

# Artificiella neurala nätverk underlättar svåra medicinska beslut

## Exempel från pankreatologin



**ANNA BARTOSCH-HÄRLID**, fil dr, läkarstuderande, post-doc, avdelningen för kirurgi, institutionen för kliniska vetenskaper, Lund, Universitetssjukhuset i Lund  
**BODIL ANDERSSON**, specialistläkare, avdelningen för kirurgi, institutionen för kliniska vetenskaper, Lund, Universitetssjukhuset i Lund  
**JOHAN A NILSSON**, med dr, bitr överläkare, avdelningen för tho-

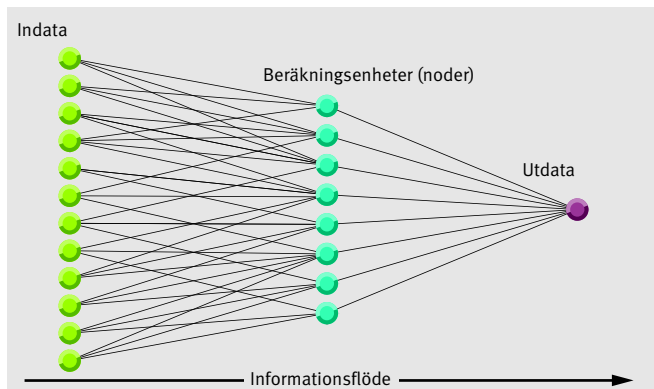
raxkirurgi, institutionen för kliniska vetenskaper, Lund, Universitetssjukhuset i Lund  
**URSULA AHO**, leg läkare, forskarstuderande, kirurgiska kliniken, Lasarettet i Ystad  
**ROLAND ANDERSSON**, professor, överläkare, avdelningen för kirurgi, institutionen för kliniska vetenskaper, Lund, Universitetssjukhuset i Lund  
[roland.andersson@med.lu.se](mailto:roland.andersson@med.lu.se)

Artificiella neurala nätverk (ANN) är en samling algoritmer som inspirerats av den mänskliga hjärnans funktion. Liksom den mänskliga hjärnan lär sig ANN att känna igen och tolka olika mönster på ett till synes automatiskt sätt. Ett artificiellt neuralt nätverk är sammansatt av en uppsättning beräkningsenheter (noder) som simulerar nervceller [1, 2]. När summan av signaler som kommer in till en nod överskrider ett visst tröskelvärde fyrrar noden av, och en signal förs vidare, i analogi med hur en aktionspotential fortplantas i nervsystemet.

Innan man kan använda ett ANN måste det tränas. I den inledande inlärningsfasen tränas nätverket att associera vissa mönster i ett dataset (indata) till ett givet resultat (utdata). I den efterföljande testningsfasen känner nätverket igen mönster i indata i ett nytt dataset och förutsäger utdata. En av de mest använda typerna av ANN inom medicinen är flerlayersperceptron (Figur 1), som har ett eller fler dolda lager av noder och som tränas genom att noderna viktas så att felet mellan förväntat utfall och faktiskt utfall minimeras [3].

Om antalet indatavariabler i förhållande till antalet undersökta fall är stort kan det leda till att det artificiella nätverket övertränas, dvs att nätet lär sig träningsexemplen (patienterna) för bra men blir dåligt på att generalisera dessa kunskaper till nya, okända fall.

Flera tekniker har utvecklats för att undvika detta problem bl a genom att träningen avbryts tidigt när felet i valideringsdata (data som innehåller för nätverket tidigare okända patientfall) börjar öka och överinläring påbörjas. ANN-analy-



Figur 1. Diagram som schematiserar informationsflödet i ett artificiellt neuralt nätverk.

serna kan utföras i olika kommersiella programvaror som MatLab och Mathematica.

### ANN inom medicinskt beslutsfattande

Traditionellt har medicinska beslut fattats på grundval av en kombination av kliniska fakta och läkarens erfarenhet. Den senaste tidens växande förståelse av den molekylära, bioke-miska och genetiska patogenesen har lett till att medicinskt beslutsfattande blivit allt svårare. För att rätt kunna utnyttja den stora informationsmängden ställs högre krav på informationshantering och analysmetoder.

