brain Signals:Recent Advances and New Frontiers." *Journal of Neural Engineering* 18 (3). <https://arxiv.org/abs/1905.04149v5>
- [23] Zhang, Xiang, Lina Yao, Xianzhi Wang, Jessica Monaghan, David Mcalpine, and Yu Zhang. 2019. "A Survey on Deep Learning-Based Non-Invasive Brain Signals:Recent Advances and New Frontiers." *Journal of Neural Engineering* 18 (3). <https://arxiv.org/abs/1905.04149v5>
- [24] Zhang, Xiang, Lina Yao, Xianzhi Wang, Jessica Monaghan, David Mcalpine, and Yu Zhang. 2019. "A Survey on Deep Learning-Based Non-Invasive Brain Signals:Recent Advances and New Frontiers." *Journal of Neural Engineering* 18 (3). <https://arxiv.org/abs/1905.04149v5>
- [25] Wikipedia, Ensemble learning, [https://en.wikipedia.org/wiki/Ensemble\\_learning](https://en.wikipedia.org/wiki/Ensemble_learning), pristupljeno 20.9.2021.
- [26] Karnuta, Jaret M., Bryan C. Luu, Heather S. Haeberle, Paul M. Saluan, Salvatore J. Frangiamore, Kim L. Stearns, Lutul D. Farrow, et al. 2020. "Machine Learning Outperforms Regression Analysis to Predict Next-Season Major League Baseball Player Injuries: Epidemiology and Validation of 13,982 Player-Years From Performance and Injury Profile Trends, 2000-2017. <https://doi.org/10.1177/2325967120963046>
- [27] Scikit-learn, Classifier comparison, [https://scikit-learn.org/stable/auto\\_examples/classification/plot\\_classifier\\_comparison.html](https://scikit-learn.org/stable/auto_examples/classification/plot_classifier_comparison.html), pristupljeno 20.9.2021.
- [28] Jović, A., Brkić, K. & Bogunović, N. (2015) A review of feature selection methods with applications. U: Biljanović, P. (ur.)MIPRO 2015 Proceedings, <https://www.bib.irb.hr/763354>
- [29] Lily Chen (Towards Data Science), Support Vector Machine - Simply Explained, <https://towardsdatascience.com/support-vector-machine-simply-explained-fee28eba5496>, pristupljeno 20.9.2021.
- [30] Lily Chen (Towards Data Science), Support Vector Machine - Simply Explained, <https://towardsdatascience.com/support-vector-machine-simply-explained-fee28eba5496>, pristupljeno 20.9.2021.

- [31] Koutsouleris, Nikolaos, René S. Kahn, Adam M. Chekroud, Stefan Leucht, Peter Falkai, Thomas Wobrock, Eske M. Derks, Wolfgang W. Fleischhacker, and Alkomiet Hasan. 2016. “Multisite Prediction of 4-Week and 52-Week Treatment Outcomes in Patients with First-Episode Psychosis: A Machine Learning Approach.” *The Lancet Psychiatry* 3 (10): 935–46. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30171-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30171-7)
- [32] Tara Boyle (Towards Data Science), Dealing with Imbalanced Data, <https://towardsdatascience.com/methods-for-dealing-with-imbalanced-data-5b761be45a18>, pristupljeno 20.9.2021.
- [33] Stack Overflow, What is weakly supervised learning (bootstrapping)?, <https://stackoverflow.com/questions/18944805/what-is-weakly-supervised-learning-bootstrapping>, pristupljeno 20.9.2021.
- [34] Danny Shapiro (NVIDIA), What Is Active Learning?, <https://blogs.nvidia.com/blog/2020/01/16/what-is-active-learning/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [35] Zhang, Xiang, Lina Yao, Xianzhi Wang, Jessica Monaghan, David Mcalpine, and Yu Zhang. 2019. “A Survey on Deep Learning-Based Non-Invasive Brain Signals:Recent Advances and New Frontiers.” *Journal of Neural Engineering* 18 (3). <https://arxiv.org/abs/1905.04149v5>
- [36] Klinička bolnica Dubrava; Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu – Dijagnostika, <http://www.kbd.hr/odjeli/interna/zavod-za-gastroenterologiju/dijagnostika/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [37] Bar, Omri, Daniel Neimark, Maya Zohar, Gregory D. Hager, Ross Girshick, Gerald M. Fried, Tamir Wolf, and Dotan Asselmann. 2020. “Impact of Data on Generalization of AI for Surgical Intelligence Applications.” *Scientific Reports* 2020 10:1 10 (1): 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79173-6>
- [38] The Economist; Technology Quarterly – The way people live their lives can be mined, too, <https://www.economist.com/technology-quarterly/2020/03/12/the-way-people-live-their-lives-can-be-mined-too>, pristupljeno 20.9.2021.
- [39] Albert Haque i Michelle Guo (Stanford AI Lab Blog), Towards Vision-Based Smart Hospitals, <http://ai.stanford.edu/blog/measuring-hand-hygiene-in-hospitals/>, pristupljeno 20.9.2021.

- [40] openFrameworks, [http://openframeworks.cc/ofBook/chapters/image\\_process%20ing\\_computer\\_vision.html](http://openframeworks.cc/ofBook/chapters/image_process%20ing_computer_vision.html), pristupljeno 1.5.2021.
- [41] Tihomir Lazarov (Fstoppers), Can You See the Difference Between 10-Bit and 8-Bit Images and Video Footage?, <https://fstoppers.com/education/can-you-see-difference-between-10-bit-and-8-bit-images-and-video-footage-166977>, pristupljeno 20.9.2021.
- [42] Mathanraj Sharma (Towards Data Science), Understanding Images with skimage-Python, <https://towardsdatascience.com/understanding-images-with-skimage-python-b94d210afd23>, pristupljeno 20.9.2021.
- [43] ScienceDirect, Tissue Cassette, <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/tissue-cassette>, pristupljeno 20.9.2021.
- [44] ScienceDirect, Tissue Cassette, <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/tissue-cassette>, pristupljeno 20.9.2021.
- [45] NEMA, DICOM Whole Slide Imaging (WSI), <http://dicom.nema.org/Dicom/DICOMWSI/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [46] Mike Quindazzi (Twitter), <https://twitter.com/MikeQuindazzi>, pristupljeno 20.9.2021.
- [47] Wikipedia, [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Typical\\_cnn.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Typical_cnn.png), pristupljeno 20.9.2021.
- [48] Wikipedia, Sobel operator, [https://en.wikipedia.org/wiki/Sobel\\_operator](https://en.wikipedia.org/wiki/Sobel_operator), pristupljeno 20.9.2021.
- [49] Casper Hansen (ML From Scratch), Optimizers Explained - Adam, Momentum and Stochastic Gradient Descent, <https://mlfromscratch.com/optimizers-explained/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [50] Çiçek, Özgün, Ahmed Abdulkadir, Soeren S. Lienkamp, Thomas Brox, and Olaf Ronneberger. 2016. "3D U-Net: Learning Dense Volumetric Segmentation from Sparse Annotation." *Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)* 9901 LNCS (June): 424–32. <https://arxiv.org/abs/1606.06650v1>
- [51] Ronneberger, Olaf, Philipp Fischer, and Thomas Brox. 2015. "U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation." *Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)* 9351 (May): 234–41. <https://arxiv.org/abs/1505.04597v1>

