

Felvezető

A mesterséges intelligencia és ezen belül a gépi tanulás egyre nagyobb teret kap a medicinában, ezen belül a reumatológiában is. Ebben az összefoglalóban, magyar nyelven először, áttekintjük az ezzel kapcsolatos legfrissebb ismereteket. A korszerű orvoslás nem nélkülözheti ezen információkat, mert (legalábbis részben) a mesterséges intelligencia bizonyára hamarosan velünk lesz a napi klinikai gyakorlatban is.

A mesterséges intelligencia alkalmazása a reumatológiában és más autoimmun kórképekben

SZEKANECZ ZOLTÁN,¹ SZEKANECZ MÁTÉ,² MESKÓ BERTALAN³

¹ Debreceni Egyetem ÁOK, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

² MSc hallgató, Budapesti Corvinus Egyetem, Budapest

³ The Medical Futurist Institute, Budapest

A mesterséges intelligencia (AI), amely magában foglalja a gépi tanulást (ML), olyan számítógépes elemzési technika, amelyet egyre gyakrabban alkalmaznak az orvostudományban. Az AI/ML többdimenziós információk elemzését teszi lehetővé az adatok olyan összefüggéseinek felismerésével, amelyeket korábban nem lehetett pusztán emberi erővel feltérképezni. Az ML alkalmazása a reumatológiában és más autoimmun betegségekből egyre szélesebb körű. Számos tanulmány alkalmazta az ML-t az autoimmun reumatológiai betegségekből szenvedő páciensek kórlapok és más orvosi feljegyzések, képalkotó, biometrikus vagy génexpressziós adatok alapján történő osztályozására. Ezeket a vizsgálatokat azonban korlátozza a minta mérete, a mintacímkezés pontossága és a külső hitelesítéshez szükséges adatkészletek hiánya. Ebben az áttekintésben bemutatjuk az AI alapelveit, és áttekintjük jelenlegi előnyeit és korlátait a betegek osztályozásában. Ezen túlmenően megvitatjuk az AI diagnosztikában, predikcióban és a transzlációs kutatásban való használatát. Összefoglalva, az AI/ML jobb megértése és az ezen a megközelítésen alapuló fejlett analitikai technikák jövőbeni alkalmazása, valamint az orvosi biológiai adatok egyre növekvő elérhetősége elősegítheti a reumatológiai és más autoimmun betegek személyre szabott ellátásának fejlesztését.

Kulcsszavak: mesterséges intelligencia, gépi tanulás, mély tanulás, mesterséges idegi hálózatok, reumatológiai betegségek, autoimmunitás

USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN RHEUMATOLOGY AND OTHER AUTOIMMUNE DISEASES

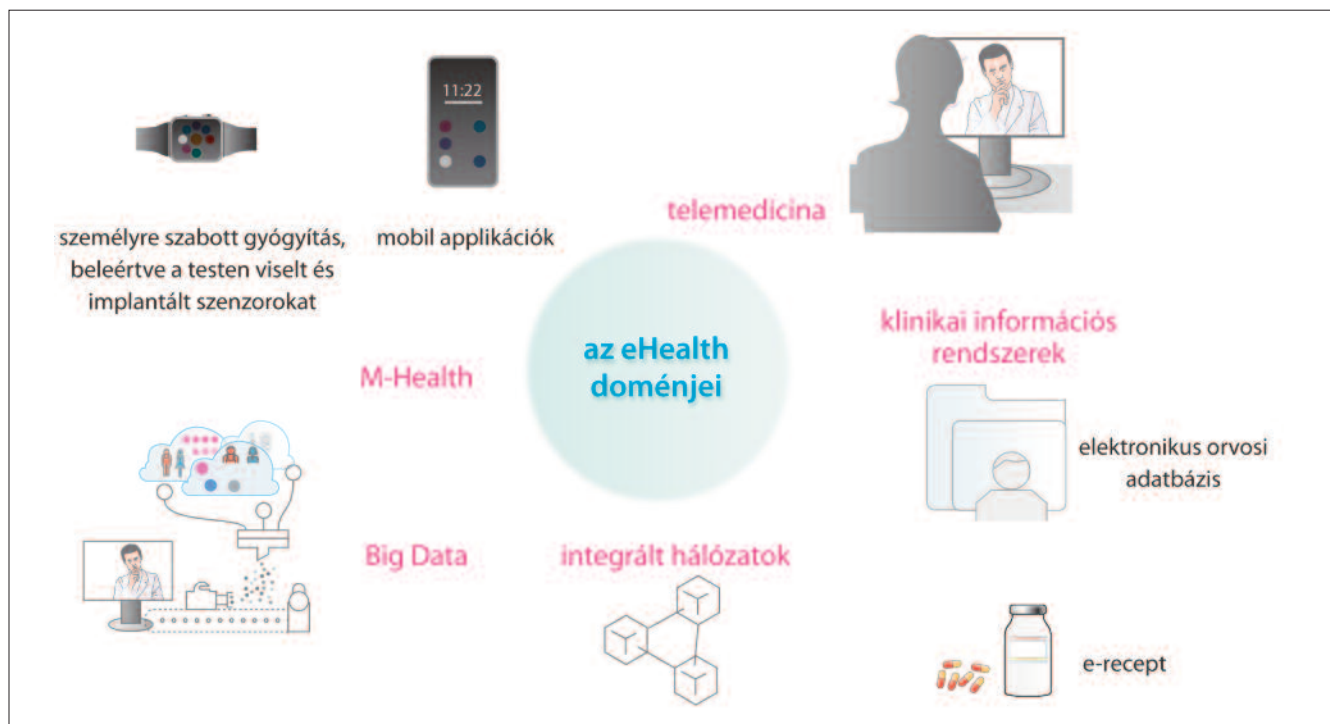
Artificial Intelligence (AI) that includes Machine Learning (ML) is a computerized analytical technique that is being increasingly employed in medicine. AI/ML provides an analysis of multidimensional information by recognizing relationships in the data that could not be previously analysed manually. The use of ML in rheumatology and other autoimmune diseases is increasing, and numerous studies have employed ML to classify patients with autoimmune rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) from medical records, imaging, biometric or gene expression data. However, these studies are limited by sample size, the accuracy of sample labelling, and absence of datasets for external validation. In this review, we introduce the basic principles of AI and discuss its current strengths and weaknesses in the classification of patients with RMDs. Moreover, we discuss the use of AI in diagnostics, prediction and translational research. In summary, a better understanding of AI/ML and the future application of advanced analytical techniques based on this approach, coupled with the increasing availability of biomedical data, may facilitate the development of meaningful precision medicine for patients with RMDs and autoimmunity.

Keywords: Artificial Intelligence, Machine Learning, Deep Learning, Artificial Neural Networks, rheumatic diseases, autoimmunity

Bevezetés: fogalmak

Az elmúlt évtizedben, részben a COVID-19 pandémiának köszönhetően jelentős áttörés történt a digitális medicina (eHealth, Digital Health Technology, DHT) területén. Egyrészt az elektronikus betegadatok nagyléptékű feldolgozása és bizonyos mintázatok felismerése előrelépést jelentett a személyre szabi-

bott (precíziós) orvoslás területén. A pandémia miatt is szükség volt a betegek távolsági gyógyítására, követésére (telemedicina). Emellett számos olyan elektronikus eszközt (software-k, applikációk, hordozható eszközök) fejlesztettek ki, melyek megkönnyítik az orvoslást és lehetőséget teremtenek a betegek önellátására és telemedicinával történő követésére. Mindezekkel párhuzamosan fejlesztik a mestersé-



1. ábra.

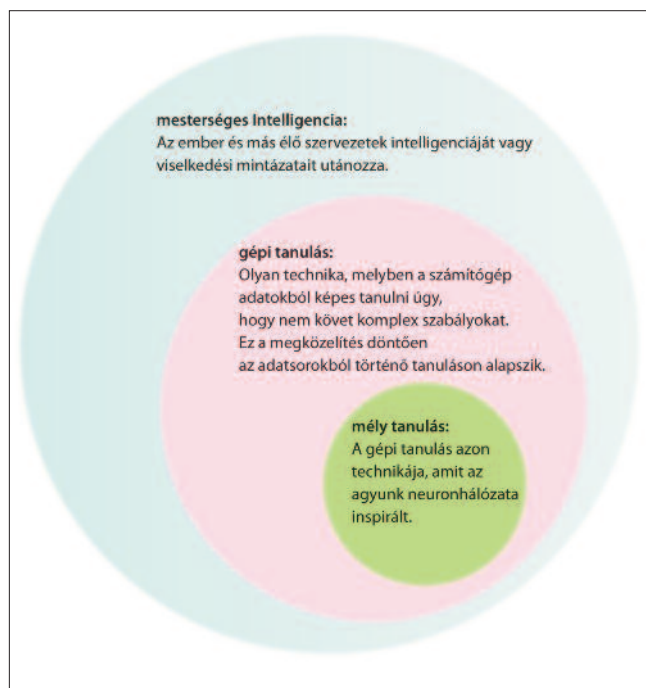
A digitális medicina (eHealth) összetevői és felépítése

ges intelligenciát, amely a medicina mellett az élet számos területén bevezetésre kerül(het) (1. ábra) [1–3].

A mesterséges intelligencia (Artificial Intelligence, AI) egy gép, számítógépes program vagy mesterségesen létrehozott tudat által megnyilvánuló intelligenciát nevezzük (2. ábra). Az AI általában olyan kifejlesztett számítógépes rendszert jelent, amely képes egyébként emberi intelligenciát igénylő feladatok elvégzésére. A leggyakoribb példák a vizuális érzékelés, a beszédfelismerés, a döntéshozatal vagy a nyelvek közötti fordítás [4–7]. A mindennapjainkban is alkalmazunk olyan applikációkat (pl. az okostelefon arc- vagy beszédfelismerő funkciói [pl. Siri], nyelvi fordítóprogramok), amelyek AI-t használnak. A döntéshozatalon alapulnak a sakkautomaták [4, 5]. A modern AI-kutatással és az orvostudománnyal leginkább kapcsolatba hozható AI-típus az, amikor a létrehozott program vagy tárgy képes „tanulni”, azaz viselkedését célszerűen és megismételhető módon változtatni [5].

Az utóbbi AI-forma másik neve a gépi tanulás (Machine Learning, ML) (2. ábra) [8–12]. A ML olyan tanulási folyamatot jelent, amikor a már beszerzett adatokat a gép felhasználja a további feladatok hatékonyságának növelésére. A számítógépes tanulási algoritmusok ún. betanítási adatokon alapuló modellt építenek fel, és ezek alapján előrejelzéseket vagy döntéseket hoznak [8, 9]. A gépi tanulás is az agy működését utánzó neurális hálózatokon (lásd később) alapul [13, 14].

Az ML szerkezeti és működési alapját az idegrendszer példájára szerkesztett mesterséges neurális hálózatok (Artificial Neural Networks, ANN) képezik [14–16]. Az ANN gráf alapú



2. ábra.

A mesterséges intelligencia, gépi tanulás és mély tanulás

modell, melyben rétegekbe rendezett mesterséges neuronok kommunikálnak egymással non-lineáris aktivációs függvényeken keresztül [14–16]. Az ANN-rendszerek kapacitásának növekedésével egyre összetettebb architektúrák jelen-

tek meg, melyek egymásra halmoztak különböző típusú neuronrétegeket (mélyültek) és változatos elágazásokat is tartalmaztak. A neurális hálózatok mélyülésével növekedett azok absztrakciós képessége, ezáltal e rendszerek egyre összetettebb feladatok megoldására váltak képessé. A ML ezen, a mélyülés következtében kialakult altípusát mély tanulásnak (Deep Learning, DL) nevezzük (2. ábra) [17, 18]. A DL-en alapuló ANN-t más néven mély neurális hálózatoknak (Deep Neural Networks, DNN) is nevezik [14, 17, 18].

Az elektronikus egészségügyi adatbázis (electronic medical records, EMR) képezi a betegadat-feldolgozás alapját. Ez a hagyományos kórlapok, illetve a beteg által saját maga bevitt adatok összességét jelenti. Ma már a betegek klinikai adatait, laboratóriumi és képalkotó eredményeit, a röntgenfilmeket elektronikusan tárolják, így ezek kiválóan alkalmasak adatelemzésre [19].

Az adatbányászat (data mining) is tanulási folyamat, amikor egy nagy adathalmaz elemzése zajlik felügyelet nélkül [20, 21]. Ehhez kapcsolódik a Big Data fogalma. Big Data alatt

azt a komplex technológiai környezetet (szoftvert, hardvert, hálózati modelleket) értjük, amely lehetővé teszi olyan adat-állományok feldolgozását, amelyek annyira nagy méretűek és annyira komplexek, hogy feldolgozásuk a meglévő adatbázis-kezelő módszerekkel már nem, vagy nagyon nehezen kivitelezhető. A Big Data nagy mennyiségű, nagy sebességgel változó és nagyon változatos adatok feldolgozását jelenti [22, 23].

A számítógép-asszisztált diagnosztika (Computer-Aided Diagnosis, CAD) során több ezer hasonló beteg adatai alapján, az AI felhasználásával, a beteg panaszai, fizikális és egyéb leletei alapján egy algoritmus megjelöli a legvalószínűbb diagnózis(ok)ot. A CAD segítségével értékelhetünk röntgen, CT, MRI, szövettani, endoscopiás képeket. A CAD lényegében kombinálja a digitális képelemzést (image analysis) az AI-val [24].

A mobil egészségügyi applikációk (Mobile Health Applications, MHA) olyan okostelefonokra fejlesztett programok, melyekkel számos egészségügyi paraméter monitorozható. Ezek manapság nemcsak az orvoslásban (mobile health, mHealth),



3. ábra.

A mesterséges intelligencia, gépi tanulás és mély tanulás

hanem a sport, fitness területén is elterjedtek [25, 26]. Ennek egy speciális változatát képezik a személyre szabott orvoslás (personalized healthcare, pHealth) során használt, a testen viselt vagy implantált, szenzorokat tartalmazó eszközök [1, 2].

A fentiek mind a precíziós, személyre szabott medicina (Precision Medicine, PM) irányába vezetnek. A cél az egyes betegségek patogenezisének minél részletesebb megismerése, ezek alapján egyre finomabb betegség-alcsoportok definiálása, precíziós diagnosztika, alcsoport-specifikus vagy akár személyre szabott terápia és a betegség kimenetelének, az adott gyógyszeres kezelés hatékonyságának előrejelzése (predikció) [10, 27, 28].