Det stora antalet medicinska databaser som etablerats de senaste åren har öppnat ett helt nytt fält för användning av ANN. I dessa databaser finns den sammanlagda erfarenheten från tusentals kliniska fall med bred representation av olika sjukdomar. Ett ANN kan tränas att associera variabler i databasens material med det kända förloppet för att senare göra korrekta prediktioner på ett annat material. På så vis kan det tränade nätverket utnyttja erfarenheten från tusentals patientfall och i bästa fall utgöra ett värdefullt vägledande instrument i svåra medicinska beslut. Exempelvis har förmågan att förutsäga femårsöverlevnaden för patienter med kolorektalcancer förbättrats genom användning av ANN-modeller [4].

ANN är speciellt lämpade för avancerade analyser där vanliga prediktiva modeller ofta är otillräckliga. Inom det medicinska fältet har ANN använts med framgång i analys av svåra förhållanden, som automatisk tolkning av EKG i diagnostik av akut hjärtinfarkt samt prognostik vid terminal leversjukdom [5, 6].

Akut pankreatit och pankreascancer är två komplicerade och svårförutsägbara tillstånd och skulle därmed kunna vara

### SAMMANFATTAT

**Artificiella neurala nätverk** (ANN) är en avancerad datoriserad optimeringsmodell bestående av en samling algoritmer som inspirerats av den mänskliga hjärnans funktion. **ANN har med framgång** använts inom medicinen för analys av komplexa samband, vilket kan ge stöd i diagnostik, prognostik och risk-

stratifiering. **Då akut pankreatit** och pankreascancer representerar uttalat komplexa tillstånd finns en förhoppning om att ANN framgent kan förbättra prognostiken och diagnostiken av dessa sjukdomar, men underlaget i dag är otillräckligt och fortsatta studier är nödvändiga.

lämpliga kandidater för ANN-baserade system för beslutsfattande.

## Akut pankreatit

Akut pankreatit är en allvarlig och plötsligt insättande inflammation i bukspottkörteln [7]. Med en årlig incidens på 20–40 fall per 100 000 invånare och år i Sverige är det en relativt vanlig sjukdom [8, 9]. Oftast förekommer akut pankreatit i en lindrig form som läker ut av sig själv inom ett par dygn. Dock utvecklar omkring 20 procent av patienterna en allvarligare form, som är mycket resurskrävande och associerad med en mortalitet på upp emot 20 procent [10].

Det är svårt att förutsäga varje enskilt förlopp vid akut pankreatit med hjälp av enbart klinisk undersökning. Samtidigt är det i de allvarliga fallen avgörande för resultatet att rätt behandling sätts in i tid. Således har flera riskbedömnings-system, såsom Ranson, Glasgow Severity (GS) och Balthazar, utvecklats för att klassificera akut pankreatit [11–13]. Andra klassificeringssystem, som Atlanta Classification System och icke-specifika Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE II), används också [14, 15].

## Pankreascancer

Varje år insjuknar ca 900 personer i pankreascancer i Sverige [16]. I västvärlden är det pankreascancer som efter lung-, kolon-, prostata- och bröstcancer kräver flest liv [17]. Överlevnadsprognosen är mycket dålig med en femårsöverlevnad på mindre än 1 procent [18]. Resektion av pankreascancer är den enda möjligheten till bot. Eftersom de tidiga symtomen är diffusa och generella är det bara en minoritet av tumörerna som är aktuella för resection [19]. Det finns således ett stort behov av att förbättra diagnostiken av pankreascancer.

## ANN vid akut pankreatit och pankreascancer

Akut pankreatit och pankreascancer är två potentiellt livshotande sjukdomar som i dag saknar tillfredsställande diagnostiska och prognostiska modeller. I en artikel publicerad i en brittisk tidskrift har vi beskrivit hur ANN har använts för att förbättra prognostiken och diagnostiken av akut pankreatit och pankreascancer [20]. Det finns sex studier som beskriver applikationer av ANN vid akut pankreatit och fem vid pankreascancer. Totalt omfattar studierna 2206 patienter. Denna svenska översikt ger en mer generell inblick avseende ANN och pankreatologi.

