ePublishing

ΕΘΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ
EKT NATIONAL DOCUMENTATION CENTRE

Bioethica

Vol 9, No 1 (2023)

Bioethica



Applications of Artificial Intelligence in clinical studies: Ethical dilemmas

George-Chrisovalantis Sargiotis

doi: 10.12681/bioeth.34074

Copyright © 2023, George-Chrisovalantis Sargiotis

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0.

To cite this article:

Sargiotis, G.-C. (2023). Applications of Artificial Intelligence in clinical studies: Ethical dilemmas. *Bioethica*, *9*(1), 50–68. https://doi.org/10.12681/bioeth.34074

https://epublishing.ekt.gr | **e-Publisher:** EKT | **Downloaded at:** 15/06/2026 21:35:36

Ηθικά διλήμματα από την εφαρμογή της Τεχνητής Νοημοσύνης σε κλινικές μελέτες

Γεώργιος-Χρυσοβαλάντης Σαργιώτης[1,2,3]

[1] Φαρμακοποιός
[2] Μεταπτυχιακός φοιτητής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής
[3] Ασκούμενος στην Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής και Τεχνοηθικής

sar.georges@yahoo.gr

Περίληψη

Η εφαρμογή της Τεχνητής Νοημοσύνης στις Κλινικές Μελέτες εγείρει πολλά ηθικά διλήμματα σχετικά με τη διασφάλιση των δεδομένων των υποκειμένων, τη διαφάνεια των διαδικασιών, την επίδραση που θα έχει στη σχέση του ασθενούς με τον ιατρό και στη λήψη αποφάσεων υγείας. Για να διερευνηθούν τα διλήμματα αυτά, πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση και συλλέχθηκαν δεδομένα από κλινικές μελέτες, στις οποίες εφαρμόστηκε κάποιο αλγοριθμικό μοντέλο. Παρατηρήθηκε πως οι εφαρμογές της Τεχνητής Νοημοσύνης στη παρακολούθηση της υγείας των ασθενών, στην ανακάλυψη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων, στη διαγνωστική και στη φροντίδα χρόνιων νοσημάτων δημιουργούν θετικά ή μη κατώτερα αποτελέσματα από τις κλασσικές μεθόδους. Ωστόσο ανακύπτουν διάφορα, σημαντικά βιοηθικά ζητήματα όπως η ύπαρξη μεροληπτικών στοιχείων στα μοντέλα, η μη προστασία των ευαίσθητων δεδομένων των υποκειμένων, η αδυναμία απόδοσης ευθυνών σε περίπτωση σφαλμάτων και η ανάδειξη της νομοθετικής ανεπάρκειας σε θέματα συναίνεσης των υποκειμένων. Το μέλλον της Τεχνητής Νοημοσύνης στην Υγεία είναι μακρύ και κρίνεται αναγκαία η περαιτέρω διερεύνηση των ηθικών διλημμάτων στην έρευνα, με σκοπό την οριοθέτηση των υποχρεώσεων, ευθυνών και δικαιωμάτων τόσο των υποκειμένων όσο και των υπολοίπων εταίρων που συμμετέχουν στις κλινικές μελέτες όπου εφαρμόζεται Τεχνητή Νοημοσύνη.

Λέξεις κλειδιά: τεχνητή νοημοσύνη, κλινικές μελέτες, βιοηθική, διλήμματα.

Applications of Artificial Intelligence in clinical studies: Ethical dilemmas

George-Chrisovalantis Sargiotis[1,2,3]

[1] Pharmacist
[2] Postgraduate student in Public Health, University of West Attica
[3] Trainee at the Hellenic National Commission for Bioethics and Technoethics

Abstract

The application of Artificial Intelligence in Clinical Trials raises many ethical dilemmas concerning the ensuring of subjects' data, the transparency of processes, the implications on doctor-patient relationship and the healthcare decision-making. To investigate these dilemmas, the literature on AI' applications in clinical trials was reviewed and data were collected and analyzed. It was observed that applications of AI in patients' health monitoring, in discovery of novel therapeutic approaches, in diagnostics and in chronic diseases care contributed to better or non-inferior outcomes to conventional methods. Nevertheless, different bioethical issues emerge, such as the existence of biases in algorithmic models, the inadequacy of measures for the protection of subjects' data, the incapability for attributing responsibilities in case of system or clinical errors and the weaknesses in consent procedures and regulations. The relation of Artificial Intelligence and Health in the future is promising. Therefore it is of great significance to promote further investigation on ethical dilemmas that arise from the applications of AI in clinical trials, to outline the responsibilities, obligations and rights of patients and other stakeholders that take part in clinical research.

Keywords: artificial intelligence, clinical trials, bioethics, dilemmas.

Εισαγωγή

Φέρνοντας στο νου τον όρο «Τεχνητή Νοημοσύνη», θα σκεφτούμε ασυναίσθητα, επηρεασμένοι/ες/α από την βιβλιογραφία ή τη φαντασία του κινηματογράφου (πχ την ιστορία του συγγραφέα Isaac Asimov το Bicentennial Man 1999), ένα ρομπότ που θα μπορούσε να συμπεριφέρεται ανεξάρτητα και ελεύθερα, χωρίς να δέχεται εντολές από έναν άνθρωπο, εξυπηρετώντας κάθε επιθυμία του και ανάγκη του. Ωστόσο, η Τεχνητή Νοημοσύνη (ΤΝ) είναι μία πολύ πιο σύνθετη έννοια και αρκετά περίπλοκη, σε τέτοιο βαθμό που πολλές φορές δεν γίνεται κατανοητή ούτε από τους κατασκευαστές της. Έχει δοκιμαστεί η χρήση της στην καθημερινότητα (πχ στα έξυπνα σπίτια)[1] ή στις μεταφορές (πχ στα αυτοκίνητα)[2] ή στις επιστήμες υγείας, όπως σε κλινικές μελέτες με υποκείμενα ανθρώπους. Η βάση λειτουργίας της ΤΝ είναι οι αλγόριθμοι, τους οποίους κατασκευάζουν άνθρωποι. Με την εισαγωγή των κατάλληλων δεδομένων στα αλγοριθμικά μοντέλα, τα ίδια αναλαμβάνουν με τη δική τους «νοημοσύνη» να τα επεξεργαστούν και παράλληλα μαθαίνοντας, να παράγουν συνέχεια βελτιωμένα αποτελέσματα.[3] Οι εφαρμογές της ΤΝ στις Κλινικές Μελέτες, όπως η χρήση αισθητήρων συλλογής δεδομένων εγκατεστημένων είτε σε νοσοκομειακούς θαλάμους είτε σε δωμάτια σπιτιών, η χρήση φορητών συσκευών “wearable devices” (όπως smartbans, smartwatches, smartphones κλπ) για την καταγραφή βιομετρικών δεδομένων, η χρήση των *chatbots* (λογισμικά που εκτελούν λειτουργίες και προσφέρουν υπηρεσίες, μιμούμενα τον ανθρώπινο προφορικό και γραπτό λόγο) για την αμεσότερη επικοινωνία με τους ασθενείς και την καταγραφή ιστορικού εγείρουν πολλά ζητήματα βιοηθικής όπως η διασφάλιση των δεδομένων των ασθενών (ποια δεδομένα και πώς θα συλλέγονται), η διάχυση και εκμετάλλευση αυτών από κακόβουλους χρήστες, η επίδραση των αποτελεσμάτων που θα παράγουν στις αποφάσεις υγείας και ποια θα είναι η χρήση τους από τους επαγγελματίες υγείας.[4] Σε αυτή τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, έγινε προσπάθεια συλλογής και διερεύνησης των διλημμάτων που δημιουργούνται από τις εφαρμογές της ΤΝ στις κλινικές μελέτες.

Μεθοδολογία

Για την εξέταση των ηθικών ζητημάτων, συγκεντρώθηκαν επιστημονικές μελέτες από διάφορες βάσεις και περιοδικά (PubMed, Google Scholar, Elsevier, EU Clinical Trials κλπ) με στόχο να παρατεθούν παραδείγματα χρήσης της τεχνητής νοημοσύνης στις κλινικές μελέτες και να εξεταστούν οι εφαρμογές αυτές με βάση τις ηθικές διαστάσεις και αξίες.

Λέξεις Κλειδιά Αναζήτησης

Η αναζήτηση των μελετών έγινε χρησιμοποιώντας τις εξής λέξεις κλειδιά και φράσεις: artificial intelligence, machine learning, deep learning, clinical trials, health, health care.

[1] Guo X, Shen Z, Zhang Y, Wu T. Review on the Application of Artificial Intelligence in Smart Homes. Smart Cities 2019, 2(3):402-420.

[2] Liu X, Cruz Rivera S, Moher D. *et al*. Reporting guidelines for clinical trial reports for interventions involving artificial intelligence: the CONSORT-AI extension. Nat Med 2020, 26, 1364-1374.

[3] James CA, Wheelock KM, Woolliscroft JO. Machine Learning: The Next Paradigm Shift in Medical Education. Acad Med 2021, 96(7):954-957.

[4] Abduljabbar R, Dia H, Liyanage S, Bagloee SA. Applications of Artificial Intelligence in Transport: An Overview. Sustainability 2019, 11(1):189.

Κριτήρια Συμπερίληψης

Οι μελέτες που αναλύθηκαν, επιλέχθηκαν με κύριο κριτήριο την εφαρμογή της ΤΝ ή *Μηχανικής Μάθησης* (ΜΜ) σε κλινικές μελέτες που είχαν ως υποκείμενα ανθρώπους.

Μελέτες Περιπτώσεων

Τίτλος μελέτης: Σύνθετα συστήματα καταγραφής της ζωής των ασθενών με χρόνια νοσήματα (Implementation of complex adaptive chronic care: the Patient Journey Record system (PaJR)).[5]

Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η χρήση ενός εργαλείου μηχανικής μάθησης, του συστήματος RaJR, από εκπαιδευμένους πολίτες στην φροντίδα ασθενών με χρόνια νοσήματα. Οι πολίτες, που είχαν εκπαιδευτεί σχετικά, επικοινωνούσαν τηλεφωνικά με τους ασθενείς, κάνοντας τους μερικώς δομημένες ερωτήσεις σχετικά με τη πάθηση τους, τα φάρμακα τους και το περιβάλλον τους. Το σύστημα καταγραφής αξιολογούσε τις απαντήσεις για να ανιχνεύσει πιθανή επιδείνωση στην υγεία των υποκειμένων, ενώ σε δεύτερο χρόνο, επεξεργαζόταν αυτά τα δεδομένα ώστε να «εκπαιδευτεί» και να δημιουργήσει νέα μονοπάτια λήψης αποφάσεων, τα οποία θα χρησιμοποιούσε σε επόμενες κλήσεις με τους ασθενείς. Παρατηρήθηκε πως μειώθηκαν οι εισαγωγές στο νοσοκομείο κατά 50%.