Ebben az összefoglalóban áttekintjük az AI és említett elemeinek felhasználását az orvostudományban, különös tekintettel a reumatológiára és egyéb autoimmun kórképekre. Szó lesz a kutatásban, betegellátásban, a kezelés irányításában történő felhasználási lehetőségekről is.

Digitalizáció a reumatológiában és klinikai immunológiában

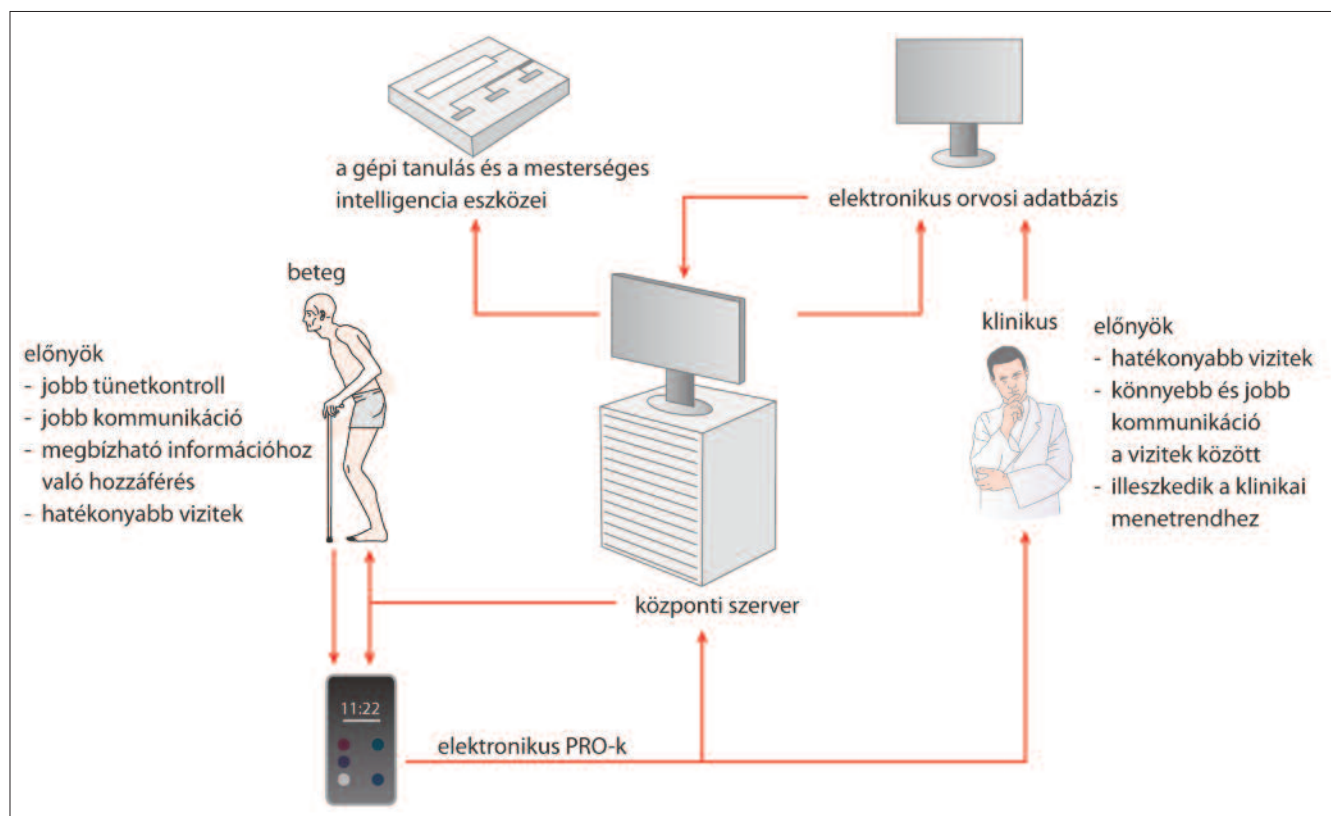
A XX. és még inkább a XXI. század során a papír alapú orvoslás felől egyre inkább a digitalizáció felé fordulunk (3. és 4. ábra). A személyes vizitek mellett megjelent a telemedicina és a virtuális (telefon, video, e-mail) vizitek. Az egyre több

MHA mellett számos hordozható, szenzorokkal ellátott eszköz alkalmas az önfelmérésre és a monitorozásra. Az MHA-k a betegek és az egészségügyi személyzet által is használhatók a betegségaktivitás, tünetek monitorozására, betegtámogatásra. A papíralapú kórlapokat és recepteket felváltotta a DHR, a felhőalapú adattárolás és az e-recept. Az AI és ML felhasználása vezetett a diagnózis felállítását segítő, a tüneteket, képeket elemző rendszerekhez, a betegség kimenetelének, a gyógyszer hatékonyságának, kockázatának előrejelzéséhez. Számos terápiás eszköz, autoinjektor, automata infúziós készülék terjedt el (3. ábra) [29, 30]. Ezek a módszerek, eszközök egy hálózatba kapcsolhatók össze (4. ábra) [30].

Az AI alapjai és története

Bár az AI alapvetően inkább a tudományos-fantasztikus irodalom terméke, mára olyan tudománygá vált, amely a valós élet problémáira igyekszik válaszokat adni (2. ábra) [5, 7]. Az AI-rendszereket napjainkban kiterjedten használják a gazdaság- és orvostudományban, a tervezésben, a közlekedésben, az űrkutatásban, a hadászatban, emellett, lakossági felhasználás tekintetében, számos széles körben elterjedt számítógépes programban és videójátékban [5, 7, 8, 31].

Ami az AI rövid történetét illeti, az első mechanikus, digitális számítógépet Pascal már a XVII. században kifejlesztette.



4. ábra.

A mesterséges intelligenciahálózat működése az egészségügyben

Már a XIX. században programozható számológépeket hoztak létre. A neuronhálózatok elméletének alapjait 1943-ban McCulloch és Pitts fektették le. A „mesterséges intelligencia” kifejezést az 1950-es években először John McCarthy használta egy tudományos konferencián [6]. Az első primitív „beszélő” robotot (Eliza) az 50-es években Joseph Weizenbaum hozta létre. Az 1960-70-es években felgyorsultak az AI-re irányuló kutatások. Többek között igazolták a szabály alapú rendszerek jelentőségét az orvosi diagnózisban és terápiában alkalmazott következtetésekben. Moravec fejlesztette ki az első számítógép által vezérelt járművet, amely önállóan navigált akadályokkal berendezett pályán. 1970-ben Paul John Werbos írta le először a neurális hálózatok és a visszaterjesztés (backpropagation) algoritmusok együttes alkalmazását, amely az AI működésének alapja. Az 1990-es években már több, AI-n alapuló alkalmazást mutattak be. Széles nyilvánosságot kapott, amikor 1997-ben a Deep Blue nevű sakkszámítógép legyőzte Garri Kaszparovot. A Google 2017-ben bemutatott DeepMind programja csupán 4 órást követően képes volt legyőzni bármelyik sakkjátékost. A 2000-es évektől elkezdődött az önvezető járművek fejlesztése (Tesla, Audi, Google, Waymo). A Huawei Mate 10 volt a világ első AI-val működő mobiltelefonja. Végül, 2017-ben a világon először kapott egy humanoid robot, Sophia állampolgárságot [5, 31–33]. A Big Data fogalmát 1998-ban John Mashey alkotta meg [22].

A potenciálisan végtelen felhasználási lehetőség mellett röviden szólnunk kell a lehetséges korlátokról és veszélyekről is. A tudósokat foglalkoztatja a „szuperintelligencia” kialakulása, mely meghaladhatja akár a legfényesebb emberi elmét

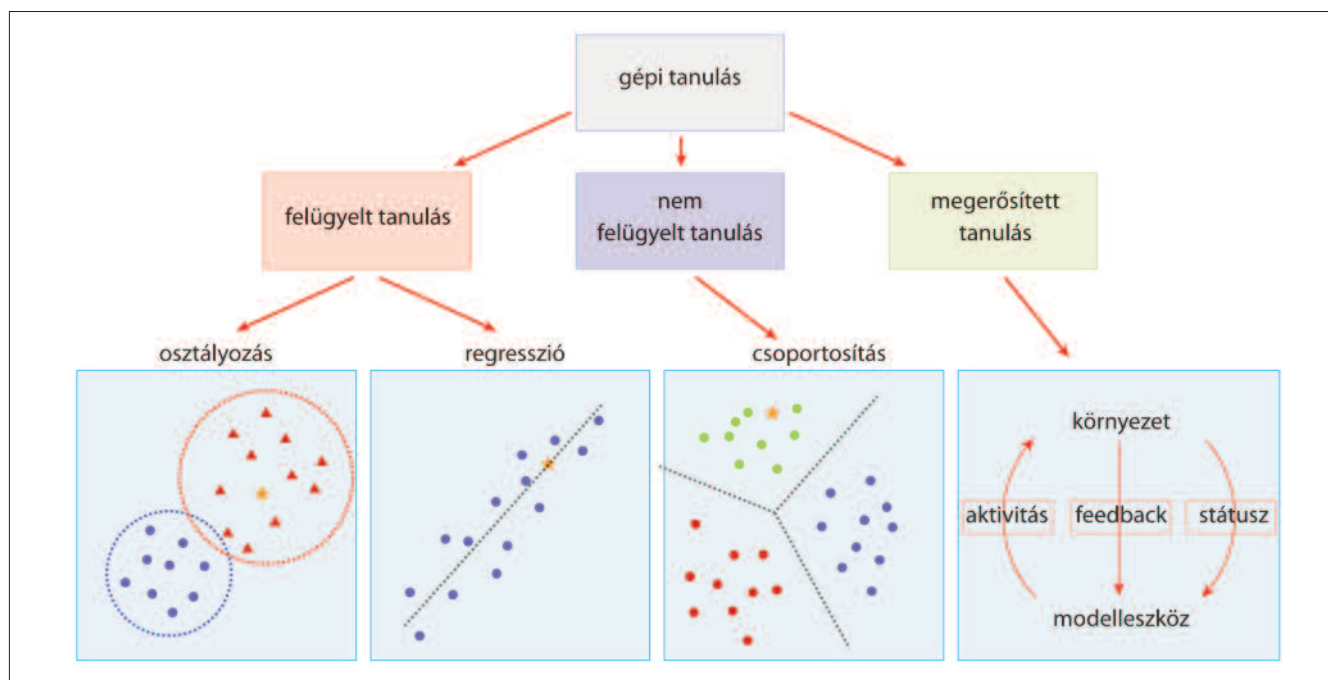
is, és potenciálisan önfejlesztővé, kontrollálhatatlanná válhat. Egyesek szerint az AI az evolúció következő állomása. A fokozódó automatizálás miatt jelentősen nőhet a munkanélküliség. Az e tekintetben magas rizikónak kitett dolgozók aránya különböző számítások szerint 10–40% között is változhat. Az AI-nak, ezen belül például az arc- és hangfelismerésnek természetesen lehet „rossz irányú” felhasználása is (pl. fegyverkezés, kémkedés, lehallgatás, terrorizmus, személyes propaganda). A gyógyszertervezés mellett ezernyi toxikus molekulát is órák alatt meg lehet tervezni. Végül, az AI programok egyszerűen tévedhetnek is, és rossz jóslást adhatnak bizonyos esetekben a hibás vagy rosszul felépített adatbázison való tanulás miatt (algorithmic bias) [5, 34, 35].

Az AI és ML elemei és működése

Gépi tanulás

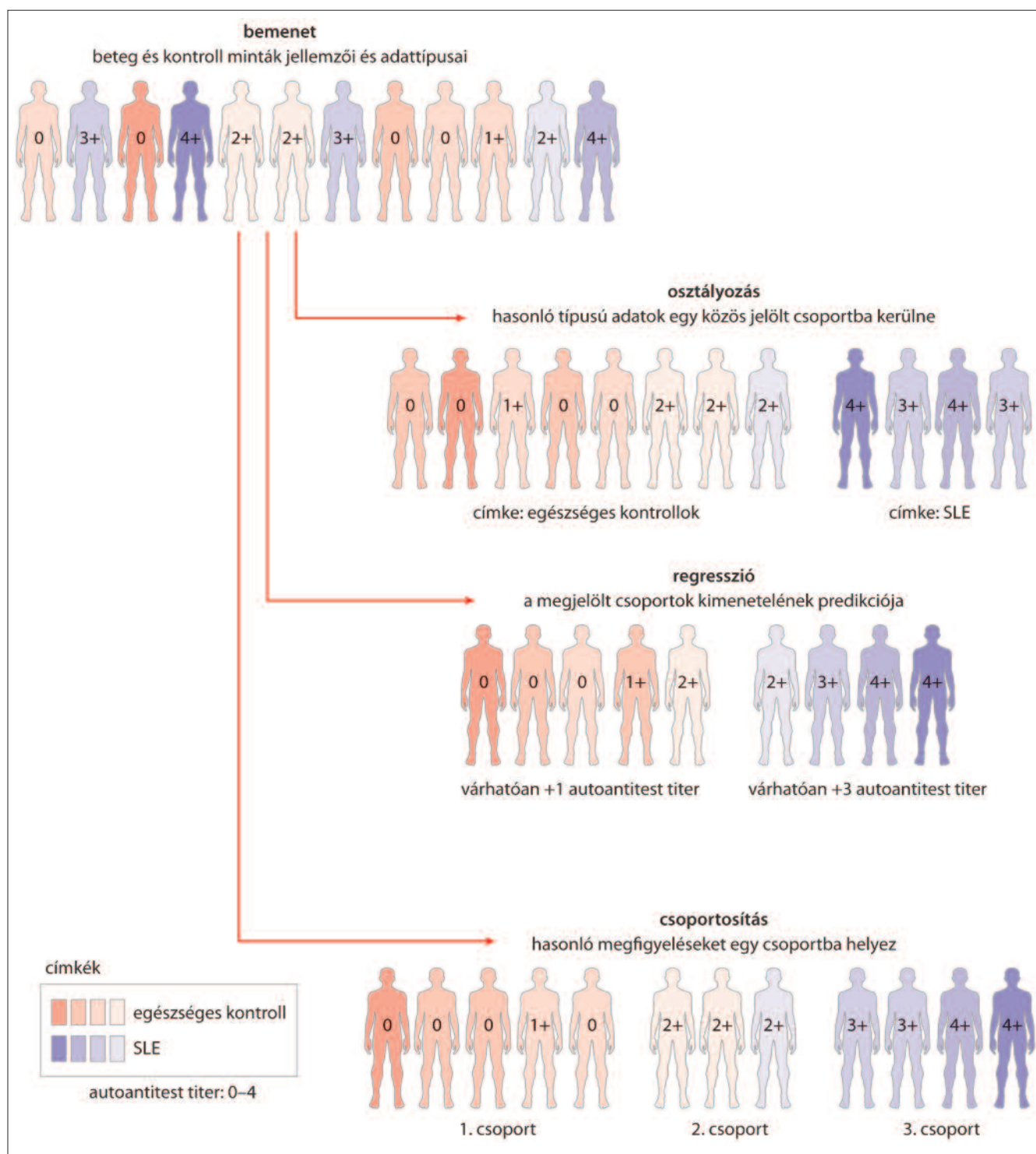
Az AI működésének elemei a tervezés, manipuláció, percepció, gépi tanulás (ML), problémamegoldás és a tudásreprezentáció [36]. Ezen belül a reumatológiában leginkább az ML használható.