**Akut pankreatit.** Ett första försök att använda ANN som prediktiv modell vid akut pankreatit gjordes genom att analysera serumaktiviteten av lipas och amylas hos patienter med akut pankreatit (n = 508). Enligt en sk receiver-operating characteristic (ROC)-analys var analys av lipasaktiviteten i ett ANN en god prediktiv modell (AUC = 0,90). Dock var ANN-modellen inte signifikant bättre än traditionella beräkningsmetoder [21].

Ett vanligt mått på den akuta pankreatitens allvarlighetsgrad är längden på sjukhusvistelsen. En ANN-modell lyckades med hjälp av laboratorievärden, kliniska undersökningsfynd, demografiska fakta och en tidigare episod av pankreatit förutsäga en sjukhusvistelse som överskred sju dagar med en sensitivitet på 75 procent och en specificitet på 81 procent (n = 39). Det artificiella nätverkets prediktiva förmåga var enligt denna studie jämförbar med resultaten från de traditionella prediktionsmodellerna Ranson och APACHE II [22].

I en annan studie (n = 92) predicerade en ANN-modell vilka patienter som skulle komma att överskrida den för akut pankreatit genomsnittliga sjukhusvistelsen på 8,4 dagar. Model-

**»Ett ANN kan tränas att associera variabler i databasens material med det kända förloppet för att senare göra korrekta prediktioner på ett annat material.«**

len baserades på sex kliniska parametrar i kombination med graden av inflammation enligt datortomografiska fynd. ANN-modellen var signifikant bättre (ROC-area = 0,83) än de traditionella linjära prediktionsmodellerna Ranson (ROC-area = 0,68) och Balthazar (ROC-area = 0,62). Resultaten från ANN-modellen var dock jämförbara med en klassificering gjord med linjär diskriminantanalys (ROC-area = 0,82) [23].

De traditionella prediktionsmodellerna har visat sig otillräckliga även när det gäller att förutsäga dödlig utgång i akut pankreatit. Genom att analysera åtta variabler med en linjär respektive en ANN-modell förutsågs dödlig utgång i akut pankreatit med statistiskt signifikant högre ROC-area med ANN-modellen än med APACHE II, Multiple Organ Dysfunction Score (MODS), Ranson- och GS-modellerna. Den modell som med störst säkerhet förutsåg mortalitet var däremot en enkel logistisk modell som analyserade fyra variabler (ålder, högsta kreatininvärde inom 72 timmar, behov av mekanisk ventilation och »kroniskt« hälsotillstånd) [24].

I en studie utvecklades en ANN-modell som avsåg att förutsäga utveckling till allvarlig akut pankreatit och dödlig utgång [25]. Tio rutinmässiga variabler (ålder, hypotension, systemiskt inflammatoriskt svarssyndrom (SIRS), arteriellt  $pO_2$ , laktatdehydrogenas (LD), S-glukos, S-urea, S-kalcium, hematokrit och leukocyter) från ett stort antal patienter med akut pankreatit med känd utgång (n = 664) analyserades retrospektivt. Nätverksanalysen lyckades genomgående bättre än GS och APACHE II med att förutsäga progression till allvarlig utveckling av multipel organsvikt och dödlig utgång. Den här studien har flera starka kvaliteter. Rutinmässiga och billiga variabler som är tillgängliga inom sex timmar användes, till skillnad från Ranson-, GS- och APACHE II-modellerna, som inte kan analyseras förrän efter 48 timmar.

**Pankreascancer.** Tre studier undersökte om en ANN-modell kunde automatisera differentialdiagnostiken mellan massbildande fokal kronisk pankreatit och pankreascancer med endoskopiskt ultraljud, datortomografi (DT) och histologi. Adenokarcinom i pankreas ger ofta en stark desmoplastisk reaktion, som kan vara svår att skilja från fokal kronisk pankreatit, vilket kan leda till »onödig« resection. Den automatiserade ANN-baserade tolkningen av bildundersökningen höll samma kvalitet som när erfaren expertis tolkade resultaten. Här har ANN en potential att användas vid förnyad medicinsk bedömning (second opinion) i diagnostiken [26–28].