- [52] Li, Xinyang, Guoxun Zhang, Jiamin Wu, Yuanlong Zhang, Zhifeng Zhao, Xing Lin, Hui Qiao, et al. 2021. “Reinforcing Neuron Extraction and Spike Inference in Calcium Imaging Using Deep Self-Supervised Denoising.” *Nature Methods* 2021, August, 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41592-021-01225-0>
- [53] Aslam, Muhammad, Jae-Myeong Lee, Hyung-Seung Kim, Seung-Jae Lee, and Sugwon Hong. 2019. “Deep Learning Models for Long-Term Solar Radiation Forecasting Considering Microgrid Installation: A Comparative Study.” *Energies* 2020, Vol. 13, Page 147 13 (1): 147. <https://doi.org/10.3390/EN13010147>
- [54] Wolf, Thomas, Lysandre Debut, Victor Sanh, Julien Chaumond, Clement Delangue, Anthony Moi, Pierric Cistac, et al. 2020. “Transformers: State-of-the-Art Natural Language Processing,” November, 38–45. <https://doi.org/10.18653/V1/2020.EMNLP-DEMOS.6>
- [55] Sayed, Nazish, Yingxiang Huang, Khiem Nguyen, Zuzana Krejciova-Rajaniemi, Anissa P. Grawe, Tianxiang Gao, Robert Tibshirani, et al. 2021. “An Inflammatory Aging Clock (IAge) Based on Deep Learning Tracks Multimorbidity, Immunosenescence, Frailty and Cardiovascular Aging.” *Nature Aging* 2021 1:7 1 (7): 598–615. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00082-y>
- [56] Hrvatska enciklopedija, Citokini, <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=68167>, pristupljeno 20.9.2021.
- [57] Willeminck, M. J., Koszek, W. A., Hardell, C., Wu, J., Fleischmann, D., Harvey, H., Folio, L. R., Summers, R. M., Rubin, D. L., & Lungren, M. P. (2020). Preparing Medical Imaging Data for Machine Learning. *Radiology*, 295(1), 4–15. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192224>
- [58] Rashmi Ranu (Artificial Intelligence in Plain English), Terminologies used In Face Detection with Haar Cascade Classifier: Open CV, <https://ai.plainenglish.io/terminologies-used-in-face-detection-with-haar-cascade-classifier-open-cv-6346c5c926c>, pristupljeno 20.9.2021.
- [59] Darshan Adakane (Analytics Vidhya), What are Haar Features, used in Face Detection?, <https://medium.com/analytics-vidhya/what-is-haar-features-used-in-face-detection-a7e531c8332b>, pristupljeno 20.9.2021.
- [60] HackEvolve, [https://i1.wp.com/www.hackevolve.com/wp-content/uploads/2017/09/face\\_hog.png](https://i1.wp.com/www.hackevolve.com/wp-content/uploads/2017/09/face_hog.png), pristupljeno 20.9.2021.

- [61] Nishant Shah (Data Driven Investor), Feature Selection Techniques, <https://medium.datadriveninvestor.com/feature-selection-techniques-1a99e61da222>, pristupljeno 20.9.2021.
- [62] Kiyasseh, D., Zhu, T. & Clifton, D. A clinical deep learning framework for continually learning from cardiac signals across diseases, time, modalities, and institutions. *Nat Commun* 12, 4221 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24483-0>
- [63] Lotfollahi, Mohammad, Mohsen Naghipourfar, Malte D. Luecken, Matin Khajavi, Maren Büttner, Marco Wagenstetter, Žiga Avsec, et al. 2021. "Mapping Single-Cell Data to Reference Atlases by Transfer Learning." *Nature Biotechnology* 2021, August, 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01001-7>
- [64] National Human Genome Research Institute, Transcriptome Fact Sheet, <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Transcriptome-Fact-Sheet>, pristupljeno 20.9.2021.
- [65] Dayan, Ittai, Holger R. Roth, Aoxiao Zhong, Ahmed Harouni, Amilcare Gentili, Anas Z. Abidin, Andrew Liu, et al. 2021. "Federated Learning for Predicting Clinical Outcomes in Patients with COVID-19." *Nature Medicine* 2021, September, 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01506-3>
- [66] Martin Willeminck za European Society Of Medical Imaging Informatics (YouTube), Preparing medical imaging data for machine learning, <https://www.youtube.com/watch?v=9Ga9pn9M-MQ>, pristupljeno 20.9.2021.
- [67] Fan, Feng-Lei, Jinjun Xiong, Mengzhou Li, and Ge Wang. 2021. "On Interpretability of Artificial Neural Networks: A Survey." *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, March, 1–1. <https://doi.org/10.1109/TRPMS.2021.3066428>
- [68] Vokinger, Kerstin N., Stefan Feuerriegel, and Aaron S. Kesselheim. 2021. "Mitigating Bias in Machine Learning for Medicine." *Communications Medicine* 2021 1:1 1 (1): 1–3. <https://doi.org/10.1038/s43856-021-00028-w>
- [69] KDnuggets, Practical Hyperparameter Optimization, <https://www.kdnuggets.com/2020/02/practical-hyperparameter-optimization.html>, pristupljeno 20.9.2021.
- [70] Sergey Karayev (SlideShare), Lecture 6: Infrastructure & Tooling (Full Stack Deep Learning – Spring 2021), <https://www.slideshare.net/sergeykarayev/lecture-6-infrastructure-tooling-full-stack-deep-learning-spring-2021>, pristupljeno 20.9.2021.