A gépi tanulásnak számos formája van. A legfontosabbak a felügyelt (supervised), felügyelet nélküli (unsupervised), megerősítetes (reinforced) és mély (DL) tanulás (5. és 6. ábra) [7, 11, 12, 36]. A felügyelt tanulás során folyamatos segítség, ellenőrzés zajlik. Az oktató (fejlesztő) pontosan tudja, mit akar megtanítani, meghatározza az elvárt választ, és a tanuló megtanulja, hogyan oldja meg kiválóan a feladatát. Ilyen példa, amikor két betegcsoport (A és B) anamnézisével rendelke-



5. ábra.

A gépi tanulás formái és jellemzői



6. ábra.

A gépi tanulás példája SLE-s betegekben és kontrollszemélyekben

zünk. Az A csoportban az anamnézis, leletek mellett már rendelkezésre áll a diagnózis is, a B csoportban a diagnózis nem. Az A csoportban a rendszer tanul, és létrehoz egy algoritmust, amellyel a B csoportban a rendelkezésre álló adatok alapján a diagnózis felállítható [7, 11, 12, 36]. A felügyelt tanulás két fő módszere a klasszifikáció és regresszió. Előbbi során ha-

sonló adattípusokat ugyanabba a megjelölt csoportba helyezünk. A regresszió arra alkalmas, hogy egy adott csoportban egy változó numerikus kimenetelét megjósoljuk (5. és 6. ábra) [11, 12]. Ez az ML leggyakrabban használt formája [7, 11, 12, 36].

A felügyelet nélküli tanulás során az oktató nem befolyá-

solja a tanulást, hanem megfigyeli a tanuló feladatmegoldása során használt következtetéseit. Ennek a típusnak a csoportosítás (clustering) a módszere (5. és 6. ábra) [7, 11, 12, 36]. A felügyelet nélküli tanulásra jó orvosi példa, amikor van egy betegcsoportunk különböző adathalmazokkal, de nem ismerjük egyéni diagnózisukat. Felépítünk egy modellt, majd megpróbáljuk csoportosítani a pácienseket hasonló tulajdonságaik, mint például a tünetek, laboratóriumi leleteik, koruk és nemük alapján. Ennek segítségével új, addig nem észlelt összefüggésekre derülhet fény, amely később további betegek diagnózisának megállapításához használható. Ez a tanulástípus jól alkalmazható hasonló génexpressziós mintázatok mutató szövetminták csoportosításakor vagy új gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások megtalálásában. Összességében tehát, miután bizonyos szabályokat megállapítottunk, hagyjuk, hogy az algoritmus önmagában tanuljon. Az eredmények alapján nem módosítjuk az algoritmust, hanem megfigyeljük, milyen következtetésekre jutott. Ezt a módszert alkalmazzák pl. a vásárlási szokások feltérképezésekor is (5. és 6. ábra) [7, 12, 36].

Végül, a megerősítéses tanulás során az oktató tudja, mit akar megtanítani, de nem határozza meg lépésről lépésre, hogyan kell azt a tanulónak elsajátítania. Ehelyett a tanár csak a feladat elvégzése után ad visszajelzést, és arra ösztönzi a tanulót, hogy az általa jutalmazott eredmények felhasználásával találja meg saját stratégiáját. Az AI esetében az algoritmus beépítheti saját tapasztalatait, mivel egyre több feladatot végez. Mindez hasonlít a kutya kiképzéséhez, amikor az állatnak csak akkor adunk jutalomfalatot, ha jól teljesített (5. ábra) [7, 12]. Ezt a módszert használják a sakkautomaták is, melynek a során a gép először csak a játék alapvető szabályait tanulja meg. Ezt követően a fejlesztők értesítik az algoritmust, amikor megnyerte a játszmát. A sakkautomata a következő játék közben prioritássá teszi majd a nyertes stratégiát [7, 37]. Potenciálisan a megerősítéses tanulás alkalmazható lenne optimális kezelési stratégiák kialakítására. Az onkológiában a kezelés során az algoritmus megtanulhatja a megfelelő adagolási rendet a daganat átmérőjének csökkentésére a kemo- és sugárterápián átesett betegekben [7, 38]. Jelenleg a gépi tanulás ezen formáját csak digitális betegségmodellekben, sejtmodellekben, organ-on-a-chip technológiákat használva használják. Az emberen történő klinikai alkalmazás legfőbb akadályát az jelenti, hogy ezen tanulástípus esetében meg kell várni, hogy működik-e a kezelés és meghal-e a beteg, és a stratégiát csak ekkor visszük tovább. A napi gyakorlatban ezt nyilvánvalóan nem tehetjük meg, mivel a betegek élete forog kockán [7].

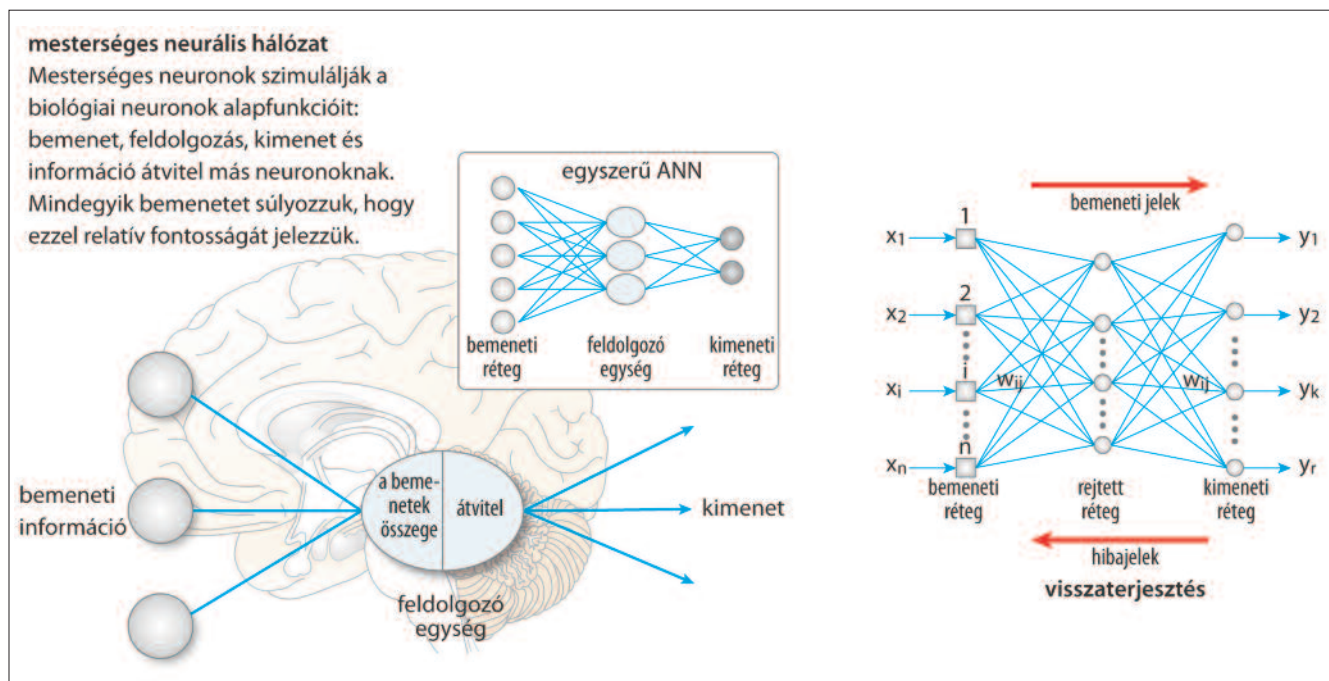
A mély tanulás (DL) a ML speciális, továbbfejlesztett formája (2. ábra) [7, 18]. Ennek során igen bonyolult adatkészleteket lehet elemezni a képektől és a videóktól egyfajta emberi érvelésig. Többretegű rendszer, mely utánozza az agy neurális hálóinak működését. A DL a mesterséges (ANN), illetve mély neurális hálózatok (DNN) réteges szerkezetét használja, amelyet az emberi agy ihletett. Leegyszerűsítve, minél

több réteggel rendelkezik egy hálózat, annál összetettebb feladatokat tanulhat meg, de ez több adatot és hosszabb tanulási időt is igényel. A DL-modellek képesek képeket, hangokat és más sokdimenziós adatformákat jó eredménnyel feldolgozni. Ezzel szemben más ML-modellek jobban teljesíthetnek táblázatba rendezett adatokkal. Az orvoslást tekintve építünk egy modellt, amely a pácienseket az anamnézisükben szereplő diagnózisuk és a radiológiai képek, leletek alapján csoportosítja. Ha a kórlap tartalmazza a rheumatoid arthritis (RA) kifejezést, az ML algoritmus megtanulja, hogy az összes ilyen beteget az RA csoportba fogja helyezni. De a DL-algoritmus idővel képes megtanulni emberi hozzájárulás nélkül, hogy azokat a betegeket, akiknek orvosi nyilvántartása csak az RA-t említi, ugyanabba a csoportba kell sorolni. Más ML-algoritmusok fejlesztőinek maguknak kell hozzáadniuk ezeket az alternatívákat. Egy másik, nem orvosi példa jól szemlélteti a DL erejét és a benne rejlő potenciált. Szeretnénk felépíteni egy olyan modellt, amely felkapcsolja a lámpát, amikor a „fényt” szót kiáltjuk. A DL-modell ezen túl idővel azt is felismeri, hogy a „nem látok” vagy a „sötét van” mondatokra szintén fel kell kapcsolnia a lámpát [7, 13, 14, 18].

Mesterséges és mély neurális hálózatok

A mesterséges neuronok a biológiai idegsejtek alapvető funkcióit másolják. Ezek a bemenet (input), feldolgozás (processing), kimenet (output) és az információk továbbadása más neuronoknak. Mindegyik bemenetet súlyozzák, amely jelzi, mennyire fontos más inputokhoz képest (7. ábra [14, 16, 39]).

Az ezekre a biológiai alapokra épített eredeti ANN a Perceptron volt. Két réteg összekapcsolt neuront használt, és meg lehetett tanítani egyszerű képfelismerő feladatok elvégzésére. A vizuális agykéreg jobb megismerése a Neocognitron, egy kisebb/egyszerűbb rétegekből álló ANN kifejlesztéséhez vezetett. A több réteg használata „mélyebbé” teszi a hálózatot (DNN), és lehetővé teszi számára, hogy az absztrakció több szintjén keresztül érzékelje a világot. Ennek eredményeként a Neocognitron képes volt felismerni a különböző pozíciójú és különböző méretű karaktereket. A DNN-k bizonyos észlelési feladatokban kiválóak voltak, de nehéz volt tanítani őket. Ezért az informatikusok kifejlesztették a hibavisszaterjesztést (backpropagation), egy olyan technikát, amely a mély hálózatok tovább tanítására alkalmas [14–16, 39]. A DNN és a visszaterjesztés kombinálásával már nagyon jó eredményeket sikerült elérni. Az 1990-es évek elején egy munkacsoport kifejlesztett egy úgynevezett konvolúciós neurális hálózatot (CNN), amelyet visszaterjesztéssel képeztek. Ez már 99%-os pontossággal volt képes olvasni a kézzel írt számokat [39]. A DNN-ek és a DL a képi felismerés hibáját 26%-ról 3%-ra, a hangfelismerését 16%-ról 6%-ra csökkentette [39]. A bankok mellett olyan nagy cégek, mint a Google, a Facebook, a Microsoft, az Apple, a Baidu, az IBM és más nagyok kezdték alkalmazni az ilyen kép- és hangfelismerő funkciókat [14–16, 39].



7. ábra.

A mesterséges neurális hálózatok (ANN) lényege és működése

Big Data és adatbányászat

Az internet, közösségi média és a hálózatok, az egészségügy területén pedig a digitális adattárolás (EMR) hatalmas adatmennyiség felhalmozásához vezetett [19, 22]. A Big Data nagy mennyiségű, nagy sebességgel változó és nagyon változatos adatok feldolgozását jelenti [22, 23]. A forrás lehet EMR vagy más adatbázis. A Big Data adatbázis lehet strukturált, nem strukturált, részben strukturált, kézilg vagy gépileg bevitt, nyílt forrású vagy téradat (8. ábra) [22, 40]. A Big Datára jellemző a 4V: Volume (volumen, mennyiség), Variety (változatos forrás), Veracity (igazságosság) és Velocity (az adatmennyiség feldolgozási sebessége) [22, 40, 41].

A Big Data életünk minden területén jelentkezik. A Föld lakosságából 6 milliárdnak van mobiltelefonja. Eddig összesen több mint 40 zettabyte (40 trillió gigabyte) adat halmozódott fel, ez a 2005-ös mennyiség 300-szorosa. Naponta 2 trillió GByte-nyi adat keletkezik. Havonta 30 milliárd tartalom születik a Facebookon, naponta 400 millió tweetet küldenek szét. Havonta több mint 4 milliárd órnyi videót néznek a YouTube-on. A legtöbb vállalatnak legalább 100 TByte tárhelye van. A modern autókat legalább 100 szenzorral szerelik fel. Amerikában a rossz adatminőség kb. 3 billió dollár kárt okoz a gazdaságnak [22, 40, 41].