Även om olika bilddiagnostiska tekniker länge använts för diagnostik av pankreascancer begränsas teknikerna av att de inte upptäcker tumörer som är mindre än 1 cm, vilket anses vara den säkra gränsen för resection av tumör [19]. Alltmer forskning inriktas nu mot tumörbiologin. En studie utvecklade en ANN-modell för att masspektrometriskt jämföra genuttrycket hos ett stort antal patienter med pankreascancer (n = 71) med genuttrycket i en standardiserad kontrollgrupp [29]. Fyra proteiner, vars uttryck skilde sig signifikant mellan patienter med pankreascancer och friska individer, identifierades. När ANN-modellen testades på en ny population identifierades 97,2 procent av cancerpatienterna (n = 33) och 94,4 procent av de friska (n = 45). Genom att kombinera genut-

trycksmönstret med mätvärden av CA19-9 uppnådde man en detektionsnivå på 100 procent.

## Diskussion

Akut pankreatit är en allvarlig sjukdom som snabbt kan leda till uttalad systemisk inflammation och multipel organsvikt. Litteraturen visar att ANN-modeller kan vara lämpade att klassificera svårighetsgraden av akut pankreatit [21-25]. Exempelvis lyckades en ANN-modell göra en tillförlitlig prediktion av sjukdomsförloppet redan inom sex timmar, medan en konventionell metod krävde 48 timmar [25]. Tidsfaktorn är av stor betydelse för val av behandling och påföljande resultat. I andra studier där ANN-modellerna förutsade sjukhusvistelsens längd eller dödlig utgång var resultaten likvärdiga med eller bättre än de från de konventionella systemen.

Eftersom prognostiska faktorer vid behandling av pankreascancer är dåligt definierade är det svårt att fatta beslut angående behandlingen. Erfarenheter från bröstcancer visar att en ANN-modell ökade det prediktiva värdet på traditionella markörer [30]. Det är möjligt att ett väl anpassat ANN kan identifiera förhållanden mellan markörerna som är dolda för traditionella statistiska metoder. En intressant angreppsvinkel i behandlingen av pankreascancer vore att utveckla ett ANN-baserat stödsystem för medicinska beslut med variabler som kön, ålder, rökvanor, genetisk predisposition, pankreatit, gallstas, bilddiagnostiska data, serummarkörer och markörer i pankreassaft.

Som ett alternativ till att ställa diagnosen pankreascancer med hjälp av enbart bildteknik riktas fokus alltmer mot tumörbiologiska processer. Förutom att diagnosen då kan ställas vid ett tidigare datum kan denna strategi även medföra att man ökar den patogenetiska förståelsen av pankreascancer och därmed kommer ett steg närmare en individuellt anpassad behandling. ANN-analys av genuttryck vid såväl pankreascancer som kolorektalcancer har gett lovande resultat [29, 31]. Reglering av genuttryck beror på många faktorer – en situation som passar väl för tillämpning av ANN.

Ett utbrett problem med att använda ANN i medicinskt beslutsfattande är att antalet analyserade variabler ofta är stort

i förhållande till antalet patienter. Nätverket riskerar då att bli övertränat. Inte minst vid analys av genuttryck föreligger risk för överträning på grund av de extremt många mätpunkterna (gener) jämfört med antalet undersökta fall. Av denna anledning är det viktigt att först filtrera ut irrelevanta gener och därmed garantera att bara signifikanta data inkluderas i ANN-modellen. I övrigt är ANN-modeller tåliga vad gäller ofullständiga dataset och kräver ingen förhandskunskap om variabelernas inbördes frekvensdistribution [32].

De verkliga möjligheterna med ANN i medicinska beslut ligger i att utnyttja den ständigt växande kunskapen om de molekylära, biokemiska och genetiska mekanismerna i patogenesen. Litteraturen visar att de mest framgångsrika applikationerna av ANN återfinns i extremt komplicerade medicinska situationer, där traditionella system ofta är otillräckliga. Akut pankreatit och pankreascancer är komplicerade multifaktoriella sjukdomar, vilket gör dem till starka kandidater för framtida användning av ANN i medicinskt beslutsfattande.

## Klinisk betydelse

Handläggningen av akut pankreatit försvåras av att man i dag inte har tillräckliga möjligheter att avgöra det kliniska förloppet hos den enskilde patienten. Det är viktigt att i ett tidigt skede identifiera de patienter som löper risk att få ett komplicerat och vårdkrävande förlopp. Flera ANN-baserade prediktiva modeller har utvecklats med lovande resultat.