Τίτλος μελέτης: Εξατομικευμένη Διατροφή με Πρόβλεψη των Γλυκαιμικών Αποκρίσεων (Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses).

Στη μελέτη αυτή, οι επιστήμονες συνέλεξαν δεδομένα ασθενών όπως τη μεταγευματική γλυκόζη, τις διατροφικές τους συνήθειες, την αθλητική τους δραστηριότητα, το γονιδίωμα του μικροβιώματος του εντέρου τους κλπ, με τη βοήθεια εγκατεστημένων εφαρμογών στα έξυπνα κινητά των ασθενών, καθώς επίσης και με τη χρήση αυτόματων, υποδόριων μετρητών για τις μετρήσεις της μεταγευματικής γλυκόζης. Το μοντέλο μηχανικής μάθησης επεξεργαζόμενο τα δεδομένα αυτά κατάφερε να δημιουργήσει συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων και να προβλέπει με εξατομικευμένο τρόπο τη μεταγευματική γλυκόζη με βάση τις τροφές που θα επέλεγε το κάθε υποκείμενο να καταναλώσει. [6]

Τίτλος μελέτης: Η Βελτίωση της φροντίδας του Χρόνιου Πόνου με τη χρήση της Τεχνητής Νοημοσύνης (Artificial Intelligence (AI) to improve chronic pain care: Evidence of AI learning).

Σε αυτή τη μελέτη πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της χρήσης ενός αλγοριθμικού μοντέλου στη μείωση του πόνου. Μέσω της επικοινωνίας τους με ένα διαδραστικό φωνητικό πρόγραμμα (ηχογραφημένα μηνύματα και απαντήσεις με αριθμούς από το 1-10) οι ασθενείς έδιναν πληροφορίες για το βαθμού του πόνου που ένιωθαν. Το αλγοριθμικό μοντέλο χρησιμοποιώντας τις πληροφορίες που λάμβανε προσάρμοζε τις συμβουλές και υπηρεσίες που έδινε στα υποκείμενα ανάλογα με τις ανάγκες των

[5] Martin CM, Vogel C, Grady D, Zarabzadeh A, Hederman L, Kellett J, Smith K, O' Shea B. Implementation of complex adaptive chronic care: the Patient Journey Record system (PaJR). J Eval Clin Pract 2012 Dec, 18(6):1226-34.

[6] David Zeevi, Tal Korem, Niv Zmora, David Israeli, Daphna Rothschild, Adina Weinberger, Orly Ben-Yacov, Dar Lador, Tali Avnit-Sagi, Maya Lotan-Pompan, Jotham Suez, Jemal Ali Mahdi, Elad Matot, Gal Malka, Noa Kosower, Michal Rein, Gili Zilberman-Schapira, Lenka Dohnalová, Meirav Pevsner-Fischer, Rony Bikovsky, Zamir Halpern, Eran Elinav, Eran Segal, Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses, Cell 2015, 163(5):1079-1094.

ασθενών, με τελικό στόχο τη μείωση του πόνου.[7]

Τίτλος μελέτης: Η επίδραση της μηχανικής μάθησης στη πρόβλεψη της σήψης (*Effect of a machine learning-based severe sepsis prediction algorithm on patient survival and hospital length of stay: a randomised clinical trial*).

Σε αυτή τη μελέτη αξιολογήθηκε η χρήση ενός αλγοριθμικού μοντέλου στη πρόβλεψη της σοβαρής σήψης σε νοσοκομειακές μονάδες. Συγκεκριμένα, το μοντέλο μηχανικής μάθησης συνέλεγε δεδομένα για κάθε ασθενή (πίεση, οξυγόνο, αιματολογικά ευρήματα κλπ) και παρήγαγε ένα βαθμό από το 0-100. Αν η τιμή ξεπερνούσε το 80, κρινόταν απαραίτητη η άμεση παρέμβαση για την αποφυγή σηπτικού επεισοδίου. Παρατηρήθηκε μείωση κατά 20.6% στις ημέρες παραμονής στο νοσοκομείο και μείωση κατά 58% στη θνησιμότητα εξαιτίας της γρηγορότερης ανταπόκρισης και αμεσότερης παροχής της απαραίτητης αντιβιοτικής αγωγής. [8]

Τίτλος μελέτης: Η Χρήση Τεχνητής Νοημοσύνης στη Μείωση των Συμπτωμάτων Άγχους και Κατάθλιψης (Using Psychological Artificial Intelligence (Tess) to Relieve Symptoms of Depression and Anxiety: Randomized Controlled Trial).

Το Tess είναι ένα *chatbot*, με το οποίο επικοινωνούσαν τα υποκείμενα της συγκεκριμένης μελέτης μέσω αυτόματων μηνυμάτων, με διαφορετικές επικοινωνιακές μεθόδους σε κάθε άτομο, ανάλογα με την ψυχοθεραπευτική προσέγγιση που θεωρούσε ως πιο κατάλληλη, με τις απαντήσεις των υποκειμένων στις ερωτήσεις και με την ανατροφοδότηση που λάμβανε στο τέλος της κάθε συζήτησης. Τα υποκείμενα της μελέτης ήταν φοιτητές. Αποδείχθηκε πως το Tess συνέβαλε στη μείωση του άγχους και της κατάθλιψης στους φοιτητές.[9]

Τίτλος μελέτης: Χρήση της Μηχανικής Μάθησης σε Επεμβατικές πράξεις για την πρόωρη ανίχνευση της διεγχειρητικής υπότασης- HYPE (Effect of a Machine Learning-Derived Early Warning System for Intraoperative Hypotension vs Standard Care on Depth and Duration of Intraoperative Hypotension During Elective Noncardiac Surgery: The HYPE Randomized Clinical Trial).

Το μοντέλο μηχανικής μάθησης FlotracIQ χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια εγχειρήσεων. Διερευνήθηκε η απόκριση του μοντέλου στα δεδομένα που λάμβανε σε ζωντανό χρόνο, καθώς προειδοποιούσε για επεισόδια υπογλυκαιμίας 15 λεπτά πριν συμβούν, με σκοπό να παρέμβουν άμεσα οι κλινικοί ιατροί και να προλάβουν την επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς.[10]

[7] John D Piette, Sean Newman, Sarah L Krein, Nicolle Marinec, Jenny Chen, David A Williams, Sara N Edmond, Mary Driscoll, Kathryn M LaChappelle, Marianna Maly, H Myra Kim, Karen B Farris, Diana M Higgins, Robert D Kerns, Alicia A Heapy, Artificial Intelligence (AI) to improve chronic pain care: Evidence of AI learning, Intelligence-Based Medicine 2022, 6, 100064.

[8] Shimabukuro DW, Barton CW, Feldman MD, Mataraso SJ, Das R. Effect of a machine learning-based severe sepsis prediction algorithm on patient survival and hospital length of stay: a randomised clinical trial, BMJ Open Respir Res 2017, 4(1):e000234.

[9] Fulmer R, Joerin A, Gentile B, Lakerink L, Rauws M. Using Psychological Artificial Intelligence (Tess) to Relieve Symptoms of Depression and Anxiety: Randomized Controlled Trial. JMIR Ment Health 2018, 5(4):e64.

[10] Wijnberge M, Geerts BF, Hol L, Lemmers N, Mulder MP, Berge P, Schenk J, Terwindt LE, Hollmann MW, Vlaar AP, Veelo DP. Effect of a Machine Learning-Derived Early Warning System for Intraoperative Hypo-

Τίτλος μελέτης: Εξ αποστάσεως παρακολούθηση ασθενών με COVID-19 με χρήση φορητών συσκευών και μηχανικής μάθησης (Observational study on wearable biosensors and machine learning-based remote monitoring of COVID-19 patients).

Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της χρήσης φορητών βιοαισθητήρων και μοντέλων μηχανικής μάθησης στην κλινική παρακολούθηση ασθενών με COVID-19 που νοσηλεύονταν. Όλοι οι ασθενείς έφεραν μία συσκευή με βιοαισθητήρες στο χέρι, η οποία συνέλεγε 23ώρες/24ωρο δεδομένα όπως θερμοκρασία σώματος, καρδιακός ρυθμός κλπ τα οποία μεταφέρονταν στο κινητό του ασθενούς και στο "*cloud*" της πλατφόρμας. Το μοντέλο μηχανικής μάθησης μετά την ανάλυση των δεδομένων παρήγαγε δείκτες με τους οποίους είχε τη δυνατότητα να προβλέψει τη πιθανή επιδείνωση της υγείας των ασθενών ή το διάστημα παραμονής των ασθενών στην κλινική.[11]

Τίτλος μελέτης: Πρόβλεψη Αναπνευστικής Ανεπάρκειας σε ασθενείς με COVID-19, με τη χρήση μοντέλων μηχανικής μάθησης (A Machine Learning Prediction Model of Respiratory Failure Within 48 Hours of Patient Admission for COVID-19: Model Development and Validation).

Σε αυτή τη μελέτη έγινε διερεύνηση της δυνατότητας των μοντέλων ΜΜ για πρόβλεψη της αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με COVID. Τα μοντέλα ΜΜ χρησιμοποίησαν δεδομένα που συνέλεξαν από τους ηλεκτρονικούς φακέλους των ασθενών. Όλα τα μοντέλα συγκρίθηκαν με ένα συμβατικό σύστημα βαθμολόγησης για τον έλεγχο της επιδείνωσης των νοσηλευόμενων ασθενών και αποδείχτηκε πως το συμβατικό σύστημα ήταν κατώτερο από τα μοντέλα μηχανικής μάθησης.[12]

Τίτλος μελέτης: Ανάπτυξη προβλεπτικού μοντέλου για την αναγνώριση της άνοιας στο γενικό πληθυσμό με τη χρήση της μηχανικής μάθησης (Development of a novel dementia risk prediction model in the general population: A large, longitudinal, population-based machine-learning study).