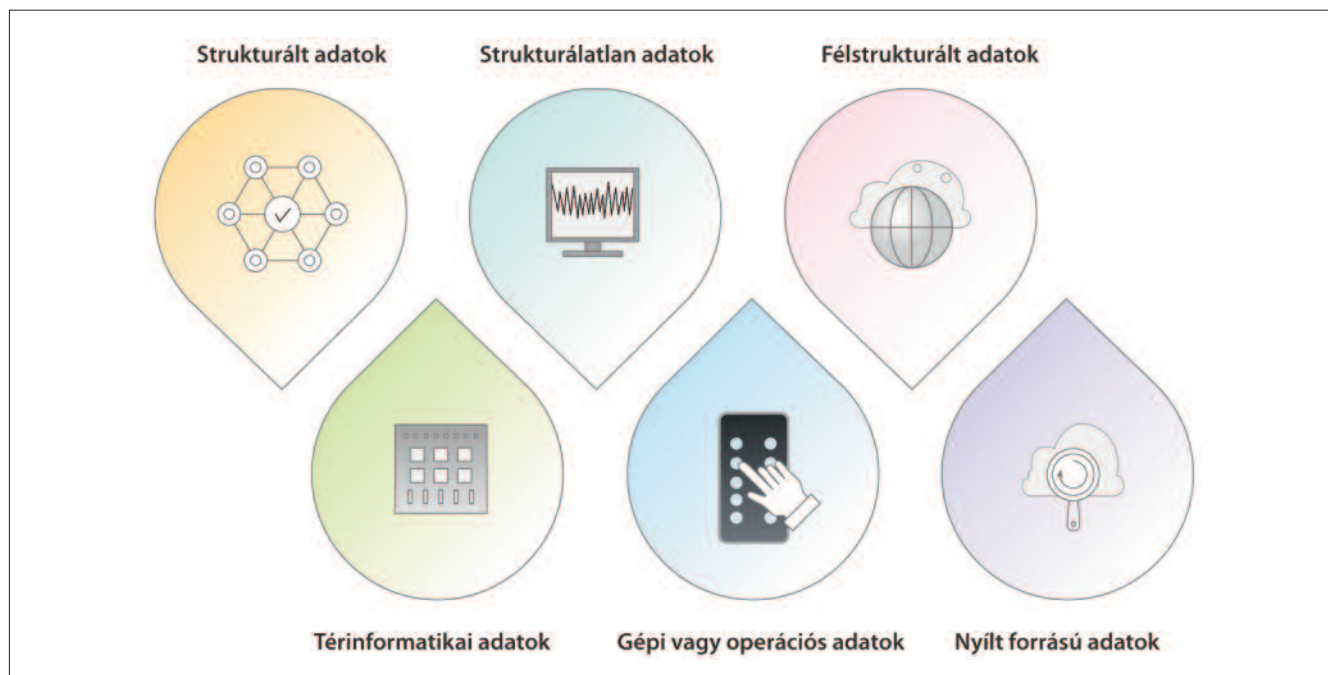
Ekkora mennyiségű adat között a hagyományos (manuális, személyi számítógépes) módszerekkel már nem lehet nagyobb adatelemzéseket, epidemiológiai, statisztikai vizsgálatokat végezni. Ehhez szükséges az AI segítségével végzett adatbányászat (data mining) [21]. Az adatbányászat a nagy

mennyiségű adathalmazban (Big Data) rejlő információk fél-automatikus feltárása különféle algoritmusok alkalmazásával. Definíció szerint adatbányászat alatt újszerű, érvényes, nem triviális, vélhetően hasznos és magyarázható összefüggések keresését értik. Az újszerűség azt jelenti, hogy még nem ismert összefüggések feltárására törekszünk. A keresés érvényes legyen, azaz vizsgálni kell, hogy a kinyert összefüggések a valósággal összhangban vannak-e, más jelenségek is alátámasztják-e ezeket. A vélhető hasznosság szerint az adatbányászatnak potenciálisan mindig hordoznia kell értéket. Végezetül magyarázhatónak kell lenni az összefüggésnek, azaz fel kell tárni azt, hogy miért és hogyan jutottunk egy következtetésre. Az adatbányászat egyes formái a strukturált adatbányászat, a folyamjellegű adatbányászat (webkattintások, gének, gráfok és hang), a szövegbányászat, a képanalízis és a videóanalízis [21, 42].

Az AI alkalmazási lehetőségei a reumatológiában és a klinikai immunológiában

Általános elvek

Elsősorban a nagy gyakorisággal ismétlődő és a számszerűsíthető adatok elemzését magában foglaló feladatok profitálhatnak az AI és ML alkalmazásából [7, 43, 44]. A fejlesztések alapvető filozófiája, hogy a korszerűbb betegellátás javítja a



8. ábra.

A feldolgozható adatok típusai

reumatológiai betegség kimenetelét és a beteg állapotát [43, 44]. Elsősorban a beteggondozás, a diagnosztika és a terápia (gyógyszerfejlesztés) területén van kiemelt jelentősége az AI-nak. Emellett a betegségek patogenezisének kutatása, mind az alap-, mind az alkalmazott (transzlációs) kutatás területén használható [7, 30, 43, 44].

Beteggondozás

Az AI alkalmazásának legfontosabb példái a telemedicina (távolsági gondozás) és a hordozható eszközök, az egészségügyi robotok, az egészségmonitorozás és a mobilapplikációk [43, 44].

A telemedicina és a hordozható eszközök alkalmazására példa a CarePredict (www.carepredict.com), mely érzékeli a beteg aktivitását, lehetővé teszi az orvos-beteg kommunikációt, és a beérkező adatokat összesítve visszacsatolással utasításokat ad a betegnek. Kiválóan alkalmas naplózásra, pl. az étkezés, egyéb tevékenységek regisztrálására [43]. Molly a Sense.ly által fejlesztett kedves mosolyú és kellemes hangú virtuális ápolónő, aki segíti a betegeket a gondozás során. A rendszer az állapot és a kezelés otthoni monitorozását teszi lehetővé, támogatja a krónikus betegeket két orvosi vizsgálat között. A nyert adatok feldolgozása alapján célzottan nyújt személyre szabott tanácsokat a további teendőket illetően [7, 45]. Hasonló megközelítést használ az Ai.Cure alkalmazás, amely az okostelefonok kameráját és AI-t használva elemzi, hogy betartják-e a páciensek a számukra előírt kezelést. Ez otthon levő betegek vagy klinikai vizsgálatok résztvevői számára lehet hasznos [7, 46].

Az egészségügyi robotok (pl. Emma Pillo – www.pillohealth.com) arc- és hangfelismerő képességgel rendelkeznek, személyre szabhatók és intelligens segítséget nyújtanak a betegeknek. A robotok nemcsak az otthoni, hanem az intézményi ellátásba is bevonásra kerülnek [43].

A lakosság egészség- és fitness-monitorozásra (pl. Fitbit, Withings, Wellness4U) használt eszközeit a betegeknek is alkalmazhatjuk. Ezek a műszerek naponta regisztrálják a páciensek aktivitását. Alkalmask betegtámogatásra, oktatásra is [43].

A mobilapplikációk (pl. myRA, myVectRA – www.trackmyra.com) a reumatológus és beteg partnerségének eszközei. Adott idejű (real-time) tünet- és állapotmonitorozást tesznek lehetővé. A beteg babákon bejelölheti a fájdalmas ízületeit, regisztrálhatja a gyógyszerbevételt. Az applikációk mindkét irányú folyamatos információátadást is szolgáltatnak [43].

Anamnéziszfelvétel, fizikális vizsgálat, képalkotó és laboratóriumi diagnosztika

Néhány cég (pl. Babylon Health, Your.MD, Buoy) olyan alkalmazásokat fejlesztett, amely AI által vezérelt javaslatokat tesz személyes orvosi anamnézis és az általános orvosi ismeretek alapján. Ennek során a felhasználók, akár a betegek, akár az orvosok, megadják betegségük tüneteit az alkalmazásnak, amely beszédfelismerés segítségével rögzíti ezeket, majd összeveti a betegség-adatbázissal. A páciens kórtörténete és más körülményei alapján javasol a rendszer további teendőket [7, 47].

Egy svájci munkacsoport összekapcsolta a telemedicinát

és az AI-t RA-s betegek gondozása során. Az alapot az arcfelismerő programok jelentették. A csoport a kezujjak redőzetét (Finger Fold Index, FFI) és a kisízület szélességét vizsgálta, mint az ízületi duzzanat digitális markereit. A mély ujjredők ellapulása és az ízület kiszélesedése duzzanatot jelez. Nagyon sok RA-s és egészséges kéz mobilkamerás vizsgálatának adatait AI-val elemezve jó találati aránnyal kapcsolható össze az ujj bőrredőinek képe és az ízületi duzzanat. Ezáltal a beteg saját okostelefonjának kamerájával lefotózhatja a kezujjait, és ezzel a duzzadt ízületek száma jól meghatározható. Ez tehát lényegében otthoni fizikális vizsgálatot tesz lehetővé. A módszer használható a betegségaktivitás (flare) megítélésére és a kezelés synovitisre gyakorolt hatásának monitorozására. A jövőben klinikai gyógyszervizsgálatok során is alkalmazható lesz, amikor a kezelés alatt gyakran vizsgálni kell a duzzadt ízületek számát [48].

A reumatológiában és a sportorvoslásban is alkalmazott járásanalízis háttérében is AI áll. A test különböző részein (boka, térd, csípő, könyök) inerciális szenzorokat helyeznek el, melyek járás közben észlelik a test és a végtag helyzetét, a mozgásokat (abdukció-addukció, rotáció, a sarok a talajon vagy felemelve stb.). A rendszer ez alapján rajzolja meg a járásgörbéket, melyek a diagnosztika, terápiafelmérés, rehabilitáció során adnak információt [3].

Ami a képkalkotókat illeti, a nagyszámú kép (image) feldolgozása során az algoritmussal megtaníthatóak a különböző reumatológiai betegségekre jellemző radiológiai eltérések, amelyek azután egy-egy adott beteg esetében segíthetik a diagnosztikát és a prognosztikát [49]. Ma a legtöbb FDA által elfogadott AI technológia a radiológiából eredeztethető [50]. Példaként az MRI-t hozva, annak háromdimenziós volta és lágyszöveti kontrasztja alkalmassá teszi a számszerűsítésre és adatfeldolgozásra. Az AI-val kapcsolatos fejlesztések forradalmasították az MRI klinikai kutatásban történő alkalmazását. Az AI révén az MRI-vizsgálat kiterjeszthető a képkalkotástól az utófeldolgozásig. Az automatizálás kulcsfontosságú az idő csökkentésében. A közelmúltban vizsgálták a DL alkalmazhatóságát az osteoarthritis (OA) jobb megértése érdekében [49]. Az ANN segítségével CT-képeket szintetikus MRI-felvételekké lehet transzformálni. Az így nyert képek alig különböztethetők meg a valódi MRI-től. Nyilvánvaló, hogy mivel a CT jóval olcsóbb az MRI-nél, ennek a módszernek potenciálisan nagy jövője lehet [51].

Az FDA 2020-ban engedélyezte a Caption Health cég szoftverét, amely lehetővé teszi az egészségügyi szakemberek számára, hogy speciális képzés nélkül ultrahang vizsgálatot végezzenek. A szoftver az AI-t használja a valós idejű támogatáshoz és diagnosztikai minőségű felvételek készítéséhez. Elvégzi a képtimalizálást is [7, 52, 53]. Az USCAD (UltraSound Computer-Aided Diagnosis) rendszerben az ultrahang-vizsgálatkor nyert képek feldolgozása, szűrése, finomítása révén, sok vizsgálatot követően, az egyes patológiás elváltozásokat osztályozzák. Ezt követően a rendszert további betegeken validálják [54].

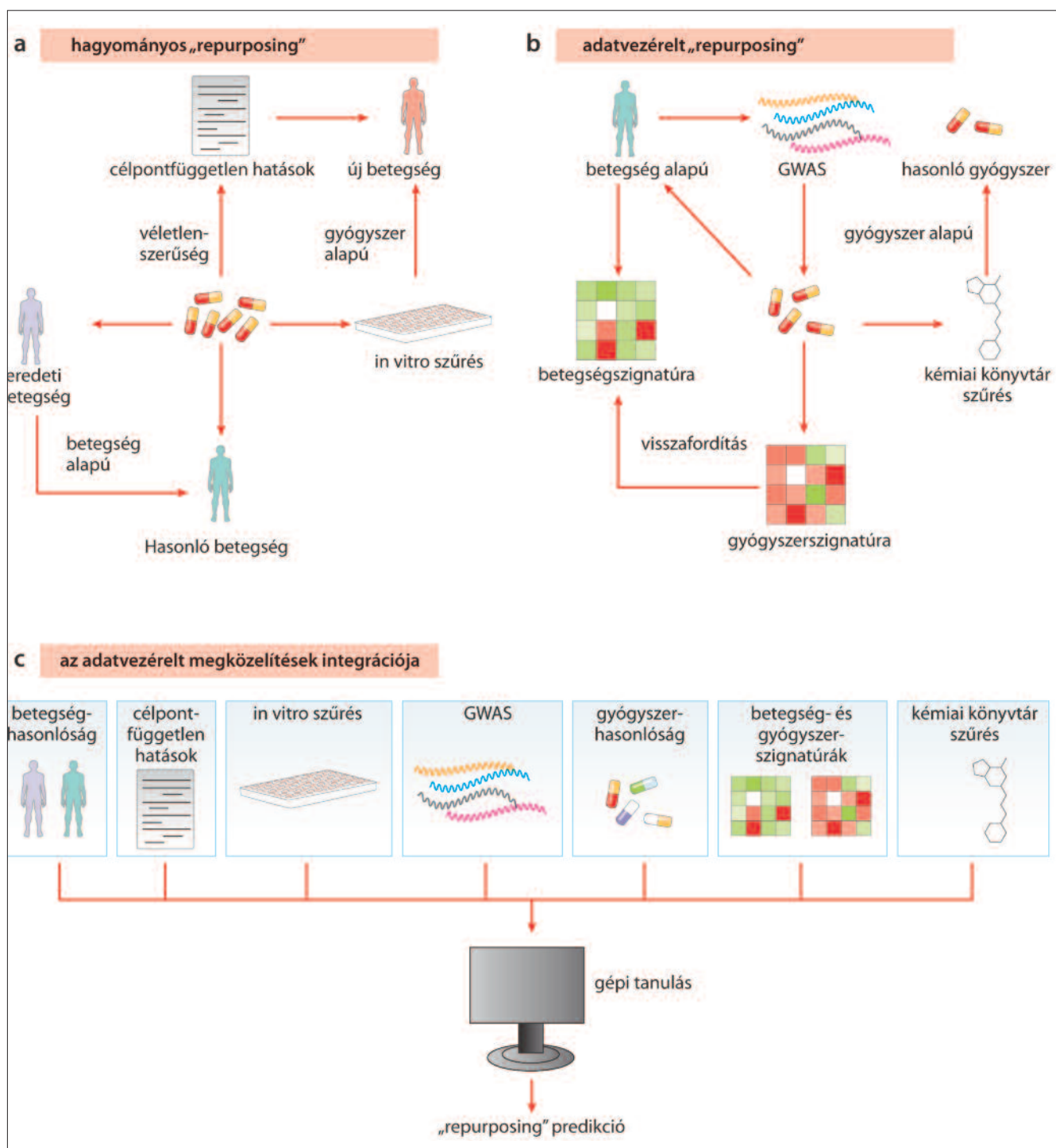
A labordiagnosztikai alkalmazásra példa a 13 vérben meghatározható biomarkerből álló Multi-Biomarker Diagnostic assay (MBDA). A markerek közt a gyulladásra, a porc-és csontanyagcserére, az extracelluláris mátrix (ECM) degradációjára, az angiogenezisre, a zsíryanycsereire jellemző fehérjék vannak. Nagyszámú betegen validálva a biomarker-profil alapján információ nyerhető az egyes reumatológiai kórképek patogenezisére, stádiumára, alcsoportjára vonatkozóan [55, 56].