De flesta patienter med pankreascancer diagnostiseras med spridd och därmed obotbar cancer. Det finns ett stort behov av att förbättra diagnostiken av pankreascancer. Medicinska beslutsstödsystem baserade på genuttrycksstudier med ANN-analys har visat intressanta resultat.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

**Kommentera** denna artikel på [lakartidningen.se](http://lakartidningen.se)

## REFERENSER

- Haykin S. Neural networks: a comprehensive foundation. 2 ed. Upper Saddle River: Prentice Hall; 1999.
- Nilsson J. Risk stratification in cardiac surgery: algorithms and applications [dissertation]. Lund: Department of cardiothoracic surgery, Faculty of medicine; 2005. p. 90.
- Bishop CM. Neural networks for pattern recognition. Oxford: Oxford University Press; 1995.
- Dolgobrodov SG, Moore P, Marshall R, Bittern R, Steele RJ, Cuschieri A. Artificial neural network: predicted vs. observed survival in patients with colonic cancer. Dis Colon Rectum. 2006;50:184-91.
- Hedén B, Öhlin H, Rittner R, Edenbrandt L. Acute myocardial infarction detected in the 12-lead ECG by artificial neural networks. Circulation. 1997;96:1798-02.
- Cucchetti A, Vivarelli M, Heaton ND, Phillips S, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Artificial neural network is superior to MELD in predicting mortality of patients with end-stage liver disease. Gut. 2007;56:253-8.
- Cancer incidence in Sweden 2004. Stockholm: Socialstyrelsen; 2005. Statistics, Health and Diseases 2005:9.
- Bartosch-Härlid A, Andersson B, Aho U, Nilsson J, Andersson R. Artificial neural networks in pancreatic diseases. Br J Surg. 2008;95:817-26.
- Kazmierczak SC, Catrou PG, Van Lente F. Diagnostic accuracy of pancreatic enzymes evaluated by use of multivariate data analysis. Clin Chem. 1993;39:1960-5.
- Pofahl WE, Walczak SM, Rhone E. Use of an artificial neural network to predict length of stay in acute pancreatitis. Am Surg. 1998;64:868-72.
- Keogan MT, Lo JY, Freed KS, Raptopoulos V, Blake S, Kamel IR, et al. Outcome analysis of patients with acute pancreatitis by using an artificial neural network. Acad Radiol. 2002;9:410-9.
- Halonen KI, Leppäniemi AK, Lundin JE, Puolakkainen PA, Kempainen EA, Haapiainen RK. Predicting fatal outcome in the early phase of severe acute pancreatitis by using novel prognostic models. Pancreatology. 2003;3:309-15.
- Mofidi R, Duff MD, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Identification of severe acute pancreatitis using an artificial neural network. Surgery. 2007;141:59-66.
- Norton ID, Zheng Y, Wiersema MS, Greenleaf J, Clain JE, Dimagno EP. Neural network analysis of EUS images to differentiate between pancreatic malignancy and pancreatitis. Gastrointest Endosc. 2001;54:625-9.
- Ikeda M, Ito S, Ishigaki T, Yamachi K. Evaluation of a neural network classifier for pancreatic masses based on CT findings. Comput Med Imaging Graph. 1997;21:175-83.
- Mattfeldt T, Gottfried H, Schmidt V, Kestler HA. Classification of spatial textures in benign and cancerous glandular tissues by stereology and stochastic geometry using artificial neural networks. J Microsc. 2000;198:143-58.
- Honda K, Hayashida Y, Umaki T, Okusaka T, Kosuge T, Kikuchi S, et al. Possible detection of pancreatic cancer by plasma protein profiling. Cancer Res. 2005;65:10613-22.
- Edén P, Ritz C, Rose C, Fernö M, Peterson C. »Good old« clinical markers have similar power in breast cancer prognosis as microarray gene expression profilers. Eur J Cancer. 2004;40:1837-41.
- Selaru FM, Xu Y, Yin J, Zou T, Liu TC, Mori Y, et al. Artificial neural networks distinguish among subtypes of neoplastic colorectal lesions. Gastroenterology. 2002;122:606-13.
- Lippmann RP, Shahian DM. Coronary artery bypass risk prediction using neural networks. Ann Thorac Surg. 1997;63:1635-43.