- [71] J. Brian Byrd (NephJC), Byrd's Words: Preprints and Peer Review, <http://www.nephjc.com/news/2020/3/21/byrds-words-preprints-and-peer-review>, pristupljeno 20.9.2021.
- [72] Alom, Md Z., Tarek M. Taha, Chris Yakopcic, Stefan Westberg, Paheding Sidike, Mst S. Nasrin, Mahmudul Hasan, Brian C. Van Essen, Abdul A.S. Awwal, and Vijayan K. Asari 2019. "A State-of-the-Art Survey on Deep Learning Theory and Architectures" *Electronics* 8, no. 3: 292. <https://doi.org/10.3390/electronics8030292>
- [73] American Academy of Ophthalmology, *Ophthalmology*, Volume 125 – Issue 8 - [https://www.aaojournal.org/issue/S0161-6420\(17\)X0011-0](https://www.aaojournal.org/issue/S0161-6420(17)X0011-0)
- [74] Krause, Jonathan, Varun Gulshan, Ehsan Rahimy, Peter Karth, Kasumi Widner, Greg S. Corrado, Lily Peng, and Dale R. Webster. 2017. "Grader Variability and the Importance of Reference Standards for Evaluating Machine Learning Models for Diabetic Retinopathy," October. <http://arxiv.org/abs/1710.01711>
- [75] Krause, Jonathan, Varun Gulshan, Ehsan Rahimy, Peter Karth, Kasumi Widner, Greg S. Corrado, Lily Peng, and Dale R. Webster. 2017. "Grader Variability and the Importance of Reference Standards for Evaluating Machine Learning Models for Diabetic Retinopathy." *Ophthalmology* 125 (8): 1264–72. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.01.034>
- [76] Collins, Gary S, Johannes B Reitsma, Douglas G Altman, and Karel G M Moons. 2015. "Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD Statement." *BMJ* 350 (January). <https://doi.org/10.1136/BMJ.G7594>
- [77] Singh H, Meyer AND, Thomas EJ The frequency of diagnostic errors in outpatient care: estimations from three large observational studies involving US adult populations *BMJ Quality & Safety* 2014;23:727-731, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjqs-2013-002627>
- [78] Society to Improve Diagnosis in Medicine, Frequently Asked Questions, <https://www.improvediagnosis.org/facts/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [79] Eurostat, Preventable and treatable mortality statistics, [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Preventable\\_and\\_treatable\\_mortality\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Preventable_and_treatable_mortality_statistics), pristupljeno 20.9.2021.

- [80] NEJM Catalyst, Leadership Survey: Why Physician Burnout Is Endemic, and How Health Care Must Respond, <https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.16.0572>, pristupljeno 20.9.2021.
- [81] Advisory Board; Physician burnout in 2019, charted; <https://www.advisory.com/daily-briefing/2019/01/18/burnout-report>, pristupljeno 20.9.2021.
- [82] Pacific Companies, How many hours does the average physician work in a week?, <https://www.pacificcompanies.com/2018/09/01/how-many-hours-does-the-average-physician-work-in-a-week/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [83] Meeta Shah (ACEP Now), We Must Start Paying Attention to Physician PTSD in Emergency Medicine, <https://www.acepnow.com/article/we-must-start-paying-attention-to-physician-ptsd-in-emergency-medicine/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [84] Magjarević, R., et al. (2019). Razvoj biomedicinskog inženjerstva u Hrvatskoj, Annual of the Croatian Academy of Engineering, 2019(1), str. 268-291, <https://hrcak.srce.hr/238722>
- [85] Meskó, Bertalan, and Marton Görög. 2020. "A Short Guide for Medical Professionals in the Era of Artificial Intelligence." *Npj Digital Medicine* 2020 3:1 3 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41746-020-00333-z>
- [86] EIT Health i McKinsey&Company, Transforming Healthcare with AI: The Impact on the Workforce and Organisations, EIT Health i McKinsey&Company, München, 2020., <https://eithealth.eu/think-tank-topic/artificial-intelligence-in-healthcare/>
- [87] Yang, Jie, Liqin Wang, Neelam A. Phadke, Paige G. Wickner, Christian M. Mancini, Kimberly G. Blumenthal, and Li Zhou. 2020. "Development and Validation of a Deep Learning Model for Detection of Allergic Reactions Using Safety Event Reports Across Hospitals." *JAMA Network Open* 3 (11): e2022836–e2022836. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.22836>
- [88] Hashimoto, Daniel A, Elan Witkowski, Lei Gao, Ozanan Meireles, and Guy Rosman. 2020. "Artificial Intelligence in Anesthesiology: Current Techniques, Clinical Applications, and Limitations." *Anesthesiology* 132 (2): 379. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002960>
- [89] A, Shalbfaf, Saffar M, Sleigh JW, and Shalbfaf R. 2018. "Monitoring the Depth of Anesthesia Using a New Adaptive Neurofuzzy System." *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 22 (3): 671–77. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2017.2709841>

- [90] D, Schädler, Mersmann S, Frerichs I, Elke G, Semmel-Griebeler T, Noll O, Pulletz S, et al. 2014. “A Knowledge- and Model-Based System for Automated Weaning from Mechanical Ventilation: Technical Description and First Clinical Application.” *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 28 (5): 487–98. <https://doi.org/10.1007/S10877-013-9489-7>
- [91] T, Desautels, Calvert J, Hoffman J, Jay M, Kerem Y, Shieh L, Shimabukuro D, et al. 2016. “Prediction of Sepsis in the Intensive Care Unit With Minimal Electronic Health Record Data: A Machine Learning Approach.” *JMIR Medical Informatics* 4 (3). <https://doi.org/10.2196/MEDINFORM.5909>
- [92] Google, Seeing Potential – How a team at Google is using AI to help doctors prevent blindness in diabetics, [https://about.google/intl/ALL\\_us/stories/seeingpotential/](https://about.google/intl/ALL_us/stories/seeingpotential/), pristupljeno 20.9.2021.
- [93] Avram, Robert, Jeffrey E. Olgin, Peter Kuhar, J. Weston Hughes, Gregory M. Marcus, Mark J. Pletcher, Kirstin Aschbacher, and Geoffrey H. Tison. 2020. “A Digital Biomarker of Diabetes from Smartphone-Based Vascular Signals.” *Nature Medicine* 2020 26:10 26 (10): 1576–82. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1010-5>
- [94] Miliou, Ioanna, Xinyue Xiong, Salvatore Rinzivillo, Qian Zhang, Giulio Rossetti, Fosca Giannotti, Dino Pedreschi, and Alessandro Vespignani. 2021. “Predicting Seasonal Influenza Using Supermarket Retail Records.” *PLOS Computational Biology* 17 (7): e1009087. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PCBI.1009087>
- [95] ClinicalTrials.gov, Detection of Colonic Polyps Via a Large Scale Artificial Intelligence (AI) System, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04693078?id=NCT04693078>, pristupljeno 20.9.2021.
- [96] Yamada, Masayoshi, Yutaka Saito, Hitoshi Imaoka, Masahiro Saiko, Shigemi Yamada, Hiroko Kondo, Hiroyuki Takamaru, et al. 2019. “Development of a Real-Time Endoscopic Image Diagnosis Support System Using Deep Learning Technology in Colonoscopy.” *Scientific Reports* 2019 9:1 9 (1): 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50567-5>