Gyógyszerfejlesztés

Az új gyógyszerek fejlesztése és a klinikai vizsgálatok egy-egy esetben több mint egy évtizedet vesznek igénybe, és költségei akár több milliárd dollárra is rúghatnak. Ennek a folyamatnak a felgyorsítása felbecsülhetetlen hatással bírna orvosi és egészséggazdasági szempontból is [7, 57]. A gyógyszerfejlesztés egy visszacsatolási kör mentén történik, melynek lépései a kísérletes és klinikai adatok feldolgozása és interpretációja. Ennek alapján *in silico* hipotézist hoznak létre, amely különböző kezelési kimeneteket jelez előre (predikció). Ennek alapján további kísérletes és klinikai kutatások történnek [58]. A szisztematikus gyógyszerfejlesztés elfogulatlan (unbiased) vagy hipotézis alapú lehet. Az előbbi esetben a nagyszámú adat (lásd „-omika” később) alapján interakciós hálózatokat képeznek. A teljes hálózatelemzés potenciális gyógyszer-célpontok sokaságát hozza elő, melyeket validálnak. A második esetben a kísérletes és klinikai adatok alapján eleve meghatároznak néhány potenciális gyógyszer-célpontot, és ezeket tesztelik sejtes, szöveti modellekben, majd élő szervezetben [59].

A hálózat alapú *in silico* molekulaszűrés, mellyel többek között Barabási Albert László és munkacsoportja is foglalkozik, az egyik legelterjedtebb módszer [60]. Az ML segítségével a betegségekre jellemző gének, illetve a potenciális gyógyszer-célpontok hálózatát egymásra fektetve meghatározzák azon gyógyszer-célpontokat, amelyek a legrövidebb távolságra vannak a betegséggéhez. Ezt „drug-disease proximity”-nek hívják, és vannak közeli (proximal) és távoli (distant) gyógyszerek. A módszerrel egy rangsort lehet felállítani az említett távolság alapján, ami nagyjából (nem mindig) megfelel annak a valószínűségnek, hogy egy adott gyógyszer hatni fog-e az adott betegségben [60].

Különösen fontos terület a „drug repurposing”, amikor egy vagy több kórképben már bevált gyógyszert más területeken is használnak (9. ábra) [11]. Közelmúltbeli példa a COVID-19, amelynek gyulladásos szakaszában számos, az RA kezelésében alkalmazott gyógyszert sikerrel alkalmaztak [61, 62]. A COVID-19-ben a Barabási munkacsoport végezte el több száz potenciális molekula vizsgálatát és sorrendbe állítását [63]. A hagyományos repurposing során az off-label kipróbálás idején egyes esetekben egy gyógyszert egy betegségben hatékonynak találnak. Ezt később kísérletes vagy klinikai úton vizsgálják. Az adat alapú repurposing esetén azonban a GWAS, proteomika és más kutatások során kapott adatok kapcsán



9. ábra.
„Repurposing” a gyógyszerfejlesztésben

összevetik a betegség patogenezisének és a gyógyszerhatásoknak a térképét (szignatúráját). Az eredeti indikációt jelentő és az új betegség hasonlósági adatait, a GWAS-eredményeket, az in silico hálózati elemzés (lásd előbb) adatait, a kémiai könyvtár szűrésének adatait összegezve az ML predikciót végez arra vonatkozóan, hogy egy adott betegségben egy adott gyógyszer repurposing révén valószínűleg átvihető-e, vagy sem (9. ábra) [11].

Precíziós orvoslás, személyre szabott kezelés

Nagy erőfeszítéseket tesznek a betegségek várható kimenetelének, illetve az alkalmazott terápia hatékonyságának előre meghatározására (predikció). Ennek kapcsán a tanulási folyamatban a tapasztalatok alapján összegyűjtik egy adott betegség kimenetelében vagy egy gyógyszer(csoport) hatásosságában szerepet játszó klinikai, képalkotó, laboratóriumi (pro-

teomikai, genomikai) biomarkereket [10, 27, 28, 64]. A precíziós medicina tekintetében messze az onkológia áll az élen [65].

Az IBM Watson onkológusok számára hozott létre egy olyan programot, amelynek célja, hogy az orvosok számára bizonyítékokon alapuló kezelési protokollokat biztosítson. A Watson for Oncology képes az orvosi dokumentációban a strukturált és nem strukturált adatok összefüggéseit elemezni. Ezután a betegadatok szakértői véleményekkel és kutatási eredményekkel való kombinálásával az algoritmus potenciális kezelési terveket javasol a beteg számára [7, 66]. A Watson az IBM eladta, és egyelőre bizonytalan, mi lesz a már klinikai gyakorlatba került Watsonok sorsa [7, 66]. Hasonlóképpen, a hazánkban is működő Oncompass Medicine AI alapú algoritmusokat használ, hogy a betegek daganatos mintáiban talált genetikai mutációkat összevegye a folyamatban lévő klinikai vizsgálatokkal az egész világon. Így a páciensek az adott daganatos szövettípusra jellemző, célzott kezelést kaphatnak [7, 67].

A reumatológiában nagyon fontos a minél finomabb patogenezis, betegséalcsoportok képzése, az egyéni kezelés és a kimenetel várható jóslása. A klinikai és molekuláris adatok az ML és az ún. high-throughput technológia révén egy adatbázisba helyezik egy adott betegségre jellemző klinikai jellemzőket, valamint a sejtes és molekuláris mechanizmusokat. Ezek alapján az algoritmus elvégzi a betegséglasszifikációt (lásd felügyelt tanulás; 5. és 6. ábra), a korai, akár a pre-klinikai fázisban nyert diagnózishoz szükséges főbb adatokat és a kimeneteli biomarkereket [10]. A 6. ábra az SLE példáján mutatja be mindezt. Az igazolt SLE-s betegek és kontrollok klinikai, immunológiai, molekuláris adatait összegyűjtve az ML algoritmusuk különválasztja az SLE-seket a kontrolloktól (klasszifikáció). Az ML regressziós módszere alkalmas a numerikus autoantitest-titer előrejelzésére. Végül a hasonló klinikai képet mutató, illetve autoantitest-titerű személyeket csoportosítja (clustering) (6. ábra; [11]).

A reumatológiában az onkológiához képest jelentős elmaradás (precision gap) észlelhető a precíziós medicina területén. A reumatológiában a célzott terápiák fejlesztése még mindig próbálkozással (trial-and-error) történik. Ennek során egy gyógyszert klinikai vizsgálatban kipróbálnak, és eldöntik, hatékony-e vagy sem, majd lépnek tovább. Az onkológiában a sejtfelszíni receptorexpresszió, a megcélozható molekuláris változások és gének (pl. HER2, EGFR, ösztrogénreceptor, PDL1 fehérjék, illetve BRAF, BRCA, ALK, ROS1 génmutációk) alapján terveznek gyógyszereket, melyek az ilyen molekulákat expresszáló tumorokban hatnak leginkább [65]. Négy olyan problémakör van, amely a „precision gap” bezárását hátráltatja és megoldást igényel [65]:

- a reumatológiai kórkép patogenezise (a patobiológiát nem teljesen értjük; a gyulladáson túl egyéb mechanizmusok vannak; a poligénes meghatározottság igen komplex; sokféle környezeti és epigenetikai tényező)

- a kimeneteli mutatók (jobb klinikai, képalkotó és molekuláris kimeneteli mutatók kellenek)
- klinikai vizsgálattervezés (tökéletesebb tervezés; kimeneteli biomarkereket alkalmazó vizsgálatok kellenek; „esernyő” [umbrella] és „kosár” [basket] vizsgálatok)
- potenciális zavaró tényezők (demográfiai eltérések; klinikai fenotípusok; társbetegségek és azok gyógyszerei; betegségstadium; korábbi sikertelen kezelések; gyógyszerellenes antitestek)

Mindezek miatt a hagyományos gyógyszervizsgálati módszerek elavultak, és új, az AI-t igénybe vevő, a fenti körülmények mindegyikét magában foglaló stratégiák szükségesek [65].

EMR, Big Data és adatbányászat a kutatásban

A digitális orvosi dokumentáció (EMR) gyűjtése, tárolása, normalizálása és nyomon követése nyilvánvaló lépés az AI szempontjából. A Google DeepMind például együttműködik a brit egészségügyi ellátórendszerrel, hogy a retinascanek elemzésével támogassák a szemészeti ellátást. A retinascan képeket a DeepMind algoritmusai elemzik, részletes diagnózist és úgynevezett „sürgősségi pontszámot” adnak mintegy 30 másodpercen belül. A rendszer prototípusa képes kimutatni a diabeteses retinopathiát, a glaucomát és az életkorral összefüggő makuladegenerációt (AMD) [7, 68].

Az AI kutatási alkalmazásának egyik fontos területe a genetika és genomika. A genomszintű asszociációs vizsgálatok (GWAS) és a teljes genom szekvenálási vizsgálatok nagy mennyiségű adata alapján, bioinformatikai módszerekkel választják ki az adott kórkép kialakulásában szerepet játszó génelőjeleket. Ezek szerepét sejtes, szöveti és állatkísérletes kutatásokban térképezik fel. Az AI/ML segítségével találják meg azokat a genomikai mintázatokat (szignatúrákat), melyek alapján lehetővé válik a betegséalcsoportok definiálása, gyógyszeresen megcélozható patogenetikai útvonalak azonosítása és a rizikóbecslés is [69]. Az egyik legnagyobb, a mozgásszervi kórképekre fókuszáló modell a GEMSTONE (Genomics of MusculoSkeletal traits Translational Network) [69].

A képanalízist a hisztopatológiában és a radiológiában használhatják ki. Nagyszámú szövettani metszet vagy radiológiai (röntgen, CT, MRI) kép alapján az AI mintázatokat jelenít meg, amivel az adott betegséget számítógépes patológiai vagy radiológiai alapon osztályozni lehet [70, 71]. Egy vizsgálatban RA-s betegek synovialis mintáinak robusztus sejtes elemzésével összefüggést találtak a szövettani altípus és bizonyos biológikumok hatékonysága között [71].

Igazi áttörést hozott az egysejtű RNS (single cell RNA, scRNA) technológia, mellyel több millió sejt adatait lehet összegyűjteni, rendszerezni és ezek alapján trendeket meghatározni és egyes betegségeket összevetni. Természetesen ennek elemzése is csak AI/ML segítségével történhet. Egy

munkacsoport RA-s és PsA-s betegek synovialis biopsziás anyagát vetette scRNA-elemzés alá. Az egyenként izolált sejtekből típusuk (T-, B-sejt, macrophag, endothelsejt, fibroblast) csoportokat (clustereket) képeztek, majd meghatározták a sejtekre jellemző génexpressziós mintázatokat. A tulajdonságok alapján több lymphocytá, macrophag, fibroblast altípust határoztak meg, amelyek aránya jelentősen eltért RA-ban és PsA-ban. Ezzel az RA-t és a PsA-t sejtpatológiai szempontból is sikerült elkülöníteni [72].

Természetesen az AI/ML használatát nélkülözhetetlenné tevő áttörést az -omika (-omics) előretörése jelentette. A gének (DNS), RNS-mintázatok, környezeti faktorok, fehérjék és anyagcsere-útvonalak teljeskörű kutatását sorrendben genomikának, transzkriptomikának, epigenomikának, proteomikának, illetve metabolomikának nevezzük [59]. A fent említett scRNS technika is transzkriptomikát jelent [72]. Ebben az esetben már széles körű, óriási adathalmaz összegyűjtéséről és feldolgozásáról van szó. A DNS, RNS, fehérjék, anyagcsere-termékek kapcsolatait, amelyből következtetni lehet a biológiai rendszerek működésére, és új terápiás útvonalakat lehet azonosítani, csak a modern bioinformatikai módszerekkel lehet feltérképezni [59]. Arthritis kutatása kapcsán a genomikai, proteomikai, epigenomikai, metabolomikai és a mikrobiomból nyert adatok a különböző ízületi és extraarticularis tünetekkel együtt betegséalcsoportok kialakításához vezethetnek [73]. Az „-omika” alapján a fentiekben leírt módon történhet a gyógyszerfejlesztés [59, 73].

Konkrét példák a reumatológiából és klinikai immunológiából

Általános elvek

Az autoimmun-reumatológiai és szisztémás autoimmun kórképek, valamint az AI összefüggéseit általánosságban a 10. ábra szemlélteti. Az adatok bevitele az EMR-ek, a betegek ismétlődő felkeresése és egyéb adatbázisok alapján történik. Az AI és a kapcsolódó ANN-rendszerek segítik a csoportosítást, rendszerezést és a különböző szignatúrák kialakítását. Mindez segíti a felgyorsított gyógyszerfejlesztést (lásd előbb), a betegségprogresszió modellezését, kimeneteli biomarkerek és diagnosztikus eszközök felfedezését, a klinikai vizsgálatok optimalizálását (lásd „precision gap”), a „real-world” adatok feldolgozását [65, 74].