Σε αυτή τη μελέτη, εξετάσθηκε η δυνατότητα της ΜΜ να προβλέπει την εμφάνιση άνοιας στο γενικό πληθυσμό. Το μοντέλο ΜΜ συνέλεξε δεδομένα από μία μεγάλη βάση δεδομένων της Αγγλίας. Οι συμμετέχοντες της μελέτης ήταν κυρίως λευκοί, με Ευρωπαίους προγόνους. Οι προβλέψεις του μοντέλου στηρίχτηκαν σε μεταβλητές όπως ηλικία, φύλο, κληρονομικότητα, εκπαίδευση, χρόνος ανταπόκρισης σε παιχνίδια μνήμης, ύπαρξη μακροχρόνιας ασθένειας, αριθμός φαρμάκων που λαμβάνονται, ποσοστό λίπους στο πόδι, μέγιστη εκπνευστική ροή, ηλικία θανάτου της μητέρας του συμμετέχοντος και μέσος όγκος των ερυθρών.[13]

tension vs Standard Care on Depth and Duration of Intraoperative Hypotension During Elective Noncardiac Surgery: The HYPE Randomized Clinical Trial. JAMA 2020, 323(11):1052-1060.

[11] Un KC, Wong CK, Lau YM, Lee JC, Tam FC, Lai WH, Lau YM, *et al.* Observational study on wearable biosensors and machine learning-based remote monitoring of COVID-19 patients. Sci Rep 2021, 11(1):4388.

[12] Bolourani S, Brenner M, Wang P, McGinn T, Hirsch JS, Barnaby D, Zanos TP; Northwell COVID-19 Research Consortium. A Machine Learning Prediction Model of Respiratory Failure Within 48 Hours of Patient Admission for COVID19: Model Development and Validation. J Med Internet Res. 2021, 23(2):e24246.

[13] You J, Zhang YR, Wang HF, Yang M, Feng JF, Yu JT, Cheng W. Development of a novel dementia risk prediction model in the general population: A large, longitudinal, population-based machine-learning study. EClinicalMedicine 2022, 53:101665.

Τίτλος μελέτης: Επαναπροσδιορισμός της χρήσης της Βανδετανίμπης και του Εβερόλιμους για τη θεραπεία του ACVR1-Διάχυτου Διηθητικού Γλοιώματος Γέφυρας (Repurposing Vandetanib plus Everolimus for the Treatment of ACVR1-Mutant Diffuse Intrinsic Pontine Glioma).

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η εύρεση του κατάλληλου φαρμάκου (ή συνδυασμού) και δοσολογίας που θα ανέστελλαν τους υποδοχείς Ακτιβίνης, η αύξηση των οποίων οφείλεται για την εμφάνιση Διάχυτου Διηθητικού Γλοιώματος Γέφυρας. Οι επιστήμονες προσπάθησαν μέσω της πλατφόρμας BenevolentAI να βρούνε το φάρμακο που θα ανέστελλε τους υποδοχείς. Το αποτέλεσμα ήταν ένας συνδυασμός φαρμάκων βαρδετανίμπης και εβερόλιμους. Ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων επίσης εξετάστηκε από τη τεχνητή νοημοσύνη για την εύρεση της πιο αποτελεσματικής και ασφαλούς δοσολογίας του συνδυασμού.[14]

Ανάλυση

Τα οφέλη και οι ζημίες από την εφαρμογή της ΤΝ στις Κλινικές Μελέτες

Οι κλινικές δοκιμές αποτελούν ένα ευαίσθητο πεδίο εφαρμογής της ΤΝ καθώς κρίνεται η ζωή, η ευζωία, η θεραπεία, τα ευαίσθητα δεδομένα και η αξιοπρέπεια των υποκειμένων που συμμετέχουν στις μελέτες. Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών έχουν άμεσο αντίκτυπο στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων και θεραπευτικών προσεγγίσεων που αρκετές φορές αφορούν σπάνια νοσήματα. Κατ' εξακολούθηση η άμεση επίδραση στις ενδιαφερόμενες ομάδες είναι μεγάλη, κρίνοντας ως «πολύ επικίνδυνο» το ενδεχόμενο μιας λάθος εκτίμησης ή μιας λάθος απόφασης που στηρίζεται σε εσφαλμένα δεδομένα, καθώς οι συνέπειες θα ήταν καταστροφικές για τα υποκείμενα των μελετών όπως επίσης και για τη Δημόσια Υγεία. Είναι σαφές πως τα πλεονεκτήματα χρήσης και εφαρμογής της ΤΝ στην υγεία είναι πολλά όπως η γρήγορη και ακούραστη εκτέλεση διεργασιών και η επεξεργασία μεγάλου όγκου δεδομένων.[15] Ωστόσο, είναι πολλά και τα μειονεκτήματα όπως τα μεροληπτικά στοιχεία που μπορεί να φέρουν οι αλγόριθμοι και τα δεδομένα, τα μη ιχνηλατίσημα σφάλματα, η ύπαρξη αδιαφάνειας στις εσωτερικές διεργασίες των μοντέλων, το φαινόμενο κοινώς γνωστό ως «μαύρο κουτί» (black box), τα οποία συνεπάγονται αδυναμία επίρριψης των ευθυνών.

Οι μηχανές πλέον προσφέρουν τις πληροφορίες στους κλινικούς ιατρούς ώστε να κρίνουν ποια είναι η καλύτερη απόφαση υγείας για την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η παρέμβαση αυτή αφαιρεί κατά κάποιο τρόπο τη πλήρη εξουσία από τους γιατρούς, καθώς τα δεδομένα που προσφέρονται, παράγονται από αλγορίθμους που κατασκευάζονται με όσο το δυνατόν λιγότερα μεροληπτικά στοιχεία.[16] Τα μοντέλα ΤΝ κατάφεραν να επιταχύνουν αρκετές αναλυτικές διεργασίες, να επεξεργάζονται μεγάλα μεγέθη δεδομένων και να βοηθήσουν στη λήψη αποφάσεων, ωστόσο σε περίπτωση δυσλειτουργίας η ιχνηλάτηση του σφάλματος

[14] Carvalho DM, Richardson PJ, Olaciregui N, Stankunaite R, Lavarino C, Molinari V, *et al*. Repurposing Vandetanib plus Everolimus for the Treatment of ACVR1-Mutant Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. Cancer Discov 2022, 12(2):416-431.

[15] Lepri B, Oliver N, Pentland A. Ethical machines: The human-centric use of artificial intelligence. iScience 2021, 24(3):102249.

[16] Mittelstadt B, The impact of Artificial Intelligence on the Doctor-Patient Relationship, Council of Europe, 2021, σελ. 44-55.

είναι σχεδόν αδύνατη καθώς ο τρόπος που λειτουργούν δεν είναι ακόμη ξεκάθαρος.[17]

Τα μοντέλα ΤΝ αποτελούν χρήσιμα εργαλεία, καθώς διευκολύνουν την επικοινωνία μεταξύ ιατρού και ασθενούς, μία σχέση η οποία χρήζει ιδιαίτερου χειρισμού. Ο ασθενής όντας το ευάλωτο υποκείμενο θα δεχτεί τη θεραπεία και παρέμβαση του ιατρού, ανάλογα με την θεραπευτική προσέγγιση που θα ακολουθηθεί. Χρειάζεται την επαφή με το γιατρό του, μία σχέση που χαρακτηρίζεται από εμπιστοσύνη, ευαλωτότητα και ανισότητα ως προς το επίπεδο των γνώσεων. Αυτή η σχέση, η οποία είναι απαραίτητη για να επέλθει η θεραπεία του ασθενούς, πρέπει να διασφαλιστεί όσο η ΤΝ θα λαμβάνει όλο και περισσότερο χώρο στη θεραπευτική.[18]

Είναι γνωστό πως οι εφαρμογές της τεχνητής νοημοσύνης στις κλινικές μελέτες θα προσφέρουν αρκετά από τα προνόμια που ήδη έχουν οι άνθρωποι που συνεργάζονται με μηχανές, όπως η αποφόρτιση από τη πίεση της γραφειοκρατίας και η αφιέρωση πραγματικού-ωφέλιμου χρόνου με τους ασθενείς.[19] Ωστόσο, τα άτομα που χειρίζονται και θα χειρίζονται στο μέλλον τη τεχνητή νοημοσύνη και τα δεδομένα που παρέχονται από αυτή, δεν έχουν ακόμη την απαραίτητη εκπαίδευση και εμπειρία. Ειδικά, όσον αφορά τα μοντέλα ΜΜ, στα οποία η επεξεργασία των δεδομένων γίνεται σε πολλαπλά επίπεδα, τελείως άγνωστα ακόμη και για τους ίδιους τους προγραμματιστές, δημιουργείται το ερώτημα αν μπορεί ένας ασθενής να εμπιστευτεί τη ΤΝ όταν ο ίδιος ο κλινικός ιατρός δεν δύναται να του εξηγήσει την ακριβή λειτουργία του μοντέλου. [20]

Η απουσία του ανθρώπινου παράγοντα στις κλινικές μελέτες δεν μπορεί να υφίσταται, δεδομένων των σημερινών συνθηκών και δυνατοτήτων της επιστήμης, μιας και η πλήρης εμπιστοσύνη στη ΤΝ είναι πολύ δύσκολο να καλλιεργηθεί στα υποκείμενα όπως επίσης η εμπιστοσύνη που έχουν οι άνθρωποι στο πρόσωπο, στις γνώσεις και στην εμπειρία ενός άλλου ανθρώπου, που διαθέτει συγκεκριμένη ισχύ, όντας επαγγελματίας υγείας, δημιουργεί την υποχρέωση ύπαρξης μιας σχέσης αλληλεπίδρασης και συνεργασίας μεταξύ ΤΝ και ανθρώπου (*interactive Machine Learning*).[21] Στις κλινικές μελέτες που αναφέρονται παραπάνω, η συμμετοχή της ΤΝ είναι καθαρά υποστηρικτική- συμβουλευτική-καθοδηγητική προς το ανθρώπινο δυναμικό, με δράση κυρίως παρατηρητική καθώς συγκεντρώνει δεδομένα, τα επεξεργάζεται και παράγει συσχετίσεις και στοιχεία, με ακρίβεια λειτουργίας που πλησιάζει το 80-90%, τα οποία όμως εξετάζονται και κρίνονται ως προς το συνολικό αποτέλεσμα για τη λήψη αποφάσεων.