- [97] Yamada, Masayoshi, Yutaka Saito, Hitoshi Imaoka, Masahiro Saiko, Shigemi Yamada, Hiroko Kondo, Hiroyuki Takamaru, et al. 2019. "Development of a Real-Time Endoscopic Image Diagnosis Support System Using Deep Learning Technology in Colonoscopy." *Scientific Reports* 2019 9:1 9 (1): 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50567-5>
- [98] Wei, Jason W., Arief A. Suriawinata, Louis J. Vaickus, Bing Ren, Xiaoying Liu, Mikhail Lisovsky, Naofumi Tomita, et al. 2020. "Evaluation of a Deep Neural Network for Automated Classification of Colorectal Polyps on Histopathologic Slides." *JAMA Network Open* 3 (4): e203398–e203398. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.3398>
- [99] Borgli, Hanna, Vajira Thambawita, Pia H. Smedsrud, Steven Hicks, Debesh Jha, Sigrun L. Eskeland, Kristin Ranheim Randel, et al. 2020. "HyperKvasir, a Comprehensive Multi-Class Image and Video Dataset for Gastrointestinal Endoscopy." *Scientific Data* 2020 7:1 7 (1): 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41597-020-00622-y>
- [100] Schwalbe, Nina, and Brian Wahl. 2020. "Artificial Intelligence and the Future of Global Health." *The Lancet* 395 (10236): 1579–86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30226-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30226-9)
- [101] Moses, David A., Sean L. Metzger, Jessie R. Liu, Gopala K. Anumanchipalli, Joseph G. Makin, Pengfei F. Sun, Josh Chartier, et al. 2021. "Neuroprosthesis for Decoding Speech in a Paralyzed Person with Anarthria." <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027540> 385 (3): 217–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027540>
- [102] Jacquelyn Cafasso (Healthline), Anarthria, <https://www.healthline.com/health/anarthria>, pristupljeno 20.9.2021.
- [103] Folsom, David P., Barry D. Lebowitz, Laurie A. Lindamer, Barton W. Palmer, Thomas L. Patterson, and Dilip V. Jeste. 2006. "Schizophrenia in Late Life: Emerging Issues." *Dialogues in Clinical Neuroscience* 8 (1): 45. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.1/DFOLSOM>
- [104] N, Koutsouleris, Kahn RS, Chekroud AM, Leucht S, Falkai P, Wobrock T, Derks EM, Fleischhacker WW, and Hasan A. 2016. "Multisite Prediction of 4-Week and 52-Week Treatment Outcomes in Patients with First-Episode Psychosis: A Machine Learning Approach." *The Lancet. Psychiatry* 3 (10): 935–46. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30171-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30171-7)

- [105] Nishant Shah (Data Driven Investor), Feature Selection Techniques, <https://medium.datadriveninvestor.com/feature-selection-techniques-1a99e61da222>, pristupljeno 20.9.2021.
- [106] Krittanawong, Chayakrit, Albert J. Rogers, Kipp W. Johnson, Zhen Wang, Mintu P. Turakhia, Jonathan L. Halperin, and Sanjiv M. Narayan. 2020. "Integration of Novel Monitoring Devices with Machine Learning Technology for Scalable Cardiovascular Management." *Nature Reviews Cardiology* 2020 18:2 18 (2): 75–91. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00445-9>
- [107] Ashinsky, Beth G., Mustapha Bouhrara, Christopher E. Coletta, Benoit Lehallier, Kenneth L. Urish, Ping-Chang Lin, Ilya G. Goldberg, and Richard G. Spencer. 2017. "Predicting Early Symptomatic Osteoarthritis in the Human Knee Using Machine Learning Classification of Magnetic Resonance Images from the Osteoarthritis Initiative." *Journal of Orthopaedic Research* 35 (10): 2243–50. <https://doi.org/10.1002/JOR.23519>
- [108] Luu, Bryan C., Audrey L. Wright, Heather S. Haeberle, Jaret M. Karnuta, Mark S. Schickendantz, Eric C. Makhni, Benedict U. Nwachukwu, Riley J. Williams, III, and Prem N. Ramkumar. 2020. "Machine Learning Outperforms Logistic Regression Analysis to Predict Next-Season NHL Player Injury: An Analysis of 2322 Players From 2007 to 2017." *Orthopaedic Journal of Sports Medicine* 8 (9). <https://doi.org/10.1177/2325967120953404>
- [109] Karnuta, Jaret M., Bryan C. Luu, Heather S. Haeberle, Paul M. Saluan, Salvatore J. Frangiamore, Kim L. Stearns, Lutul D. Farrow, et al. 2020. "Machine Learning Outperforms Regression Analysis to Predict Next-Season Major League Baseball Player Injuries: Epidemiology and Validation of 13,982 Player-Years From Performance and Injury Profile Trends, 2000-2017:". <https://doi.org/10.1177/2325967120963046>
- [110] Kotti, Margarita, Lynsey D. Duffell, Aldo A. Faisal, and Alison H. McGregor. 2017. "Detecting Knee Osteoarthritis and Its Discriminating Parameters Using Random Forests." *Medical Engineering & Physics* 43 (May): 19. <https://doi.org/10.1016/J.MEDENGPHY.2017.02.004>

- [111] Sabanayagam, Charumathi, Dejiang Xu, Daniel S W Ting, Simon Nusinovici, Riswana Banu, Haslina Hamzah, Cynthia Lim, et al. 2020. “A Deep Learning Algorithm to Detect Chronic Kidney Disease from Retinal Photographs in Community-Based Populations.” *The Lancet Digital Health* 2 (6): e295–302. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30063-7](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30063-7)
- [112] Uhm, Kwang-Hyun, Seung-Won Jung, Moon Hyung Choi, Hong-Kyu Shin, Jae-Ik Yoo, Se Won Oh, Jee Young Kim, et al. 2021. “Deep Learning for End-to-End Kidney Cancer Diagnosis on Multi-Phase Abdominal Computed Tomography.” *Npj Precision Oncology* 2021 5:1 5 (1): 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00195-y>
- [113] Vishnevskiy, Valery, Jonas Walheim, and Sebastian Kozerke. 2020. “Deep Variational Network for Rapid 4D Flow MRI Reconstruction.” *Nature Machine Intelligence* 2020 2:4 2 (4): 228–35. <https://doi.org/10.1038/s42256-020-0165-6>
- [114] Stanford ML Group, CheXpert – A Large Chest X-Ray Dataset And Competition, <https://stanfordmlgroup.github.io/competitions/chexpert/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [115] TC, Hollon, Pandian B, Adapa AR, Urias E, Save AV, Khalsa SSS, Eichberg DG, et al. 2020. “Near Real-Time Intraoperative Brain Tumor Diagnosis Using Stimulated Raman Histology and Deep Neural Networks.” *Nature Medicine* 26 (1): 52–58. <https://doi.org/10.1038/S41591-019-0715-9>
- [116] Milea, Dan, Raymond P. Najjar, Zubo Jiang, Daniel Ting, Caroline Vasseneix, Xinxing Xu, Masoud Aghsaei Fard, et al. 2020. “Artificial Intelligence to Detect Papilledema from Ocular Fundus Photographs.” *Https://Doi.Org/10.1056/NEJMoa1917130* 382 (18): 1687–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917130>
- [117] B, Zhang, Gaiteri C, Bodea LG, Wang Z, McElwee J, Podtelezhnikov AA, Zhang C, et al. 2013. “Integrated Systems Approach Identifies Genetic Nodes and Networks in Late-Onset Alzheimer’s Disease.” *Cell* 153 (3): 707–20. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2013.03.030>
- [118] Alaa, Ahmed M., Deepti Gurdasani, Adrian L. Harris, Jem Rashbass, and Mihaela van der Schaar. 2021. “Machine Learning to Guide the Use of Adjuvant Therapies for Breast Cancer.” *Nature Machine Intelligence* 2021 3:8 3 (8): 716–26. <https://doi.org/10.1038/s42256-021-00353-8>
- [119] Maastricht UMC+, <http://www.mumc.nl/>, pristupljeno 20.9.2021.

- [120] Bonde, Alexander, Kartik M Varadarajan, Nicholas Bonde, Anders Troelsen, Orhun K Muratoglu, Henrik Malchau, Anthony D Yang, Hasan Alam, and Martin Sillesen. 2021. "Assessing the Utility of Deep Neural Networks in Predicting Postoperative Surgical Complications: A Retrospective Study." *The Lancet Digital Health* 3 (8): e471–85. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(21\)00084-4](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00084-4)
- [121] Bar, Omri, Daniel Neimark, Maya Zohar, Gregory D. Hager, Ross Girshick, Gerald M. Fried, Tamir Wolf, and Dotan Asselmann. 2020. "Impact of Data on Generalization of AI for Surgical Intelligence Applications." *Scientific Reports* 2020 10:1 10 (1): 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79173-6>
- [122] Kowalewski, Joel, and Anandasankar Ray. 2020. "Predicting Novel Drugs for SARS-CoV-2 Using Machine Learning from a >10 Million Chemical Space." *Heliyon* 6 (8): e04639. <https://doi.org/10.1016/J.HELIYON.2020.E04639>
- [123] Han, Namshik, Woochang Hwang, Konstantinos Tzelepis, Patrick Schmerer, Eliza Yankova, Méabh MacMahon, Winnie Lei, et al. 2021. "Identification of SARS-CoV-2–Induced Pathways Reveals Drug Repurposing Strategies." *Science Advances* 7 (27). <https://doi.org/10.1126/SCIADV.ABH3032>
- [124] You, Chenyu, Qingsong Yang, Hongming Shan, Lars Gjestebj, Guang Li, Shenghong Ju, Zhuiyang Zhang, et al. 2018. "Structurally-Sensitive Multi-Scale Deep Neural Network for Low-Dose CT Denoising." *IEEE Access* 6 (July): 41839–55. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2018.2858196>
- [125] Ouyang, J., Chen, K.T., Gong, E., Pauly, J. and Zaharchuk, G. (2019), Ultra-low-dose PET reconstruction using generative adversarial network with feature matching and task-specific perceptual loss. *Med. Phys.*, 46: 3555-3564. <https://doi.org/10.1002/mp.13626>
- [126] Akshay Chaudhari za Stanford AIMI (YouTube), New Developments in Medical AI, <https://youtu.be/leW6GPoedKM>, pristupljeno 20.9.2021.
- [127] Imaging Technology News, Subtle Medical Awarded Phase II Funding of \$1.6 Million SBIR Grant for Safer MRI Exams, <https://www.itnonline.com/content/subtle-medical-awarded-phase-ii-funding-16-million-sbir-grant-safer-mri-exams>, pristupljeno 20.9.2021.

- [128] Imaging Techonology News, Subtle Medical Awarded Phase II Funding of \$1.6 Million SBIR Grant for Safer MRI Exams, <https://www.itnonline.com/content/subtle-medical-awarded-phase-ii-funding-16-million-sbir-grant-safer-mri-exams>, pristupljeno 20.9.2021.
- [129] AS, Chaudhari, Grissom MJ, Fang Z, Sveinsson B, Lee JH, Gold GE, Hargreaves BA, and Stevens KJ. 2021. “Diagnostic Accuracy of Quantitative Multicontrast 5-Minute Knee MRI Using Prospective Artificial Intelligence Image Quality Enhancement.” *AJR. American Journal of Roentgenology* 216 (6): 1614–25. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.24172>
- [130] Çiçek, Özgün, Ahmed Abdulkadir, Soeren S. Lienkamp, Thomas Brox, and Olaf Ronneberger. 2016. “3D U-Net: Learning Dense Volumetric Segmentation from Sparse Annotation.” *Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)* 9901 LNCS (June): 424–32. <https://arxiv.org/abs/1606.06650v1>
- [131] PR Newswire, Subtle Medical Awarded Breakthrough Patent for Reduced Contrast Agent Dosage in Medical Imaging Exams, <https://www.prnewswire.com/news-releases/subtle-medical-awarded-breakthrough-patent-for-reduced-contrast-agent-dosage-in-medical-imaging-exams-301282780.html>, pristupljeno 20.9.2021.
- [132] Li, Xinyang, Guoxun Zhang, Jiamin Wu, Yuanlong Zhang, Zhifeng Zhao, Xing Lin, Hui Qiao, et al. 2021. “Reinforcing Neuron Extraction and Spike Inference in Calcium Imaging Using Deep Self-Supervised Denoising.” *Nature Methods* 2021, August, 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41592-021-01225-0>
- [133] Çiçek, Özgün, Ahmed Abdulkadir, Soeren S. Lienkamp, Thomas Brox, and Olaf Ronneberger. 2016. “3D U-Net: Learning Dense Volumetric Segmentation from Sparse Annotation.” *Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)* 9901 LNCS (June): 424–32. <https://arxiv.org/abs/1606.06650v1>
- [134] Ronneberger, Olaf, Philipp Fischer, and Thomas Brox. 2015. “U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation.” *Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)* 9351 (May): 234–41. <https://arxiv.org/abs/1505.04597v1>

- [135] Sun, Yi, Jianfeng Wang, Jindou Shi, and Stephen A. Boppart. 2021. “Synthetic Polarization-Sensitive Optical Coherence Tomography by Deep Learning.” *Npj Digital Medicine* 2021 4:1 4 (1): 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41746-021-00475-8>
- [136] O’Donoghue, Seán I., Benedetta Frida Baldi, Susan J. Clark, Aaron E. Darling, James M. Hogan, Sandeep Kaur, Lena Maier-Hein, et al. 2018. “Visualization of Biomedical Data.” <https://doi.org/10.1146/Annurev-Biodatasci-080917-013424> 1 (1): 275–304. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-BIODATASCI-080917-013424>
- [137] Diana Glavina (Forum), U Rebro uložili gotovo dvije milijarde kuna, a otkazuju operacije srca, <https://forum.tm/clanak/u-rebro-ulozili-gotovo-dvije-milijarde-kuna-otkazuju-operacije-srca-82>, Vlada RH, pristupljeno 20.9.2021.
- [138] Ministarstvo zdravlja RH, Nacionalna strategija razvoja zdravstva 2012.-2020., Vlada RH, Zagreb, 2012., <http://www.hzzzsr.hr/wp-content/uploads/2016/11/Nacionalna-strategija-zdravstva-2012-2020.pdf>
- [139] Ministarstvo zdravlja RH, Nacionalna strategija razvoja zdravstva 2012.-2020., Vlada RH, Zagreb, 2012., <http://www.hzzzsr.hr/wp-content/uploads/2016/11/Nacionalna-strategija-zdravstva-2012-2020.pdf>
- [140] Sun, Louise Y., Anan Bader Eddeen, Harindra C. Wijeyesundera, Mamas A. Mamas, Derrick Y. Tam, and Thierry G. Mesana. 2021. “Derivation and Validation of a Clinical Model to Predict Death or Cardiac Hospitalizations While on the Cardiac Surgery Waitlist.” *CMAJ* 193 (34): E1333–40. <https://doi.org/10.1503/CMAJ.210170>
- [141] Wikipedia, Demographics of Ontario, [https://en.wikipedia.org/wiki/Demographics\\_of\\_Ontario](https://en.wikipedia.org/wiki/Demographics_of_Ontario), pristupljeno 20.9.2021.
- [142] Meissner, H H et al. “Failure of physician documentation of sleep complaints in hospitalized patients.” *The Western journal of medicine* vol. 169,3 (1998): 146-9, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9771152/>
- [143] A, Ho, Raja B, Waldhorn R, Baez V, and Mohammed I. 2017. “New Onset of Insomnia in Hospitalized Patients in General Medical Wards: Incidence, Causes, and Resolution Rate.” *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 7 (5): 309–13. <https://doi.org/10.1080/20009666.2017.1374108>

- [144] Tóth, Viktor, Marsha Meytlis, Douglas P. Barnaby, Kevin R. Bock, Michael I. Oppenheim, Yousef Al-Abed, Thomas McGinn, et al. 2020. “Let Sleeping Patients Lie, Avoiding Unnecessary Overnight Vitals Monitoring Using a Clinically Based Deep-Learning Model.” *Npj Digital Medicine* 2020 3:1 3 (1): 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41746-020-00355-7>
- [145] Haque, Albert, Arnold Milstein, and Li Fei-Fei. 2020. “Illuminating the Dark Spaces of Healthcare with Ambient Intelligence.” *Nature* 2020 585:7824 585 (7824): 193–202. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2669-y>
- [146] Martinez-Martin, Nicole, Zelun Luo, Amit Kaushal, Ehsan Adeli, Albert Haque, Sara S Kelly, Sarah Wieten, et al. 2021. “Ethical Issues in Using Ambient Intelligence in Health-Care Settings.” *The Lancet Digital Health* 3 (2): e115–23. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30275-2](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30275-2)
- [147] Gerke, Sara, Serena Yeung, and I. Glenn Cohen. 2020. “Ethical and Legal Aspects of Ambient Intelligence in Hospitals.” *JAMA* 323 (7): 601–2. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2019.21699>
- [148] Andrew Ng za DeepLearning.ai (YouTube), A Chat with Andrew on MLOps: From Model-centric to Data-centric AI, <https://www.youtube.com/watch?v=06-AZXmwHjo>, pristupljeno 20.9.2021.
- [149] PyCaret, <https://pycaret.org/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [150] Janakiram MSV (The New Stack), How AutoML Puts the Power of AI in the Hands of Business Analysts, <https://thenewstack.io/how-automl-puts-the-power-of-ai-in-the-hands-of-business-analysts/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [151] NeurIPS Data Centric AI workshop, <http://datacentricai.org/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [152] StarCIO, What are Seven Types of Big Data Debt, <https://blogs.starCIO.com/2020/01/big-data-debt.html> , pristupljeno 20.9.2021.
- [153] Meskó, Bertalan. 2020. “Data Annotators Are the Unsung Heroes of Medicine’s Artificial Intelligence Revolution.” *Journal of Medical Artificial Intelligence* 3 (March): 1–1. <https://doi.org/10.21037/JMAI.2019.11.02>
- [154] Will Douglas Heaven (MIT Technology Review), Hundreds of AI tools have been built to catch covid. None of them helped., <https://www.technologyreview.com/2021/07/30/1030329/machine-learning-ai-failed-covid-hospital-diagnosis-pandemic/>, pristupljeno 20.9.2021.

- [155] The Alan Turing Institute, Data science and AI in the age of COVID-19, The Alan Turing Institute, London, 2021., [https://www.turing.ac.uk/sites/default/files/2021-06/data-science-and-ai-in-the-age-of-covid\\_full-report\\_2.pdf](https://www.turing.ac.uk/sites/default/files/2021-06/data-science-and-ai-in-the-age-of-covid_full-report_2.pdf)
- [156] Wynants, Laure, Ben Van Calster, Gary S Collins, Richard D Riley, Georg Heinze, Ewoud Schuit, Marc M J Bonten, et al. 2020. “Prediction Models for Diagnosis and Prognosis of Covid-19: Systematic Review and Critical Appraisal.” *BMJ* 369 (April): 26. <https://doi.org/10.1136/BMJ.M1328>
- [157] Roberts, Michael, Derek Driggs, Matthew Thorpe, Julian Gilbey, Michael Yeung, Stephan Ursprung, Angelica I. Aviles-Rivero, et al. 2021. “Common Pitfalls and Recommendations for Using Machine Learning to Detect and Prognosticate for COVID-19 Using Chest Radiographs and CT Scans.” *Nature Machine Intelligence* 2021 3:3 3 (3): 199–217. <https://doi.org/10.1038/s42256-021-00307-0>
- [158] Varma, Paroma, Frederic Sala, Shiori Sagawa, Jason Fries, Daniel Fu, Saelig Khattar, Ashwini Ramamoorthy, et al. 2019. “Multi-Resolution Weak Supervision for Sequential Data.” *Advances in Neural Information Processing Systems* 32, <https://proceedings.neurips.cc/paper/2019/hash/93db85ed909c13838ff95ccfa94cebd9-Abstract.html>
- [159] Fries, Jason A., Ethan Steinberg, Saelig Khattar, Scott L. Fleming, Jose Posada, Alison Callahan, and Nigam H. Shah. 2021. “Ontology-Driven Weak Supervision for Clinical Entity Classification in Electronic Health Records.” *Nature Communications* 2021 12:1 12 (1): 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22328-4>
- [160] Devlin, Jacob, Ming-Wei Chang, Kenton Lee, and Kristina Toutanova. 2018. “BERT: Pre-Training of Deep Bidirectional Transformers for Language Understanding.” *NAACL HLT 2019 - 2019 Conference of the North American Chapter of the Association for Computational Linguistics: Human Language Technologies - Proceedings of the Conference* 1 (October): 4171–86. <https://arxiv.org/abs/1810.04805v2>
- [161] Priya Shree (Walmart Global Tech), The Journey of Open AI GPT models, <https://medium.com/walmartglobaltech/the-journey-of-open-ai-gpt-models-32d95b7b7fb2>, pristupljeno 20.9.2021.



- [162] Lee, Jinhyuk, Wonjin Yoon, Sungdong Kim, Donghyeon Kim, Sunkyu Kim, Chan Ho So, and Jaewoo Kang. 2019. “BioBERT: A Pre-Trained Biomedical Language Representation Model for Biomedical Text Mining.” *Bioinformatics* 36 (4): 1234–40. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz682>
- [163] Howard, Frederick M., James Dolezal, Sara Kochanny, Jefree Schulte, Heather Chen, Lara Heij, Dezheng Huo, et al. 2021. “The Impact of Site-Specific Digital Histology Signatures on Deep Learning Model Accuracy and Bias.” *Nature Communications* 2021 12:1 12 (1): 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24698-1>
- [164] Bronstein, Michael M., Joan Bruna, Taco Cohen, and Petar Veličković. 2021. “Geometric Deep Learning: Grids, Groups, Graphs, Geodesics, and Gauges,” April. <https://arxiv.org/abs/2104.13478v2>
- [165] Michael Bronstein (YouTube), ICLR 2021 Keynote – Geometric Deep Learning: The Erlangen Programme of ML, <https://www.youtube.com/watch?v=w6Pw4MOzMuo>, pristupljeno 20.9.2021.
- [166] International Conference on Learning Representations (ICLR), <https://iclr.cc/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [167] Will Douglas Heaven (MIT Technology Review), DeepMind says it will release the structure of every protein known to science, <https://www.technologyreview.com/2021/07/22/1029973/deepmind-alphafold-protein-folding-biology-disease-drugs-proteome/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [168] AlphaFold Protein Structure Database, <https://alphafold.ebi.ac.uk/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [169] Jumper, John, Richard Evans, Alexander Pritzel, Tim Green, Michael Figurnov, Olaf Ronneberger, Kathryn Tunyasuvunakool, et al. 2021. “Highly Accurate Protein Structure Prediction with AlphaFold.” *Nature* 2021 596:7873 596 (7873): 583–89. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>
- [170] DeepMind, AlphaFold: a solution to a 50-year-old grand challenge in biology, <https://deepmind.com/blog/article/alphafold-a-solution-to-a-50-year-old-grand-challenge-in-biology>, pristupljeno 20.9.2021.
- [171] Zitnik, Marinka, Monica Agrawal, and Jure Leskovec. 2018. “Modeling Polypharmacy Side Effects with Graph Convolutional Networks.” *Bioinformatics* 34 (13): i457–66. <https://doi.org/10.1093/BIOINFORMATICS/BTY294>

- [172] Bongini, Pietro, Monica Bianchini, and Franco Scarselli. 2021. “Molecular Generative Graph Neural Networks for Drug Discovery.” *Neurocomputing* 450 (August): 242–52. <https://doi.org/10.1016/J.NEUCOM.2021.04.039>
- [173] Li, Xiaoxiao, Yuan Zhou, Nicha Dvornek, Muhan Zhang, Siyuan Gao, Juntang Zhuang, Dustin Scheinost, Lawrence H. Staib, Pamela Ventola, and James S. Duncan. 2021. “BrainGNN: Interpretable Brain Graph Neural Network for FMRI Analysis.” *Medical Image Analysis*, September, 102233. <https://doi.org/10.1016/J.MEDIA.2021.102233>
- [174] Rocheteau, Emma, Pietro Liò, and Stephanie Hyland. 2020. “Temporal Pointwise Convolutional Networks for Length of Stay Prediction in the Intensive Care Unit.” *ACM CHIL 2021 - Proceedings of the 2021 ACM Conference on Health, Inference, and Learning* 21 (July): 58–68. <https://doi.org/10.1145/3450439.3451860>
- [175] Cucurull, Guillem et al. “Convolutional neural networks for mesh-based parcellation of the cerebral cortex.” (2018), <https://research.fb.com/publications/convolutional-neural-networks-for-mesh-based-parcellation-of-the-cerebral-cortex/>
- [176] Besson, Pierre, Todd Parrish, Aggelos K. Katsaggelos, and S. Kathleen Bandt. 2020. “Geometric Deep Learning on Brain Shape Predicts Sex and Age.” *BioRxiv*, June, 2020.06.29.177543. <https://doi.org/10.1101/2020.06.29.177543>
- [177] Jeff Desjardins (Visual Capitalist), Every Single Cognitive Bias in One Infographic, <https://www.visualcapitalist.com/every-single-cognitive-bias/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [178] Sayed, Nazish, Yingxiang Huang, Khiem Nguyen, Zuzana Krejciova-Rajaniemi, Anissa P. Grawe, Tianxiang Gao, Robert Tibshirani, et al. 2021. “An Inflammatory Aging Clock (IAge) Based on Deep Learning Tracks Multimorbidity, Immunosenescence, Frailty and Cardiovascular Aging.” *Nature Aging* 2021 1:7 1 (7): 598–615. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00082-y>
- [179] Sayed, Nazish, Yingxiang Huang, Khiem Nguyen, Zuzana Krejciova-Rajaniemi, Anissa P. Grawe, Tianxiang Gao, Robert Tibshirani, et al. 2021. “An Inflammatory Aging Clock (IAge) Based on Deep Learning Tracks Multimorbidity, Immunosenescence, Frailty and Cardiovascular Aging.” *Nature Aging* 2021 1:7 1 (7): 598–615. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00082-y>
- [180] Muiños, Ferran, Francisco Martínez-Jiménez, Oriol Pich, Abel Gonzalez-Perez, and Nuria Lopez-Bigas. 2021. “In Silico Saturation Mutagenesis of Cancer Genes.” *Nature* 2021 596:7872 596 (7872): 428–32. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03771-1>

- [181] Topol, Eric J. 2014. "Individualized Medicine from Prewomb to Tomb." *Cell* 157 (1): 241–53. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2014.02.012>
- [182] Robinson, Peter N. 2012. "Deep Phenotyping for Precision Medicine." *Human Mutation* 33 (5): 777–80. <https://doi.org/10.1002/HUMU.22080>
- [183] Milinovich, Alex, and Michael W. Kattan. 2018. "Extracting and Utilizing Electronic Health Data from Epic for Research." *Annals of Translational Medicine* 6 (3): 42–42. <https://doi.org/10.21037/ATM.2018.01.13>
- [184] Topol, Eric J. 2014. "Individualized Medicine from Prewomb to Tomb." *Cell* 157 (1): 241–53. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2014.02.012>
- [185] Tarazona, Sonia, Angeles Arzalluz-Luque, and Ana Conesa. 2021. "Undisclosed, Unmet and Neglected Challenges in Multi-Omics Studies." *Nature Computational Science* 2021 1:6 1 (6): 395–402. <https://doi.org/10.1038/s43588-021-00086-z>
- [186] Bertalan. 2019. "The Real Era of the Art of Medicine Begins with Artificial Intelligence." *J Med Internet Res* 2019;21(11):E16295 <https://www.jmir.org/2019/11/E16295> 21 (11): e16295. <https://doi.org/10.2196/16295>
- [187] AIMed, Is AI destorying the ivory tower of medical professionals?, <https://ai-med.io/ai-med-news/ivory-tower-ai-medical-doctors/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [188] Federal Aviation Administration, Satellite Navigation – GPS – How It Works, [https://www.faa.gov/about/office\\_org/headquarters\\_offices/ato/service\\_units/techops/navservices/gnss/gps/howitworks/](https://www.faa.gov/about/office_org/headquarters_offices/ato/service_units/techops/navservices/gnss/gps/howitworks/), pristupljeno 20.9.2021.
- [189] Jutarnji list, BiH prva u Europi, druga u svijetu po broju preminulih od covida na milijun stanovnika, <https://www.jutarnji.hr/vijesti/svijet/bih-prva-u-europi-druga-u-svijetu-po-broju-preminulih-od-covida-na-milijun-stanovnika-15103286>, pristupljeno 20.9.2021.
- [190] Ministarstvo zdravlja RH, Nacionalna strategija razvoja zdravstva 2012.-2020., Vlada RH, Zagreb, 2012., <http://www.hzzzs.hr/wp-content/uploads/2016/11/Nacionalna-strategija-zdravstva-2012-2020.pdf>
- [191] Ministarstvo zdravlja RH, Nacionalna strategija razvoja zdravstva 2012.-2020., Vlada RH, Zagreb, 2012., <http://www.hzzzs.hr/wp-content/uploads/2016/11/Nacionalna-strategija-zdravstva-2012-2020.pdf>

- [192] Donald G. McNeil Jr. (The New York Times), In African Villages, These Phones Become Ultrasound Scanners, <https://www.nytimes.com/2019/04/15/health/medical-scans-butterfly-iq.html>, pristupljeno 20.9.2021.
- [193] Iqbal, Sheikh M. A., Imadeldin Mahgoub, E Du, Mary Ann Leavitt, and Waseem Asghar. 2021. "Advances in Healthcare Wearable Devices." *Npj Flexible Electronics* 2021 5:1 5 (1): 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41528-021-00107-x>
- [194] Wu, M. & Luo, J. (Fall, 2019). Wearable technology applications in healthcare: A literature review. *Online Journal of Nursing Informatics (OJNI)*, 23(3), <https://www.himss.org/resources/wearable-technology-applications-healthcare-literature-review>
- [195] Jain, Ayush, David Way, Vishakha Gupta, Yi Gao, Guilherme de Oliveira Marinho, Jay Hartford, Rory Sayres, et al. 2021. "Development and Assessment of an Artificial Intelligence–Based Tool for Skin Condition Diagnosis by Primary Care Physicians and Nurse Practitioners in Teledermatology Practices." *JAMA Network Open* 4 (4): e217249–e217249. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.7249>
- [196] Feldman, S. R., Jr Fleischer, P. M. Williford, R. White, and R. Byington. 1997. "Increasing Utilization of Dermatologists by Managed Care: An Analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey, 1990–1994." *Journal of the American Academy of Dermatology* 37 (5): 784–88. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(97\)70118-X](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(97)70118-X)
- [197] DeepLearning.ai, Real-world AI Applications in Medicine, <https://www.youtube.com/watch?v=Rp7qqj1BeRY>, pristupljeno 20.9.2021.
- [198] Decline Magazine, Ejection Fraction, [https://declinemagazine.com/pagegangster\\_publish/dinside/ejection-fraction](https://declinemagazine.com/pagegangster_publish/dinside/ejection-fraction), pristupljeno 1.5.2021.
- [199] The Medical Futurist, The Future Of Hospital Design – Inside The Point Of Care, <https://medicalfuturist.com/the-future-of-hospital-design-inside-the-point-of-care/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [200] Bertalan Meskó (LinkedIn), Lifestyle Medicine Could Be The Key For Digital Health Adoption, <https://www.linkedin.com/pulse/lifestyle-medicine-could-key-digital-health-adoption-mesk%C3%B3-md-phd/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [201] CB Insights, <https://www.cbinsights.com/>, pristupljeno 20.9.2021.

- [202] AIMed, Dr. Fei-Fei Li: “We can make humanity better in so many ways”, <https://ai-med.io/ai-champions/dr-fei-fei-li-we-can-make-humanity-better-in-so-many-ways/>, pristupljeno 20.9.2021.
- [203] Europska komisija, European Health Data Space, [https://ec.europa.eu/health/ehealth/dataspace\\_en](https://ec.europa.eu/health/ehealth/dataspace_en), pristupljeno 20.9.2021.
- [204] HZZO, Zajednička akcija za europski prostor zdravstvenih podataka - otvoreni poziv za sudjelovanje u projektu, <https://hzzo.hr/novosti/hzzo/zajednicka-akcija-za-europski-prostor-zdravstvenih-podataka-otvoreni-poziv-za>, pristupljeno 20.9.2021.
- [205] Europska komisija, Infographic Digital Health and Care in the EU, <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/library/infographic-digital-health-and-care-eu>, pristupljeno 20.9.2021.
- [206] I, Dumić-Čule, Orešković T, Brkljačić B, Kujundžić Tiljak M, and Orešković S. 2020. “The Importance of Introducing Artificial Intelligence to the Medical Curriculum - Assessing Practitioners’ Perspectives.” *Croatian Medical Journal* 61 (5): 457–64. <https://doi.org/10.3325/CMJ.2020.61.457>
- [207] Neumann, J.M., Niehaus, K., Neumann, N. et al. A new technological approach in diagnostic pathology: mass spectrometry imaging-based metabolomics for biomarker detection in urothelial cancer. *Lab Invest* 101, 1281–1288 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41374-021-00612-7>
- [208] Tehnički fakultet Sveučilišta u Rijeci, Machine Learning for Knowledge Transfer in Medical Radiology - RadiologyNET, <http://www.riteh.uniri.hr/znanost/istrazivanje-i-projekti/radiologynet/>, pristupljeno 20.9.2021.