Rheumatoid arthritis

A patogenezis kapcsán részben már szóltunk arról a lehetőségről, hogy a synovialis biopszia során nyert szövet sejt és molekuláris feldolgozása (pl. scRNA) révén különböző gyulladásos mintázatok (pl. alacsony-közepes-magas fokú, macrophag-lymphocytá-fibroblast túlsúlyú) különíthetők el. Ezek patológiai alcsoportokat jelentenek, amelyek összefüggésbe

hozhatók az RA prognózisával és egyes gyógyszerek hatékonyságával is [71, 72, 75].

A betegségkimenetel (prognózis) meghatározása általában többféle, klinikai, laboratóriumi és képalkotó lelet komplex feldolgozásával történik. Korai arthritis esetén a kéz röntgenfelvétel klasszikus ML vagy DL alapú feldolgozása során az ízületi rés, az ízületi felszín, a csonttextúra alapján nagyszámú RA és egészséges kezet vetettek össze. A tanulást követően ez a modell képes lehet korai arthritisben megjósolni az RA irányú differenciálódás esélyét [76]. Egy másik modellben a vérsejtsüllyedés (We), rheumatoid faktor (RF), anticitrullinált protein antitest (ACPA) és C-reaktív protein (CRP) mint bemeneti tényezők segítségével tanították meg az algoritmust az RA és non-RA elkülönítésére [77].

Az AdaptiveNet olyan DNN-rendszer, mely nagyszámú RA-beteg egymást követő vizitjei alkalmával tanul. Több ezer beteg adatai alapján a betegségaktivitást (DAS28) ábrázolták, és ennek alapján a következő vizit alkalmával várható DAS28 megjósolható. Kiváló egyezést találtak a nagyszámú beteg vizitjei alkalmával észlelt valódi betegségaktivitás és a DNN által megjósolt között [78].

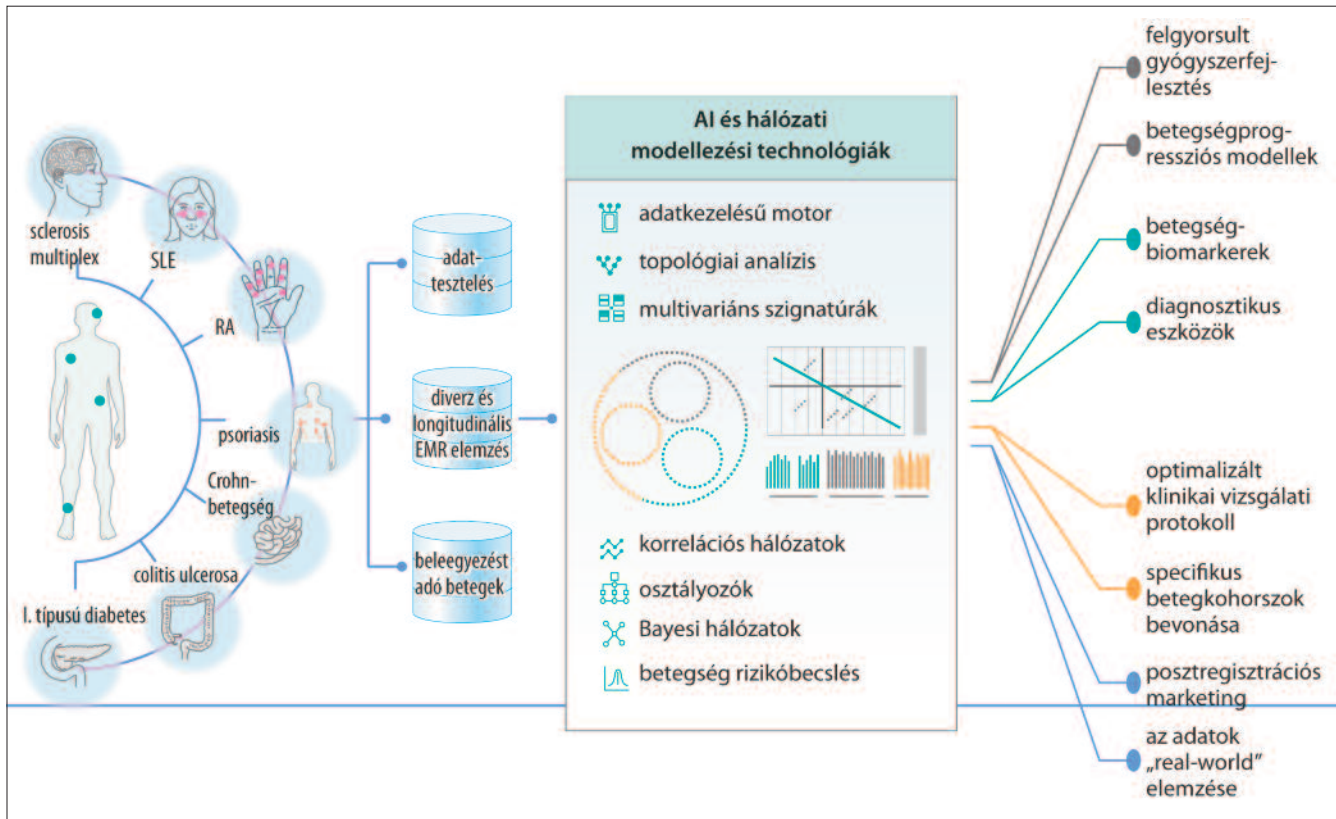
Természetesen a képalkotás az AI használatának egyik legalkalmasabb területe. Számos kéz röntgen- vagy MRI-felvétele alapján az algoritmus megtanítható a destruált (röntgen), illetve gyulladt (MRI) ízületek felismerésére, ami a további betegek esetében diagnosztikusan felhasználható [36, 77, 79]. Az ANN segítségével egy, a hagyományosnál pontosabb, szintén az ízületi résszűrőket és az eróziókat figyelembe vevő radiológiai pontrendszert is kifejlesztettek [79].

Axialis spondyloarthritis

Az axialis spondyloarthritis (axSpA) esetében elsősorban a képalkotásban, az MRI-felvételek értékelésében veszik hasznát az AI-nak. Egy vizsgálatban a T1-súlyozott turbo spin echo (TSE) segítségével a gyulladásos és csontvelődémás elváltozásokat nagyszámú kép alapján az algoritmus megtanulta [77]. Az ML alapú modellek lehetővé teszik a még korábbi diagnózist. Ezzel a sok felesleges vizsgálat csökkenthető, a kimenetel javítható, és a költségek is csökkenhetnek [80].

Arthritis psoriatica

Arthritis psoriaticában (PsA) az egyik legfontosabb kérdés annak megjósolása, hogy mely psoriasisos betegekben alakul ki PsA. Egy vizsgálatban a klinikai, laboratóriumi és érzékeny képalkotó (ultrahang, MRI) alapján az AI segítségével stratifikációt tudtak végezni. Sikerült a PsA kialakulása szempontjából alacsony, közepes és magas rizikójú betegcsoportokat elkülöníteni [29]. A PSOART e-mail és SMS alapú platform segítségével, oktatási anyagok és videók közvetítésével folyamatos betegoktatás érhető el PsA-s és más betegekben [29]. Példák vannak a genetikai, gyulladásos tényezőknél, klinikai és gyógyszerelési adatokból épített Big Data AI segítsé-



10. ábra.

A mesterséges intelligencia alkalmazása reumatológiai és autoimmun kórképekben

gével történő elemzésére is. A „psoriatic disease” koncepció alapján a psoriasis, PsA, a körömtünetek, dactylitis és extra-articularis manifesztációk komplex módon értékelendők. Az AI segíthet a számos fenotípus és alcsoport definiálásában [81].

Osteoarthritis, discopathia és spondylosis

Az OA esetében egyre több tanulmány született az AI/ML alkalmazásával kapcsolatban. Egy felmérés alapján 74%-ban radiológiai, 41%-ban klinikai, 15%-ban biológiai tényezőket vontak be [82]. Az OA képkeltő vizsgálatait közül kiemelendők azon MRI-tanulmányok, melyekben, számos beteg képeit elemezve az algoritmus megtanulja a különböző patológiai elváltozások (meniscus, szalag, izom, porc) megjelenítését [49, 51]. Egy vizsgálatban a medialis meniscus szakadás és a porcfelszín elvékonyodása volt kiválóan felismerhető és reprodukálható [51]. Egy másik tanulmányban összefüggést találtak az AI által jelzett léziók és a későbbi térdprotézis szükségessége között [49]. Érdekes az a vizsgálat is, ahol az algoritmust megtanították arra, hogy RA-s betegekben a kézcsízületekben hol várható másodlagos OA kialakulása [36].

Egy kimeneteli predikciós modellt is létrehoztak. Ebben az OA-rizikótényezők, demográfiai, klinikai, képkeltő, geneti-

kai és szerológiai adatok alapján szerkesztettek egy algoritmust, amely az OA felismerésére, klasszifikációjára és kimenetelének megjóslására képes [83].

A gerinc degeneratív elváltozásait tekintve számos MRI-kép alapján azonosították a discus morfológiai eltéréseit, a spondylolisthesist, a centralis canalis spinalis stenosis és a csontvelői eltéréseket. Ezek alapján egy szisztematikus rendszert képeztek, amely segítségével az AI megtanulta ezen patológiás elváltozásokat [51].

Osteoporosis

Az osteoporosis (OP) vonatkozásában egy összefoglaló alapján az AI alkalmas az OP klasszifikációjára, a csont jellegzetességeinek rögzítésére, a törési rizikóbecslésre és a törések felismerésére [84].

A legtöbb vizsgálat itt is a képkeltő kapcsán történt. Az AI a röntgen- vagy CT-felvételek alapján megtanítható a törések és a microfracturák azonosítására [51, 85–88]. Más ok miatt készült mellkasi vagy hasi CT-képek alapján is sikerült egy algoritmust kidolgozni, mely egyidejűleg a csont állapotára is ad információt [85]. Egy másik tanulmányban a csigolyák és femur CT-felvétele alapján, DNN-módszerrel a csontdenzitást is meg lehetett állapítani. Szoros korreláció volt a DEXA-vizsgálat, illetve a CT-képek DNN-elemzése alapján meghatáro-

zott BMD-értékek között [88]. AI-módszerekkel a csont intrakortikális vaszkulaturája is jól vizsgálható [86]. Végeredményben a képalkotó felvételek alapján komplex CAD végezhető a csonton [89].

Úgy tűnik, a csontdenzitometriai, így a DEXA- és a QCT-adatok feldolgozására és ez által az OP diagnosztikájára is alkalmas az AI/ML [86, 90]. Egy vizsgálatban 6 x 6 x 6 mm-es kockákat különítették el a combnyak DEXA-képén, és ebből szimulált DEXA-képeket készítettek. Ezzel a csont szerkezetét és minőségét is tudták jellemezni. A finom képfeldolgozási adatokat más klinikai adatokkal (kor, nem, BMI, törési anamnézis) kombinálva az OP klasszifikációja még eredményesebbé vált [86]. Egy munkacsoport a DEXA-felvételek alapján validálta a BSI-t (Bone Strain Index), mely a BMD kiegészítője lehet. Igazolták, hogy a BSI jó prediktora a későbbi törésnek [91].

SLE

Az előbbieken már bemutattunk egy példát, melynek során az SLE-s páciensek komplex adatbázisa alapján az AI/ML osztályozást végez. Ez által alcsoportképzés válik lehetővé (6. ábra [11]).

Szisztémás sclerosis

Szisztémás sclerosisban (SSc) is van tapasztalat az AI alkalmazásával. Összesen 13 vizsgálat összegzése szerint a klinikai és biológiai/molekuláris adatok alapján az ML és a high-

throughput technológiák segítségével elvégezhető a betegségstratifikáció, a tüdőérintettség (ILD) vizsgálata, a személyre szabott kezelés és a kimeneteli predikció [92]. DL segítségével tüdő CT-felvételeken azonosították az ILD-re jellemző elváltozásokat. Az AI alkalmas volt a kezelés hatásának, így a ground-glass opacitások (GGO) eltűnésének monitorozására is [77].

Idiopathiás inflammatorikus myopathiák

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiáknak (IIM; myositisek) számos klinikai formája van. Az első, 1975-ös Bohan-Peter kritériumok a klinikai tüneteket, enzimeket és izombiopsziás leleteket tartalmazták. 2017-ben az új EULAR-ACR kritériumok közé már bekerült az izomgyengeség, az anti-Jo1 autoantitest és a részletes hisztopatológia is. A jövőt az AI/ML felhasználásával a további finomítás, ezen belül az új myositis-specifikus autoantitestek, proteomikai, transzkriptomikai és genomikai adatok hozzáadása jelentheti [93].

Nemzetközi ajánlások

Az Európai Reumatológiai Egyesületek Szövetsége (EULAR) 2019-ben adta ki iránymutatásait a reumatológiában alkalmazható applikációk fejlesztésére és használatára vonatkozóan (1. táblázat) [26]. Ebben javaslatokat tesznek az applikációk használatának lehetőségeire, korlátaira, etikai és adatvédelmi szempontjaira vonatkozóan [26]. Az EULAR ugyancsak 2019-ben jelentette meg a Big Data-ra vonatkozó megfontolásait (2.

1. táblázat. Az EULAR ajánlásai a mobilapplikációkra vonatkozóan [26]

Alapelvek

- Ezek az alkalmazások támogatják a betegek jólétét, jó közérzetét és magabiztosságát.
- Az alkalmazások fejlesztéséhez általános koncepcióra van szükség, amely meghatározza a célcsoportot és az alkalmazás célját.
- A felhasználói adatvédelem és biztonság alapvető szempont minden alkalmazás esetében.

Specifikus pontok

- Az alkalmazások információtartalmának frissnek, bizonyítékokon alapulónak és felhasználóbarátnak kell lennie.
- Az alkalmazás releváns legyen és igazodjon a beteg egyéni szükségleteihez.
- A beteg által használható alkalmazások tervezésébe, fejlesztésébe és validálásába a betegeket és az egészségügyi szolgáltatókat be kell vonni.
- Átláthatóság szükséges az applikáció fejlesztője, finanszírozási forrása, tartalomellenőrzési folyamata, verziófrissítései és az adatok tulajdonjoga vonatkozásában.
- Az alkalmazások használata során végzett adatgyűjtésnek meg kell felelnie az összes vonatkozó előírásnak, beleértve az adatvédelmet is.
- Az alkalmazások nem okozhatják a betegek fizikai vagy lelki károsodását
- Az alkalmazások megkönnyíthetik a betegek és az egészségügyi szolgáltatók közötti kommunikációt, hozzájárulnak az elektronikus egészségügyi nyilvántartásokhoz, illetve kutatásokhoz.
- Az alkalmazások tervezésénél figyelembe kell venni a betegek hozzáférhetőségét, beleértve a kort és különböző népcsoportokat.
- Ha az alkalmazás kapcsolódik a szociális médiához és hálózatokhoz, biztosítani kell a tartalom megfelelő moderálását.
- Az alkalmazás használatának jóváhagyása és promóciója előtt mérlegelni kell a költség-haszon arányt.