Η ΤΝ εφόσον μπορεί να εκπαιδευτεί πάνω σε γενικευμένα δεδομένα συγκεκριμένων πληθυσμών, με συγκεκριμένες ιδιότητες, τα οποία δεδομένα είναι απαραίτητο να είναι αρκετά ώστε να τα μοντέλα να είναι αξιόπιστα,[22] μπορεί να εφαρμοστεί και να αναπτύξει μοντέλα επεξεργασίας και παραγωγής δεδομένων σε μεγαλύτερου εύρους

[17] Marcello Ienca & Karolina Ignatiadis, Artificial Intelligence in Clinical Neuroscience: Methodological and Ethical Challenges 2020, AJOB Neuroscience, 11:2, 77-87.

[18] Mittelstadt B, op.cit., σελ. 44- 55.

[19] Sayek Böke S. Artificial Intelligence in health care: Medical, legal and ethical challenges ahead. Council of Europe 2020, Committee on Social Affairs, Health and Sustainable Development.

[20] James CA, Wheelock KM, Woolliscroft JO. Machine Learning: The Next Paradigm Shift in Medical Education. Acad Med 2021, 96(7):954-957.

[21] Holzinger A, Carrington A, Müller H. Measuring the Quality of Explanations: The System Causability Scale (SCS): Comparing Human and Machine Explanations. Kunstliche Intell (Oldenbourg) 2020, 34(2):193-198

[22] James CA op.cit.

πληθυσμούς.[23] Ωστόσο, πολλές φορές τα δεδομένα που δέχεται-συλλέγει η Τεχνητή Νοημοσύνη δεν είναι αρκετά ή πλήρη. Αυτό σημαίνει πως πολλές πληροφορίες είτε λείπουν, είτε αποκλείονται από τους αλγορίθμους με αποτέλεσμα να δημιουργούνται περιορισμοί και όρια στο όφελος που μπορεί να προσφέρει η Τεχνητή Νοημοσύνη στην ανθρωπότητα.[24] Σε πολλές από τις παραπάνω μελέτες, παρατηρήθηκε χρήση δεδομένων από ηλεκτρονικούς φακέλους υγείας συγκεκριμένων πληθυσμών με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά και μάλιστα γινόταν σαφές πως η αναμενόμενη αποτελεσματικότητα των μοντέλων δεν θα έχει την ίδια επαναληψιμότητα σε άλλες μελέτες με διαφορετικούς πληθυσμούς.[25]

Ένα τεράστιο ζήτημα το οποίο εγείρεται από τη χρήση της Τεχνητής Νοημοσύνης στην Υγεία είναι η μεροληπτική αντιμετώπιση των αλγοριθμικών μοντέλων προς συγκεκριμένες ομάδες, άτομα και καταστάσεις, ένα φαινόμενο που συνδέεται με τα ίδια τα δεδομένα που εμπεριέχουν το μεροληπτικό στοιχείο (ο τρόπος συλλογής τους, τα δεδομένα συγκεκριμένων ομάδων κλπ), όπως επίσης και με τα ίδια τα αλγοριθμικά μοντέλα, τα οποία κατασκευάζονται από ανθρώπους.[26] Ένα παράδειγμα μεροληψίας είναι πως οι λευκοί άνδρες υπερτερούν στη συμμετοχή τους στις κλινικές μελέτες, γεγονός που γεννά το ερώτημα κατά πόσο οι κλινικές μελέτες, στις οποίες χρησιμοποιούνται μοντέλα ΤΝ, διαφέρουν από τις κλασικές παρεμβατικές ή μη κλινικές μελέτες, όταν η συλλογική εκπροσώπηση των πληθυσμών και η συγκέντρωση γενικευμένων δεδομένων δεν αλλάζει στη βάση της, παρά παραμένει ίδια.[27] Σε πολλές από τις προαναφερθείσες μελέτες, οι πληθυσμοί στόχοι στους οποίους εφαρμόστηκαν οι παρεμβάσεις, αφορούσαν μικρές ομάδες είτε ασθενών κλινικών είτε ασθενών με χρόνια νοσήματα, είτε εξωτερικών ασθενών νοσοκομείων, με κύριο χαρακτηριστικό τη μειωμένη ποιότητα ζωής και τις αυξημένες ανάγκες για υπηρεσίες υγείας και υποστήριξης, είτε φοιτητές πανεπιστημίων, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από το υψηλό μορφωτικό επίπεδο και το περιορισμένο ηλικιακό εύρος, θέτοντας το ερώτημα αν πράγματι οι εφαρμογές της τεχνητής νοημοσύνης θα έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα, επαναληψιμότητα και ακρίβεια στο γενικό πληθυσμό, όπου η διαφορετικότητα και η πληθώρα των χαρακτηριστικών των ατόμων είναι τεράστια.

Προβλήματα μεροληπτικής προσέγγισης

Η μεροληπτική συμπεριφορά έγκειται στην εφαρμογή δύο ή περισσότερων διαφορετικών διαδικασιών στην ίδια ομάδα δεδομένων ή υποκειμένων, ή στην εφαρμογή μίας διαδικασίας σε δύο ή περισσότερες διαφορετικές ομάδες.[28] Οι μεροληψίες που αντιμετωπίζουν οι άνθρωποι στη πραγματική ζωή, μεταφέρονται συνειδητά και ασυνείδητα

[23] David J. Beymer, Karen W. Brannon, Ting Chen, Moritz AW Hardt, Ritwik K. Kumar and Tanveer F. Syeda-Mahmoo, Machine learning with incomplete data sets, U.S. Patent 9,349,105, issued May 24, 2016.

[24] Alex Campolo, Madelyn Sanfilippo, Meredith Whittaker, Kate Crawford, AI Now 2017 Report, 2017, 13-20.

[25] You J, Zhang YR, Wang HF, Yang M, Feng JF, Yu JT, Cheng W. Development of a novel dementia risk prediction model in the general population: A large, longitudinal, population-based machine-learning study. EClinicalMedicine. 2022, 53:101665.

[26] A. Campolo et al., op.cit.

[27] Kurt A, Semler L, Jacoby J L et al. Racial Differences Among Factors Associated with Participation in Clinical Research Trials. J Racial and Ethnic Health Disparities 2017, 4, 827-836.

[28] Lepri B, Oliver N, Pentland A. Ethical machines: The human-centric use of artificial intelligence. iScience 2021, 24(3):102249.

στις κλινικές μελέτες και στα μοντέλα ΤΝ. Η Τεχνητή Νοημοσύνη θα παράξει δεδομένα που δεν θα ταιριάζουν στο γενικό πληθυσμό, παρά μόνο στις ομάδες που φέρουν τα ίδια ή παρόμοια χαρακτηριστικά με τα υποκείμενα της μελέτης, τα δεδομένα των οποίων χρησιμοποιήθηκαν για να εκπαιδευτούν τα μοντέλα.[29] Αρκετές φορές, η συνειδητή επιλογή συγκεκριμένων ομάδων έναντι άλλων ομάδων του πληθυσμού, με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, είναι επιθυμητή καθώς τα χαρακτηριστικά αυτά μπορεί να συνδέονται με τη συχνότητα εμφάνισης μιας ασθένειας (πχ οι καρδιαγγειακές παθήσεις συνδέονται με αυξημένη συχνότητα στις γυναίκες).[30] Η διάκριση αυτή παρότι θέτει περιορισμούς και όρια, συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση των διαφορετικών επιδράσεων που ασκούν διάφορες καταστάσεις υγείας στη ζωή διαφόρων ατόμων, κοινωνικο-οικονομικών ομάδων, φύλων, εθνικοτήτων κλπ. [31]

Οι διακρίσεις, που υφίστανται τα υποκείμενα στις κλινικές μελέτες όπου εφαρμόζεται ΤΝ, με εμφανή προτίμηση στα άτομα λευκού χρώματος και με cis-ανδρική ταυτότητα, είναι πολλές.[32] Τα δεδομένα που συλλέγονται από τα μοντέλα τεχνητής νοημοσύνης στις κλινικές μελέτες είναι συνήθως λιγότερα[33] σε σύγκριση με τα δεδομένα που συλλέγονται από μοντέλα στο τομέα της βιομηχανίας, των ψηφιακών επικοινωνιών, των μεταφορών κλπ. Το μικρό μέγεθος των δειγμάτων των ανθρώπων, η μη ολοκληρωμένη διαδικασία αξιολόγησης των διακρίσεων και η ανεπιτυχής εσωτερική επικύρωση της λειτουργίας των μοντέλων, αποτελούν μερικούς παράγοντες που γεννούν μεροληψίες και αντανακλώνται στις εμφανείς διακρίσεις που αντιμετωπίζουν οι πολίτες που ανήκουν σε μειονοτικές ομάδες.[34] Ως αποτέλεσμα, πολίτες με διαφορετικά χαρακτηριστικά πχ άτομα με διαφορετικό χρώμα δέρματος από το λευκό, άτομα που ανήκουν στην ΛΟΑΤΚΙ+ κοινότητα, να αποκλείονται από τις κλινικές μελέτες και σαφώς να περιορίζονται οι ευκαιρίες τους να λάβουν μία καινοτόμο θεραπεία που θα βοηθήσει στην επίλυση ενός προβλήματος υγείας τους ή στη βελτίωση της ποιότητας της ζωής τους, μειώνοντας τα εμπόδια και τους περιορισμούς. Η υγεία είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με το βιολογικό και κοινωνικό φύλο των ανθρώπων, καθώς και με άλλους βιολογικούς και κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες (όπως η μόρφωση, η εργασία, το εισόδημα, το περιβάλλον κλπ). Όλες οι παράμετροι που επηρεάζουν την κατάσταση της υγείας των ανθρώπων, συνδέονται μεταξύ τους με πολύπλοκες σχέσεις, στις οποίες παρεμβάλλονται στερεότυπα και διαφορετικά αξιακά συστήματα (αποκλεισμός λόγω διαφορετικής φυλετικής ή σεξουαλικής ταυτότητας), δημιουργώντας ένα εύφορο

[29] Huang J, Galal G, Etemadi M, Vaidyanathan M. Evaluation and Mitigation of Racial Bias in Clinical Machine Learning Models: Scoping Review. JMIR Med Inform 2022, 10(5):e36388.

[30] K H Humphries, M Izadnegahdar, T Sedlak, J Saw, N Johnston, K Schenck-Gustafsson, R U Shah, V Regitz-Zagrosek, J Grewal, V Vaccarino, J Wei, C N Bairey Merz, Sex differences in cardiovascular disease - Impact on care and outcomes 2017, Frontiers in Neuroendocrinology, 46: 46-70.

[31] Cirillo D, Catuara-Solarz S, Morey C et al. Sex and gender differences and biases in artificial intelligence for biomedicine and healthcare, 2020. npj Digit Med 3, 81.

[32] Mittelstadt B, The impact of Artificial Intelligence on the Doctor-Patient Relationship, Council of Europe, 2021, σελ. 44-55.

[33] Volovici V, Syn N L, Ercole A et al. Steps to avoid overuse and misuse of machine learning in clinical research, 2022. Nat Med 28, 1996-1999.

[34] Wynants L et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: Systematic Review and Critical Appraisal, 2020, BMJ, 369:m1328.

έδαφος για την ανάπτυξη μεροληπτικών συμπεριφορών έναντι των υποκειμένων.[35]

Γίνεται σαφές πως τα μοντέλα ΤΝ δεν αποτελούν ούτε πανάκεια, ούτε είναι ανώτερα των κλασσικών μεθόδων, μία αλήθεια που δεν διαφημίζεται από τους επιστήμονες παρά το αντίθετο, το οποίο αποτελεί σοβαρή μεροληπτική συμπεριφορά.[36] Αναφορικά με τη πανδημία της COVID-19, σε μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα ΤΝ για να ανιχνευθεί πιθανή λοίμωξη, η αποτελεσματικότητα δεν ήταν επαναλήψιμη, όταν εφαρμόστηκαν τα μοντέλα σε διάφορα νοσοκομεία με συνέπεια τον χαρακτηρισμό της μοντέρνας μεθόδου ως κατώτερης των κλασικών (πχ *RT-PCR*).

Για να μειωθεί η εμφάνιση των μεροληπτικών συμπεριφορών στα μοντέλα ΤΝ, τα οποία εφαρμόζονται σε κλινικές μελέτες, συνιστάται να αναπτύσσονται μέθοδοι και εργαλεία όπως το COMPAS, το AI Fairness 360, το Aequitas τα οποία αναλύουν τα πιθανά σημεία που συμβάλλουν στην ενίσχυση των διακρίσεων και στη μεροληπτική συμπεριφορά (όπως το φύλο, το χρώμα του δέρματος, το κοινωνικο-οικονομικό προφίλ).[37] Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για να ενισχύσουν τις σχετικές διαφοροποιήσεις στους πληθυσμούς-στόχους και στα δεδομένα, καθώς όπως προαναφέρθηκε είναι επιθυμητή η παραγωγή αποτελεσμάτων στις μελέτες που να απευθύνονται σε συγκεκριμένες ομάδες (πχ γυναίκες, ΛΟΑΤΚΙ+ άτομα, μαύρους κλπ). [38]

Ασφάλεια και Προστασία των Ευαίσθητων Δεδομένων

Σύμφωνα με τις παραπάνω μελέτες γίνεται κατανοητό πως τα αλγοριθμικά μοντέλα έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε *in vivo* κλινικές μελέτες, χρησιμοποιώντας δεδομένα (training data), τα οποία προέρχονται από αρχεία καταγραφής δεδομένων νοσοκομείων, κλινικών, από φακέλους υγείας ασθενών κλπ,. Τα δεδομένα αυτά συλλέγονται, και επεξεργάζονται από μοντέλα ΤΝ, με τελικό σκοπό τη παραγωγή αποτελεσμάτων, τα οποία χρησιμοποιούν και ως ανατροφοδότηση για προσαρμογή και εκπαίδευση τους. Η χρήση αυτών των δεδομένων πρέπει να γίνεται πάντα με συναίνεση από τα υποκείμενα των κλινικών μελετών, να γίνεται γνωστή η διαδικασία επεξεργασίας τους και όποτε κρίνεται αναγκαίο να αποσύρονται τα δεδομένα με τη σύμφωνη γνώμη των υποκειμένων. Στο «Τροποποιητικό πρωτόκολλο της Σύμβασης για τη Προστασία των Ατόμων σχετικά με την Αυτόματη Επεξεργασία των Προσωπικών Δεδομένων (CETS No 223)», που ενέκρινε το Συμβούλιο της Ευρώπης για την επικαιροποίηση της Σύμβασης 108, η οποία αποτελεί τη μοναδική νομικά δεσμευτική διεθνή συνθήκη στον τομέα της προστασίας προσωπικών δεδομένων, γίνονται γνωστά τα εξής: [39]

- κάθε πληροφορία που έχει σχέση με την επεξεργασία των προσωπικών δεδομένων των

[35] Cirillo D, Catuara-Solarz S, Morey C et al. Sex and gender differences and biases in artificial intelligence for biomedicine and healthcare, 2020. npj Digit Med 3, 81.

[36] Nagendran M, Chen Y, Lovejoy CA, Gordon AC, Komorowski M, Harvey H, Topol EJ, Ioannidis JPA, Collins GS, Maruthappu M. Artificial intelligence versus clinicians: systematic review of design, reporting standards, and claims of deep learning studies, 2020, BMJ, 368:m689.

[37] Ninareh Mehrabi, Fred Morstatter, Nripsuta Saxena, Kristina Lerman, Aram Galstyan. A Survey on Bias and Fairness in Machine Learning, 2021. ACM Comput. Surv, 54(6), Article 115.

[38] Cirillo D, *op.cit.*

[39] Mittelstadt B, The impact of Artificial Intelligence on the Doctor-Patient Rela.tionship, Council of Europe, 2021, σελ. 22-28.

υποκειμένων θα γίνεται γνωστή έτσι ώστε να διασφαλιστεί η διαφάνεια των διαδικασιών

- το υποκείμενο, του οποίου τα δεδομένα χρησιμοποιούνται στην έρευνα, έχει το δικαίωμα να αντιτεθεί οποιαδήποτε χρονική στιγμή στην επεξεργασία των δεδομένων του εκτός κι αν το άτομο που χειρίζεται τα δεδομένα των υποκειμένων επικαλείται νόμιμους και βάσιμους λόγους να συνεχίσει να το κάνει, ακόμη κι αν υπερβαίνει τα δικαιώματα και βασικές ελευθερίες των υποκειμένων.

- το υποκείμενο μπορεί να ζητήσει διαγραφή ή διόρθωση των δεδομένων του αν αυτά χρησιμοποιούνται με τρόπο που έρχεται σε αντίθεση τις διατάξεις της Σύμβασης.

Τα δεδομένα των υποκειμένων που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, που αναφέρθηκαν στη προηγούμενη ενότητα, αφορούν κυρίως βιομετρικά δεδομένα (συστολική και διαστολική πίεση, γλυκόζη αίματος, οξυγόνο κλπ), εικόνες και ήχο (ψηφιακή απεικόνιση οργάνων κλπ), δεδομένα από το περιβάλλον των υποκειμένων (συνθήκες διαβίωσης, θερμοκρασία, υγρασία κλπ) όπως επίσης και απαντήσεις των υποκειμένων (δεδομένα από ψυχολογικά τεστ). Προκύπτει, λοιπόν, το ερώτημα κατά πόσο είναι δυνατή η ταυτοποίηση των υποκειμένων που προσφέρουν τα δεδομένα τους, όπως επίσης και κατά πως μέσα από τα δεδομένα είναι δυνατό να παραχθούν συμπεράσματα και προβλέψεις για την υγεία των υποκειμένων, τα οποία δεν θα γίνουν απαραίτητα γνωστά στα ίδια, ειδικά όταν τα δεδομένα είναι ανωνυμοποιημένα.[40]

Αυτή η παραδοχή, βέβαια, προϋποθέτει πως θα διασφαλιστεί και θα γίνει σεβαστή η προσωπικότητα των υποκειμένων και η επιθυμία τους στην ελευθερία της βούλησης, χωρίς να δέχονται παρεμβάσεις στο πως βιώνουν τις καταστάσεις, πώς τρέφονται, κοιμούνται, πώς σκέφτονται ή πώς ορίζουν τί είναι υγιές και τι όχι.[41]

Είναι προφανές πως η εφαρμογή της ΤΝ στην υγεία και ιδιαίτερα στη διαχείριση των δεδομένων, δημιουργεί ένα πολύ σημαντικό ζήτημα ιδιωτικότητας. Η καθημερινή συλλογή δεδομένων από τη προσωπική ζωή των υποκειμένων, εγείρει το ηθικό δίλημμα του κατά πόσο παραβιάζεται το ιδιωτικό απόρρητο, καθώς δεδομένα συγκεκριμένα και μη, συλλέγονται χωρίς να γίνεται πάντα αντιληπτή η διαδικασία από το υποκείμενο. Η ΤΝ θα μπορούσε να συλλέγει δεδομένα όπως εικόνες, ήχο, θερμοκρασία κλπ ίσως και κατά τη διάρκεια στιγμών κατά τις οποίες το υποκείμενο δεν θα επιθυμεί την καταγραφή τους.

Η διαφάνεια των διεργασιών στις κλινικές μελέτες, αποτελεί ένα κύριο ζήτημα βιοηθικής και πρέπει να διασφαλίζεται με την εφαρμογή Κανονισμών[42][43]καθώς οποιαδήποτε σκόπιμη αδιαφάνεια στο σύνολο του μοντέλου της ΤΝ θα μπορούσε να θέσει σε κίνδυνο τα δεδομένα των ασθενών, όπως να χρησιμοποιηθούν για εξαγωγή συμπερασμάτων για προσωπικές πληροφορίες των υποκειμένων (πχ το σεξουαλικό προσανατολισμό), να χρησιμοποιηθούν για εμπορική εκμετάλλευση, πράξεις για τις οποίες τα υποκείμενα δεν είχαν συναινέσει.[44] Ακολούθως, στη περίπτωση της

[40] Martinez-Martin N et al., Ethical issues in using ambient intelligence in healthcare settings, 2021, The Lancet Digital Health, 3 (2):e115-e123.

[41] Abrassart C, Bengio Y, Chicoisne G, De Marcellis-Warin N, et al., Montreal Declaration for a Responsible Development of Artificial Intelligence, 2018.

[42] EU Clinical Trial Regulation 536/2014 - Informed Consent.

[43] Κώδικας Ομοσπονδιακών Κανονισμών της Υπηρεσίας Τροφίμων και Φαρμάκων, Τίτλος 21- Μέρος 50 - «Προστασία των Ανθρώπινων Υποκειμένων».

[44] Lepri B, Oliver N, Pentland A. Ethical machines: The human-centric use of artificial intelligence. iScience 2021, 24(3):102249.

ανωνυμοποίησης ή ψευδωνυμοποίησης των δεδομένων, μία διαδικασία η οποία εφαρμόζεται στις κλασικές παρεμβατικές και μη κλινικές μελέτες, με σκοπό τη προστασία των δεδομένων των υποκειμένων, εγείρεται το εξής ηθικό δίλημμα αν είναι πιθανό ή όχι η ΤΝ να αναγνωρίσει και ταυτοποιήσει τα υποκείμενα από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του σώματος τους (πχ στοιχεία του προσώπου που αποκαλύπτουν τη φυλή του ατόμου), των προσωπικοτήτων τους, των απαντήσεων τους και των βιομετρικών δεδομένων τους. [45]

Ευθύνη και Αμέλεια

Η εφαρμογή της Τεχνητής Νοημοσύνης στην υγεία και ιδιαίτερα στις κλινικές μελέτες απαιτεί την πιστή εφαρμογή των πρωτοκόλλων, των οδηγιών, όπως επίσης και την κατάλληλη αξιολόγηση και έλεγχο των παρεμβάσεων για να βεβαιωθεί στο μέγιστο βαθμό η προστασία και ασφάλεια των υποκειμένων των μελετών. Είναι προφανές, ωστόσο, πως η πλήρης διαβεβαίωση της ασφάλειας είναι αδύνατη καθώς ένα μικρό ποσοστό λάθους είναι πάντα πιθανό. Είναι σημαντικό να προσδιορίζονται η αιτία και η αιτιότητα των ατυχημάτων που συμβαίνουν, ειδικά όταν οφείλονται σε αμέλειες.[46] Όσον αφορά τη ΤΝ, ένα πεδίο που ακόμη εξερευνάται και πολλά κομμάτια του δεν είναι πλήρως κατανοητά από τους ανθρώπους, εγείρονται ζητήματα διαφάνειας και εμπιστοσύνης, και κατ' επέκταση ανάληψης ευθύνης, τα οποία αποτελούν τον κυριότερο ανασταλτικό παράγοντα εφαρμογής της στην υγεία.[47] Η πρόκληση ζημίας σε ένα υποκείμενο από τη ΤΝ, παραβιάζοντας την αρχή της μη-βλάβης, γεννά το ερώτημα του ποιος θα αναλάβει την ευθύνη, μία διαδικασία αρκετά περίπλοκη καθώς στις κλινικές μελέτες συμμετέχουν πολλοί εταίροι (κλινικοί ιατροί, νοσοκομεία, αρχές κλπ).

Η αμέλεια στην υγεία μπορεί να κοστίσει ανθρώπινες ζωές, γεγονός που τονίζει τη σημασία αύξησης των προσπαθειών ελαχιστοποίησης των λαθών σε όλους τους τομείς που αφορούν την παραγωγή ΤΝ, την εφαρμογή της στην υγεία, τη συλλογή, επεξεργασία και δημιουργία δεδομένων, όπως και την λήψη αποφάσεων που βασίζεται στα δεδομένα που παράγει η ΤΝ. Είναι σαφές πως για τη προστασία και διατήρηση της καλής υγείας των ασθενών τους, οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να εφαρμόζουν τις συμβατικές μεθόδους θεραπείας που ενδείκνυνται, ανεξάρτητα από τα δεδομένα που παρέχονται από τη τεχνητή νοημοσύνη.

Συναίνεση

Για να διεξαχθεί μία κλινική μελέτη στην οποία θα συμμετάσχουν ανθρώπινα υποκείμενα, θα πρέπει να ληφθεί η έννομη συναίνεση του κάθε υποκειμένου. Υπεύθυνοι για την ενημέρωση των υποκειμένων είναι συνήθως οι κλινικοί ιατροί που θα αναλάβουν να ελέγχουν και παρακολουθούν την εξέλιξη της μελέτης. Σημαντική είναι η ικανότητα ερμηνείας (interpretability) των μεθόδων που θα ακολουθηθούν και της λειτουργίας των μοντέλων.[48] Το υποκείμενο μιας μελέτης

[45] Judy Wawira Gichoya, Imon Banerjee, Ananth Reddy Bhimireddy, John L Burns, et al. AI recognition of patient race in medical imaging: a modelling study 2022, The Lancet Digital Health, 4(6): e406-e414.

[46] Maliha G, Gerke S, Cohen IG, Parikh RB. Artificial Intelligence and Liability in Medicine: Balancing Safety and Innovation. Milbank Q, 2021, 99(3):629-647.

[47] Holzinger A, Carrington A, Müller H. Measuring the Quality of Explanations: The System Causability Scale (SCS): Comparing Human and Machine Explanations. Kunstliche Intell (Oldenbourg) 2020, 34(2):193-198.

[48] Mittelstadt B, The impact of Artificial Intelligence on the Doctor-Patient Relationship, Council of Europe, 2021, σελ. 56-63.

πρέπει να γνωρίζει όλες τις πληροφορίες σχετικά με την κλινική δοκιμή που θα διεξαχθεί («...τη φύση, τους στόχους, τα οφέλη, τις συνέπειες, τους κινδύνους…»)[49], κάτι το οποίο γεννά το ερώτημα αν και κατά πόσο θα μπορεί να κατανοήσει το άτομο τις λειτουργίες της ΤΝ, εφόσον ούτε οι κλινικοί ιατροί ούτε το λοιπό προσωπικό δεν έχουν τη γνώση της εσωτερικής λειτουργίας των αλγοριθμικών μοντέλων, καθώς οι διεργασίες που εκτελούνται από τα μοντέλα γίνονται σε πολλαπλά επίπεδα, αρκετά πολύπλοκα, δημιουργώντας ένα άγνωστο και θολό περιβάλλον για τους επιστήμονες.[50]

Οι ασθενείς ή τα υποκείμενα των κλινικών μελετών, πολλές φορές, δεν διαβάζουν τις φόρμες συναίνεσης με αποτέλεσμα να μη γνωρίζουν το σκοπό συλλογής, επεξεργασίας και χρήσης γενικότερα των δεδομένων τους. Είναι απολύτως φυσικό, επίσης, τα υποκείμενα των μελετών να μην κατανοούν λόγω ηλικίας και ψηφιακού αναλφαβητισμού της υγείας (digital health illiteracy) το νόημα της συγκατάθεσης χρήσης των δεδομένων τους. Γι' αυτό το λόγο απαιτείται το ανθρώπινο δυναμικό των μελετών να διαθέτει την κατάλληλη γνώση και εμπειρία, ώστε να μπορέσουν να προστατεύσουν τα δεδομένα των υποκειμένων από κατάχρηση και εμπορευματοποίηση.[51]

Είναι γνωστό πως δευτερεύουσα χρήση των δεδομένων, εκτός του πλαισίου της μελέτης, είναι δυνατή, εφόσον τα δεδομένα είναι ανωνυμοποιημένα ή αποχαρακτηρισμένα. Επίσης, τα υποκείμενα έχουν το δικαίωμα απόσυρσης και διαγραφής των δεδομένων ανά πάσα στιγμή, με αδυναμία διαγραφής όμως των αποτελεσμάτων που παρήχθησαν από αυτά τα δεδομένα. Ακόμη είναι δυνατή η «συναρμολόγηση» των δεδομένων και η πιθανή εξαγωγή συμπερασμάτων, τα οποία θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην εξακρίβωση της ταυτότητας των υποκειμένων, θέτοντας σε κίνδυνο την ιδιωτικότητα τους. Ισχυροποιείται, λοιπόν, η θέση πως πρέπει να βελτιωθεί και να προσαρμοστεί το πλαίσιο συναίνεσης των υποκειμένων για τη χρήση των δεδομένων τους, ώστε να γίνονται γνωστές, με πλήρη διαφάνεια και απλό τρόπο όλες οι διαδικασίες επεξεργασίας, συλλογής και αποθήκευσης αυτών. Οι διαδικασίες θα πρέπει να είναι κατανοητές απ' όλους τους εμπλεκόμενους, το προσωπικό να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο ώστε να μπορεί να δώσει τις κατάλληλες εξηγήσεις στα υποκείμενα και τα δικαιώματα των υποκειμένων να ενισχυθούν έναντι της κακόβουλης κατάχρησης των ευαίσθητων δεδομένων τους.

Σκέψεις για το παρόν και το μέλλον

Φαίνεται πως οι εφαρμογές της ΤΝ θα αλλάξουν τον τρόπο που σκεφτόμαστε, που λειτουργούμε, που ζούμε. Ήδη αρκετές αλλαγές έχουν γίνει σε όλους τους τομείς και ιδιαίτερα στην Υγεία. Στο πέρας των χρόνων, η χρήση της τεχνολογίας στην υγεία ανέδειξε αρκετά άλυτα προβλήματα και ηθικά διλήμματα που είναι βαθιά στερεωμένα στην κοινωνία μας, όπως η αμφισβήτηση της ελευθερίας, της αξιοπρέπειας, οι διακρίσεις που υφίστανται οι άνθρωποι και ιδιαίτερα οι ασθενείς. Η εξέλιξη της τεχνολογίας συνέβαλλε στην αύξηση της συμμετοχής των

[49] Ευρωπαϊκός Κανονισμός αριθ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 16ης Απριλίου 2014, για τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, άρθρα 28-30.

[50] Mittelstadt B op.cit. σελ. 44-55.

[51] Amy L Kotsenas, Patricia Balthazar, David Andrews, J Raymond Geis, Tessa S Cook, Rethinking Patient Consent in the Era of Artificial Intelligence and Big Data, Journal of the American College of Radiology, 2021, 18(1B):180-184.

ασθενών στη λήψη αποφάσεων που αφορούν την υγεία τους, και σε αυτό τους βοήθησε η απόκτηση γνώσης. Παράδειγμα αποτελεί η απομακρυσμένη πλέον συμμετοχή των ασθενών σε κλινικές μελέτες,[52] μέσω τεχνολογικών συσκευών και με τη συμβολή της ΤΝ, η οποία αναλαμβάνει την ανάλυση και επεξεργασία των δεδομένων. Γίνεται σαφές, λοιπόν, πως οι ασθενείς θα μπορούν να παίρνουν μέρος σε κλινικές μελέτες, χωρίς τη φυσική παρουσία τους, απαντώντας μέσω chatbots σε ερωτήσεις, συμπληρώνοντας ερωτηματολόγια, ενημερώνοντας το φάκελο υγείας τους με στοιχεία που άλλοτε να μην ήταν διαθέσιμα.[53] Μία κλινική μελέτη η οποία διαρκούσε μήνες έως και χρόνια για να συλλεχθούν τα απαραίτητα δεδομένα, τώρα ίσως να γίνεται μέσα σε μερικές εβδομάδες, καθώς η ΤΝ μπορεί όχι μόνο να συλλέγει μεγάλο όγκο δεδομένων, ένα ζήτημα που «ταλανίζει» τους κλινικούς ιατρούς[54] αλλά μπορεί να διερευνά συσχετίσεις, να δημιουργεί μοτίβα και μπορεί να «προβλέπει» καταστάσεις, σαν ένας ακόμη «Τειρεσίας».

Όλες αυτές οι δυνατότητες την καθιστούν σίγουρα ένα πολύτιμο εργαλείο, αλλά είναι στην πράξη ανώτερη ή κατώτερη των κλασσικών μεθόδων; Οι μελέτες δείχνουν πως αρκετές φορές, η χρήση της ΤΝ έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με τις συμβατικές μεθόδους.[55,56] Αυτή η παρατήρηση μήπως αναδεικνύει μία τάση της ανθρωπότητας να υπερεκτιμά τις δυνατότητες της ΤΝ, καθώς διατηρεί μία ευγενική και ευνοϊκή στάση απέναντι της, με πιθανή τη παράβλεψη σφαλμάτων και βλαβών που μπορεί να προκαλέσει;

Σίγουρα γίνεται κατανοητό πως είναι απαραίτητη η ύπαρξη κοινών γραμμών και κατευθύνσεων για την ανάπτυξη αλγοριθμικών μοντέλων και την εφαρμογή τους στις κλινικές μελέτες, ώστε να έχουμε αναπαραγώγιμα και επαναλήψιμα αποτελέσματα.[57] Χρειαζόμαστε πρωτόκολλα όπως το SPIRIT-AI[58] (κατευθυντήριες οδηγίες για την αξιολόγηση των πρωτοκόλλων των κλινικών μελετών στις οποίες εφαρμόζεται ΤΝ) ή το DECIDE-AI, TRIPOD-AI, STARD-AI[59] (κατευθυντήριες οδηγίες για την αξιολόγηση των αλγορίθμων στους οποίους στηρίζεται η ΤΝ) και η δημιουργία κανονισμών, όπως το AI ACT (πρόταση για ψήφιση Κανονισμού του Ευρωπαϊκού

[52] Denecke K, Gabarron E, Grainger R, Konstantinidis ST, Lau A, Rivera-Romero O, Miron-Shatz T, Merolli M. Artificial Intelligence for Participatory Health: Applications, Impact, and Future Implications 2019, Yearb Med Inform, 28(1):165-173.

[53] Denecke K, Gabarron E. How Artificial Intelligence for Healthcare Look Like in the Future? 2021 , Stud Health Technol Inform. 281:860-864.

[54] Maassen O, Fritsch S, Palm J, Deffge S, Kunze J, Marx G, Riedel M, Schuppert A, Bickenbach J. Future Medical Artificial Intelligence Application Requirements and Expectations of Physicians in German University Hospitals: Web-Based Survey. 2021, J Med Internet Res, 23(3):e26646.

[55] Un KC, Wong CK, Lau YM, Lee JC, Tam FC, Lai WH, Lau YM, *et al.* Observational study on wearable biosensors and machine learning-based remote monitoring of COVID-19 patients. Sci Rep 2021, 11(1):4388.

[56] Bolourani S, Brenner M, Wang P, McGinn T, Hirsch JS, Barnaby D, Zanos TP; Northwell COVID-19 Research Consortium. A Machine Learning Prediction Model of Respiratory Failure Within 48 Hours of Patient Admission for COVID19: Model Development and Validation. J Med Internet Res. 2021, 23(2):e24246.

[57] Siontis GCM, Sweda R, Noseworthy PA, Friedman PA, Siontis KC, Patel CJ. Development and validation pathways of artificial intelligence tools evaluated in randomised clinical trials. BMJ Health Care Inform. 2021 Dec;28(1):e100466.

[58] Cruz Rivera S, Liu X, Chan AW et al. Guidelines for clinical trial protocols for interventions involving artificial intelligence: the SPIRIT-AI extension 2020, Nat Med 26, 1351-1363.

[59] The DECIDE-AI Steering Group. DECIDE-AI: new reporting guidelines to bridge the development-to-implementation gap in clinical artificial intelligence 2021, Nat Med 27, 186-187.

Κοινοβουλίου και Συμβουλίου για τη Τεχνητή Νοημοσύνη), που να ορίζουν τις ελευθερίες, τα δικαιώματα των ασθενών, τα δικαιώματα και υποχρεώσεις των επαγγελματιών υγείας και την ευθύνη των εταιρειών που κατασκευάζουν τη ΤΝ και την εφαρμόζουν στις κλινικές μελέτες.

Ο όγκος των δεδομένων που μπορεί να διαχειριστεί η ΤΝ είναι μακράν μεγαλύτερος από αυτόν που μπορούν να διαχειριστούν οι άνθρωποι χωρίς ή με τη βοήθεια τεχνολογίας. Η ποικιλία των πληροφοριών που μπορεί να συλλέξει ένα αλγοριθμικό μοντέλο, η διαχείριση τους, η επεξεργασία τους και τα αποτελέσματα που μπορεί να παράξει, είναι υπεράνω κάθε σκέψης και φαντασίας. Η ΤΝ αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο (ίσως και «βοηθό») των κλινικών ιατρών καθώς τους παρέχει στοιχεία με περισσότερη ακρίβεια και εγκυρότητα για να λάβουν πιο κατάλληλες αποφάσεις. Τα σφάλματα, η έλλειψη διαφάνειας στις λειτουργίες και η αδυναμία ανεύρεσης των αδυναμιών των συστημάτων, αποτελούν μερικά από τα «μελανά» σημεία της ΤΝ.

Είναι προφανές από την έρευνα που έγινε πως είναι αναγκαία η περαιτέρω διερεύνηση των δυνατοτήτων της ΤΝ, η αποτελεσματικότητα των εφαρμογών της στις κλινικές μελέτες ώστε να προσδιοριστεί η κλινική της σημασία, το όφελος και οι κίνδυνοι. Η πρόοδος που αναμένουμε να φέρουν οι εφαρμογές της ΤΝ στην υγεία θεωρείται αδιαμφισβήτητα μία επανάσταση στο τρόπο που προσεγγίζουμε τα νοσήματα, τις διαγνωστικές μεθόδους τους και τις θεραπείες τους. Το ερώτημα είναι αν μπορούμε να γνωρίζουμε τι μέλλει γενέσθαι κι αν μπορούμε να ελέγξουμε την αλλαγή που θα έρθει. Θα είναι μία δυναμική εξέλιξη που θα φέρει τεράστιο όφελος και μείωση των κινδύνων ή θα οδηγήσει σε μία παταγώδη αποτυχία και διάλυση των αξιών και αρχών που διέπουν τις ανθρώπινες σχέσεις; Μπορούμε ωστόσο να προστατεύσουμε τους πολίτες και τους ασθενείς, με γρήγορες προληπτικές δράσεις που θα εξασφαλίσουν την αξιοπρέπεια, την ευζωϊα και την ελευθερία των ανθρώπων που συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω για τη βοήθεια και την υποστήριξη στην ολοκλήρωση της εργασίας αυτής τον κύριο Τ. Βιδάλη, Επιστημονικό Συνεργάτη στην Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής και Τεχνοηθικής και επιβλέποντα της πρακτικής μου άσκησης στην Επιτροπή.

Υποσημειώσεις

Μηχανική Μάθηση = Η ΜΜ είναι ένα υποσύνολο της ΤΝ, όπου οι αλγόριθμοι εκπαιδεύονται για να βρίσκουν μοτίβα και συσχετίσεις σε μεγάλα σύνολα δεδομένων και να λαμβάνουν τις καλύτερες αποφάσεις και προβλέψεις βάσει αυτής της ανάλυσης.

Chatbot = Το chatbot είναι ένα υπολογιστικό πρόγραμμα που χρησιμοποιεί ΤΝ και φυσική γλώσσα (προφορική και γραπτή) για να επικοινωνήσει με ανθρώπους με ερωτήσεις και αυτόματες απαντήσεις, μιμούμενο τις ανθρώπινες συζητήσεις.

Cloud = Αποθηκευτικός χώρος ψηφιακών δεδομένων

Interactive Machine Learning = Διαδραστική Μηχανική Μάθηση, ένα μοντέλο ΜΜ όπου ο άνθρωπος είναι σε συνεχή επαφή με τη ΜΜ, παρέχοντας της δεδομένα ως ανατροφοδότηση και η ΜΜ προσαρμόζεται συνεχώς, βελτιστοποιώντας τα μοντέλα που παράγει

RT- PCR = Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction, αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης μέσω αντίστροφης μεταγραφάσης, μέθοδος για ανίχνευση DNA σε δείγματα

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Guo X, Shen Z, Zhang Y, Wu T. Review on the Application of Artificial Intelligence in Smart Homes. Smart Cities 2019, 2(3):402-420.
2. Liu X, Cruz Rivera S, Moher D, *et al*. Reporting guidelines for clinical trial reports for interventions involving artificial intelligence: the CONSORT-AI extension. Nat Med 2020, 26, 1364-1374.
3. James CA, Wheelock KM, Woolliscroft JO. Machine Learning: The Next Paradigm Shift

in Medical Education. Acad Med 2021, 96(7):954-957.
4. Abduljabbar R, Dia H, Liyanage S, Bagloee SA, Applications of Artificial Intelligence in Transport: An Overview. Sustainability 2019, 11(1):1-24.
5. Martin CM, Vogel C, Grady D, Zarabzadeh A, Hederman L, Kellett J, Smith K, O' Shea B. Implementation of complex adaptive chronic care: the Patient Journey Record system (PaJR). J Eval Clin Pract 2012, 18(6):1226-1234.
6. David Zeevi, Tal Korem, Niv Zmora, David Israeli, Daphna Rothschild, Adina Weinberger, Orly Ben-Yacov, Dar Lador, Tali Avnit-Sagi, Maya Lotan-Pompan, Jotham Suez, Jemal Ali Mahdi, Elad Matot, Gal Malka, Noa Kosower, Michal Rein, Gili Zilberman-Schapira, Lenka Dohnalová, Meirav Pevsner-Fischer, Rony Bikovsky, Zamir Halpern, Eran Elinav, Eran Segal, Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses, Cell 2015, 163(5):1079-1094.
7. John D Piette, Sean Newman, Sarah L Krein, Nicolle Marinec, Jenny Chen, David A Williams, Sara N Edmond, Mary Driscoll, Kathryn M LaChappelle, Marianna Maly, H Myra Kim, Karen B Farris, Diana M Higgins, Robert D Kerns, Alicia A Heapy. Artificial Intelligence (AI) to improve chronic pain care: Evidence of AI learning. Intelligence-Based Medicine 2022, 6, 1-9.
8. Shimabukuro DW, Barton CW, Feldman MD, Mataraso SJ, Das R. Effect of a machine learning-based severe sepsis prediction algorithm on patient survival and hospital length of stay: a randomised clinical trial. BMJ Open Respir Res 2017, 4, 1-8.
9. Fulmer R, Joerin A, Gentile B, Lakerink L, Rauws M. Using Psychological Artificial Intelligence (Tess) to Relieve Symptoms of Depression and Anxiety: Randomized Controlled Trial. JMIR Ment Health 2018, 5(4), 90-103.
10. Wijnberge M, Geerts BF, Hol L, Lemmers N, Mulder MP, Berge P, Schenk J, Terwindt LE, Hollmann MW, Vlaar AP, Veelo DP. Effect of a Machine LearningDerived Early Warning System for Intraoperative Hypotension vs Standard Care on Depth and Duration of Intraoperative Hypotension During Elective Noncardiac Surgery: The HYPE Randomized Clinical Trial. JAMA 2020, 323(11):1052-1060.
11. Un KC, Wong CK, Lau YM, Lee JC, Tam FC, Lai WH, Lau YM, *et al*. Observational study on wearable biosensors and machine learning-based remote monitoring of COVID-19 patients. Sci Rep 2021, 11(1):1-9.
12. Bolourani S, Brenner M, Wang P, McGinn T, Hirsch JS, Barnaby D, Zanos TP; Northwell COVID-19 Research Consortium. A Machine Learning Prediction Model of Respiratory Failure Within 48 Hours of Patient Admission for COVID19: Model Development and Validation. J Med Internet Res 2021, 23(2):e24246.
13. You J, Zhang YR, Wang HF, Yang M, Feng JF, Yu JT, Cheng W. Development of a novel dementia risk prediction model in the general population: A large, longitudinal, population-based machine-learning study. EClinicalMedicine 2022, 53:1-13.
14. Carvalho DM, Richardson PJ, Olaciregui N, Stankunaite R, Lavarino C, Molinari V, *et al*. Repurposing Vandetanib plus Everolimus for the Treatment of ACVR1-Mutant Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. Cancer Discov 2022, 12(2):416-431.
15. Lepri B, Oliver N, Pentland A. Ethical machines: The human-centric use of artificial intelligence. iScience 2021, 24(3):1-17.
16. Mittelstadt B, The impact of Artificial Intelligence on the Doctor-Patient Relationship. Council of Europe 2021, σελ. 1-67.
17. Marcello Ienca & Karolina Ignatiadis. Artificial Intelligence in Clinical Neuroscience: Methodological and Ethical Challenges. AJOB Neuroscience 2020, 11:2, 77-87.
18. Sayek Böke S. Artificial Intelligence in health care: Medical, legal and ethical challenges ahead. Council of Europe 2020, Committee on Social Affairs, Health and Sustainable Development, 1-17.
19. Holzinger A, Carrington A, Müller H. Measuring the Quality of Explanations: The System Causability Scale (SCS): Comparing Human and Machine Explanations. Kun-

stliche Intell (Oldenbourg) 2020, 34(2):193-198.
20. David J Beymer, Karen W Brannon, Ting Chen, Moritz AW Hardt, Ritwik K Kumar and Tanveer F Syeda-Mahmoo. Machine learning with incomplete data sets, US Patent 9,349,105, issued May 24, 2016.
21. Alex Campolo, Madelyn Sanfilippo, Meredith Whittaker, Kate Crawford, AI Now 2017 Report. 2017, 13-20.
22. Kurt A, Semler L, Jacoby J L et al. Racial Differences Among Factors Associated with Participation in Clinical Research Trials. J Racial and Ethnic Health Disparities 2017, 4, 827-836.
23. Huang J, Galal G, Etemadi M, Vaidyanathan M. Evaluation and Mitigation of Racial Bias in Clinical Machine Learning Models: Scoping Review. JMIR Med Inform 2022, 10(5):1-13.
24. K H Humphries, M Izadnegahdar, T Sedlak, J Saw, N Johnston, K Schenck-Gustafsson, R U Shah, V Regitz-Zagrosek, J Grewal, V Vaccarino, J Wei, C N Bairey Merz. Sex differences in cardiovascular disease - Impact on care and outcomes. Frontiers in Neuroendocrinology 2017, 46: 46-70.
25. Cirillo D, Catuara-Solarz S, Morey C et al. Sex and gender differences and biases in artificial intelligence for biomedicine and healthcare. npj Digit Med 2020, 3, 1-11.
26. Volovici V, Syn N L, Ercole A et al. Steps to avoid overuse and misuse of machine learning in clinical research. Nat Med 2022, 28, 1996-1999.
27. Wynants L et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: Systematic Review and Critical Appraisal. BMJ 2020, 369: 1-22.
28. Nagendran M, Chen Y, Lovejoy CA, Gordon AC, Komorowski M, Harvey H, Topol EJ, Ioannidis JPA, Collins GS, Maruthappu M. Artificial intelligence versus clinicians: systematic review of design, reporting standards, and claims of deep learning studies. BMJ 2020, 368:1-12
29. Ninareh Mehrabi, Fred Morstatter, Nripsuta Saxena, Kristina Lerman, Aram Galstyan. A Survey on Bias and Fairness in Machine Learning. ACM Comput. Surv 2021, 54(6), 1-35.
30. Martinez-Martin N et al. Ethical issues in using ambient intelligence in healthcare settings. The Lancet Digital Health 2021, 3 (2),115-123.
31. Abrassart C, Bengio Y, Chicoisne G, De Marcellis-Warin N, et al., Montreal Declaration for a Responsible Development of Artificial Intelligence, 2018, 1- 308.
32. EU Clinical Trial Regulation 536/2014 - Informed Consent, Ευρωπαϊκός Κανονισμός αριθ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 16ης Απριλίου 2014, για τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, άρθρα 28-30.
33. Κώδικας Ομοσπονδιακών Κανονισμών της Υπηρεσίας Τροφίμων και Φαρμάκων, Τίτλος 21- Μέρος 50 - «Προστασία των Ανθρώπινων Υποκειμένων».
34. Judy Wawira Gichoya, Imon Banerjee, Ananth Reddy Bhimireddy, John L Burns, et al. AI recognition of patient race in medical imaging: a modelling study. The Lancet Digital Health 2022, 4(6), 406- 414.
35. Maliha G, Gerke S, Cohen IG, Parikh RB. Artificial Intelligence and Liability in Medicine: Balancing Safety and Innovation. Milbank Q 2021. 99(3), 629-647.
36. Amy L Kotsenas, Patricia Balthazar, David Andrews, J Raymond Geis, Tessa S Cook. Rethinking Patient Consent in the Era of Artificial Intelligence and Big Data, Journal of the American College of Radiology 2021, 18(1B), 180-184.
37. Denecke K, Gabarron E, Grainger R, Konstantinidis ST, Lau A, Rivera-Romero O, Miron-Shatz T, Merolli M. Artificial Intelligence for Participatory Health: Applications, Impact, and Future Implications. Yearb Med Inform 2019, 28(1), 165-173.
38. Denecke K, Gabarron E. How Artificial Intelligence for Healthcare Look Like in the Future? Stud Health Technol Inform 2021, 281, 860-864.
39. Maassen O, Fritsch S, Palm J, Deffge S, Kunze J, Marx G, Riedel M, Schuppert A, Bickenbach J. Future Medical Artificial In-

telligence Application Requirements and Expectations of Physicians in German University Hospitals: Web-Based Survey. J Med Internet Res 2021, 23(3):e26646.
40. Siontis GCM, Sweda R, Noseworthy PA, Friedman PA, Siontis KC, Patel CJ. Development and validation pathways of artificial intelligence tools evaluated in randomised clinical trials. BMJ Health Care Inform 2021, 28(1), 1-13.
41. Cruz Rivera S, Liu X, Chan AW et al. Guidelines for clinical trial protocols for interventions involving artificial intelligence: the SPIRIT-AI extension. Nat Med 2020, 26, 1351-1363.
42. The DECIDE-AI Steering Group. DECIDE-AI: new reporting guidelines to bridge the development-to-implementation gap in clinical artificial intelligence. Nat Med 2021, 27, 186-187.