2. táblázat. Az EULAR megfontolásai a Big Data kapcsán [94]

Alapelvek

- A. A Big Data valamennyi felhasználása esetén szem előtt kell tartani az etikai kérdéseket, mint a személyes biztonság, titoktartás, személyazonosság és transzparencia.
- B. A Big Data példátlan lehetőségeket tár fel, hogy újabb felfedezések történjenek a reumatológiai kutatás és gyakorlat területén.
- C. A Big Data reumatológiában történő felhasználásának végső célja az legyen, hogy javítsuk a betegek állapotát és szolgáljuk az egészségértést, felismerést, prevenciót, kezelést és gondozást.

Specifikus megfontolások

1. Általános és harmonizált standardok megállapítása szükséges.
2. A Big Data elérhetőségét, megtalálhatóságát, átjárhatóságát és újrafelhasználhatóságát biztosítani kell.
3. A reumatológia területén nyílt adatplatformok használata javasolt.
4. Az egyéni biztonság és érdekek szem előtt tartása indokolt az adatok gyűjtése, feldolgozása, tárolása, elemzése és interpretációja során.
5. A Big Data gyűjtése, feldolgozása, tárolása, elemzése és interpretációja interdiszciplináris kollaboráció keretében történjen. Ennek során élettudományi kutatók, informatikusok, adatfeldolgozók, klinikusok és betegek bevonása szükséges.
6. A tudományos publikációkban a Big Data analízis során alkalmazott módszereket teljes egészében és áttekinthetően fel kell tüntetni.
7. A számítógépes módszerek egymás közti összevetése és értékelése javasolt a reumatológiai kutatásokban felhasznált Big Data kapcsán.
8. A gyakorlati felhasználás előtt a Big Data feldolgozás során nyert eredményeket független módon validálni kell.
9. A Big Datát használó kutatóknak proaktívan stimulálni kell, hogy az eredmények felhasználásra kerüljenek a klinikai gyakorlatban.
10. A Big Data metodológia oktatása kívánatos a klinikusok, szakdolgozók, élettudományi kutatók és adatfeldolgozók körében.

táblázat) [94]. Az EULAR is összegzi a még megválaszolandó kérdéseket és az ezzel kapcsolatos kutatási terveket [95]. Ezek közül kiemelendő, hogy vizsgálni kell, hogy a mesterséges intelligencia (AI) milyen formában építhető be a telemedicinába. Hosszabb távon igen fontos foglalkozni az adatbiztonság kérdéseivel is [95].

Az AI reumatológiai és klinikai immunológiai alkalmazásának perspektívája és korlátai

Az AI sikere és helye az orvoslásban nagyban függ attól, hogy képes lesz-e áttörni a bizonyítékokon alapuló orvoslás, az irányelvek hiánya és az orvosi konzervativizmus határait. Ahogy nő az igény a betegek, döntéshozók, egészségügyi szakemberek részéről, hogy az AI a mindennapi orvoslás része legyen, a fejlesztőktől a gyakorlatig vezető idő le kell, hogy rövidüljön [7]. Egy „elrettető” példa lehet az AliveCor, akik az első, az FDA által elfogadott, egycsatornás EKG-ként is működő okostelefon tokjukat 2012-ben készítették. Több évig tartott a fejlesztés, finomítás, majd 2017-ben már DNN-t alkalmaztak, és az FDA engedélyezte használatát az Apple Watch okosóra kiegészítőjeként. Egy tanulmányban az eszköz (KardiaBand) 93%-os szenzitivitásának és 94%-os specificitásának bizonyult a pitvarfibrilláció és a normális sinusritmus elkülönítésében. Az AliveCor termékei 2020-ra közel negyven publikált klinikai vizsgálaton estek át. Mindezen eredmények

ellenére az eszköz használata még mindig nem rutin gyakorlat [7, 96].

Lényeges a magyarázhatóság. Az orvosok hajlamosak azokra az adatokra támaszkodva meghozni döntéseiket, amelyeket hátterét megértik, abban megbíznak. Az AI kérdésköre sok gyakorló orvos számára bonyolult lehet. Mivel több millió megtanult paraméter határozza meg a DNN-k kimeneteit, ezek döntési folyamatait gyors áttekintéssel megérteni lehetetlen. A vizuális formában ábrázolt hálózatabrák sem könnyítik meg eléggé a megértést. Ezért az úgynevezett „magyarázható AI”, amely segíthet betekintést nyújtani az AI működésébe, létfontosságú ahhoz, hogy az AI/ML felé irányuló bizalom megnőjön [7, 97].

Fontos szempont az adatminőség és -mennyiség. Az AI nagy mennyiségű adatból táplálkozik. Minél több és jobb minőségű adathoz fér hozzá, annál jobban képes az elvárt feladatokat teljesíteni. Az algoritmus tanulásához kezdetben emberi segítség (ún. adatannotátorok) szükséges (pl. mellkasröntgen-felvételen kézzel bejelölni a tüdőgyulladást). Az adatannotátorok olyan egészségügyi szakemberek, akik felvállalják ezt az időrabló, igen monoton munkát. Ahogyan az algoritmusok a hatalmas mennyiségű releváns adaton keresztül tökéletesednek, az annotálást készítőket lelkes munkája nélkül egyszerűen lehetetlen lenne fejleszteni őket [7, 97, 98].

Az AI alkalmazásának korlátai lehetnek bizonyos adatvédelmi problémák. Az AI hozzáférést igényel az orvosi nyilvántartásokhoz, adatbázisokhoz, az EMR-ekhez és bármilyen információforráshoz, amelyből tanulni tud. Ezek az adatok egész-

ségügyi intézményektől vagy egyénektől származhatnak. Még ha az intézmények anonimizálják is ezeket az adatokat, több alkalommal bizonyosodott, hogy az egyéni profilok visszakéreshetők [7, 97].

Bizonyos jogi és felelősségi kérdések is felmerülnek. Mi történik akkor, ha egy algoritmus eltéveszt egy diagnózist, az orvos elfogadja, és a páciens rosszul jár a következmények miatt? Mi van, ha az autonóm sebészeti robot műtét közben kárt tesz egy betegben? Folyamatos viták tárgya, hogy a jövőben ki tehető majd felelőssé, ha az önállóan működő AI és robotok ártanak a betegnek. A jelen konszenzus szerint a szakember felelősségre vonható, ha az eszközt olyan helyzetben használta, amely nem tartozik a jóváhagyott szabályozás hatálya alá; ha azt helytelenül használja; ha annak ellenére használja, hogy jelentős szakmai kételyek merültek fel az eszköz kapcsán; illetve, ha tudomással bír arról, hogy a fejlesztő eltitkolta a negatív tulajdonságokat. Minden más esetben a felelősség a fejlesztőkre és a mögöttük álló cégekre hárul [7, 97].

Hosszabb időre lesz szükségünk, mire kialakul az AI iránti bizalom. Idő kell ahhoz például, hogy megbízzunk egy önvezető autóban: látnunk kell, hogyan reagál az általunk ismert, illetve a váratlan helyzetekben. Hasonlóképpen az orvoslásban is több időbe telik nemcsak a betegek, hanem az orvosok számára is, hogy bízzanak az AI-ban. Ezt is figyelembe kell venni, amikor a digitális technológia egészségügyi környezetben való használatáról döntünk [7, 97].

Orvosi célokra szolgáló algoritmusok kidolgozásakor a betegeket is be kell vonni a döntéshozatalba, annak érdekében, hogy az AI igényeiket kielégítse, és hogy a kérdéseiket és javaslatukat beépítsék a technológiába (betegközpontú tervezés). Ennek fontosságára példa az egyik startup fejlesztése, amely algoritmus a kanadai betegek telefonhívásaiban képes felismerni az Alzheimer-kór jeleit. A francia akcentussal rendelkező betegek esetében azonban az algoritmus eltérő eredményeket mutatott, mint az angol nyelv esetén. Ha a betegeket már a fejlesztés korai szakaszában bevonjuk, az ilyen problémák elkerülhetők lennének [7, 97].

Összességében, az AI akkor válhat rutinná a mindennapi orvoslásban, beleértve a reumatológiát és klinikai immunológiát, ha az orvosi szervezetek egyértelmű szakmai ajánlásokat fogalmaznak meg bevezetésükre; ha a döntéshozók ezeket előnyben részesítő jogszabályokat fogadnak el; illetve, ha az orvosi közösség az AI-ra nem veszélyforrásként tekint, hanem úgy, mintha ez lenne a XXI század sztetoszkópja [7, 97, 98].

IRODALOM

- [1] Cowie MR, Bax J, Bruining N, Cleland JG, Koehler F, Malik M, Pinto F, van der Velde E, Vardas P: e-Health: a position statement of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016, 37(1):63-66.
- [2] <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-18/what-is-e-health>.
- [3] Song Y, Bernard L, Jorgensen C, Dusfour G, Pers YM: The Challenges of Telemedicine in Rheumatology. *Frontiers in medicine* 2021, 8:746219.
- [4] <https://web.archive.org/web/20221105143336/https://www.oed.com/viewdictionaryentry/Entry/271625>.
- [5] https://hu.wikipedia.org/w/index.php?title=Mesters%C3%A9ges_intelligencia&oldid=25574637.
- [6] <http://jmc.stanford.edu/artificial-intelligence/what-is-ai/index.html>.
- [7] Meskő B, Görög M: Rövid útmutató egészségügyi szakemberek számára a mesterséges intelligencia korában. *Magyar Tudomány* 2020, 181:1361-1377.
- [8] https://en.wikipedia.org/wiki/Machine_learning.
- [9] Mitchell T: *Machine Learning*. McGraw Hill, New York, NY. 1997.
- [10] Pandit A, Radstake T: Machine learning in rheumatology approaches the clinic. *Nat Rev Rheumatol* 2020, 16(2):69-70.
- [11] Kingsmore KM, Puglisi CE, Grammer AC, Lipsky PE: An introduction to machine learning and analysis of its use in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2021, 17(12):710-730.
- [12] Peng J, Jury EC, Donnes P, Ciurtin C: Machine Learning Techniques for Personalised Medicine Approaches in Immune-Mediated Chronic Inflammatory Diseases: Applications and Challenges. *Front Pharmacol* 2021, 12:720694.
- [13] <https://towardsdatascience.com/machine-learning-for-beginners-an-introduction-to-neural-networks-d49f22d238f9>.
- [14] https://hu.wikipedia.org/wiki/Mesters%C3%A9ges_neur%C3%A1lis_h%C3%A1l%C3%B3zat.
- [15] Siegelmann H, Sontag ED: On The Computational Power Of Neural Nets. *J Comput Syst Sci* 1995, 50:132-150.
- [16] <https://www.javatpoint.com/artificial-neural-network>.
- [17] Bengio Y: Learning Deep Architectures for AI. *Foundations and Trends in Machine Learning* 2009, 2:1-127.
- [18] https://en.wikipedia.org/wiki/Deep_learning.
- [19] https://en.wikipedia.org/wiki/Electronic_health_record.
- [20] Friedman J: Data Mining and Statistics: What's the connection? *Comp Sci Stat* 1998, 29:3-9.
- [21] <https://hu.wikipedia.org/wiki/Adatb%C3%A1ny%C3%A1szat>.
- [22] https://hu.wikipedia.org/wiki/Big_data.
- [23] Laney D: 3D Data Management: Controlling Data Volume, Velocity and Variety. Gartner, Inc., Stamford, CT. 2001.
- [24] https://en.wikipedia.org/wiki/Computer-aided_diagnosis.
- [25] <https://www.sciencedirect.com/topics/computer-science/mobile-health-application>.
- [26] Najm A, Nikiphorou E, Kostine M, Richez C, Pauling JD, Finckh A, Ritschl V, Prior Y, Balazova P, Stones S et al: EULAR points to consider for the development, evaluation and implementation of mobile health applications aiding self-management in people living with rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD open* 2019, 5(2):e001014.
- [27] Szekanecz Z: Személyre szabott orvoslás a reumatológiában. *Orv Hetil* 2013, 154(13):483-496.
- [28] Balicza P, Terebessy A, Grosz Z, Varga NA, Gal A, Fekete BA, Molnar MJ: Implementation of personalized medicine in Central-Eastern Europe: pitfalls and potentials based on citizen's attitude. *EPMA J* 2018, 9(1):103-112.
- [29] Giovannini I, Bosch P, Dejacó C, De Marco G, McGonagle D, Quartuccio L, De Vita S, Errichetti E, Zabotti A: The Digital Way to Intercept Psoriatic Arthritis. *Frontiers in medicine* 2021, 8:792972.
- [30] Solomon DH, Rudin RS: Digital health technologies: opportu-

- nities and challenges in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2020, 16(9):525-535.
- [31] Kaul V, Enslin S, Gross SA: History of artificial intelligence in medicine. *Gastrointest Endosc* 2020, 92(4):807-812.
- [32] <https://web.archive.org/web/20170929000433/https://www.controllingportal.hu/mesterseges-intelligencia-2017/>.
- [33] Muthukrishnan N, Maleki F, Ovens K, Reinhold C, Forghani B, Forghani R: Brief History of Artificial Intelligence. *Neuroimaging Clin N Am* 2020, 30(4):393-399.
- [34] <https://web.archive.org/web/20180819152455/https://www.sciencehistory.org/distillations/magazine/thinking-machines-the-search-for-artificial-intelligence>.
- [35] <https://futurism.com/artificial-intelligence-experts-fear>.
- [36] Hugle M, Omoumi P, van Laar JM, Boedecker J, Hugle T: Applied machine learning and artificial intelligence in rheumatology. *Rheumatol Adv Pract* 2020, 4(1):rkaa005.
- [37] Sadler M, Regan N: Game Changer: AlphaZero's Ground-breaking Chess Strategies and the Promise of AI. *New in Chess (Alkmaar)* 2019.
- [38] Moding EJ, Kastan MB, Kirsch DG: Strategies for optimizing the response of cancer and normal tissues to radiation. *Nat Rev Drug Discov* 2013, 12(7):526-542.
- [39] <https://medium.com/@jorgesleonel/artificial-neural-networks-deep-learning-21201054ca29>.
- [40] <https://www.spiceworks.com/tech/big-data/articles/what-is-big-data>.
- [41] Tang PP, Tam IL, Jia Y, Leung SW: Big Data Reality Check (BDRC) for public health: to what extent the environmental health and health services research did meet the 'V' criteria for big data? A study protocol. *BMJ Open* 2022, 12(3):e053447.
- [42] Xiao W, Jing L, Xu Y, Zheng S, Gan Y, Wen C: Different Data Mining Approaches Based Medical Text Data. *J Healthc Eng* 2021, 2021:1285167.
- [43] Kataria S, Ravindran V: Digital health: a new dimension in rheumatology patient care. *Rheumatol Int* 2018, 38(11):1949-1957.
- [44] Ravindran V, Kataria S: Digital health in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2019, 78(10):e103.
- [45] Lu Y: The "OK, Molly" Chemistry. *Acc Chem Res* 2017, 50(3):647-651.
- [46] Sebastian AM, Peter D: Artificial Intelligence in Cancer Research: Trends, Challenges and Future Directions. *Life (Basel)* 2022, 12(12).
- [47] Cirkovic A: Evaluation of Four Artificial Intelligence-Assisted Self-Diagnosis Apps on Three Diagnoses: Two-Year Follow-Up Study. *J Med Internet Res* 2020, 22(12):e18097.
- [48] Hugle T, Caratsch L, Caorsi M, Maglione J, Dan D, Dumusc A, Blanchard M, Kalweit G, Kalweit M: Dorsal Finger Fold Recognition by Convolutional Neural Networks for the Detection and Monitoring of Joint Swelling in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Digit Biomark* 2022, 6(2):31-35.
- [49] Caliva F, Namiri NK, Dubreuil M, Pedoia V, Ozhinsky E, Majumdar S: Studying osteoarthritis with artificial intelligence applied to magnetic resonance imaging. *Nat Rev Rheumatol* 2022, 18(2):112-121.
- [50] Benjamins S, Dhunoo P, Mesko B: The state of artificial intelligence-based FDA-approved medical devices and algorithms: an online database. *NPJ Digit Med* 2020, 3:118.
- [51] Gorelik N, Gyftopoulos S: Applications of Artificial Intelligence in Musculoskeletal Imaging: From the Request to the Report. *Can Assoc Radiol J* 2021, 72(1):45-59.
- [52] Tang A, Tam R, Cadrin-Chenevert A, Guest W, Chong J, Barfett J, Chepelev L, Cairns R, Mitchell JR, Cicero MD et al: Canadian Association of Radiologists White Paper on Artificial Intelligence in Radiology. *Can Assoc Radiol J* 2018, 69(2):120-135.
- [53] Narang A, Bae R, Hong H, Thomas Y, Surette S, Cadieu C, Chaudhry A, Martin RP, McCarthy PM, Rubenson DS et al: Utility of a Deep-Learning Algorithm to Guide Novices to Acquire Echocardiograms for Limited Diagnostic Use. *JAMA Cardiol* 2021, 6(6):624-632.
- [54] Gutierrez-Martinez J, Pineda C, Sandoval H, Bernal-Gonzalez A: Computer-aided diagnosis in rheumatic diseases using ultrasound: an overview. *Clin Rheumatol* 2020, 39(4):993-1005.
- [55] Centola M, Cavet G, Shen Y, Ramanujan S, Knowlton N, Swan KA, Turner M, Sutton C, Smith DR, Haney DJ et al: Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2013, 8(4):e60635.
- [56] Hirata S, Dirven L, Shen Y, Centola M, Cavet G, Lems WF, Tanaka Y, Huizinga TW, Allaart CF: A multi-biomarker score measures rheumatoid arthritis disease activity in the BeSt study. *Rheumatology (Oxford)* 2013, 52(7):1202-1207.
- [57] Tamasi L, Szekanecz Z: Biológiai terápia arthritisekben és szisztémás autoimmun betegségekben. *Orv Hetil* 2007, 148 Suppl 1:63-70.
- [58] Brown LV, Gaffney EA, Wagg J, Coles MC: Applications of mechanistic modelling to clinical and experimental immunology: an emerging technology to accelerate immunotherapeutic discovery and development. *Clin Exp Immunol* 2018, 193(3):284-292.
- [59] Perrino C, Barabasi AL, Condorelli G, Davidson SM, De Windt L, Dimmeler S, Engel FB, Hausenloy DJ, Hill JA, Van Laake LW et al: Epigenomic and transcriptomic approaches in the post-genomic era: path to novel targets for diagnosis and therapy of the ischaemic heart? Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res* 2017, 113(7):725-736.
- [60] Guney E, Menche J, Vidal M, Barabasi AL: Network-based in silico drug efficacy screening. *Nat Commun* 2016, 7:10331.
- [61] Szekanecz Z, Bálint P, Balog A, Cziráj L, Géher P, Kovács L, Kumánovics G, Nagy G, Ráková É, Szamosi S, Szűcs G, Constantin T: A COVID-19 immunológiai és reumatológiai vonatkozásai. *Immunol Szemle* 2020, 12(2):5-17.
- [62] Szekanecz Z, Bogos K, Constantin T, Fulesdi B, Muller V, Rakoczy E, Varkonyi I, Valyi-Nagy I: Antivirális és gyulladásellenes kezelési lehetőségek COVID-19-ben. *Orv Hetil* 2021, 162(17):643-651.
- [63] Gysi DM, Valle ID, Zitnik M, Ameli A, Gan X, Varol O, Ghiassian SD, Patten JJ, Davey R, Loscalzo J et al: Network Medicine Framework for Identifying Drug Repurposing Opportunities for COVID-19. *ArXiv* 2020.
- [64] Simkovics E, Gál I, Szekanecz Z: Farmakogenetika és farmakogenomika a reumatológiában. *Magyar Reumatol* 2007, 48:20-29.
- [65] Lin CMA, Cooles FAH, Isaacs JD: Precision medicine: the precision gap in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2022, 18(12): 725-733.
- [66] Aikemu B, Xue P, Hong H, Jia H, Wang C, Li S, Huang L, Ding X, Zhang H, Cai G et al: Artificial Intelligence in Decision-Making for Colorectal Cancer Treatment Strategy: An Observational Study of Implementing Watson for Oncology in a 250-Case Cohort. *Frontiers in oncology* 2020, 10:594182.

- [67] Petak I, Kamal M, Dirner A, Bieche I, Doczi R, Mariani O, Filotas P, Salomon A, Vodicska B, Servois V et al: A computational method for prioritizing targeted therapies in precision oncology: performance analysis in the SHIVA01 trial. *NPJ Precis Oncol* 2021, 5(1):59.
- [68] Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, Campbell JP, Lee AY, Raman R, Tan GSW, Schmetterer L, Keane PA, Wong TY: Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol* 2019, 103(2):167-175.
- [69] Koromani F, Alonso N, Alves I, Brandi ML, Foessel I, Formosa MM, Morgenstern MF, Karasik D, Kolev M, Makitie O et al: The "Genomics of Musculo Skeletal Traits Translational Network": Origins, Rationale, Organization, and Prospects. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021, 12:709815.
- [70] Konnaris MA, Brendel M, Fontana MA, Otero M, Ivashkiv LB, Wang F, Bell RD: Computational pathology for musculoskeletal conditions using machine learning: advances, trends, and challenges. *Arthritis Res Ther* 2022, 24(1):68.
- [71] Rivellese F, Surace AEA, Goldmann K, Sciacca E, Cubuk C, Giorli G, John CR, Nerviani A, Fossati-Jimack L, Thorborn G et al: Rituximab versus tocilizumab in rheumatoid arthritis: synovial biopsy-based biomarker analysis of the phase 4 R4RA randomized trial. *Nat Med* 2022, 28(6):1256-1268.
- [72] Floudas A, Smith CM, Tynan O, Neto N, Krishna V, Wade SM, Hanlon M, Cunningham C, Marzaioli V, Canavan M et al: Distinct stromal and immune cell interactions shape the pathogenesis of rheumatoid and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2022.
- [73] Bravo A, Kavanaugh A: Bedside to bench: defining the immunopathogenesis of psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2019, 15(11):645-656.
- [74] <https://www.genengnews.com/topics/drug-discovery/demystifying-autoimmune-diseases-using-patient-centered-health-intelligence>.
- [75] Orange DE, Agius P, DiCarlo EF, Robine N, Geiger H, Szymonifka J, McNamara M, Cummings R, Andersen KM, Mirza S et al: Identification of Three Rheumatoid Arthritis Disease Subtypes by Machine Learning Integration of Synovial Histologic Features and RNA Sequencing Data. *Arthritis Rheumatol* 2018, 70(5): 690-701.
- [76] Jiang M, Li Y, Jiang C, Zhao L, Zhang X, Lipsky PE: Machine Learning in Rheumatic Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021, 60(1):96-110.
- [77] Stoel B: Use of artificial intelligence in imaging in rheumatology – current status and future perspectives. *RMD open* 2020, 6(1).
- [78] Kalweit M, Walker UA, Finckh A, Muller R, Kalweit G, Scherer A, Boedeker J, Hugle T: Personalized prediction of disease activity in patients with rheumatoid arthritis using an adaptive deep neural network. *PLoS One* 2021, 16(6):e0252289.
- [79] Bird A, Oakden-Rayner L, McMaster C, Smith LA, Zeng M, Wechalekar MD, Ray S, Proudman S, Palmer LJ: Artificial intelligence and the future of radiographic scoring in rheumatoid arthritis: a viewpoint. *Arthritis Res Ther* 2022, 24(1):268.
- [80] Walsh JA, Rozycki M, Yi E, Park Y: Application of machine learning in the diagnosis of axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2019, 31(4):362-367.
- [81] Bragazzi NL, Bridgewood C, Watad A, Damiani G, Kong JD, McGonagle D: Harnessing Big Data, Smart and Digital Technologies and Artificial Intelligence for Preventing, Early Intercepting, Managing, and Treating Psoriatic Arthritis: Insights From a Systematic Review of the Literature. *Front Immunol* 2022, 13:847312.
- [82] Binignat M, Padoia V, Butte AJ, Louati K, Klatzmann D, Berenbaum F, Mariotti-Ferrandiz E, Sellam J: Use of machine learning in osteoarthritis research: a systematic literature review. *RMD open* 2022, 8(1).
- [83] Jamshidi A, Pelletier JP, Martel-Pelletier J: Machine-learning-based patient-specific prediction models for knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2019, 15(1):49-60.
- [84] Smets J, Shevroja E, Hugle T, Leslie WD, Hans D: Machine Learning Solutions for Osteoporosis-A Review. *J Bone Miner Res* 2021, 36(5):833-851.
- [85] Aggarwal V, Maslen C, Abel RL, Bhattacharya P, Bromiley PA, Clark EM, Compston JE, Crabtree N, Gregory JS, Kariki EP et al: Opportunistic diagnosis of osteoporosis, fragile bone strength and vertebral fractures from routine CT scans; a review of approved technology systems and pathways to implementation. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2021, 13: 1759720X211024029.
- [86] Padoia V, Caliva F, Kazakia G, Burghardt AJ, Majumdar S: Augmenting Osteoporosis Imaging with Machine Learning. *Curr Osteoporos Rep* 2021, 19(6):699-709.
- [87] Yamamoto N, Sukegawa S, Yamashita K, Manabe M, Nakano K, Takabatake K, Kawai H, Ozaki T, Kawasaki K, Nagatsuka H et al: Effect of Patient Clinical Variables in Osteoporosis Classification Using Hip X-rays in Deep Learning Analysis. *Medicina (Kaunas)* 2021, 57(8).
- [88] Yasaka K, Akai H, Kunimatsu A, Kiryu S, Abe O: Prediction of bone mineral density from computed tomography: application of deep learning with a convolutional neural network. *Eur Radiol* 2020, 30(6):3549-3557.
- [89] Wani IM, Arora S: Computer-aided diagnosis systems for osteoporosis detection: a comprehensive survey. *Med Biol Eng Comput* 2020, 58(9):1873-1917.
- [90] Gao L, Jiao T, Feng Q, Wang W: Application of artificial intelligence in diagnosis of osteoporosis using medical images: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2021, 32(7):1279-1286.
- [91] Ulivieri FM, Rinaudo L, Messina C, Piodi LP, Capra D, Lupi B, Meneguzzo C, Sconfienza LM, Sardanelli F, Giustina A et al: Bone Strain Index predicts fragility fracture in osteoporotic women: an artificial intelligence-based study. *Eur Radiol Exp* 2021, 5(1):47.
- [92] Bonomi F, Peretti S, Lepri G, Venerito V, Russo E, Bruni C, Iannone F, Tangaro S, Amedei A, Guiducci S et al: The Use and Utility of Machine Learning in Achieving Precision Medicine in Systemic Sclerosis: A Narrative Review. *J Pers Med* 2022, 12(8).
- [93] Lilleker JB, Chinoy H: Can machine learning unravel the complex IIM spectrum? *Nat Rev Rheumatol* 2020, 16(6):299-300.
- [94] Gossec L, Kedra J, Servy H, Pandit A, Stones S, Berenbaum F, Finckh A, Baraliakos X, Stamm TA, Gomez-Cabrero D et al: EULAR points to consider for the use of big data in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis* 2020, 79(1):69-76.
- [95] de Thurah A, Bosch P, Marques A, Meissner Y, Mukhtyar CB, Knitza J, Najm A, Osteras N, Pelle T, Knudsen LR et al: 2022 EULAR points to consider for remote care in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis* 2022, 81(8):1065-1071.

- [96] Himmelreich JCL, Karregat EPM, Lucassen WAM, van Weert H, de Groot JR, Handoko ML, Nijveldt R, Harskamp RE: Diagnostic Accuracy of a Smartphone-Operated, Single-Lead Electrocardiography Device for Detection of Rhythm and Conduction Abnormalities in Primary Care. *Ann Fam Med* 2019, 17(5):403-411.
- [97] Meskó B, Radó N: The Real Era of the Art of Medicine Begins with Artificial Intelligence. *The Medical Futurist* 2019, <https://medicalfuturist.com/artificial-intelligence-and-the-art-ofmedicine/>.
- [98] Meskó B, Radó N: Data Annotators: The Unsung Heroes of Artificial Intelligence Development. *The Medical Futurist* 2019, <https://medicalfuturist.com/data-annotation/>.
- (Dr. Szekanecz Zoltán, Debreceni Egyetem, ÁOK Reumatológiai Tanszék. 4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. E-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu)