

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

Стево Р. Лукић

ПРЕДИКЦИЈА КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНИХ ИСХОДА
КОД НЕУРОЛОШКИХ БОЛЕСТИ ПРИМЕНОМ
МЕТОДА ВЕШТАЧКИХ НЕУРОНСКИХ МРЕЖА И
РЕГРЕСИОНЕ АНАЛИЗЕ

докторска дисертација

Београд, 2013

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

Стево Р. Лукић

ПРЕДИКЦИЈА КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНИХ ИСХОДА
КОД НЕУРОЛОШКИХ БОЛЕСТИ ПРИМЕНОМ
МЕТОДА ВЕШТАЧКИХ НЕУРОНСКИХ МРЕЖА И
РЕГРЕСИОНЕ АНАЛИЗЕ

докторска дисертација
(дисертација има 158 страна)

Београд, 2013

UNIVERSITY OF BELGRADE

Stevo R. Lukić

PREDICTION OF CLINICALLY IMPORTANT
OUTCOMES IN NEUROLOGY DISORDERS
USING ARTIFICIAL NEURAL NETWORK AND
REGRESSION ANALYSIS

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2013

мојим родитељима

МЕНТОРИ:

1. **Проф. др Небојша Јовић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду
2. **Проф. др Мирјана Поповић**, редовни професор Електротехничког факултета Универзитета у Београду

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. **Проф. др Небојша Јовић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду
2. **Проф. др Мирјана Поповић**, редовни професор Електротехничког факултета Универзитета у Београду
3. **Проф. др Зоран Милошевић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу
4. **Проф. др Жарко Ћојбашић**, ванредни професор Машинског факултета Универзитета у Нишу
5. **Проф. др Љиљана Беслаћ Бумбаширевић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду

Датум одбране: 08.05.2013

На овом месту желим да се захвалим свима који су помогли у завршетку ове тезе а посебно:

Проф. др Небојши Јовићу, мом учитељу и ментору, на великодушној подршци, охрабрењу, инспирацији и конструктивним критикама и смерницама.

Проф. др Мирјани Поповић, ментору, за драгоцене научне савете као и свестраној помоћи, усмеравању и подстицању у току израде дисертације.

Проф. др Љиљани Беслаћ Бумбаширевић на колегијалној подршци и сарадњи током реализације овог рада.

Проф. др Зорану Милошевићу на корисним саветима, разумевању и подршци током израде дисертације.

Проф. др Жарку Ђојбашићу који ми је помогао да отворим врата тајанственог и занимљивог света вештачких неуронских мрежа, указао на могућности да запослим своју радозналост и усмерим амбиције, као и прагматичним саветима који су били од апсолутно виталног значаја за овај рад.

Проф. др Зорану Перићу, проф. др Мирјани Спасић и доц. др Бојку Бјелаковић за колегијалну и искрену пријатељску подршку.

Колегама и сарадницима из Клинике за неурологију Клиничког центра у Нишу за колегијалност и разумевање током израде овог рада.

Мојој породици јер даје смисао сваком напору и одрицању.

Мојим родитељима за узор, подстрек и подршку, којима и посвећујем овај рад.

ПРЕДИКЦИЈА КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНИХ ИСХОДА КОД НЕУРОЛОШКИХ БОЛЕСТИ ПРИМЕНОМ МЕТОДА ВЕШТАЧКИХ НЕУРОНСКИХ МРЕЖА И РЕГРЕСИОНЕ АНАЛИЗЕ

САЖЕТАК:

ЦИЉ: Развој и поређење модела регресионе анализе и вештачких неуронских мрежа (ВНМ) за предикцију (1) преживљавања након спонтаног можданог крварења (ИЦХ), (2) развоја дечје церебралне одузетости (ДЦО) код деце са централним поремећајем координације (ЦПК), (3) терапијске делотворности антиепилептичких лекова (АЕЛ) код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом.

МЕТОДОЛОГИЈА:

(1) За истражања смртности након спонтане ИЦХ коришћена је група адултних болесника лечених хоспитално, који нису подвргнути хирушкој интервенцији и којима није ускраћена медицинска нега или реанимација. Коришћен је а) пригодан узорак са 200 пацијената и б) наизменични узорак од 411 пацијената. Као клинички значај исход дефинисано је преживљавање током хоспитализације (0-преживео, 1-није преживео). За предикцију смртности развијени су модели логистичке регресије (ЛР) и ВНМ, који су користили исте улазне клиничке параметре.

(2) У истраживању развоја ДЦО експерименталну групу је чинила узастопна група 35 деце, оба пола, старости 2-6 месеци, који су хоспитализовани са дијагнозом ЦПК. Контролну групу је чинило 37 здраве деца, старости 3. до 6. месеци, спарених по полу и старости са експерименталном групом. Испитаници су праћени до 18. месеца старости, када је процењиван развој ДЦО (0- не ДЦО, 1-ДЦО). Развијени модели ЛР и ВНМ за предикцију развоја ДЦО су користили исте улазне параметре, засноване на клиничким налазима и параметрима варијабилности срчаног рада (ВСР).

3) У истраживање терапијске делотворности АЕЛ укључен је наизменичан узорак од 311 пацијената, старијих од 16 година, са новодијагностикованом жаришном епилепсијом. Пацијенти су клинички праћени најмање 12 месеци, када је

процеливана терапијска деловорност иницијалног АЕЛ (0- потпуна контрола напада, 1- релапс напада). Развијени модели ЛР и ВНМ за предикцију терапијске делотворности АЕЛ су користили исте улазне параметре, засноване на клиничким, електрофизиолошким и неурорадиолошким налазима.

Модели ЛР и ВНМ су упоређивани на основу дискриминационих и калибрационих карактеристика, као и практичног доприноса након позитивних и негативних предикција модела, мерених на независном тест узорку.

РЕЗУЛТАТИ:

(1) У пригодном узорку пацијената са ИЦХ нису евидентиране разлике између ЛР и ВНМ модела (Површина испод РОК криве- ПИК за ЛР модел 0.819 према 0.883 за модел ВНМ, $p > 0.1$). У наизменичном узорку евидентиране су значајне предности модела ВНМ у односу на модел ЛР (ПИК 0.85 за ЛР модел према 0.94 за модел ВНМ, $p = 0.02$). (2) У испитивању предикције развоја ДЦО постоје значајне предности развијеног модела ВНМ у односу на модел ЛР (ПИК 0.899 за ЛР модел према 1 за модел ВНМ, $p = 0.01$)

(3) У испитивању предикције терапијске делотворности иницијалне монотерапије код новодијагностиковане жаришне епилепсије развијени модел ВНМ има значајне предности у односу на модел ЛР (ПИК 0.84 за ЛР модел према 0.95 за модел ВНМ, $p = 0.013$)

ЗАКЉУЧАК:

Узимајући у обзир сва истраживања, наши резултати указују на предности модела ВНМ за предикцију клинички значајних исхода код неуролошких болести, у ситуацијама где конвенционални статистички модели не могу понудити задовољавајућа решења. Уколико се ови развијени модели ВНМ валидизирају у студијама са независним узорцима, могу се понудити као додатни алат за помоћ при клиничком одлучивању, стратификацији ризика индивидуалног пацијента или дизајнирању клиничких студија.

Кључне речи: неуролошке болести, клинички исход, прогноза, вештачке неуронске мреже, логистичка регресија

Научна област: Неуронауке

Ужа научна област: Неурологија

УДК број: 616.8-036 : [004.8.032.26 + 519.233.5] (043.3)

PREDICTION OF CLINICALLY IMPORTANT OUTCOMES IN NEUROLOGY DISORDERS USING ARTIFICIAL NEURAL NETWORK AND REGRESSION ANALYSIS

ABSTRACT:

PURPOSE: To develop and compare regression analysis models and artificial neural networks (ANN) models for prediction of (1) mortality after spontaneous intracerebral haemorrhage (ICH), (2) cerebral palsy (CP) development in infants with central coordination disturbance (CCD), (3) therapeutical response on first antiepileptic drug (AED) in adults with newly diagnosed localization- related epilepsy.

METHODOLOGY:

(1) In the study of mortality beyond ICH, we analyzed patients at tertiary care academic hospital, which did not underwent surgical treatment and did not had care limitations or withdrawal of life-sustaining interventions. We analyzed a) convenience sample with 200 patients and b) consecutive sample with 411 patients. Survival during hospitalisation due to spontaneous ICH was defined as clinically important outcome (0-survival, 1-death). We employed logistic regression (LR) and ANN models with the same input and output clinical variables for prediction of mortality after ICH.

(2) In the study of CP development, we analyzed consecutive sample with 35 infants, age 2-6 months, admitted at the Paediatric Department, Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation Clinical centre Nis, Serbia and diagnosed to have central CCD. The control group comprised of 37 healthy age- and sex-matched infants. Experimental group has been followed upon age of 18. months, when definitive confirmation of the presence or absence of CP was done by a standardized neurological examination. Developed LR and ANN models used the same input and output variables based on clinical findings and parameters of heart rate variability (HRV).

3) In the study of first AED treatment outcome we enrolled consecutive sample with 311 patients, older than 16 years, with newly diagnosed localization- related epilepsy. We analysed only the patients with minimum follow up of 12 mounts, when therapeutic outcome was measured as a dichotomous variable (0- seizure freedom or 1- seizure

relapse). Developed LR and ANN models used the same input and output variables based on clinical, electrophysiological and neuroradiology findings.

Comparisons of the models were performed on independent test samples. The quality of the classification models was accessed by discrimination and calibration criteria, while practical values were evaluated by pre and post test probability.

RESULTS:

(1) In convenience sample of patients with ICH there were no differences between LR and ANN models (area under the receiver operating characteristic curves- AUC for LR model was 0.819 vs. 0.883 for ANN model, $p > 0.1$). In consecutive sample there was significant advantage of ANN model in comparison to LR model (AUC 0.85 for LR model vs. 0.94 for ANN model, $p= 0.02$).

(2) In the study of CP development there was significant advantage of ANN model in comparison to LR model (AUC 0.899 for LR model vs. 1 for ANN model, $p= 0.01$)

(3) In the study of first AED treatment outcome in patients with newly diagnosed localization- related epilepsy developed ANN model had supremacy to LR model (AUC 0.84 for LR model vs. 0.95 for ANN model, $p= 0.013$)

CONCLUSIONS:

Thanking together our results indicate superiority of ANN models for prediction of clinically important outcomes in neurology disorders in settings where standard statistical models were modestly successful.

If validated on other similar and independent datasets, our ANN models has the potential to serve as additional tools for clinical decisions and patient counselling or could aid in individual patient risk stratification, and the design and analysis of clinical trials.

Key words: nervous system diseases, clinical outcome, prognosis, artificial neural networks, logistic regression.

Scientific field: Neuroscience

Specific scientific field: Neurology

UDC number: 616.8-036 : [004.8.032.26 + 519.233.5] (043.3)

СПИСАК ПУБЛИКАЦИЈА ИЗ ДИСЕРТАЦИЈЕ

- I Lukić S, Čojbašić Ž, Jović N, Popović M, Bjelaković B, Dimitrijević L, Bjelaković Lj. Artificial neural networks based prediction of cerebral palsy in infants with central coordination disturbance. *Early Hum Dev* 2012;88:547-553.
- II Bjelaković B, Ilić S, Dimitrijević L, Milovanović B, Kostić G, Bjelaković Lj, Lukić S. Heart rate variability in infants with central coordination disturbance. *Early Hum Dev* 2010;86:77-81.
- III Perić Z, Lukić S, Spasić M, Savić D. Evaluation of prognostic parameters in patients with intracerebral hemorrhage at admission to hospital. *HealtMed* 2011;5:274-280.
- IV Lukić S, Čojbašić Ž, Perić Z, Spasić M. Comparison of artificial neural network and regression analysis for prediction of mortality in spontaneous intracerebral hemorrhage based on initial clinical parameters. *HealtMed* 2012;6:375-381.
- V Lukić S, Čojbašić Ž, Perić Z, Milošević Z, Spasić M, Pavlović M, Milojević A. Artificial neural networks based early clinical prediction of mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Acta Neurol Belg* 2012;12:375-382.
- VI Lukić S, Čojbašić Z, Milošević Z. Comparison of artificial neural network and logistic regression models for predicting clinically relevant outcome. *World Neurosurgery* 2012 doi: 10.1016/j.wneu.2012.07.005 [letter]
- VII Petković D, Čojbašić Ž, Lukić S. Adaptive neuro fuzzy selection of heart rate variability parameters affected by autonomic nervous system. *Expert Syst Appl.* 2013;40:4490-4495.

САДРЖАЈ

Списак коришћених скраћеница	iii
Списак табела	v
Списак слика	viii
1. УВОД.....	1
1.1 Неуролошке болести.....	3
1.1.1 Мождано крварење	4
1.1.2 Дечја церебрална одузетост	8
1.1.3 Епилепсије	13
1.2 Прогноза и предикција у клиничким неуронаукама	20
1.2.1 Модели регресионе анализе.....	25
1.2.2 Модели вештачких неуронских мрежа.....	31
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ	45
3. МЕТОДОЛОГИЈА	47
3.1. Испитаници.....	47
3.1.1 Мождано крварење	47
3.1.2 Дечја церебрална одузетост	48
3.1.3 Епилепсија	48
3.2 Процедуре.....	49
3.2.1 Мождано крварење	49
3.2.1 Дечја церебрална одузетост	50
3.2.1 Епилепсија	52
3.3 Регресиони предиктивни модели	53
3.3.1 Мождано крварење	53
3.3.2 Дечја церебрална одузетост	54
3.3.3 Епилепсија	54
3.4 Модели вештачких неуронских мрежа.....	56
3.4.1 Мождано крварење	56
3.4.2 Дечја церебрална одузетост	59
3.4.2 Епилепсија	60
3.5 Статистичке анализе и евалуација модела	62

4. РЕЗУЛТАТИ	64
4.1 Мождано крварење	64
4.2 Дечја церебрална одузетост	78
4.3 Епилепсија	87
5. ДИСКУСИЈА	102
5.1 Предикција смртог исхода након спонтаног можданог крварења.....	102
5.2 Предикција развоја дечје церебралне одузетости.....	106
5.3 Предикција терапијске делотворности АЕЛ	112
5.4 Евалуација модела предикције	119
5.4.1 Дискриминација и калибрација модела	120
5.4.2 Способност генерализације модела	122
5.5 Предности и ограничења коришћених модела предикције	125
5.5.1 Предности коришћења ВНМ	125
5.5.2 Ограничења коришћења ВНМ.....	130
5.6 Будуће перспективе	135
6. ЗАКЉУЧАК	136
ЛИТЕРАТУРА	138
ПРИЛОЗИ.....	155
Прилог 1 Алгоритам повратне пропагације грешке.....	155
Прилог 2 MatLab програмски код за вештачке неуронске мреже.....	157

СПИСАК КОРИШЋЕНИХ СКРАЋЕНИЦА

Скраћеница	Објашњење
АЕЛ	Антиепилептички лекови
АИМУ	Акутни исхемијски мождани удар
АМУ	Акутни мождани удар
АП	Артеријски притисак
АРТ	Адаптивна резонантна теорија
ВНМ	Вештачке неуронске мреже
ВПМ	Вишеслојна перцептронска мрежа (енг. multi layer perceptron)
ВСР	Варијабилност срчаног рада (енг. heart rate variability)
ГКС	Глазгов кома скала
ДЦО	Дечја церебрална одузетост
ЕЕГ	Електроенцефалографија
ЕКГ	Електрокардиограм
ИКР	Интерквартилни распон
ИП	Интервал поверења
ИТ	Иntenција, намера третмана (енг. intention to treat)
ИЦХ	Интрацеребрална хеморагија, мождано крварење
КТ	Компјутеризована томографија
ЛР	Логистичка регресија
МР	Магнетна резонанција
НПВ	Негативна предиктивна вредност
ОВ	Однос веродостојности (енг. likelihood ratio)
ОШ	Однос шанси (енг. odds ratio)
ПИК	Површина испод РОК криве
ПП	По протоколу (енг. per protocol)
ППВ	Позитивна предиктивна вредност
ППГ алгоритам	Алгоритам повратне пропагације грешке (енг. back propagation)
РБФ	ВНМ засноване на функцијама са кружном основом (енг. radial basis function)

Скраћеница	Објашњење
РДС	Респираторни дистрес синдром
РМССД	Квадратни корен средње вредности квадрата разлике између усредњених НН интервала ЕКГ записа
РОК крива	Графички приказ односа сензитивности и лажно позитивних налаза дијагностичког теста или модела предикције (енг. receiver operating characteristic)
САХ	Субарахноидална хеморагија
СГ	Стандардна грешка
СГТК	Секундарно генерализовани тоничко- клонички напади
СДАНН	Стандардна девијација усредњених НН интервала ЕКГ записа
СДНН	Стандардна девијација свих НН интервала ЕКГ записа
СЗО	Светска Здравствена Организација
Сн	Сензитивност
СОМ	Самоорганизујуће мапе
Сп	Специфичност
СФ	Срчана фреквенција
ХС	Хипокампусна склероза
ЦНС	Централни нервни систем
ЦПК	Централни поремећај координације

СПИСАК ТАБЕЛА

Ознака	Наслов	Страна
Табела 1.1	Етиологија нетрауматског (спонтаног) можданог крварења	5
Табела 1.2	Клиничке форме дечје церебралне одузетости	11
Табела 1.3	Међународна класификација епилептичких напада	17
Табела 1.4	Најчешће коришћени вишеструки модели у клиничким неуронаукама	28
Табела 1.5	Најчешће коришћене активацијске функције код ВПМ мрежа	33
Табела 4.1	Клиничке карактеристике пацијената из пригодног узорка укључених у истраживање спонтаног можданог крварења	64
Табела 4.2	Вишеструки модел ЛР за предикцију смртог исхода након спонтаног можданог крварења у пригодном узорку	66
Табела 4.3	Класификациона табела вишеструког модела ЛР за предикцију смртог исхода након спонтаног можданог крварења у пригодном узорку	66
Табела 4.4	Класификациона табела ВНМ модела за предикцију смртог исхода након спонтаног можданог крварења у пригодном узорку	67
Табела 4.5	Упоредни приказ карактеристика ЛР и ВНМ модела за предикцију смртог исхода након спонтаног можданог крварења у пригодном узорку	68
Табела 4.6	Клиничке карактеристике пацијената из наизменичног узорка укључених у истраживање спонтаног можданог крварења	72
Табела 4.7	Вишеструки модел ЛР за предикцију смртог исхода након спонтаног можданог крварења у наизменичном узорку	73

Ознака	Наслов	Страна
Табела 4.8	Класификациона табела за вишеструки модел ЛР за предикцију смртног исхода након спонтаног можданог крварења у наизменичном узорку	73
Табела 4.9	Класификациона табела за ВНМ модел за предикцију смртног исхода након спонтаног можданог крварења у наизменичном узорку	74
Табела 4.10	Упоредни приказ карактеристика ЛР и ВНМ модела за предикцију смртног исхода након спонтаног можданог крварења у наизменичном узорку	75
Табела 4.11	Стопа стварно и лажно позитивних резултати модела ВНМ и ЛР за предикцију смртног исхода након можданог крварења у функцији различитих тачака пресека у наизменичном узорку	76
Табела 4.12	Карактеристике субјеката укључених у истраживање развоја ДЦО код деце са ЦПК	78
Табела 4.13	Прелиминарни вишеструки модел ЛР за предикцију развоја ДЦО код деце са ЦПК	81
Табела 4.14	ЛР Модел 1 за предикцију развоја ДЦО у групи деце са ЦПК	81
Табела 4.15	Прелиминарни вишеструки модел ЛР за предикцију развоја ДЦО у експерименталној и контролној групи	82
Табела 4.16	ЛР Модел 2 за предикцију развоја ДЦО у експерименталној и контролној групи	83
Табела 4.17	Класификациона табела модела ЛР за предикцију развоја ДЦО код деце са ЦПК	83
Табела 4.18	Упоредни приказ карактеристика индивидуалних предиктора, ЛР и ВНМ модела за предикцију развоја ДЦО код деце са ЦПК	84
Табела 4.19	Стопа стварно и лажно позитивних резултата ВНМ и ЛР модела за предикцију развоја ДЦО код деце са ЦПК у функцији различитих прагова за класификацију исхода	85

Ознака	Наслов	Страна
Табела 4.20	Карактеристике пацијената са епилепсијом укључених у ИТ анализу	88
Табела 4.21	Карактеристике пацијената са епилепсијом укључених у ПП анализу	89
Табела 4.22	Процењени однос шанси за појаву релапса напада код симптоматске етиологије у односу на криптогену етиологију епилепсија, у функцији година старости	94
Табела 4.23	Вишеструки модел ЛР за предикцију релапса напада код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом	95
Табела 4.24	Класификациона табела за вишеструки модел ЛР за предикцију релапса напада код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом	96
Табела 4.25	Класификациона табела модела ВНМ за предикцију релапса напада код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом	97
Табела 4.26	Упоредни приказ карактеристика ЛР и ВНМ модела за предикцију релапса напада код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом	98
Табела 4.27	Стопа стварно и лажно позитивних резултата ВНМ и ЛР модела за предикцију релапса напада код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом у функцији различитих прагова за класификацију	99
Табела 5.1	Уобичајени термини у методологији ВНМ и регресионих метода	119
Табела 5.2	Предности и ограничења употребе вештачких неуронских мрежа за предикцију исхода у медицини	125
Табела 5.3	Геометријска интерпретација улоге скривених слојева перцептрона за раздвајање образаца	127

СПИСАК СЛИКА

Ознака	Наслов	Страна
Слика 1.1	Шематски дијаграм интеракције утицаја различитих фактора на појаву епилептичких напада	14
Слика 1.2	Интеракција предикторних и исходних варијабли у прогностичким студијама	25
Слика 1.3	Логистичка (сигмоидна) функција	29
Слика 1.4	Схематски приказ биолошког и вештачког неурона	32
Слика 1.5	Вештачка неуронска мрежа са слојевима	34
Слика 1.6	Ацикличне вештачке неуронске мреже	35
Слика 1.7	Вештачка неуронска мрежа са пропагацијом унапред	36
Слика 1.8	Примери модуларних вештачких неуронских мрежа	37
Слика 1.9	Таксономија архитектуре вештачких неуронских мрежа	38
Слика 1.10	Обучавање ВНМ са надгледањем (учитељем)	39
Слика 1.11	Обучавање ВНМ са подстицањем	39
Слика 1.12	Самообучавање ВНМ	40
Слика 1.13	Хипотетички пример клиничког одлучивања	42
Слика 1.14	Проблем линеарног раздвајања образаца тродимензионалног примера	43
Слика 3.1	Шематски приказ модела ВНМ коришћеног у првом испитивању предикције смртог исхода након спонтане ИЦХ	57
Слика 3.2	Схематски приказ модела ВНМ коришћеног у другом испитивању предикције смртог исхода након спонтане ИЦХ	58
Слика 3.3	Схематски приказ ВНМ коришћене у испитивању развоја ДЦО код деце са ЦПК	60

Ознака	Наслов	Страна
Слика 3.4	Схематски приказ ВНМ за предикцију релапса напада код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом	61
Слика 4.1	Поређење РОК крива ВНМ и ЛР модела за предикцију смртог исхода након спонтане ИЦХ	69
Слика 4.2	Вредности Глазгов кома скорa по групама са различитим исходом преживљавања након спонтане ИЦХ	71
Слика 4.3	Стање свести по групама са различитим исходом преживљавања након спонтане ИЦХ	71
Слика 4.4	Поређење РОК крива ВНМ и ЛР модела за предикцију смртог исхода након спонтане ИЦХ	77
Слика 4.5	Вредности пареметара ВСП у контролној и експерименталној групи	79
Слика 4.6	Поређење РОК крива ВНМ и ЛР модела 2 за предикцију развоја ДЦО код деце са ЦПК	86
Слика 4.7	Старост мушкараца и жена по групама са различитом терапијском делотворношћу АЕЛ	90
Слика 4.8	Број напада пре почетка терапије у групама са различитом терапијском делотворношћу АЕЛ	91
Слика 4.9	Етиологија епилепсија по групама са различитом терапијском делотворношћу АЕЛ	92
Слика 4.10	Интеракција старости и етиологије епилепсије за предикцију релапса напада	94
Слика 4.11	Поређење РОК крива ВНМ и ЛР модела за предикцију терапијске делотворности иницијалне монотерапије код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом, у целом узорку	100

Ознака	Наслов	Страна
Слика 4.12	Поређење РОК крива ВНМ и ЛР модела за предикцију терапијске делотворности иницијалне монотерапије код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом, у тест узорку	101
Слика 5.1	Кардиоваскуларни аутономни нервни систем	107
Слика 5.2	Схематски приказ природног тока новодијагностиковане епилепсије	117
Слика 5.3	Преутренираност (overfitting) ВНМ	122
Слика 5.4	Подешавање тежинских коефицијената у ВНМ	123

1. УВОД

Неуронауке по дефиницији представљају научну област проучавања нервног система.^[1] Историјски, научници који су се бавили проучавањем нервног система су долазили из различитих научних дисциплина: медицине, психологије, физике, хемије, математике, а истраживања су се разликовале по методологији и циљевима. Многи од њих, због немогућности разумевања свих неуралних компоненти, функција и интеракција, су мозак често разматрали као „црну кутију“ са једино познатим улазним и излазним компонентама.^[2] Револуција у неуронаукама се догодила када су научници схватили да најбољи пут за разумевање функционисања мозга представља мултидисциплинарни приступ, комбинација традиционалних приступа, да би се постигле нове перспективе и нивои синтезе.^[3] На пример, тако су неурофизиолог McCulloch и математичар Pitts заједничким напорима осмислили први вештачки неурон 1943. године, по угледу на биолошки неурон.^[4] Овај једноставан модел је касније доживео значајна унапређења, али се увођење општег принципа може схватити као почетак развоја вештачке интелигенције, који је условио развој како дигиталних компјутера данашњице, тако и стварања мноштва вештачких неуронских мрежа за комерцијалну употребу.^[3]

Технике које користе неуронаучници су такође веома напредовале, од студија на нивоу молекуларних и појединачних нервних ћелије, преко испитивања функционалних система мозга, неуронских мрежа до комплексног понашања.^[1] Генерално, истраживања у неуронаукама можемо поделити у две основне групе: клиничка и експериментална. Клиничким испитивањима се углавном баве лекари, и главне специјализације које су укључене у испитивања хуманог нервног система су неурологија, психијатрија, неурохирургија и неуропатологија. Експериментална истраживања углавном спроводе истраживачи из области неуробиологије, неуроанатомије, неурохемије, неурофизиологије, неурофармакологије, рачунарских наука, психологије итд.^[1]

Клиничке неуронауке су грана неуронаука која је усмерена на проучавање фундаменталних механизма и клиничких аспеката обољења нервног система. Више од 1000 различитих болести нервног система погађа милионе људи широм света и узрокује више хоспитализација од било које друге групе болести. Познавање исхода

или прогнозе болести код индивидуалног пацијента представља интегрални део доношења практичних одлука у клиничким неуронаукама. Адекватна предикција је важна због правовременог откривања проблема, доношења клиничких одлука, постављања адекватних терапијских циљева, саветовања или адекватног планирања и организације здравствене службе. Међутим, то је понекад тежак и често недостижан задатак, због комплексног утицаја вишеструких фактора или индивидуалних варијација субјеката.

Рачунарске неуронауке се баве проучавањем функција мозга и пре свега способностима делова нервног система да обрађују информације.^[3,5] Оне су усмерене на проучавање појединачних биолошких неурона или вештачких неуронских мрежа.^[6] Вештачке неуронске мреже (ВНМ) су математички модели за обраду информација, инспирисане биолошким неуронским мрежама, састављени од групе повезаних вештачких неурона. Примена ВНМ је широко распрострањена за решавање проблема класификације, предикције и препознавања образаца, због чега се више од 25 година користе као алтернатива стандардном статистичком приступу при моделовању комплексних односа између улазних и излазних података. Током претходних година, предикција клинички значајних исхода применом метода ВНМ је развијена у многим областима клиничких истраживања, међутим њихова примена код неуролошких болести је још увек ограничена.

Овај рад је организован у шест поглавља.

У уводном поглављу се даје кратак преглед неуролошких болести и клиничких модела предикције, са освртом на групе испитаника и методе коришћене у истраживању.

У другом поглављу су дефинисани циљеви и хипотезе истраживања.

У трећем поглављу су описане методе истраживања.

У четвртом поглављу су презентовани резултати истраживања.

У петом поглављу дискутовани су резултати испитивања са прегледом значаја и ограничења истраживања, као и предлозима будућих праваца истраживања.

На крају рада приказани су закључци истраживања.

1.1 НЕУРОЛОШКЕ БОЛЕСТИ

Неуролошке болести су обољења централног и периферног нервног система, тј. обољења мозга, кичмене мождине, кранијалних и периферних нерава и нервних коренова, аутономног нервног система, неромишићне спојнице, и мишића. Морфолошке, биохемијске или електофизиолошке абнормалности ових структура узрокују појаву неуролошких симптома. Примери неуролошких болести су епилепсија, Alzheimer-ова болест и друге деменције, цереброваскуларне болести, мигрена и друге врсте главобоља, мултипла склероза, Паркинсонова болест, инфекције нервног система, тумори мозга, трауматске повреде нервног система, као и неуролошке болести услед неадекватне исхране. Примери симптома неуролошких болести укључују одузетости мишића, поремећаје координације, поремећаје осећаја, епилептичке нападе, болна стања, конфузности или измене стања свести.

Стотине милиона људи широм света болује од неуролошких болести. Процењује се да у целом свету око 50 милиона људи болује од епилепсије, 62 милиона од цереброваскуларних болести, 326 милион од мигрене, 24 милиона од Alzheimer-ове болести и других деменција. Према подацима Светске здравствене организације (СЗО), неуролошке болести су једна од важних група болести удружених за смртношћу и онеспособљеношћу. На пример, цереброваскуларне болести су одговорне за смрт око 6 милиона особа годишње, што представља око 10% свих смртних исхода у целом свету, независно од старости, пола или социоекономског статуса, и тако представљају други водећи узрок смртности у свету.^[7] Такође се процењује да директне последице неуролошких болести утичу на око милијарду људи широм света. Препознате су и разлике у здравственим системима и социјалне стигме/ дискриминација као фактори који значајно доприносе онеспособљености и патњи.^[8]

Европски Савет за болести мозга (European Brain Council) је 2005. године публиковао прве резултате опсежне студије директних и индиректних трошкова лечења 12 група болести нервног система у 28 земаља Европе. Процењени годишњи трошкови у 2004. години су износили најмање 386 милијарди еура,^[9]

док су у 2010. години, за 19 група неуролошких болести у 30 земаља Европе, трошкови повећани на 798 милијарди еура годишње.^[10]

Конзистентни и упоредни опис „оптерећености“ болестима, повредама и ризик факторима, представља најважнију улазну информацију у процесу доношења здравствених одлука и планирању здравственог система. Стога је СЗО увела нову мерну јединицу- DALY (године живота због онеспособљености, енг. disability-adjusted life year) као појединачну квантитативну меру „оптерећености“ болестима, повредама и ризик факторима.^[11] Параметар DALY проширује концепт потенцијалних година изгубљених због преране смрти и укључује и еквивалентне године „здравог“ живота изгубљене због стања лошег здравља или онеспособљености. Један DALY се може сматрати као једна изгубљена година „здравог“ живота, а „оптерећење“ болестима се може сматрати раскорак између тренутног здравственог статуса и идеалне ситуације где сви доживе старост, без болести и онеспособљености. По овим карактеристикама, болести нервног система заузимају једну трећину укупне „оптерећености“ свих болести у развијеним земљама.^[12]

Ово истраживање је усмерено на три веома честе неуролошке болести: 1) мождано крварење, 2) дечију церебралну одузетост и 3) епилепсију.

1.1.1 Мождано крварење

Мождани удар (МУ) је један од водећих узрока обољевања и смртности у свету.^[13] МУ је у исто време други најчешћи узрок деменције, најчешћи узрок епилепсије код старијих и чест узрок депресије.^[14,15]

Акутни мождани удар (АМУ) се дефинише као фокални или глобални поремећај мождане функције, који настаје нагло, а последица је поремећаја мождане циркулације или стања у коме проток крви није довољан да задовољи метаболичке потребе неурона за кисеоником и глукозом.

У зависности од механизма настанка АМУ се може класификовати у две велике групе:

- 1) Акутни исхемијски мождани удар (АИМУ) који је последица оклузије крвног суда било тромбозом или емболијом, који је значајно чешћи и јавља се код 75-80% болесника, и
- 2) Акутни хеморагијски мождани удар тј. интрацеребрална или субарахноидална хеморагија, који се јавља у преосталих 20-25% болесника.

Нетрауматско (спонтано) мождано крварење (ИЦХ) представља тип акутног можданог удара у коме долази до крварења у мождани паренхим, које може да се прошири у мождане коморе и ретко, у субарахноидални простор. Најчешћи узрок нетрауматске ИЦХ је руптура (прскање) малих крвних судова оштећених хроничном хипертензијом или амилоидном ангиопатијом (Табела 1.1).

Табела 1.1 Етиологија нетрауматског (спонтаног) можданог крварења

Хипертензивне (хипертензивна артериопатија): 50%-60%
Нехипертензивне
– Церебрална амилоидна ангиопатија: 10%
– Васкуларне малформације (анеуризме, артериовенске малформације): 25%
– Друге артериопатије - тромбоза венских синуса, дисекције артерија
– Крварење у туморима мозга
– Болести крви: леукемије, тромбоцитопеније, коагулопатије
– Лекови: антикоагулантни и фибринолитички лекови, амфетамини и други симпатикомиметици
– Алкохол

Спонтано мождано крварење представља велики здравствени проблем са годишњом инциденцијом од 10-30 нових случајева на 100000 становника.^[16,17] Процењује се да на мождано крварење отпада око 2 милиона (10-15%) од укупно 15 милиона акутних можданих удара који се сваке године догоде широм света.^[18,19]

Последњих година запажен је тренд повећаног броја обољевања, хоспиталних пријема и умирања због možданог крварења, што је вероватно последица продужетка животног века, неадекватне контроле артеријског притиска, и повећане употребе антикоагулантне, тромболитичке или антиагрегационе терапије.^[20-22] Инциденција се делимично смањила у неким популацијама због побољшања здравствене заштите и боље контроле артеријског притиска.^[15,23]

Мождано крварење је значајно тежи тип АМУ у односу на исхемички: морталитет у првих првих месец дана износи 30%-60%,^[24] а мање од 20% оболелих је после болести функционално независно.^[25]

Оштећење možданог паренхима код možданог крварења узроковано је пре свега компресивним ефектом масе хематома и околног едема мозга и директно је пропорционално количини изливане крви. Раније се сматрало да је možдано крварење монофазни догађај који се завршава за неколико минута процесом тромбозирања на месту оштећеног крвног суда и/или притиском (тампонадом) од стране околних региона мозга. Међутим, утврђен је развој клинички значајног повећање хематома, код најмање трећине болесника унутар 3 часа од почетка тегоба.^[26] Осим тога, оток možданог ткива у околини хематома се може повећати за 75% унутар 24 часа, са максималним повећањем унутар 5-6 дана, и трајањем до 2 недеље од почетка тегоба.^[27-29] Овакав ток крварења је и разлог што се нагло настали симптоми и знаци možданог крварења у првим сатима болести прогресивно погоршавају, и због чега је смртност највећа у акутној фази болести, посебно унутар првих 48 часова од почетка тегоба.^[30]

Из чињенице да је најчешћи узрок спонтаног možданог крварења оштећење малих (пенетрантних и перфорантних) крвних судова мозга захваћених дегенеративним променама везаним за повишени артеријски притисак или амилоидну ангиопатију,^[31] произлази да је ИЦХ најчесталија у пределу базалних ганглија, субкортикалне беле масе, možданог стабла (доминатно у понсу) и малом мозгу.

Интрацеребрална хеморагија најчешће почиње нагло, знацима повишеног интракранијалног притиска. Поремећај стања свести на самом почетку болести је

много чешћи него код исхемичког možданог удара и крварења у субарахноидалном простору. Болест може почети и епилептичним нападима.

Мождано крварење је болест која се лечи по принципима ургентне медицине, а најбољи резултати у лечењу се постижу у специјализованим јединицама интензивне неуролошке/неурохируршке неге или јединицама за možдани удар.^[32]

Хируршко лечење није показало предности у односу на конзервативну терапију, те са за сада примењује у само неколико јасно доказаних индикација: а) код болесника са крварењем у малом мозгу који се неуролошки погоршавају, имају компресију možданог стабла или хидроцефалус који угрожавају живот; б) крварења која су последица анеуризме или артериовенске малформације и в) клиничка погоршања код млађих болесника са средњим или великим супратенторијалним хематомима.^[33]

Основни терапијски напор усмерен је на заустављање раста интрацеребралног хематома, тј. на заустављање крварења. У том смислу постоје потенцијално охрабрујући резултати примене хемостатске терапије. Клиничке студије које су испитивале ефекте рекомбинантног активирајућег фактора VII (rFVIIa) унутар прва четири сата од почетка болести, указују на смањења раста хематома код болесника без коагулопатија.^[34] Међутим, ови ефекти су повезани са повећаним ризиком од тромбоемболизма и за сада нема јасног повољног дејства код неселектоване групе болесника, због чега се rFVIIa актуелно не препоручује за рутинску употребу.^[33]

Основе конзервативног лечења možданог крварења чине: одржавање функција дисања, контрола крвног притиска, третман повишеног интракранијалног притиска и брза корекција хемостатских параметара (реверзија аникоагулатних стања).^[34-37]

Резимирано, и поред напретка у нашем разумевању патофизиолошких основа možданог крварења, још увек нема значајног практичног побољшања у лечењу ове болести.^[38] Вероватно због тога, још увек постоји нихилизам у вези терапијских могућности након možданог крварења.^[39] Наиме, највећи број пацијената у земљама у развоју, након možданог крварења умире због ускраћивања медицинске неге или прекида пружања реанимације и поред

значајних стручних и етичких дилема.^[40-43] Осим тога, несигурност лекара у вези дуготрајне прогнозе болести, узрокује и неадекватну комуникацију са родбином. На пример, у једној студији је утврђено да 93% родбине пацијената, који се налазе на механичкој вентилацији, нису добили било какве информације у вези прогнозе преживљавања и поред отворених захтева.^[44] То само указује на неадекватност актуелних метода клиничке прогнозе исхода код ове групе болесника.^[33]

Многе опсервационе и епидемиолошке студије су идентификовале велики број ризик фактора за процену исхода након акутног možданог крварења, и развијени су многи модели за предикцију смртности и функционалног опоравка.^[45] Предиктивни фактори који су потенцирани у већини студија укључују клиничке параметре (нпр. године старости, крвни притисак, клинички налаз), клиничке скале (као што су Глазгов кома скала или скала америчког Националног института за здравље- NIHSS), и/или неурорадиолошке параметре (нпр. запремина хематома, присуство и количина крварења у možданим коморама).

Клиничке скале и модели предикције су неопходни за стандардизацију клиничког налаза, квалитета неге, терапијске ефикасности или комуникације између лекара. Такође су неопходне за адекватну прогностичку и терапијску селекцију болесника, и/или дизајнирање ефикасних клиничких студија.^[46] Међутим, актуелно не постоји опште прихваћен модел предикције исхода код možданог крварења, што значајно доприноси варијацијама лечења и медицинске неге. Стога постоји стална потреба за независном валидацијом постојећих инструмената, као и развојем нових модела предикције у циљу стандардизације протокола и идентификације нових и ефикасних терапијских опција.^[45]

1.1.2 Дечја церебрална одузетост

Дечја церебрална одузетост (ДЦО) је клинички дескриптивни термин који се односи на хетерогену групу поремећаја моторних функција, који захватају централни нервни систем у развоју и нису последица прогресивног или дегенеративног обољења.^[47] Ова класична дефиниција, заснована на раним радовима неформалне групе за проучавање ДЦО („Литлов клуб“) од пре 50

година, указује на основне карактеристике болести: поремећај моторне функције и непрогресивност етиолошког фактора.^[48] Међународна радна група је ову дефиницију проширила, укључујући и друге удружене поремећаје сензација, когниције, комуникације, перцепције, понашања или епилептичке нападе.^[49]

ДЦО је најчешћи узрок тешког оштећења моторне функције код деце, са преваленцијом око 2-3 случаја на 1000 живорођене деце.^[50,51] По извештају америчког Центра за контролу и превенцију болести (Center for Disease Control and Prevention) процењује се да у САД живи најмање 1 милион деце и одраслих са дијагнозом ДЦО, чији су просечни животни трошкови за 2003. годину процењени на близу милион долара по особи.^[52] Због продужења животног века особа са ДЦО, број одраслих особа са овом болешћу је у порасту и потребе за социјалном помоћи и медицинском негом се значајно мењају.^[53]

Развој ДЦО се приписује широком спектру пренаталних, перинаталних и постнаталних фактора, који могу деловати изоловано или у комбинацији вишеструких потенцијалних ризик фактора. Најчешће извештавани етиолошки фактори су инфективна обољења мајке и плода, трауме, укључујући и порођајне трауме, конгениталне малформације, прерани порођај, патолошка жутица новорођенчади, асфиксија (гушење) плода, запаљења мозга након рођења и др.^[54] Код значајног броја деце специфични узрок ДЦО остаје непознат, а постоји све већи број доказа који сугеришу и значајне утицаје генетских фактора.^[55,56]

ДЦО се јавља рано у току живота, ток је непрогресиван, а клиничке манифестације зависе од врсте, величине, локације и времена неповратног оштећења, као и способности ЦНС да се адаптира или реорганизује након оштећења. Тежина симптома варира од дискретних (нпр. поремећаји fine моторне контроле или оштећења специфичних кортикалних функција) код релативно лакших оштећења, до захваћености целог тела код тешких оштећења. Неки делови мозга су много осетљивији на оштећења од других. На пример, „селективна осетљивост“ перивентрикуларне беле масе између 26. и 34. гестацијске недеље, омогућава да фетална оштећења у овом периоду узрокују перивентрикуларну леукомалацију са спастичком диплегијом.^[57] Слично, јединствени метаболички захтеви базалних ганглија фетуса у периоду између 38. и 40. недеље, ствара „селективну“ осетљивост која узрокује дистонију или

невољне покрете. Фетална продукција цитокина може оштетити неуроне, преолигодендроците и васкуларне ендотелијалне ћелије и тиме допринети појави интравентрикуларне хеморагије. Поремећаји пирамидног пута узрокују мишићне слабости и спастичитет. Спастичитет удружен са ДЦО може узроковати појаву контрактура, болова и ортопедских деформитета. Оштећења екстрапирамидалног система узрокују поремећаје покрета и положаја као што су атетоза, хореа, дистонија. Диплегија је удружена са перивентрикуларном леукомалацијом, док се поремећаји покрета често јављају након хипербилирубинемије или повреде базалних ганглија. Хемиплегија је најчешћа код беба рођених у термину и у већини случајева удружена је са појединачним оштећењима.^[58] Квадрипареза је удружена са дифузним лезијама у ЦНС. Епилепсија је веома често удружена са ДЦО, на терену различитих развојних малформација моздане коре.^[59,60]

Постоји више класификација ДЦО^[61] у зависности од:

- 1) Врсте деформитета или абнормалности (спастичка, дискинетичка, атаксична, мешовита),
- 2) Анатоомске дистрибуције абнормалности (моноплегија, хемиплегија, параплегија, диплегија, квадриплегија),
- 3) Локализације повреде ЦНС (кортикална, пирамидална, екстрапирамидална, перивентрикуларна, булбарна) или
- 4) Тежине клиничког оштећења (блага, средње тешка или тешка)

Процена тежине ДЦО се може поуздано извршити тек након 2. године живота, на основу укупне моторне функције (GMFCS- Gross Motor Function Classification System).^[62]

У клиничкој пракси уобичајене су поделе које укључује више класификационих критеријума (Табела 1.2).

Међународна радна група за дефиницију и класификацију ДЦО предлаже поделу која би објединила више параметара: 1) моторно оштећење, 2) придружене

поремећаје, 3) анатомске и радиолошке налазе, као и 4) временске и етиолошке карактеристике.^[49]

Табела 1.2 Клиничке форме дечје церебралне одузетости ^[63]

– Спастичка хемипареза/ плегија
– Спастичка дихемипареза/ плегија (Little-ова болест)
– Спастичка квадрипареза/ плегија
– Хипотоничка дечја церебрална парализа
– Дискинетичка дечја церебрална парализа
– Атаксична дечја церебрална парализа
– Мешовита форма дечје церебралне парализе

Дијагностички поступак је иницијално усмерен на идентификацију етиолошког узрока абнормалности. Стога се првенствено препоручују неурорадиолошка испитивања, док су генетска и метаболичка испитивања спроводе само за случајеве када се не могу утврдити специфичне структуралне абнормалности или када постоје додатне и нетипичне клиничке презентације.^[64] Саставни део иницијалне евалуације укључује и дијагностичке тестове за случајеве када постоје придружене друге абнормалности (болести коагулације, ментална ретардација, поремећаји вида, слуха, говора, епилепсија и др.).

Иако на жалост нема специфичне терапије, за ове болеснике је неопходан програм физикалне (кретање, истезање спастичних мишића, превенција деформитета) и опште рехабилитације (нпр. окупациона и говорна терапија). Повремено су неопходне инјекције ботулинског токсина и хируршке процедуре ради превенције и лечења контрактура тетива (продужавање Ахилових тетива у случају *pes equinovarus*, флексора колена и адуктора бута), фиксирања нестабилних зглобова, деформација скелета и др.^[65] Укратко, програм терапије има за циљ да поспешује оптималну независност оваквих болесника у што је могуће већем броју дневних активности.

Прогноза и природни ток ДЦО су се значајно променили током последњих 50 година. Деца рођена пре 32. гестацијске недеље сада чине више од 2% укупног броја живорођене деце и њихова стопа преживљавања прелази 85%.^[66] Напредак у неонаталној интензивној нези је значајно побољшао могућности за преживљавање деце са малом порођајном масом, али је истовремено утицао на пораст броја преживеле деце са трајним неуролошким последицама.^[67] У условима где постоји доступна адекватна медицинска нега, деца без значајних коморбидитета могу имати животни век сличан ономе у општој популацији.^[68] Међутим, смртност је већа и животни век краћи код деце са тешком квадрипарезом, хидроцефалусом, недостатком базичних функционалних вештина, или израженом менталном ретардацијом.^[69]

Циљ неонаталне неурологије је процена интегритета нервног система новорођенчета и рано откривање неуролошких проблема, тако да су истраживања предиктора прогнозе ДЦО постала приоритет због високе стопе преваленције и пратећих придружених дуготрајних морбидитета. Такве студије су неопходне и да би се побољшало доношење клиничких одлука и поставили реални циљеви у терапијским интервенцијама, омогућило правовремено саветовање родбине^[49] али и адекватно планирање здравствених сервиса и расподеле ресурса.^[70]

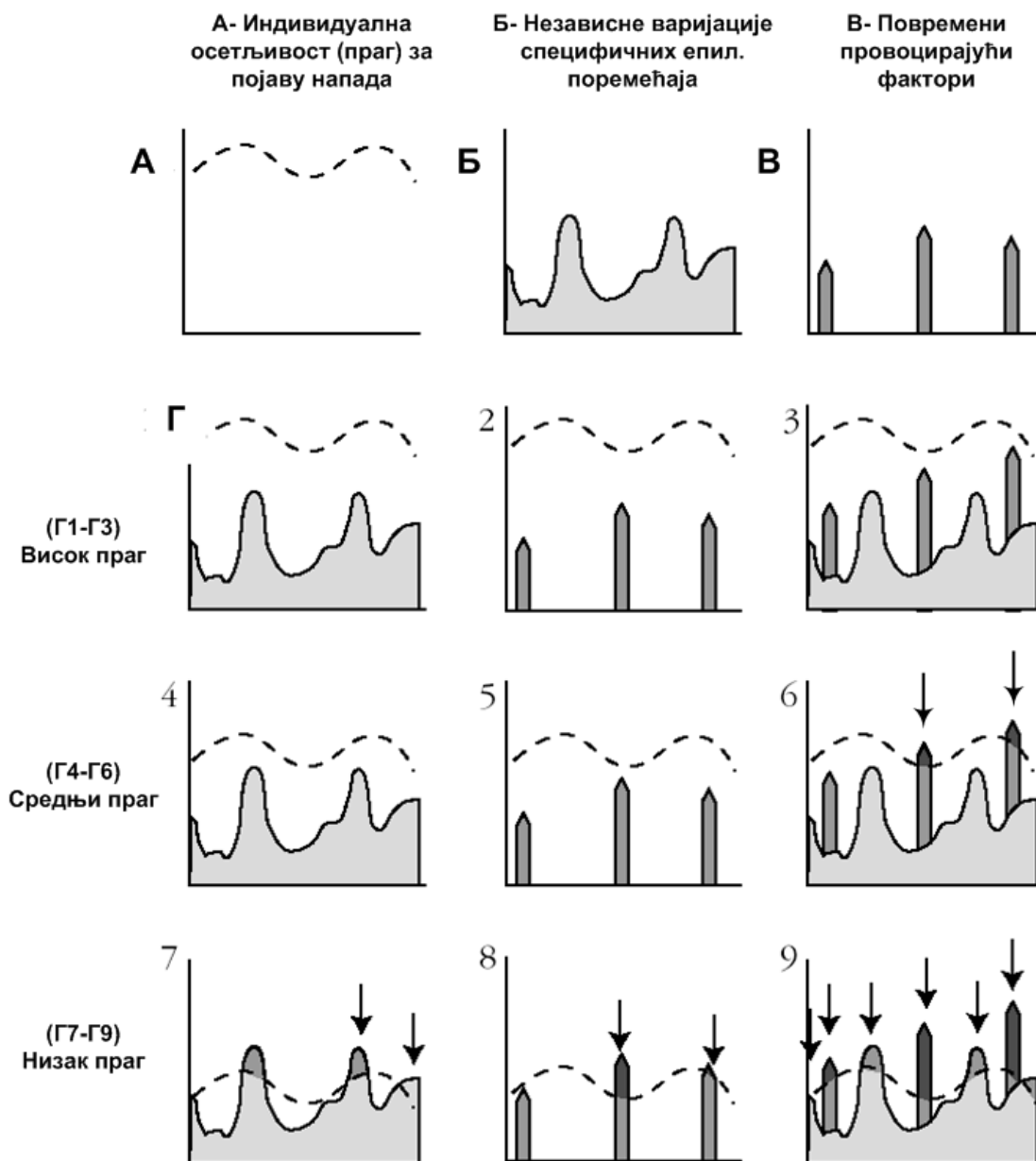
Новије студије указују да се тек у периоду након 2. године старости (кориговане за гестацијску старост при порођају) може поставити поуздана дијагноза ДЦО и код деце са веома ниском порођајном тежином тј. да је пре тога дијагноза мање поуздана.^[71,72] Стога рана процена функционалног исхода код деце са проблемима моторне функције, преставља захтеван клинички изазов.^[73] Са једне стране, постоји све већи број доказа да прва година живота представља критични период развоја мозга.^[74] Такође, клиничка искуства са раном иницијацијом помоћи и терапијских режима подржавају значај раног препознавања деце са моторним дисфункцијама у циљу примене адекватне интервенције.^[75,76] Са друге стране, рано препознавање специфичних абнормалности, које су одговорне за развојне поремећаје, може бити тежак и често недостижан задатак. Комплексна и често неспецифична природа абнормалности са касном појавом класичних клиничких презентација,^[77] недостатак раних патогномоничних знакова, случајне варијације у постигнућима

на скрининг тестовима, збирним скалама или индивидуалним развојним кривама, значајно доприносе непоузданости процене „абнормалности“ у раном периоду живота.^[78]

Heineman и сар. (2008) су извршили систематски преглед доступних метода за процену неуромоторних функција код деце између 3. и 18 месеца живота.^[79] Резултати потврђују комплексност проблема и указују на немогућност потпуне поузданости нити једног од доступних метода. Најбоље прогностичке резултате можемо очекивати само од интегративног приступа који би представљао комбинацију анамнестичких, клиничких и дијагностичких налаза.^[73] Стога постоји и потреба за прогностичким студијама које би интегрисале различите клиничке и дијагностичке параметре.

1.1.3 Епилепсије

Епилепсија је најчешћа онеспособљавајућа хронична неуролошка болест.^[63] Под *епилептичким нападом* се подразумева интермитентна (повремена), пароксизмална (нагла), изненадна (неочекивана), краткотрајна и исцрпљујућа измена неуролошких функција, која је узрокована абнормалном хиперсинхроном електро- хемијском хиперактивношћу групе кортикалних неурона. Симптоми су разноврсни и зависе од дела мозга који је обухваћен пражњењем те се могу манифестовати променама моторне активности, сензибилитета, сензоријума, понашања, емоција, свести, или аутономних функција. Кумулативна вероватноћа појаве епилептичког напада током живота, у општој популацији износи око 5%. Са друге стране, под *епилепсијом* се подразумева хронично неуролошко обољење, које се карактерише спонтаним и стереотипним понављањем епилептичких напада. Таква стања се јављају код око 0.5% становништва тј. око 10 пута су ређа у односу на појединачне, провоциране епилептичке нападе. Епилептички напади могу бити симптом многих различитих болести, како неуролошких тако и ненеуролошких, тако да се назив „епилепсија“ користи само за стања којима је заједничко снижење „прага за појаву напада“ са или без заједничког дејства специфичних епилептиформних поремећаја и/или повремених провоцирајућих фактора (Слика 1.1)



Слика 1.1 Шематски дијаграм интеракције утицаја различитих фактора на појаву епилептичких напада

У условима високог прага за појаву напада, епилептогени поремећаји и преципитирајући фактори ни самостално (Г1, Г2) нити у комбинацији (Г3) немогу да доведу до појаве напада У условима средњег прага за појаву напада, епилептогени поремећаји и преципитирајући фактори самостално (Г4, Г5) не доводе до појаве напада, али се напади (стрелице) јављају када се ови фактори комбинују (Г6). У условима ниског прага, епилептогени поремећаји и преципитирајући фактори самостално (Г7, Г8) узрокују појаву напада, док у комбинацији (Г9), могу узроковати рефрактарну епилепсију или епилептички статус.

Модификовано и прилагођено на основу референце ^[80]

Мноштво различитих електричних или хемијских надражаја лако могу довести до напада у сваком нормалном мозгу. За епилепсију је карактеристично ритмичко и поновљено хиперсинхроно избијање у неуронима, које је локализовано у подручју церебралног кортекса или се догађа у целом кортексу, а може се пратити на електроенцефалограму (ЕЕГ). Појединачно абнормално неуронско избијање обично нема клиничке важности. Тек кад се читава популација неурона синхроно празни на абнормалан начин, може доћи до епилептичког напада. Да би се развио епилептички напад неопходна је њихова синхронизација. Два основна механизма синаптичке синхронизације су: а) смањење или губитак синаптичке инхибиције (првенствено ГАБА-ергички механизми) или б) појачање синаптичке екситације (пре свега глутаматергички механизми). Стања која појачавају надражљивост неурона поспешују испољавање епилептичких напада. Постоји више механизма који могу допринети синхроној хипернадражљивости: 1) промене у дистрибуцији, броју, врсти и биофизичким својствима јонских канала у неуронским мембранама, 2) биохемијске промене рецептора, 3) модулација система секундарних гласника и експресије гена, 4) промене у ванћелијским јонским концентрацијама, 5) промене у преузимању и метаболизму неуротрансмитера у глијалним ћелијама, 6) модификације односа и функције инхибиторних кругова.

Епилептички напади настају ненормалним електричним избијањем у неуронима, које може узроковати било који патолошки процес на мозгу. *Идиопатске епилепсије* су оне код којих постоји јасна генетска компонента^[81] и на њих отпада око трећина свих случајева. Међутим, у великом броју случајева немогуће је установити узрок, па се такве епилепсије називају *криптогеним епилепсијама*. Међу могућа објашњења криптогене епилепсије спадају досад необјашњене метаболичке или биохемијске аномалије и моздане лезије микроскопских величина које су последица трауме током порођаја или неке друге повреде. Израз „*симптоматска епилепсија*” говори о томе да је установљен вероватни узрок болести. Могућа етиологија епилепсије зависи од узраста болесника и врсте напада.

Најчешћи узроци код мале деце су хипоксија или порођајна асфиксија, интракранијална траума током порођаја, метаболичке сметње, конгениталне

малформације мозга или инфекција.^[82] Код мале деце и адолесцената идиопатски напади узрок су већине епилепсија, иако траума и инфекција такође имају важну улогу. У овој добној групи, посебно код деце између 6. месеца и 5. године живота, до напада долази и због фебрилности. Распон узрока епилепсије код одраслих врло је широк. И идиопатске епилепсије и епилепсије због трауме при рођењу могу почети у одраслој доби. Други важни узроци су повреде главе, кортикалне дисплазије, тумори мозга и цереброваскуларне болести. Тумори мозга узрок су појаве епилепсије код чак трећине болесника у доби између 30. и 50. године живота. После педесете године живота, цереброваскуларне болести најчешћи су узрок епилепсије те их налазимо код чак половине болесника.^[83-85]

Клиничке манифестације напада зависе од локализације жариста и путева ширења надражаја. Интернационална Лига за борбу против епилепсије (ILAE) је предложила две главне схеме класификације напада и епилепсија. *Међународна класификација напада* се заснива на клиничким карактеристикама напада и подацима добијеним током електроенцефалографског (ЕЕГ) снимања.^[86] По тој схеми, напади су подељени у две главне групе зависно од подручја мозга у којем почиње абнормално избијање неурона (Табела 1.3).

Уколико током напада долази до иницијалног активирања обе мождане хемисфере истовремено, нападе називамо генерализованим. Ако избијање почиње у локализираном делу мозга, такве нападе називамо жаришним или фокалним (парцијалним) нападима.

Међународна класификација епилепсија и епилептичких синдрома додаје компоненте као што су старост пацијента, интелектуални развој, неуролошки налаз, и резултате неурорадиолошких испитивања ради потпунијег дефинисања синдрома епилепсије.^[87] Синдроми укључују један или више различитих типова напада (нпр. Lennox-Gastaut синдром) и могуће етиолошке класификације (нпр. идиопатске, симптоматске, или непознате). Ова синдромска класификација је важнија за одређивање прогнозе него класификација напада. Схема класификације синдрома захтева више информација и, заузврат обезбеђује моћније средство за свеобухватно клиничко лечење.

Табела 1.3 Међународна класификација епилептичких напада ^[86]

1. Жаришни (фокални, парцијални) напади
 - а) Једноставни жаришни напади са:
 - моторним симптомима
 - соматосензорним симптомима
 - аутономним симптомима
 - психолошким симптомима
 - б) Комплексни жаришни напади
 - в) Жаришни напади, секундарно генерализовани
 2. Генерализовани напади
 - а) Апасанси
 - б) Миоклонични напади
 - в) Клонични напади
 - г) Тонични напади
 - д) Тонично - клонични напади
 - ђ) Атонични напади
 3. Некласификовани напади
-

Епилепсија се дијагностикује клинички и дијагноза зависи од поузданости описа онога што се догодило током напада који ће, по могућности, дати и болесник и очевидац. Нека дијагностичка испитивања могу бити од помоћи, али она не могу са апсолутном сигурношћу потврдити или одбацити дијагнозу епилепсије. Стога је њихово тумачење могуће искључиво у контексту клиничког налаза. Код болесника са првим непровоцираним епилептичким нападом, рутински треба применити ЕЕГ испитивање и неурорадиолошка испитивања (компјутеризована томографија-КТ или магнетна резонанција-МР), док је употреба лабораторијских тестова, лумбалне пункције и токсиколошког скрининга ограничена на посебна клиничка стања на која указује анамнеза, физикални и неуролошки налаз.^[88,89]

Идеализовани циљ терапије епилепсија јесте спречавање епилептичких избијања и развоја епилептичког напада, тј. крајњи циљ лечења епилепсије је комплетна контрола напада без нежељених ефеката уз оптималан квалитет

живота.^[90] Избегавање фактора који могу провоцирати нападе (лишавање спавања, замор, стрес, алкохолна пића, фебрилност и др.) или специфичних стимулуса који доводе до напада код рефлексних епилепсија, уз фармакотерапију антиепилептичким лековима (АЕЛ) омогућава контролу напада код већине болесника.

Избор АЕЛ је индивидуално специфичан у односу на тип напада, епилептични синдром, комедикацију или коморбидитете.^[91-93] У случају неуспеха иницијалног АЕЛ, покушава се са алтернативном монотерапијом или рационалном политерапијом.^[94,95] Након неуспеха 2-3 АЕЛ првог реда избора за одговарајући синдром, пацијенти са симптоматским жаришним нападима су потенцијални кандидати за хируршко лечење. Уколико не постоји могућност хируршког лечења, могу се разматрати могућности стимулације вагусног нерва или других алтернативних опција. Код фармакорезистентних епилепсија у развојном добу употребљавају се и друге терапијске процедуре (нпр. хормонска и/или имуномодулаторна терапија и специфична дијета).^[96-98]

Код већине болесника епилепсија има врло добру прогнозу. Генерално се сматра да пацијенти са идиопатским генерализованим епилепсијама имају бољу прогнозу.^[99] На популацијском нивоу, контрола напада се може постићи код 60 до 70% свих болесника.^[100] Међутим, најмање око 30% до 40% пацијената са новодијагностикованом епилепсијом ће имати нападе и поред употребе адекватног АЕЛ.^[101] Више студија је утврдило да терапијски (не)успех иницијалног АЕЛ представља значајан прогностички фактор за развој фармакорезистенције.^[102,103] Стога, идентификација клинички корисних предиктора терапијског (не)успеха иницијалног третмана АЕЛ потенцијално може имати велики клинички значај за консултацију са пацијентима и рану идентификацију фармакорезистентне епилепсије у циљу брзе примене хируршког третмана.

Досадашње студије које су проучавале предикторе терапијског успеха иницијалног АЕЛ су биле усмерене на клиничке,^[104,105] ЕЕГ,^[106,107] неурорадиолошке,^[108,109] или генетске^[110] биомаркере. Само неколико од њих је отишло изван оквира мерења утицаја изолованог ефекта предиктора и покушало да развије адекватни модел прогнозе.^[111-114] Међутим, резултати су показали

скромну дискриминаторну снагу ових модела, што само илуструје комплексни однос фактора који одређују клинички ток епилепсија, али и упућује на потребу развоја напреднијих модела прогнозе.

1.2 ПРОГНОЗА И ПРЕДИКЦИЈА У КЛИНИЧКИМ НЕУРОНАУКАМА

Термин прогноза потиче од грчке речи *πρόγνωση* (претходно знање, претходно сазнавање) и генерално се дефинише као процењивање вероватноће неког будућег стања тј. закључивање унапред о нечему, док се термин предикција (лат. *praedicere*; *pre-* претходно, *dicere-* рећи) односи на исказ којим се предсказује нешто у будућности.^[115,116]

Прогноза и модели предикције су важни у различитим гранама науке. У медицинској литератури прогноза се често поистовећује са очекиваним током неке болести или дуготрајним исходом болести.^[99] Међутим, овакве дефиниције су сувише уопштене и имају ограничен значај у пракси. Пре свега, лекари не предвиђају ток или прогресију болести генерално, већ ток болести код одређене специфичне особе. Осим тога, процена тока или исхода пацијентове болести се врши на основу претходних знања о току болести код других болесника заједно са специфичним карактеристикама конкретне индивидуе (опште здравље, старост, пол),^[117] као и резултатима различитих допунских тестова. Клинички исход од интереса је обично специфични догађај, на пример смрт или компликације, али могу бити и квантитативне особине, као што је прогресија болести, успех терапије, квалитет живота и сл. Коначо, здравствени радници, посебно на примарном нивоу, стално праве предикцију здравственог стања и здравих особа (нпр. предвиђање појаве кардиоваскуларних болести на основу ризик профила).

Есенцијални део клиничке праксе у медицини представља дијагноза, терапија, профилакса и прогноза. Иако је у првим корацима Хипократове медицине прогноза имала централу улогу,^[118] изгледа да смо направили корак уназад, и временом су прогностичке студије значајно померене у други план у односу на дијагностичка и терапијска испитивања.^[119]

У клиничким неуронаукама (неурологија, неурохирургија) постоје три фундаментална питања са којима се лекари сусрећу свакодневно: (1) Која је дијагноза? (2) Какав је третман (медицински и/или хируршки)? (3) Каква је прогноза?^[120]

Познавање исхода, или прогнозе, представља интегрални део доношења одлука у клиничким неуронаукама. Процес процењивања прогнозе захтева блиски и динамички однос са пацијентом. Осим тога, прогноза је интегрални део подршке пацијентима и њиховим породицама и део је захтева здравственог и правног система. Прецизна процена прогнозе је важна из много разлога:

1. Процене прогнозе служе за информисање пацијената и/или родбине о вероватним исходима болести.
2. Клиничар може користити прогностичке студије као водич за рано откривање болести, даље дијагностичке тестове или избор адекватне терапије. Прогностичке студије такође могу идентификовати пацијенте који ће највероватније имати користи од одређене терапије.
3. Процена прогнозе је важна у евалуацији технологија (нпр. да ли примена инвазивнијег и/или скупљег дијагностичког теста доноси користи у односу на употребу стандардних, једноставнијих и/или јефтинијих процедура).
4. Истраживачи могу процењивати ефекте појединачног фактора (нпр. примењеног третмана) на прогнозу, уз контролу придружених варијабли у опсервационим студијама.
5. Процена прогнозе је важна за дизајнирање рандомизованих клиничких студија. Прецизна процена прогнозе пре почетка студије може омогућити одлуке о селекцији пацијената или о дизајну студије (нпр. стратификована рандомизација која користи прогностичке факторе).
6. Прецизни прогностички модели се могу користити за тестирање терапијске делотворности различитих лекова код појединачних особа у контролисаним студијама, имајући у виду чињеницу да пацијенти са различитим ризиком имају различите апсолутне користи.
7. Из перспективе здравственог система, познавање очекиваног исхода или прогнозе је важно за постављање приоритета и коришћење ресурса здравствене заштите за одређену популацију.

Стога прогноза има централно место у процесу доношења клиничких одлука.^[121] Прогностички модели ће постати још важнији у будућности, са

повећањем наших знања о потенцијалним предикторима исхода нпр. утицају генетских фактора. Такође, број примена прогностичких студија ће се повећавати у циљу ране детекције болести или индивидуализованог приступа дијагностичким тестирањима и третману. Модерна ера медицине заснована на доказима захтева индивидуални приступ у процесу доношења клиничких одлука. Слично као што мета-анализе сумирају резултате из рандомизованих контролираних студија, предиктивни модели могу сумирати ефекте предиктора да би се добило индивидуализовано предвиђање клинички значајних исхода.^[122]

Међутим, без обзира на несумњиву важност прогнозе, она за сада добија ограничену пажњу како у истраживачким студијама тако и у практичном раду, у поређењу са етиолошким или терапијским методама. Због тога неки теоретичари медицине актуелни однос према прогностичким студијама сликовито описују као статус пасторчета у медицини.^[118]

У клиничкој пракси, још увек најчешћи начин предвиђања је заснован на субјективним проценама лекара о неком исходу. Овакво предвиђање је углавном базирано на знању и искуству клиничара, и често је подложно различитим врстама пристрасности. Ретке студије у овој области су утврдиле да здравствени радници генерално имају тенденцију да нетачно процењују клинички значајне исходе код пацијената. Грешке се догађају у оба правца, од превише песимистичких до превише оптимистичких процена, пре свега у зависности од врсте болести.^[122,123] И студије код неуролошких болести су показале сличан тренд значајних варијабилности у предикцији лекара, за различите клиничке исходе.^[124] Неке студије сугеришу да су искуснији клиничари бољи у давању прогнозе,^[125] међутим постоје студије које доносе супротне закључке и указују да повећање знања и искуства не мора неопходно да значи и прецизнију прогнозу.^[123,126]

Ово само указује на комплексност различитих фактора који могу бити придружени одређеној болести и утицати на њен ток и прогнозу. Због значајне варијабилности између пацијената, етиологије, клиничке презентације болести и других здравствених стања, појединачни предиктори или варијабле ретко могу да омогуће адекватну процену прогнозе.

Прогностичке студије стога захтевају приступ који у дизајну и анализи укључује више варијабли да би се одредили значајни предиктори студираниг исхода, да би се добила вероватноћа појаве исхода за различите комбинације предиктора, или да би се изградили алати за процену овакве вероватноће. Ови алати се често називају *прогностички модели, предиктивни модели, правила предикције, или ризик скорови*.^[122,127,128] Они омогућавају лекарима да користе различите комбинације предиктора за процену апсолутног ризика или вероватноће да ће се одговарајући исход догодити код конкретне особе.

Прогностичке моделе треба разликовати од студија које се првенствено баве механизмима болести и патофизиолошким процесима. Иако постоје јасне сличности у дизајну и анализи прогностичких и етиолошких студија, предвиђање исхода није синоним за објашњење његових узрока.^[129]

У етиолошким истраживањима, циљ је објаснити да ли неки исход може реално да буде последица одређеног ризик фактора, прилагођеног за друге каузалне факторе (конфаундере). Са друге стране, у прогностичким студијама циљ је извршити предикцију, што је прецизније могућу, ризика појаве одређеног исхода у будућности.

Иако се прогностички модели могу користити за увид у каузалност или патофизиологију проучаваног исхода, то није циљ нити је захтев у оваквим студијама. Све варијабле потенцијално удружене са исходом, иако не морају бити каузално повезане са исходом, могу се разматрати у прогностичким студијама. Сваки узрочни фактор је потенцијални предиктор, иако понекад слаб, док сваки предиктор не мора истовремено бити и узрочник.^[130] Шта више, да би се одредила прогноза код сваке особе посебно, анализе и извештавања у прогностичким студијама су усмерена на процену апсолутног ризика за појаву исхода са датом комбинацијом предиктора. Процене релативног ризика (на пример, однос шанси или однос ризика) немају директно значење и релеватност у предиктивним истраживањима, већ се користе за добијање апсолутне вероватноће исхода конкретне индивидуе. За разлику од тога, етиолошке или терапијске студије су често усмерене на процену релативног ризика. На пример, ове студије се типично баве проценом ризика појаве одређеног исхода у присуству каузалног фактора у односу на ризик када је тај фактор одсутан. Такође, калибрација и

дискриминација вишеструких модела су веома важни за прогностичке студије али су без практичног значаја у етиолошким истраживањима.^[130]

На основу циљева, прогностичке студије се генерално деле на: (а) студије развоја прогностичког модела, (б) студије валидације модела на новим пацијентима и (в) студије проучавања значаја и утицаја модела за клиничку праксу.

Постоји пуно одличних водича за практичну примену статистичких процедура у развоју прогностичких студија.^[122,127,128,131-133]

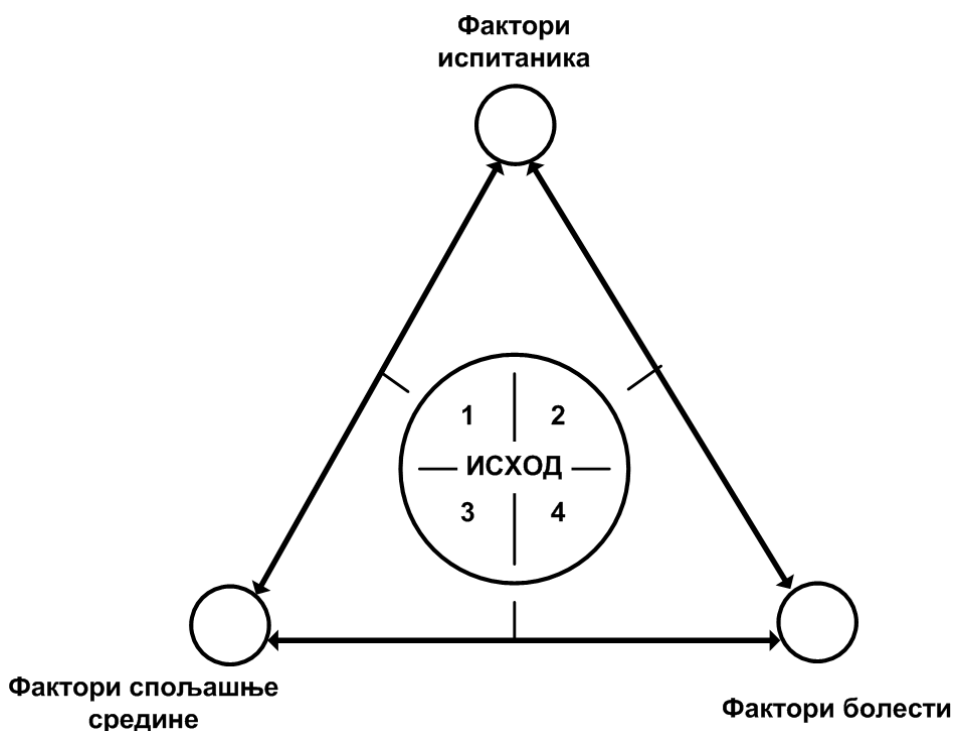
Генерално, у било којој прогностичкој студији, кључне компоненте су:

- (1) начин избора испитаника,
- (2) дефинисање предиктора и
- (3) дефинисање исхода који се процењује.

На примеру студија болесника са епилепсијом се може приказати велики распон ових фактора, који објашњавају варијабилну прогнозу:^[134]

- 1) Избор испитаника може зависити од различитог стадијума болести (од првог напада до прекида третмана), врсте кохорте (од опште популације до терцијалних центара),^[135] дијагностичке прецизности,^[136] дефиниције, класификације, критеријума за укључивање или искључивање, дизајна студије (ретроспективне или проспективне студије) или дужине праћења испитаника.
- 2) Процењивани предиктори се могу дефинисати у форми динамичког односа потенцијалних фактора спољашње средине (нпр. социоекономских стања), фактора везаних за самог испитаника (демографских, психосоцијалних) или оних везаних за саму болест (нпр. патофизиологију) (Слика 1.2). Најчешће коришћени предиктори у студијама прогнозе пацијената са епилепсијом су етиологија, тип и учесталост напада, ЕЕГ налази, временски образац напада, синдромска дијагноза, рани одговор на фармакотерапију, и породична историја епилепсије.
- 3) Клинички значајан исход који се процењује може се односити на неке фаталне (нпр. стопа умирања) или нефаталне исходе (ремисија, релапс, фармакорезистентност, еволуција у други синдром, повреде,

когнитивно функционисање, понашање), али и на исходе од значаја за самог испитаника (квалитет живота, функционални статус, симптоми) или исходе од ширег социјалног значаја (запослење, едукација, управљање моторним возилом, онеспособљеност итд.).^[135]



Слика 1.2 Интеракција предикторних и исходних варијабли у прогностичким студијама.

Могући исходи који се процењују: 1) фатални исход, 2) нефатални исход, 3) исход од значаја за испитаника, 4) исход од ширег социјалног значаја

Модели предикције се генерално деле у главне групе: 1) модели регресионе анализе, 2) модели класификације, и 3) модели вештачких неуронских мрежа.^[122,137]

1.2.1 Модели регресионе анализе

Регресија је термин који је први употребио генетичар Galton у другој половини 19. века, описујући феномен враћања ка медиокритету (просечним вредностима) у наслеђивању антропометријских карактеристика,^[138] и често се користи за линеарну регресију или вишеструке регресионе моделе.

Код ових модела, претпоставља се да очекивана вредност једне варијабле Y зависи од једне или више других варијабли (X_1, X_2, \dots). Варијабла Y се назива *зависна варијабла, варијабла одговора или исходна варијабла*. Варијабле X се често називају *предикторне, експланаторне, контролисане или независне варијабле*.^[139]

Регресиона анализа испитује однос између зависне варијабле Y и (најмање једне) независне варијабле X . Тај однос је представљен математичким моделом (*регресионим моделом*), тј. једначином која повезује зависну са независним варијаблама у низ одговарајућих претпоставки. Модел који је конструисан, представља вероватан однос међу варијаблама, а најчешће се користи са циљем предвиђања или оцене вредности једне варијабле на основу одговарајуће вредности друге варијабле.^[140]

Општи облик регресионог модела представљен је функционалном везом, *регресионом функцијом* f између две варијабле:

$$Y = f(X) \tag{1}$$

Полином општег степена, који описује повезаност је:

$$Y = b_0 + b_1X + b_2X^2 + \dots + b_nX^n \tag{2}$$

Најједноставнији облик свих регресионих модела је *линеарни регресиони модел* са две варијабле X и Y . Варијабла X је независна варијабла јер је најчешће под контролом истраживача. Истраживач бира вредност ове варијабле и за сваку од њих у експерименту добија једну или више вредности варијабле Y . Претпоставке овог једноставног линеарног регресионог модела су: нормалност, линеарност, независност и једнакост варијанси.^[140]

Осим линеарних модела, могу се применити и нелинеарни модели, нпр. експоненцијалног раста ($\hat{Y}_i = \alpha\beta^{X_i} + \varepsilon_i$; $\hat{Y}_i = \alpha e^{\gamma X_i} + \varepsilon_i$), експоненцијалног опадања ($\hat{Y}_i = \alpha\beta^{-X_i} + \varepsilon_i$; $\hat{Y}_i = \alpha e^{-\gamma X_i} + \varepsilon_i$), асимптотске регресије ($\hat{Y}_i = \alpha - \beta\delta^{X_i} + \varepsilon_i$) или логистичког раста ($\hat{Y}_i = \frac{\alpha}{1 + \beta^{X_i}} + \varepsilon_i$). Ови модели су нелинеарни јер су параметри углавном у мултипликованом облику. Понекад се нелинеарни модели могу трансформисати у линеарне. На пример, специфичним трансформацијама континуираних варијабли може се добити линеарни однос између испитивних варијабли.^[141] Када све претпоставке за примену једначине линеарне регресије

нису испуњене можемо употребити непараметријске процедуре за оцену параметара модела, које су алтернатива оценама добијеним методом најмањих квадрата у линеарној регресији.

Модели вишеструке регресија су природно уопштење метода који испитују однос појединачних варијабли и врло су чест начин за решавање истраживачких проблема, јер омогућавају увид у однос више варијабли са испитиваним исходом. Ови модели се могу користити за идентификацију најважнијих предикторних варијабли и за креирање правила предикције.^[122,127,128,131]

Вишеструки линеарни модели претпостављају линеарну везу између зависне варијабле Y и k независних варијабли X_1, X_2, \dots, X_k :

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k + \varepsilon \quad (3)$$

Варијабле X_i зовемо и *експланаторним*, због њихове особине да објасне варијабилност у Y или *предиктори* због њихове употребе у предвиђању вредности Y .

У овом моделу β_0 је место где простор сече у осу а $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ су појединачни регресиони коефицијенти који мере просечне промене у осе за јединичну промену X_1, X_2, \dots, X_k када су сви остали X -ови константни. У вишеструкој линеарној регресији ови параметри се добијају методом најмањих квадрата.

Примена модела који укључују више варијабли зависи од природе предикторних и исходних варијабли (Табела 1.4). Генерално, у зависности од типа исходне варијабле, најчешће се употребљавају: (1) вишеструка линеарна регресија (за континуиране исходне варијабли), (2) вишеструка логистичка регресија (за категоријске или дихотомне исходне варијабли) и (3) пропорционални хазардни регресиони модел (за исходе који одређују време до појаве неког догађаја у будућности).

За било који исход, вишеструке анализе дају процену утицаја примарног предиктора на исходну варијаблу након контроле потенцијалних придужених ефеката других коваријата. Као што тип модела зависи од природе исходних варијабли, тако се мења и интерпретација регресионих коефицијената. Добијени регресиони коефицијенти се тумаче као повећање или смањење средње вредности, вероватноће или ризика исхода у присуству одређеног ризик фактора (за дихотомне варијабли) тј. повећања независне континуиране варијабли, код

вишеструке линеарне регресије, логистичке регресије или пропорционалног хазардног модела респективно.

Табела 1.4 Најчешће коришћени вишеструки модели у клиничким неуронаукама^[142]

Метод	Предикторне варијабле	Исходне варијабле
Вишеструка линеарна регресија	Категоријске или континуиране	Континуиране
Дискриминативна анализа	Континуиране са нормалном дистрибуцијом	Дихотомне
Вишеструка логистичка регресија*	Категоријске или континуиране	Дихотомне
Лог-линеарни модели*	Категоријске	Категоријске
Сох-ов пропорционални хазардни модел*	Категоријске или континуиране	Време до појаве исхода (нпр.преживљавање)

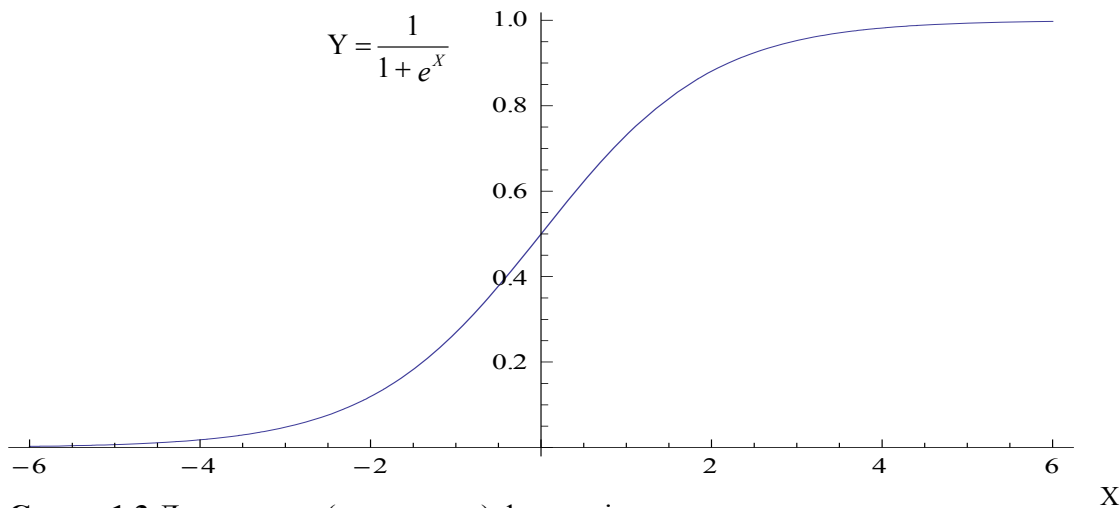
* Може се користити за процену релативног ризика предикторних варијабли прилагођених за остале варијабле

За анализу дихотомних исходних варијабли могу се користити различити математички модели,^[143] али је далеко најпопуларнија метода логистичке регресије (ЛР), која је коришћена и овом раду. Постоје два примарна разлога за избор логистичке регресије: (а) ЛР је екстремно флексибилна и лако применљива функција са математичке тачке гледишта и (б) ЛР даје биолошки сврсисходна тумачења.

Логистички модел је заснован на математичкој форми која је описана стандардном логистичком функцијом или сигмоидном функцијом (Слика 1.3):

$$f(X) = \frac{1}{1 + e^{-X}} \quad (4)$$

Она је строго растућа функција која се често среће у различитим областима технике, нарочито као трансфер функција код вештачких неуронских мрежа.



Слика 1.3 Логистичка (сигмоидна) функција

Ако се са X представи линеарни збир утицаја независних варијабли од X_1 до X_k :

$$X = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k \quad (5)$$

где константе α и β_i представљају непознате параметре, онда функција има облик:

$$f(X) = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \sum \beta_i X_i)}} \quad (6)$$

Модел се дефинише као логистички ако се експресија вероватноће развоја неког догађаја- $\pi(X)$ описује логистичком функцијом и има форму:

$$\pi(X) = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \sum \beta_i X_i)}} \quad (7)$$

У овом делу, који се односи на предикторске варијабле и како се оне комбинују у циљу развоја експланаторног модела, ЛР је слична по форми са традиционалним моделима линеарне регресије. Ова компонента модела се у духу уопштеног (генерализованог) модела (ГЛМ) назива *компонента систематичности или линеарни предиктор*.^[144] Међутим постоје и значајне разлике. *Компонента случајности*, која се односи на исходну варијаблу Y , код

линеарне регресије је континуирана варијабла са претпостављеном нормалном расподелом, док је код ЛР исходна варијабла дихотомна са биномиалном расподелом. Такође, у било ком регресионом моделу кључни проблем је одредити *условну средњу вредност* зависне варијабле- $E(Y|x)$, тј. очекивану вредност зависне променљиве за дату вредност независне променљиве. *Функција везе* (линк функција) у линеарној регресији се директно моделира $E(Y|x)$ уз претпоставку да се може изразити линеарном функцијом од X (или након неких трансформација варијабли):

$$E(Y|x) = \beta_0 + \beta_1 X \quad (8)$$

Супротно, ЛР не врши директно моделовање $E(Y|x)$, већ то чини преко *условне средње вредности* која је трансформисана употребом *logit* функције везе. Ова функција представља природни логаритам шанси (енг. odds) остваривања неког догађаја, тј. односа вероватноће да ће се неки догађај догодити са вероватноћом да се исти неће остварити:

$$\text{logit} = \log(\text{odds}) = \log\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) = \beta_0 + \beta_1 x \quad (9)$$

Модел ЛР који описује однос између $\text{logit}(\pi)$ и сета предиктора X је

$$\text{logit}(\pi) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k \quad (10)$$

Важност ове трансформације је да *logit* има многе пожељне особине модела линеарне регресије: *logit* је линеаран по својим параметрима, може бити континуиран, и може имати вредности од $-\infty$ до $+\infty$.

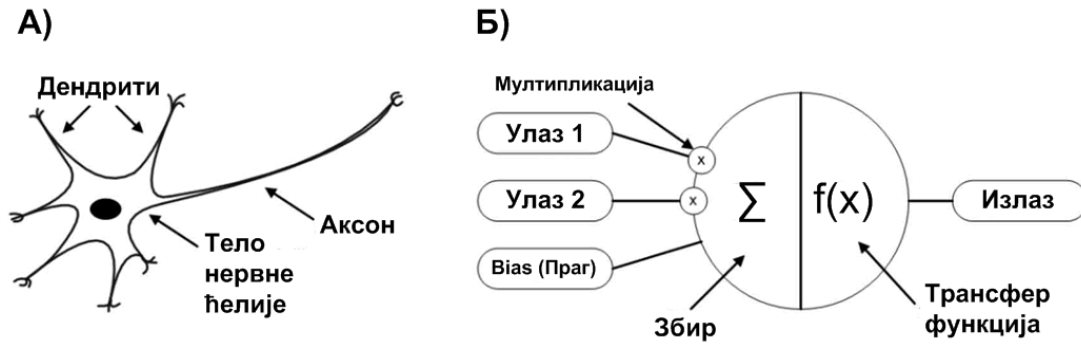
Примарна популарност логистичке регресије потиче из чињенице да се излазне вредности логистичке функције налазе у распону од 0 до 1, за било које вредности предиктора (Слика 1.3). Како је модел дизајниран да би се добила предикција вероватноће неког исхода, која је увек нека вредност између 0 и 1, јасна је предност овог модела обзиром да то није увек случај са другим алтернативним моделима. Други разлог популарности је облик логистичке функције. Наиме, ако се X схвати као репрезент индекса који комбинује утицаје више различитих ризик фактора а $f(X)$ као ризик појаве неког испитиваног догађаја за дату вредност X , онда изглед функције сугерише минимални утицај за мале вредности X , до одговарајућег прага вредности X , након чега вероватноћа нагло расте у оквиру средњих вредности X , и остаје екстремно висока код

високих вредности X . Ова идеја о потребном прагу за достизање значајног утицаја ризика фактора се сматра применљивом на више различитих модела болести тј. логистичка функција се може применити у разматрању природе утицаја вишеструких фактора на биномни исход од значаја.^[145]

Коначно, за процену параметара модела ЛР се користи *метод максималне вероватноће*, који има предности у односу на метод најмањих квадрата код линеарне регресије. Наиме, модел максималне вероватноће се може применити и на комплексне нелинеарне и линеарне моделе. До појаве методе максималне вероватноће у компјутерским статистичким програмима, процена параметара логистичког модела се вршила анализом дискриминативних функција, која у основи користи методу најмањих квадрата. Као и код линеарне регресије, и ова анализа захтева претпоставке рестриктивне нормалности независних варијабли. Уколико је било која од независних варијабли дихотомна или категоријска, метод анализе дискриминаторних функција је давао пристрасне резултате, обично са превеликим вредностима односа шанси (енг. odds ratio). Са друге стране, метод максималне вероватноће нема никаквих рестрикција у вези карактера независних варијабли, и због тога је пожељнија опција за прилагођавање логистичких модела.^[145]

1.2.2 Модели вештачких неуронских мрежа

Вештачке неуронске мреже (ВНМ) су математички модели за обраду информација, инспирисани биолошким неуронским мрежама, састављене од групе повезаних вештачких неурона. На основу грубе аналогије са основним функцијама биолошког неурона, средином прошлог века је направљен први вештачки неурон (Слика 1.4), као средство за решавање елементарних проблема класификације.^[4]



Слика 1.4 Схематски приказ а) биолошког и б) вештачког неурона

Са математичког аспекта, вештачи неурон у себи интегрише операцију конфлуенције и активацијску функцију. Операција конфлуенције је аналогна функцијама биолошког неурона на нивоу синапсе (додељивање тежина улазним сигнаlima) и тела неурона (прикупљање отежаних улазних сигнала и поређење њиховог збира са прагом осетљивости). Активацијска функција (f), пресликава излазну вредност операције конфлуенције у излазни сигнал неурона $y(k)$, што се може представити једначином:

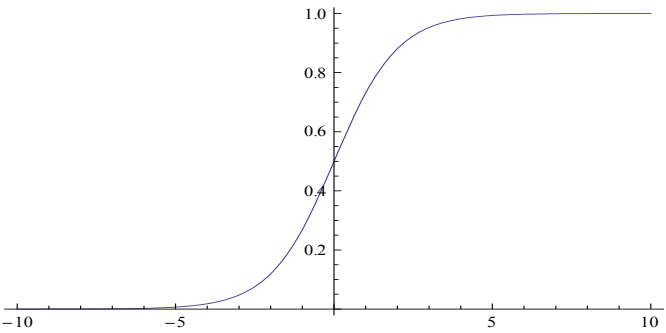
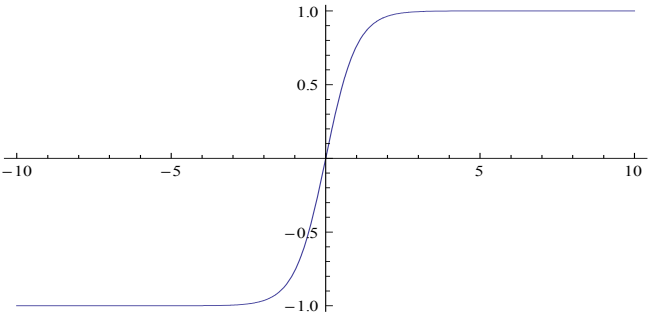
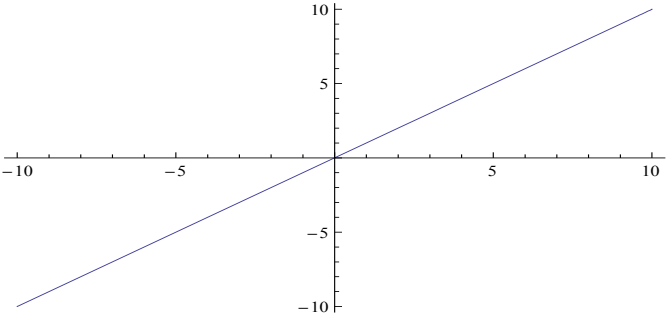
$$y(k) = f\left(\sum_{i=0}^m w_i(k) x_i(k) - w_0\right) \quad (11)$$

где w_0 представља bias (праг) и аналогна је величини прага активације биолошких неурона, а $x_i(k)$ и $w_i(k)$ су улазне вредности и вредности тежина респективно, у дискретном времену k од 0 до m . Тежине и праг могу бити истог или различитог знака, што кореспондира са побуђујућим и инхибиторним синапсама.

McCulloch-Pitts-ов вештачки неурон има скромне могућности представљања, што је у највећој мери последица дисконтинуитета активацијске функције. Ова се ограничења могу превладати применом континуиране, диференцијабилне активацијске функције. Иако многе функције задовољавају овај услов, као активацијске функције се најчешће користе функције које припадају класи сигмоидних (Табела 1.5).

Описани неурони, који представља генерализацију McCulloch-Pitts-овог неурона, често се назива и *перцептроном*. Велики број неуронских мрежа је изграђен од перцептрона организованих у више слојева, када се називају вишеслојним перцептронским мрежама (ВПМ).

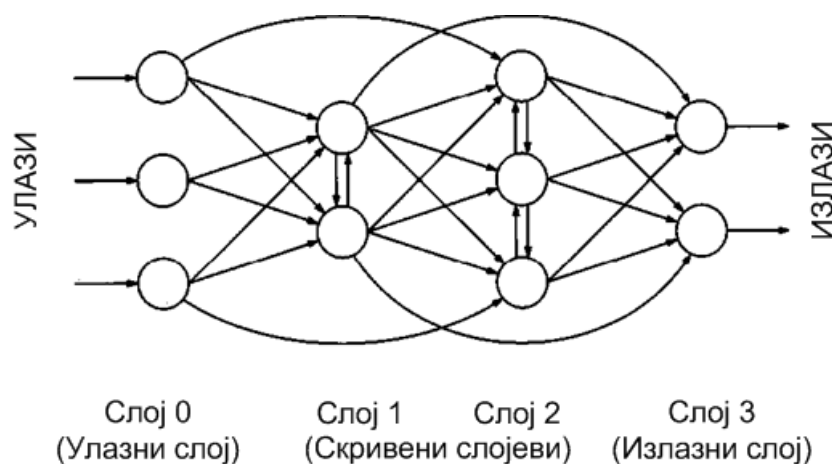
Табела 1.5 Најчешће коришћене активацијске функције код ВПМ мрежа

Назив функције	Израз функције	Графички приказ
Logsig	$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}}$	
Tansig	$f(x) = \frac{2}{1 + e^{-2x}} - 1$	
Линеарна (purelin)	$f(x) = x$	

Код описаних модела неурона излаз зависи искључиво од тренутних вредности улазних сигнала и тежинских коефицијената тј. не садржи динамичке чланове, па се у литератури најчешће назива *статичким* неуроном. Постоје и модели неурона који узимају у обзир и динамичка својства биолошких неурона, који се стога називају *динамички*.

Појединачни неурони су ретко довољни за решавање већине практичних проблема, због чега се често користе мреже са великим бројем неурона. Начин повезивања неурона одређују начин обраде информација и представља важну одлуку у раној фази дизајнирања ВНМ. И начин повезивања неурона је делимично инспирисан биолошким неуронским мрежама. Слојевити распоред неурона кортекса, повратни путеви визуелног система, или различити типови самоексцитације су само примери биолошких мрежа које су били инспирација за поставку неких ВНМ. Теоретски, најуопштенији тип повезивања неурона представљају *потпуно повезане асиметричне мреже* код којих је сваки неурон повезан са сваким неуроном, и ове везе могу бити ексцитаторне (позитивне тежине), инхибиторне (негативне тежине), или ирелевантне (тежине приближне нули).^[146] Свака друга архитектура ВНМ се може посматрати као специјални случај овог типа. Међутим, овај тип мрежа се ретко користи због великог броја параметара (постоји теоретски n^2 различитих тежина, где n представља број неурона). Посебан случај генералног модела је онај где су везе између два неурона исте у оба правца. Оне се називају *потпуно повезане симетричне ВНМ*, и обично се користе за задатке асоцијативне меморије.

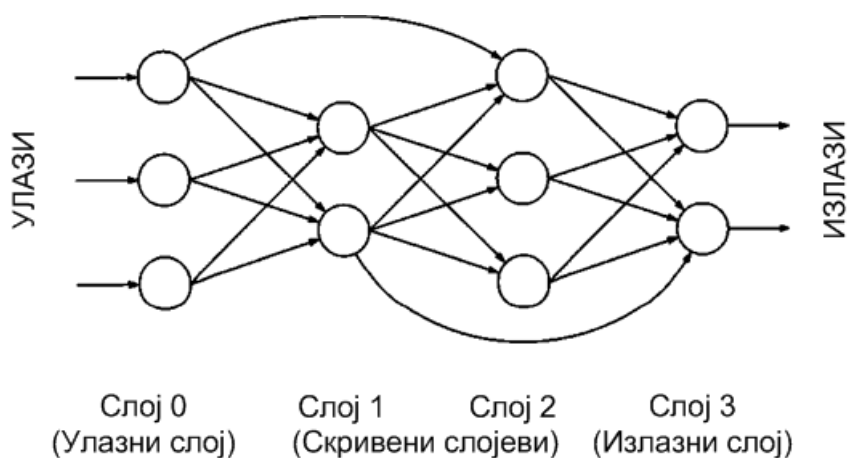
Постоје мреже код којих су неурони подељени у подскупове назване *слојевима* (Слика 1.5).



Слика 1.5 Вештачка неуронска мрежа са слојевима
 ($w_{jk} \neq 0$, ако је $j \leq k$; w_{jk} = тежина веза између неурона слоја j и слоја k)

По конвенцији, сваки појединачни улаз стиже до и дистрибуира се даље преко појединачног неурона улазног слоја (слој 0) и нема обраде информација нити међусобне повезаности између неурона овог слоја. Остале везе са арбитрарним тежинама (w) постоје између било којих неурона истог или даљег слоја (арбитрарне тежине веза између неурона слоја j и слоја k : $w_{jk} \neq 0$, ако је $j \leq k$).

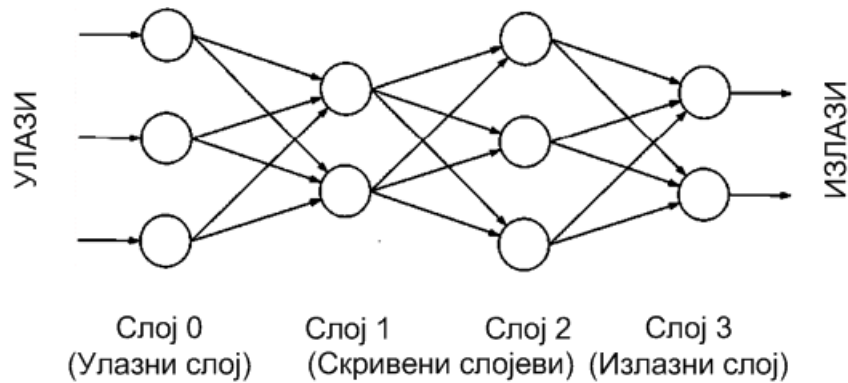
Подгрупа мрежа са слојевима, код које не постоје везе између неурона истог слоја се називају *ацикличне мреже* (Слика 1.6). Код ове групе мрежа везе могу постојати између било ког неурона слоја j и било ког неурона слоја k уколико је $j < k$ ($w_{jk} \neq 0$, ако је $j < k$).



Слика 1.6 Ацикличне вештачке неуронске мреже
($w_{jk} \neq 0$, ако је $j < k$; w_{jk} = тежина веза између неурона слоја j и слоја k)

Процес обраде информација у ацикличним мрежама је много једноставнији него код потпуно повезаних, цикличних или мрежа са везама између неурона истог слоја. Мреже које нису ацикличне се описују као *рекурентне ВМ*.

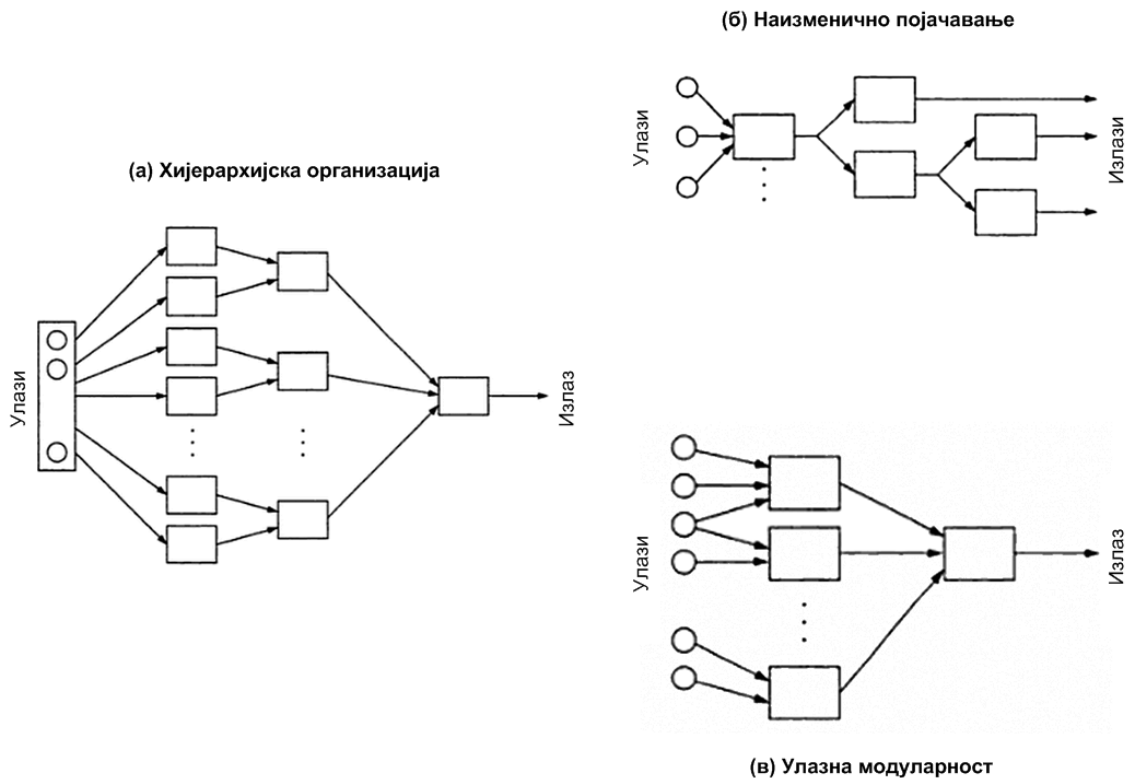
Подгрупа ацикличних ВМ код којих је дозвољена веза само од неурона из слоја j до неурона из слоја $j+1$ ($w_{jk} \neq 0$, ако је $k = j + 1$), се назива *мреже са пропагацијом унапред* (енг. feedforward) због начина ширења сигнала (Слика 1.7).



Слика 1.7 Вештачка неуронска мрежа са пропагацијом унапред (3-2-3-2)
 ($w_{jk} \neq 0$, ако је $k = j + 1$; w_{jk} = тежина везе између неурона слоја j и слоја k ; Ознака 3-2-3-2 значи да се мрежа састоји од 3 неурона у улазном слоју, 2 неурона у првом слоју, 3 неурона у другом слоју и 2 неурона у излазном слоју)

По конвенцији се мреже са пропагацијом унапред даље дефинишу према броју неурона у сваком слоју. Концептуално, неурони из наизменично виших слојева сажимају информације из претходних нивоа. Ово је један од најчешћих типова ВНМ које се користе у студијама, укључујући и ово истраживање, због чега се у литератури термин ВНМ често идентификује са мрежама са простирањем унапред.

Одређени број проблема се најбоље решава употребом ВНМ које су сачињене од више модула, са ретким везама између модула (Слика 1.8). Модуларност омогућава да се ураде мањи задаци одвојено, употребом мањих модула ВНМ и да се потом комбинују у логичком стилу.

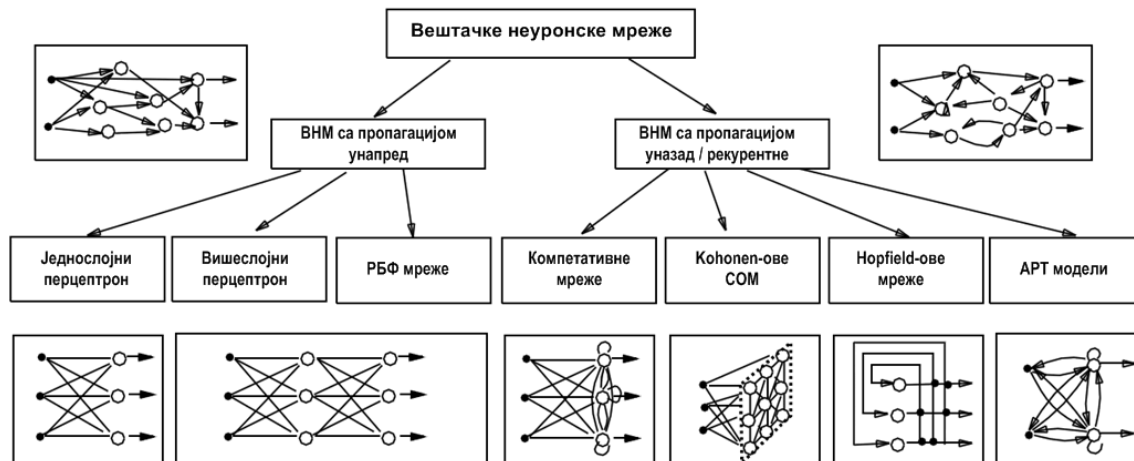


Слика 1.8 Примери модулних вештачких неуронских мрежа

Сваки правоугаоник представља једну ВНМ. (а) Хијерархијска организација: сваки модули вишег нивоа обрађује податке одређеног модула из претходног нивоа, (б) Наизменично појачавање: сваки модули спроводи одређене операције и прослеђује податке следећем нивоу, (в) Улазна модулност: сваки модули првог нивоа обрађује различите улазне податке

Истраживањима неуронских мрежа бави се велики број научника из разних научних дисциплина. Резултат тих истраживачких активности је велики број различитих врста ВНМ које се међусобно разликују или по моделима вештачких неурона од којих су грађене или по начину организације неурона у мрежи или по примењеном алгоритму учења. Због великога броја различитих врста неуронских мрежа тешко их је систематски класификовати. Lippmann је ВНМ класификовао према типу улазних података (бинарни или континуирани) и начину обучавања (надгледане или ненагледане).^[147] Simpson је категоризовао мреже према начину обучавања и протоку информација у мрежи (са простирањем унапред или простирањем уназад).^[148] Maren је предложио хијерархијску категоризацију засновану на структурама, након тога на динамици и начину учења.^[149] Jain и сар. (1996) су предложили класификациону схему на 4 нивоа, засновану на парадигми обучавања, правилима учења, архитектури мреже и алгоритму учења.^[150]

Таксономија архитектуре вештачких неуронских мрежа по овим ауторима је приказана на Слици 1.9.



Слика 1.9 Таксономија архитектуре вештачких неуронских мрежа по Jain и сар. 1996^[150]

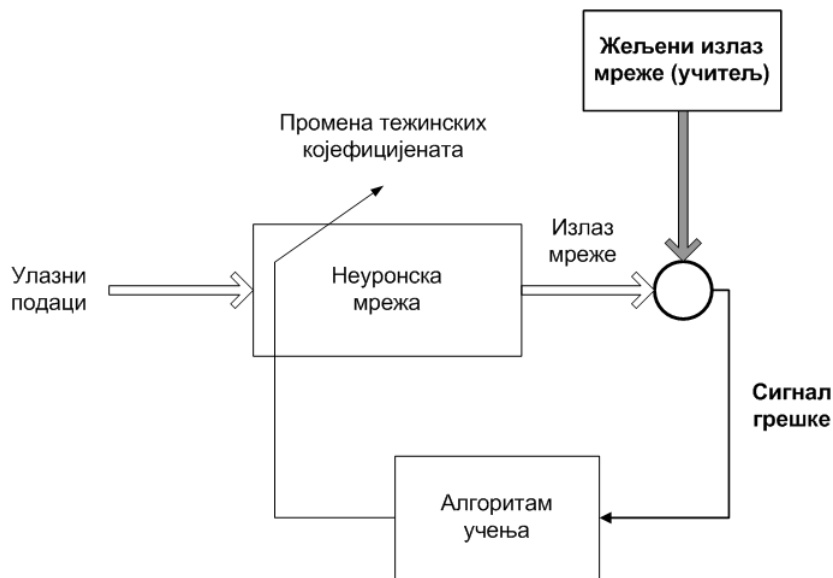
ВНМ = вештачке неуронске мреже; РБФ = мреже засноване на функцијама са кружном основом (енг. radial basis function); SOM = самоорганизујуће мапе; АРТ = адаптивна резонантна теорија

Када је одређена структура мреже за конкретне примене, треба дефинисати начин обучавања мреже. Кључна карактеристика и биолошких и вештачких неурона је њихова способност да модификују своје одзиве у процесу интеракције са окружењем. Основна идеја концепта вештачких неуронских мрежа је да се жељено понашање може постићи подешавањем параметара мреже. Обучавање мреже је процес промене тежина улазних веза с циљем постизања жељеног понашања. Обучавање неуронске мреже обавља се кроз примену метода и правила обучавања, као и алгорита који подешава вредности тежинских коефицијената.

Постоје три главне *парадигме учења*:

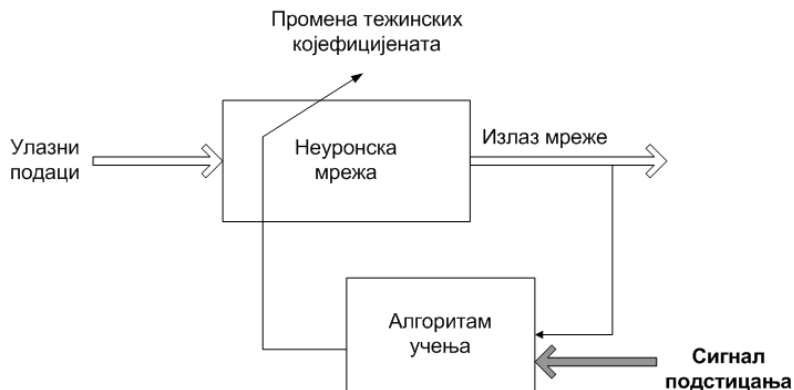
- 1) обучавање са надгледањем (учитељем, супервизијом, надзором),
- 2) самообучавање (обучавање без учитеља) и
- 3) хибридно обучавање

Код *обучавање са надгледањем (учитељем)*, неопходно је познавање жељеног исхода мреже тј. спољашњег референтног сигнала који се пореди са добијеним одзивом мреже и генерише сигнал грешке, који се потом користи за измену параметара мреже (промену тежинских коефицијената) који узрокују побољшање перформанси тј. смањивање грешке (Слика 1.10).



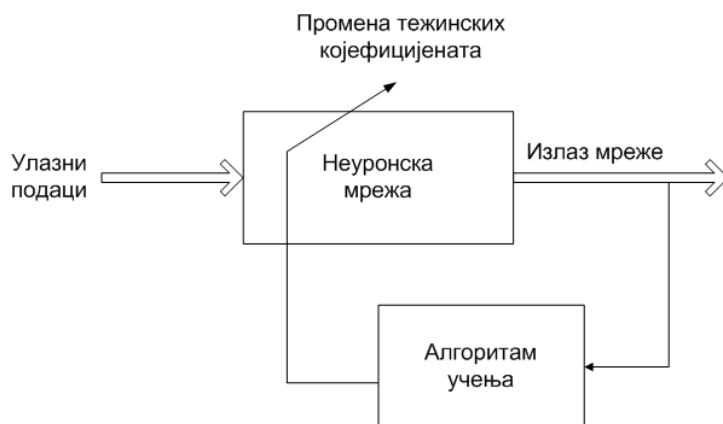
Слика 1.10 Обучавање ВМ са надгледањем (учитељем)

Обучавања са подстицањем представља варијанту обучавања са учитељем и заснива се на тзв. сигналу подстицања који даје квалитативну оцену излаза неуронске мреже (Слика 1.11). Примењује се у случајевима када спољни референтни сигнал који дефинише жељени исход неуронске мреже није доступан, али је доступан сигнал који представља критичку оцену излаза у смислу "добро/лоше".



Слика 1.11 Обучавање ВМ са подстицањем

Самообучавање не захтева познавање жељеног исхода мреже, већ се учење остварује путем откривања и адаптације структурних особина улазних образаца (Слика 1.12).



Слика 1.12 Самообучавање ВММ

Хибридно учење комбинује обучавања са учитељем и самообучавање, тако што се неки делови тежина прилагођавању са надзором, док се други прилагођавају само на основу улазних образаца.

Готово сви алгоритми учења неуронских мрежа припадају једној од ових категорија или су њихова варијација. Неке неуронске мреже имају фиксне вредности тежинских коефицијената, а учење се одвија мењањем активности неурона.

У клиничким истраживањима, најчешће је познат жељени исход мреже, па се за обучавање мрежа примењују алгоритми засновани на грешци. Скуп примера (тренинг сет) помоћу којих се мрежа обучава, садржи парове улазна променљива - жељени излаз. За сваку улазну променљиву постоји дефинисан жељени излаз са којим се пореди излаз мреже. Приближавање излаза мреже жељеном излазу, остварује се подешавањем тежинских коефицијената неким од алгоритма учења.

Као мера грешке користи се нека критеријумска функција (критеријум квалитета) која може бити било која позитивна скаларна функција зависна од параметара неуронске мреже. Алгоритам учења подешава параметре мреже док критеријум квалитета не поприми минимални износ, односно износ мањи од унапред задатог износа. Дакле, проблем подешавања параметара неуронске мреже

своди се на проблем нелинеарног оптимизовања са критеријумском функцијом као циљном функцијом. У зависности од информација на основу којих се одређује смер тражења, нумерички поступци минимизације се деле на поступке директног тражења минимума и градијентне поступке. Поступци директног тражења минимума за одређивање смера тражења користе само информације о износу функције, док градијентни поступци, осим о њеном износу, користе информације и о њеним парцијалним изводима по параметрима мреже који се подешавају^[151] Директни поступци тражења минимума имају одређених предности у односу на поступке који користе изводе при оптимизовању великих неуронских мрежа (нпр. са неколико стотина неурона), али због спорије конвергенције нису прикладни за учење неуронских мрежа с мањим бројем параметара. Градијентни поступци су најчешће коришћени поступци нелинеарне оптимизације. Према начину одређивања смера тражења минимума градијентни поступци нелинеарне оптимизације се деле на четири основне групе: 1) Поступци најбржег спуста, 2) Коњуговани поступци, 3) Newton-ови поступци, 4) Квази Newton-ови поступци.

Поменути алгоритми учења неуронских мрежа, заснивају се на градијенту критеријума квалитета по параметрима мреже који се израчунава применом алгоритма повратног простирања грешке- ППГ (енг. back propagation) алгоритам.

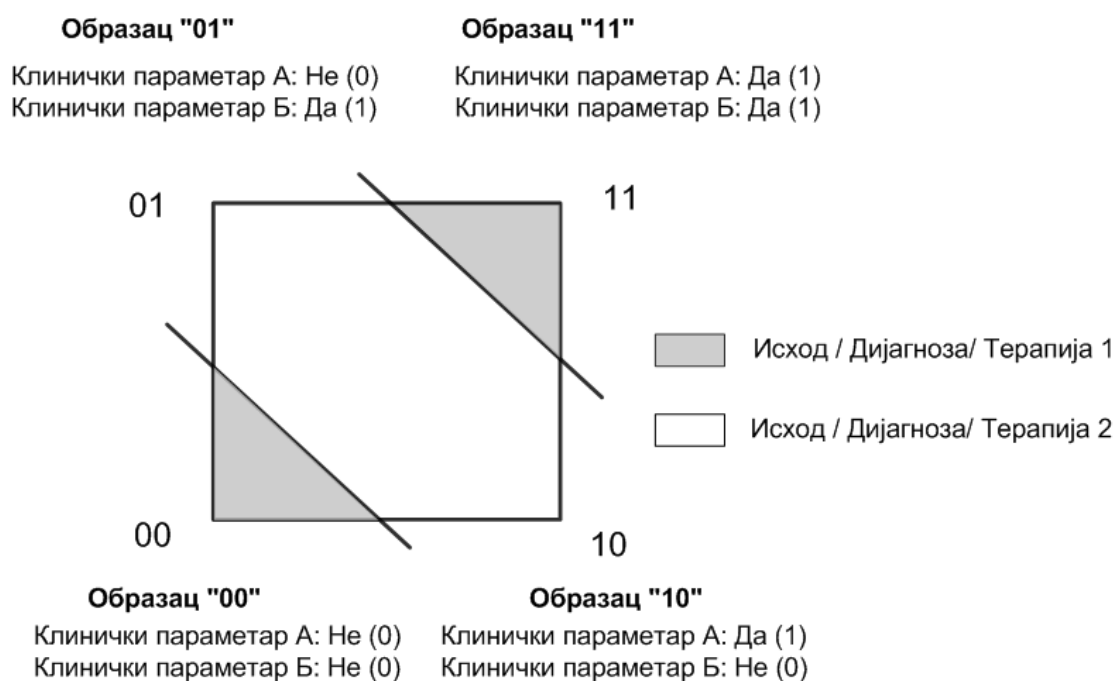
Први је алгоритам ППГ применио Werbos 1974. године, за израчунавање градијента критеријума квалитета за ВПМ мреже.^[152] Његова интензивна примена започела је тек након 1986. године када су га објавили Rumelhart и сар.,^[153] због чега се ова година сматра почетком модерне ере ревитализације истраживања на пољу вештачких неуронских мрежа.^[154] Током времена, алгоритам ППГ је постао најупотребљаванији облик обучавања ВПМ мрежа, те се ове мреже у литератури понекад називају и ППГ мрежама.

Назив потиче од основне карактеристике алгоритма да се грешка настала у резултату поређења излаза мреже и жељеног излаза простира уназад кроз мрежу. Алгоритам се реализује кроз две етапе. У првој етапи, познатој као фаза простирања унапред, на улаз мреже се доводи улазни вектор и рачуна излазни вектор. У следећој фази (простирања уназад) модификују се тежине, али тако да процес корекције тежина и прагова активације креће од последњег слоја. Циклус обраде свих узорака из скупа података за обучавање, назива се епоха. На крају

епохе се одређује грешка и проверава се да ли је мања од унапред задате вредности. Уколико је постигнута жељена вредност грешке, процес учења се прекида, а ако није процес се понавља. На тај начин се врши стално подешавање тежина. Детаљнији опис алгоритма приказан је у Додатаку 1.

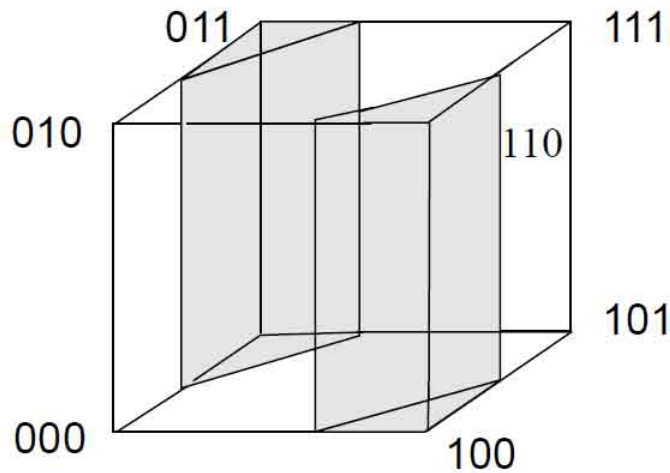
Било који начин обучавања мреже треба да реши три фундаментала и практична питања удружена са учењем на основу примера: 1) капацитет, 2) комплексност узорка и 3) компјутерска комплексност.^[150]

Разматрања у вези *капацитета* се односе на питања колико образаца се може потхранити и које функције и границе одлуке мрежа може да формира. Одговарајући проблем је могуће линеарно решити уколико се у једном (n-1) димензионалном плану могу раздвојити различите категорије у простору са n димензија.^[155] Конвергенциона теорема каже да перцептрон може научити било коју функцију која је линеарно раздвојива.^[156] Међутим, функције које нису линеарно раздвојиве, што није редак случај у медицини, не могу се решити овим моделом (Слика 1.13 и 1.14).



Слика 1.13 Хипотетички пример клиничког одлучивања

Према аналогији са „ексклузивно ИЛИ“ проблемом, хипотетички клинички пример претпоставља да комбинација 2 клиничка параметра (А и Б) одређују клинички значајне образце, који представљају два различита исхода или захтевају две различите акције (нпр. дијагностичке или терапијске). Уколико образци „00“ и „11“ представљају исти исход или захтевају исту акцију, немогуће их је линеарно развојити једном линијом од образаца “01” и “10”.



Слика 1.14 Проблем линеарног раздвајања образаца тродимензионалног примера Није могуће једном равни раздвојити образце „000“, „010“, „101“ и „111“ од других образаца, тј. потребне су намање 2 равни за решавање проблема раздвајања

Многи аутори су показали да било која функција, укључујући и нелинеарне, могу да се апроксимирају ако се у довољан број неурона дода у скривеном слоју.^[157]

О ефектима неурона скривеног слоја ВНМ, као и комплексности узорка се детаљније дискутује у Поглављу 5.

Вештачке неуронске мреже се користе више од 25 година у медицини као алтернативна методологија стандардном статистичком приступу.^[122] Иако је у првим годинама примена ВНМ била доминантно усмерена на симулације реалних неурона и базична неурофизиолошка истраживања, током времена је њихова примена и популарност у клиничким истраживањима значајно порасла. Најчешћа клиничка употреба ВНС се односи на проблеме класификације тј. препознавање образаца. Примена ВНМ се односи на решавање различитих типова клиничких проблема:

1. Предикције дијагнозе болести (нпр. инфаркта миокарда или различитих типова канцера)^[158-161]
2. Прогнозе болести (нпр. компликације болести, дужина хоспитализације, преживљавање, исход третмана или квалитет живота)^[162-167]

3. Интерпретације дијагностичких тестова^[168]
4. Подршка клиничком одлучивању (нпр. адекватност прекида механичке вентилације или одлучивање у ургентним условима)^[169,170]

ВНМ су такође нашле важну примену у анализи медицинских слика у радиологији, нуклеарној медицини, као и гранама медицине где је обрада ових врста информација основна алатка (дерматологија, патологија, ендоскопија и сл.).

У клиничким неуронаукама, доминантна је била употреба ВНМ за обраду и интерпретацију сигнала,^[171-176] док је примена у клиничким проблемима до сада била релативно ограничена у односу на друге гране медицине.

У вези клиничких проблема који се обрађују у овом истраживању, у области ДЦО до сада нису публиковане сличне студије, док у области можданог крварења и епилепсије постоје само појединачна истраживања^[177,178] која се детаљније анализирају у Поглављу 5.

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ

Примарни циљеви овог истраживања су развој и поређење прогностичких модела за предикцију клинички значајних исхода код можданог крварења, дечје мождане одузетости и епилепсије, применом метода регресионе анализе и вештачких неуронских мрежа. Специфични циљеви истраживања су:

- А. Развој и поређење модела регресионе анализе и вештачких неуронских мрежа за предикцију преживљавања након акутног можданог крварења.
- Б. Развој и поређење модела регресионе анализе и вештачких неуронских мрежа за предикцију развоја дечје церебралне одузетости код деце са централним поремећајем координације.
- В. Развој и поређење модела регресионе анализе и вештачких неуронских мрежа за предикцију терапијске делотворности антиепилептичких лекова код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом.

Основне хипотезе истраживања се односе на поређење предиктивних потенцијала модела регресионе анализе и вештачких неуронских мрежа, код поменутих клинички значајних исхода. Специфичне хипотезе истраживања су:

- H_{A0} : Нема значајне разлике између модела регресионе анализе и вештачких неуронских мрежа за предикцију преживљавања након акутног можданог крварења.
- H_{A1} : Постоји значајна разлика између модела регресионе анализе и вештачких неуронских мрежа за предикцију преживљавања након акутног можданог крварења.
- H_{B0} : Нема значајне разлике између модела регресионе анализе и вештачких неуронских мрежа за предикцију развоја дечје церебралне одузетости код деце са централним поремећајем координације.
- H_{B1} : Постоји значајна разлика између модела регресионе анализе и вештачких неуронских мрежа за предикцију развоја дечје церебралне одузетости код деце са централним поремећајем координације.

H_{B0} : Нема значајне разлике између модела регресионе анализе и вештачких неуронских мрежа за предикције терапијске делотворности антиепилептичких лекова код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом.

H_{B1} : Постоји значајна разлика између модела регресионе анализе и вештачких неуронских мрежа за предикцију терапијске делотворности антиепилептичких лекова код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом.

3. МЕТОДОЛОГИЈА

3.1. Испитаници

Истраживања су спроведена у складу са Хелсиншком декларацијом о етичким принципима у медицинским истраживањима,^[179] и принципима добре клиничке праксе.^[180] Локални етички одбор је одобрио испитивања и употребу одговарајућих база података. Испитаници и родитељи/стараоци (за испитанике млађе од 18 година) су добили адекватне информације о истраживањима, након чега су добровољно дали писани пристанак за учешће у истраживању и анонимном чувању информација у електронској бази података.

3.1.1 Мождано крварење

Коришћени су подаци из проспективног регистра пацијената који су хоспитално лечени у Клиници за неурологију, Клиничког центра у Нишу. Између осталих, регистар садржи податке о свим пацијената који су хоспитално лечени због различитих субтипова цереброваскуларних болести од 1997 године до данас. Карактеристике истраживања регистра, демографске карактеристике пацијената, и варијације пријема због цереброваскуларним болестима су описане у претходним публикацијама.^[181-185]

Ово истраживање је било усмерено на клиничке карактеристике пацијента са дијагнозом спонтаног можданог крварења хоспитално лечених у периоду од 2005. до 2009. године.

У првом истраживању, анализиран је пригодан узорак, који је чинило 200 пацијената са ИЦХ, од којих је 100 пацијената умрло и 100 пацијената преживело током хоспитализације.^[186,187]

У другом истраживању је коришћен целокупан узастопни узорак пацијената са спонтаном ИЦХ, који су хоспитализовани током петогодишњег периода од 2005. до 2009. године.^[188] У анализу су укључени само пацијенти који су задовољили критеријуме за укључивање и који нису имали искључујуће критеријуме.

У анализу су укључени: 1) пацијенти хоспитализовани унутар 6 часова од почетка тегаба, 2) пацијенти са знацима можданог крварења на КТ мозга која је учињена унутар 24 часа од почетка тегаба, 3) пацијенти који су лечени конзервативно и 4) пацијенти

код којих је добијен информациони пристанак лично или од пословно одговорних чланова породице.

Из анализе су ускључени: 1) пацијенти код којих је мождано крварење настало због трауме, САХ, артерио-венске малформације или тумора, 2) пацијенти који су користили антикоагулантну терапију, 3) пацијенти са несигурним подацима о почетку болести или они који су примљени након 6 часова од почетка тегоба, 4) пацијенти код којих КТ није урађена унутар 24 часа од почетка тегоба, 5) пацијенти преведени из друге клинике или болнице, 6) пацијенти који су хируршки лечени, и 7) пацијенти са тешким коморбидитетима (нпр. срчане болести, терминална бубрежна инсуфицијенција, канцер, тешки психијатријски поремећаји и сл.) које су могли да утичу на адекватну процену исхода.

3.1.2 Дечја церебрална одузетост

Проспективно испитивање је спроведено у Клиници за педијатрију и Клиници за физикалну медицину, Клиничког центра у Нишу, од јуна 2005 до августа 2008. године.^[189,190] У испитивање је укључена узастопна група деце, оба пола, старости 2-6 месеци, који су хоспитализовани са дијагнозом централног поремећаја координације (ЦПК). Контролну групу представљала су здрава деца, спарена по полу и старости са испитаницима, који су хоспитализовани због рутинског ехокардиографског испитивања у периоду од 3. до 6. месеца живота.

3.1.3 Епилепсија

Коришћени су подаци из проспективног регистра одраслих пацијената са епилепсијом који се лече амбулантно и/или хоспитално у Клиници за неурологију, Клиничког центра у Нишу.^[191] За ово испитивање је анализирана узастопна група пацијената, старијих од 16 година, који су у периоду од 01.01.2003 до 31.12.2009. године лечени са дијагнозом новодијагностиковане жаришне епилепсије.

У студију су укључене само особе које су задовољиле све критеријуме за укључивање: 1) особе са нелеченом, новодијагностикованом епилепсијом, које су имале најмање два добро документована, непровоцирана, клинички процењена и класификована жаришна напада (са или без секундарне генерализације) у претходних 12 месеци, 2) особе које нису раније користиле антиепилептичке лекове (АЕЛ), 3)

электроенцефалографски (ЕЕГ) налаз, урађен у последњих 12 месеци, у сагласности са типом записа код локализованих епилепсија (искључује примарно генерализоване тј. генетске системске епилепсије), 4) компјутеризована томографија (КТ) или нуклеарна магнетна резонанција (МР) мозга, урађени у последњих 12 месеци, које искључују прогресивно неуролошко обољење, 5) особе које су способне и вољне да поштују протокол студије, разумеју и попуне упитнике, уписују и воде дневник напада и извештавају о појави евентуалних нежељених догађаја, 6) особе које су способне и желеле да потпишу информациони пристанак, 7) планиран почетак терапије применом АЕЛ.

У студију нису укључиване особе које су имале било који од искључујућих критеријума: 1) клиничка испитивања, укључујући и ЕЕГ налаз, која сугеришу идиопатску генерализовану тј. генетску системску епилепсију, дефинисану по критеријумима Интернационалне Лиге за борбу против епилепсије,^[86,87] 2) историја о апсансним, миоклоничким, примарним клоничким, тоничким или атоничким нападима, 3) историја о епилептичким статусу или о не-епилептичким нападима (нпр. метаболички провоцирани напади, психогени не-епилептички, дисоцијативни напади), 4) историја о нападима повезаних са употребом лекова, алкохола, акутним медицинским болестима, или акутним симптомским нападима, 5) особе са менталном ретардацијом, 6) особе са прогресивним малигнитетом током последњих 5 година, 7) историја о психијатријским болестима или поремећајима расположења, који су захтевали електроконвулзивну терапију или фармакотерапију у задњих 6 месеци, покушајима самоубиства, злоупотреби алкохола или лекова, или хронични третман бензодиазепинима, барбитуратима или неуролептицима.

3.2 Процедуре

3.2.1 Мождано крварење

За све пацијенте који су хоспитализовани због можданог крварења пркупљени су детаљни анаместички подаци о демографским карактеристикама, коморбидним стањима и болестима у породици.

Подаци прикупљени на пријему су укључивали: време од почетка болести до пријема, соматски и неуролошки налаз, скор на Глазгов кома скали и процена степена будности. Глазговски кома скор је процењиван према оригиналним инструкцијама

(отварање очију на скали од 1-4, вербални одговор на скали 1-5 и најбољи моторни одговор на скали 1-6).^[192] Будност је процењивана на скали 1-4 (очувана будност, сомноленција, сопор, кома). Артеријски притисак (АП) је мерен сфингоманометром у лежећем положају, на основу чега је одређиван систолни, дијастолни и средњи АП.

Средњи АП је дефинисан по следећој формули:^[193]

$$\text{Средњи АП} = \frac{1}{3} \text{ систолни АП} + \frac{2}{3} \text{ дијастолни АП} \quad (3.1)$$

Дијагноза можданог крварења је постављена на основу анамнестичких података о типичном акутном почетку болести, неуролошком налазу, и потврђена је КТ мозга унутар 24 часа од почетка тегоба. Сви пацијенти су лечени од стране специјалисте неуролога, у условима неуролошке јединице интензивне неге, применом стандардних процедура лечења.^[32,33] Нити једном од пацијената није ускраћена медицинска нега или реанимација.

3.2.1 Дечја церебрална одузетост

Свим испитаницима је извршено комплетно педијатријско и неуролошко испитивање, рутинске лабораторијске анализе (стандардни хематолошки, биохемијски и уринарни тестови) и метаболички тестови (код одређених пацијената где су претходне анализе указивале на потребу). Након тога, из анализе је искључено 6 деце из испитиване групе: 3 због анемије, 2 због дисморфизма лица (и претпостављене хромосомске аномалије), 1 због хомоцистинурије.

Неуроразвојне карактеристике испитаника су процењиване на основу седам постуралних одговора по методи Војте,^[194,195] иницијално на дан пријема, као и једном месечно током клиничког праћења.

На основу укупних постигнућа на тестовима постуралних одговора на првом испитивању испитаници су класификована у две групе:

- 1) деца са благим/ умереним централним поремећајем координације (1-5 абнормалних одговора) и
- 2) деца са тешким централним поремећајем координације (6-7 абнормалних одговора).

За абнормалне одговоре су сматрани јасни патолошки обрасци (нпр. опистотонус, ретракција лопатица са адукцијом руке, улнарна девијација руке са пронацијом и флексијом шаке, адукција кука са екстензијом колена и унутрашњом ротацијом ноге,

еверзија и/или супинација стопала, атетоидни покрети и/ или положај шака, тортиколис итд.) или одговори који указују на развојне поремећаје у односу на старост детета.

Свим испитаницима је извршено испитивање варијабилност срчаног рада (ВСР) на основу 24 часовног ЕКГ холтер мониторинга.^[196] Ово испитивање је спроведено за контролну групу истог дана када и ехокардиографско испитивање, док је код експерименталне групе спроведено унутар недељу дана од иницијалног прегледа.

Испитивање је извршено употребом холтер ЕКГ монитора Cardiolight FMC.A (Medset & Medizintechnik, Немачка) са софтверском подршком за одређивање ВСР. Иницијални резултати аутоматске анализе софтвера нису коришћени, већ је извршена поновљена анализа након ручне модификације артефаката, анализе аритмија и класификације QRS комплекса. Комплетан сигнал је детаљно прегледан визуелном провером и ручном корекцијом сваког појединачног RR интервала и класификацијом QRS комплекса, у складу са препорукама Европског друштва за кардиологију (European Society of Cardiology) и Северноамеричког друштва за електрофизиологију (North American Society of Pacing and Electrophysiology).^[197] Параметри ВСР су анализирани искључиво на основу записа између синусних сигнала и само код особа код којих постоји најмање 18 сати записа погодног за анализу.^[197] Због овог критеријума из анализе је додатно искључено 5 испитаника, тако да је коначну испитивану групу чинило 35 деце. Анализа ВСР је извршена од стране испитивача који није имао увид у неуролошки налаз испитаника.

Специфично су праћени следећи параметри фреквенцијског и временског домена варијабилности срчаног рада:

- 1) Параметри фреквенцијске анализе:
 - i. укупни спектар, 0.0033-0.40 Hz (ms^2)
 - ii. спектар веома ниских фреквенција, 0.0033-0.04 Hz (ms^2)
 - iii. спектар ниских фреквенција 0.04–0.15 Hz (ms^2)
 - iv. спектар високих фреквенција 0.15–0.40 Hz (ms^2)
- 2) Параметри временске анализе (статистичка метода):
 - i. СДНН (стандардна девијација свих НН интервала),
 - ii. СДАНН (стандардна девијација усредњених НН интервала у свим 5-мин сегментима целог записа),
 - iii. РМССД (квадратни корен средње вредности квадрата разлике између усредњених НН интервала).

За дефинитивну потврду присуства или одсуства дечје церебралне одузетости, сва деца су прегледана у 18. месецу живота стандардним неуролошким прегледом.

Дечја церебрална одузетост је дефинисана као непрогресивно обољење централног нервног система које се карактерише поремећајем мишићног тонуса у најмање једном од екстремитета и неадекватном контролом покрета и држања који узрокује поремећај моторне функције.^[49]

3.2.1 Епилепсија

Током првог клиничког прегледа прикупљене су демографске и клиничке информације од пацијената и очевидаца напада, и извршено је комплетно соматско и неуролошко испитивање. Свим испитаницима су урађене рутинске лабораторијске анализе (стандардни хематолошки, биохемијски и уринарни тестови).

Електроенцефалографска испитивања (ЕЕГ), стандардна или након депривације спавања, су примењена у циљу анализе интерикталних образаца који би помогли идентификацији епилептичког фокуса и класификацији епилепсије.

Неурорадиолошка испитивања (КТ и/или МР мозга) су примењена од стране неурорадиолога, у циљу утврђивања потенцијалних структуралних оштећења као узрока епилепсије.

На основу анамнезе, објективног налаза и допунских дијагностичких процедура, постављана је дијагноза и класификација епилепсије. Све клиничке процедуре су урађене од стране специјалисте неуролога, са специфичним познавањем епилептологије.

Пацијенти су клинички праћени амбулантно, сваких 4-6 недеља током првих 6 месеци, а након тога најмање два пута годишње. На свакој визити током праћења, процењивана је клиничка делотворност терапије. Сви пацијенти су започели третман иницијалном монотерапијом. Дозе АЕЛ су прилагођаване у складу са клиничким стањем, са посебним освртом на ефикасност и подношљивост АЕЛ.

Извршене су две одвојене анализе: ИТ анализа (пацијенти код којих је постојала намера за увођење лека, енг. intention to treat) и ПП анализа (пацијенти код којих је примењен предвиђени протокол, енг. per protocol).

Замена иницијалног АЕЛ са другим АЕЛ у монотерапији или почетак политерапије, због неадекватне контроле напада након примене максимално подношљиве дозе иницијалног АЕЛ сматрана је за терапијски неуспех. Идиосинкратске реакције нису

кодирани као терапијски неуспех, већ су пацијенти анализирани у групи АЕЛ са којим је започет други монотерапијски протокол.

Пацијенти који су имали нападе при дозама АЕЛ мањим од оптималних су класификовани у категорију „субоптималне терапије АЕЛ“ а пацијенти за које је ординирајући лекар проценио да неадекватно узимају терапију су класификовани као „лоша комплијанса“. Пацијенти са „субоптималном терапијом АЕЛ“ и „лошом комплијансом“ нису укључени у ПП анализу, док су ови пацијенти у ИТ анализи кодирани као терапијски неуспех.

3.3 Регресиони предиктивни модели

У свим истраживањима су клинички значајни исходи дефинисани као биномне варијабле, због чега су коришћени модели логистичке регресије (ЛР).

3.3.1 Мождано крварење

У истраживањима је за исход од клиничког значаја дефинисано преживљавање након спонтаног можданог крварења. Исходна варијабла је кодирана биномно (0-преживео, 1-није преживео).

Након дескриптивне анализе и једноструке ЛР анализе, развијени су вишеструки модели ЛР. За избор варијабли који ће бити укључене у вишеструке моделе ЛР примењивана је метода селекције уназад, са наизменичним искључивањем варијабли у складу са критеријумском вредношћу p од 0.20.

Предикција модела ЛР за сваког индивидуалног пацијента, израчуната у вредностима од 0 до 1 (0%-100%), је тумачена као вероватноћа смртог исхода након спонтаног можданог крварења. Вероватноћа од 0.5 (50%) је коришћена као тачка пресека на основу које су предвиђања класификована биномно и упоређена са стварним исходом.

3.3.2 Дечја церебрална одузетост

У истраживањима је за исход од клиничког значаја дефинисан развој дечје церебралне одузетости (ДЦО). Исходна варијабла је кодирана биномно (0-не ДЦО, 1-да ДЦО).

Развијена су два вишеструка модела ЛР: први је примењен на експерименталној групи пацијената док је други модел развијен на скупу који је укључио и експерименталну и контролну групу.

Варијабле су укључиване у модел применом методе селекције уназад, са наизменичним искључивањем у складу са критеријумском вредношћу p од 0.10.

Предикција модела ЛР за сваког индивидуалног пацијента, израчуната у вредностима од 0 до 1 (0%-100%), је интерпретирана као вероватноћа развоја ДЦО. Вероватноћа од 0.5 (50%) је коришћена као тачка пресека на основу које су предвиђања класификована биномно и упоређивана са стварним исходом.

3.3.3 Епилепсија

На основу клиничког консензуса и наших знања о претходним прогностичким студијама,^[113,114,198,199] састављена је листа потенцијалних прогностичких фактора:

- 1) демографски подаци (пол, старост),
- 2) анамнестички подаци (порођајне компликације, неонатални епилептички напади, фебрилне конвулзије, повреде главе, инфекције, породична анамнеза епилепсије и сл.),
- 3) подаци везани за епилептичке нападе (тип напада, укупан број напада пре почетка терапије, време од првог напада до почетка терапије и сл.),
- 4) објективни налази (нпр. неуролошки налаз),
- 5) резултати дијагностичких испитивања (ЕЕГ, КТ или МР мозга) и
- 6) тип епилепсије.

Позитивна анамнеза о повреди главе је регистрована уколико су добијени подаци о отвореној или затвореној повреди главе или неурохируршкој интервенцији. Позитивна породична анамнеза епилепсије је разматрана уколико су добијени подаци о епилепсији код најмање једног члана породице из првог колена сродства. За психијатријски коморбидитет су сматрани депресија, анксиозност, или психоза, које су претходиле или су били удружени са дијагнозом епилепсије.

ЕЕГ налази су класификовани: 1) нормалан налаз, 2) налаз са неспецифичним абнормалностима или 3) налаз са епилептиформним абнормалностима.

Неурорадиолошка испитивања су класификована: 1) нормалан налаз или 2) патолошки налаз.

Тип напада и епилептичког синдрома су класификовани према препорукама ИЛАЕ.^[86,87] Тип епилепсије је класификован као темпорална, фронтална, паријетална, окципитална, бенигна жаришна епилепсија или нелокализована жаришна епилепсија. За прогностичко моделирање, због малог броја испитаника, окципитална, паријетална и бенигне жаришне епилепсије су комбиноване у једну групу („остале“).

У односу на етиолошке факторе, епилепсије су подељене на криптогене (претпостављено али недоказано постојање фокалне абнормалности) и симптоматске (последича дијагностикованих структуралних оштећења). Даља подела симптоматских епилепсија је учињена према предложеној схеми Shorvon-а из 2011. године.^[200]

Терапијска делотворност АЕЛ, као клинички значајан исход, класификована је на основу информација током последњих годину дана праћења као:

- 1) терапијски неуспех (пацијент никада није имао потпуну контролу напада у периоду од годину дана),
- 2) потпуна контрола напада у периоду од најмање годину дана.

ЛР анализа је примењена за процену развоја терапијског неуспеха као исходне варијабле, кодиране биномно (0- потпуна контрола напада, 1- релапс напада). Дескриптивном статистиком је извршена анализа потенцијалних удружености предиктора у различитим исходним групама, након чега је примењена једнострука ЛР анализа.

За вишеструку анализу је примењена селекција коваријата техником уназад, са дефинисаном статистичком значајношћу од 0.20.^[201] Модели су процењивани методом максималне вероватноће. Клинички значајне интеракције, у форми продукта варијабли из прелиминарног модела са главним ефектом, су процењене хијерархијском методом на основу теста односа вероватноћа.^[145]

Предикција модела ЛР за сваког индивидуалног пацијента, израчуната у вредностима од 0 до 1 (0%-100%), је интерпретирана као вероватноћа релапса напада. Вероватноћа од 0.5 (50%) је коришћена као тачка пресека на основу које су предвиђања класификована биномно и упоређивана са стварним исходом.

3.4 МОДЕЛИ ВЕШТАЧКИХ НЕУРОНСКИХ МРЕЖА

У истраживањима су коришћене вишеслојне перцептонске ВНМ са пропагацијом сигнала унапред, и простирањем грешке уназад. Модели ВНМ су дизајнирани коришћењем кориснички прилагођених скриптова (Додатак 2) за софтверски пакет MatLab (MathWorks Inc., САД, верзија 2010а).

Коришћена је парадигма обучавања мреже са надзором (супервизијом).

За тренирање мреже коришћен је Levenberg-Marquardt алгоритам.^[202,203]

Као критеријумска функција коришћена је средња квадратна грешка. Као трансфер функција коришћена је „tansig“ или „logsig“ функција. Број скривених слојева и неурона, врста трансфер функције и брзина обучавања су одређени на основу генералних принципа и емпиријског покушаја.^[147,204]

Да би се обезбедило адекватно поређење, за моделе ВНМ су коришћене исте улазне и излазне варијабле као код коресподетних ЛР модела.

Подаци за одговарајућа истраживања су методом случајног избора подељена на:

- 1) тренинг узорак (60-70% свих података),
- 2) валидациони узорак (10-20%) и
- 3) тест узорак (10-20%).

Подаци из тренинг узорка су коришћени за обучавање мреже, док су подаци из валидационог узорка коришћени за рани прекид обучавања у циљу побољшања генерализације. Подаци из тест узорка нису били доступни током обучавања мреже и постигнућа на овом сету су разматрана као резултати на независном узорку.

3.4.1 Мождано крварење

За процену смртности након спонтаног можданог крварења, у првом истраживању^[186,187] примењен је модел ВНМ који се састојао од:

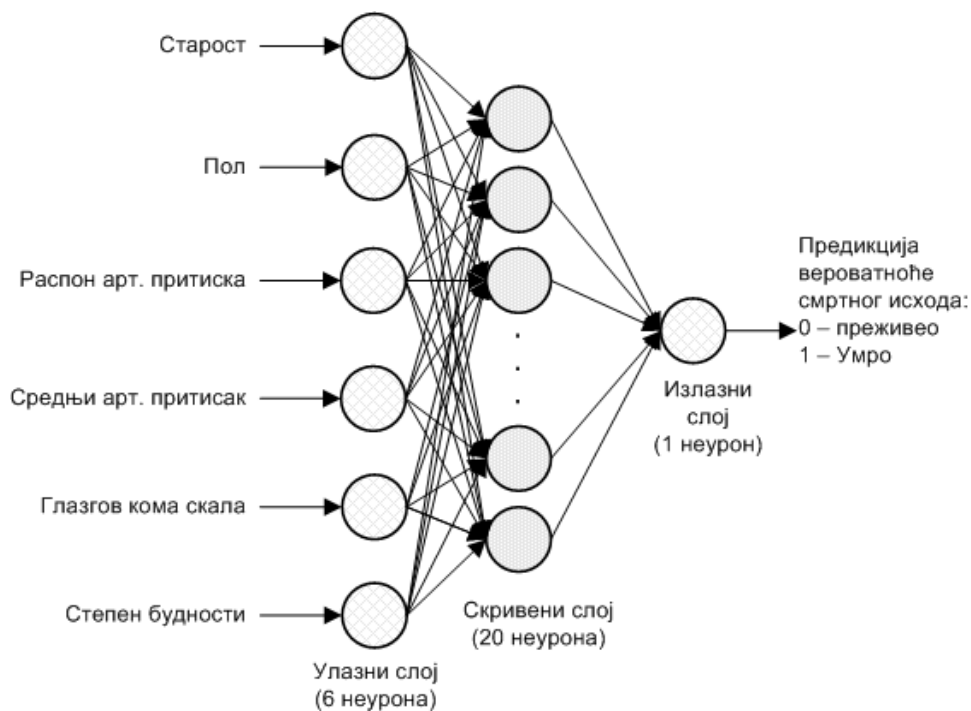
- а) 1 улазног слоја са 6 неурона,
- б) 1 скривеног слоја са 20 неурона и
- в) 1 излазног слоја са 1 неуроном (Слика 3.1) .

Улазни слој су чиније следеће варијабле:

- (1) Старост (године),
- (2) Пол (0- женски, 1- мушки),
- (3) Распон АП (мм живиног стуба),

- (4) Средњи АП (мм живиног стуба),
- (5) Глазговски кома скор (скала 3-15) и
- (6) Степен будности (скала 0-3)

Излазни слој је представљао исходна варијабла смртност, изражена биномно (0- преживео, 1- није преживео), која се може интерпретирати као предвиђена вероватноћа смртог исхода.



Слика 3.1 Шематски приказ модела ВМ коришћеног у првом испитивању предикције смртог исхода након спонтане ИЦХ (детаљнији опис у тексту)

Тренинг сет је чинило 140 пацијената, валидациони сет 30 пацијената и тест сет 30 пацијената.

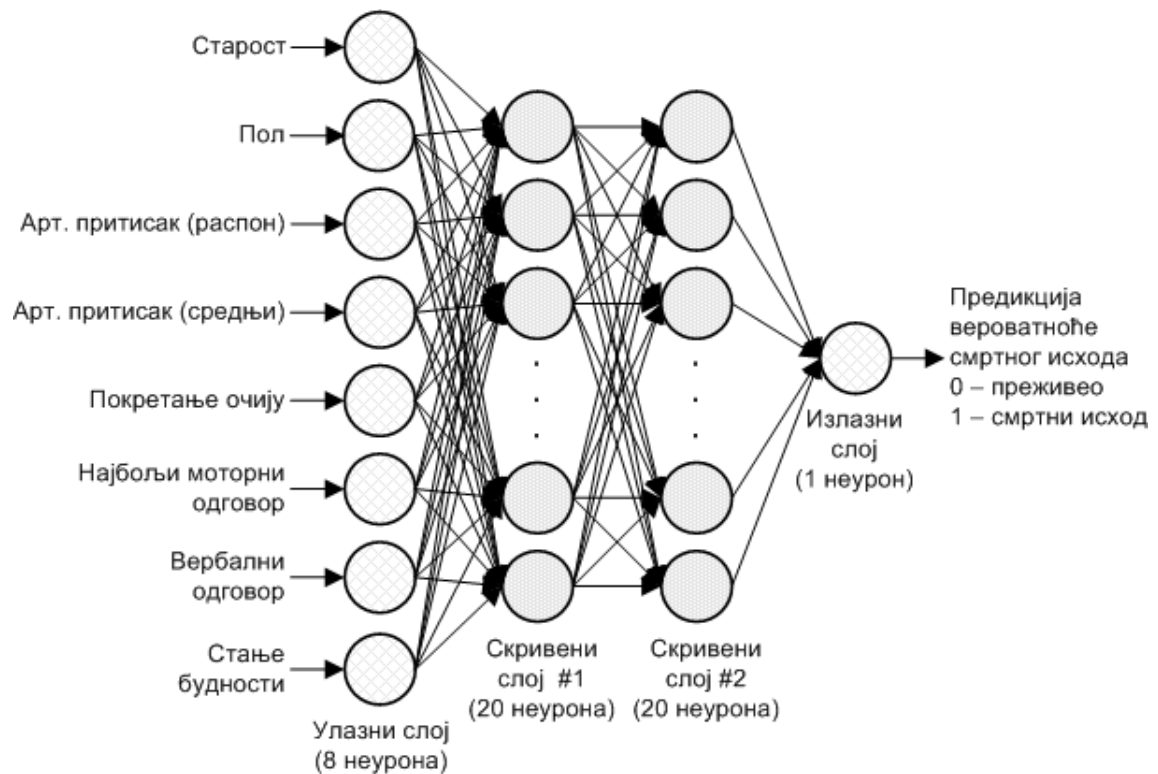
У другом истраживању,^[188] примењен је модел ВМ (Слика 3.2) који састојао од:

- а) 1 улазног слоја са 8 неурона,
- б) 2 скривена слоја по 20 неурона и
- в) 1 излазног слоја са 1 неуроном.

Улазни слој су чиниле следеће варијабле:

- (1) Старост (године),

- (2) Пол (0- женски, 1- мушки),
- (3) Распон АП (мм живиног стуба),
- (4) Средњи АП (мм живиног стуба),
- (5) Покретање очију (скала 1-6),
- (6) Најбољи моторни одговор (скала 1-4)
- (7) Најбољи вербални одговор (скала 1-5) и
- (8) Степен будности (скала 0-3).



Слика 3.2 Схематски приказ модела ВМ коришћеног у другом испитивању предикције смртног исхода након спонтане ИЦХ

Излазни слој је представљао исходну варијаблу смртност након ИЦХ, изражену као дихотомна варијабла (0- преживео, 1- није преживео), која се може интерпретирати као прогнозирана вероватноћа смртног исхода.

Тренинг сет је чинило 287 пацијената, валидациони сет 62 пацијената и тест сет 62 пацијената.

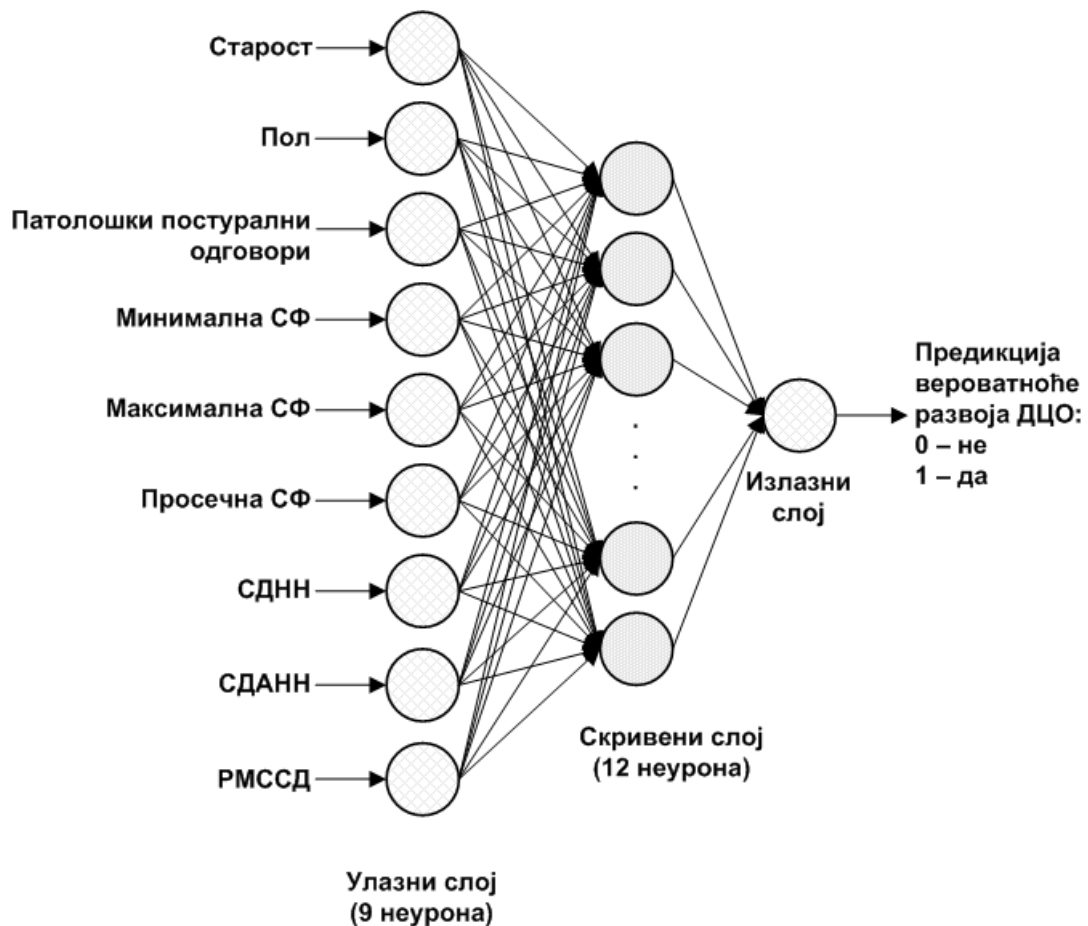
3.4.2 Дечја церебрална одузетост

За процену развоја дечје церебралне одузетости,^[190] код деце са централним поремећајем координације примењен је модел ВНМ (Слика 3.3) који се се састојао од:

- а) 1 улазног слоја (9 неурона),
- б) 1 скривеног слоја (12 неуона) и
- ц) 1 излазног слоја (1 неурон).

Улазни слој су чиниле следеће варијабле:

- (1) Старост, коригована за прематуритет (месеци),
- (2) Пол (0- женски, 1- мушки),
- (3) Патолошки постурални одговори (0-не, 1- да),
- (4) Минимална срчана фреквенција (број откуцаја/мин),
- (5) Максимална срчана фреквенција (број откуцаја/мин),
- (6) Просечна срчана фреквенција (број откуцаја/мин),
- (7) СДНН (ms),
- (8) СДАНН (ms) и
- (9) РМССД (ms).



Слика 3.3 Схематски приказ ВММ коришћене у испитивању развоја ДЦО код деце са ЦПК. (СФ- срчана фреквенција; СДНН- стандардна девијација свих НН интервала; СДАНН- стандардна девијација усредњених НН интервала; РМССД- квадратни корен средње вредности квадрата разлике између усредњених НН интервала. Детаљније објашњење у тексту)

Излазни слој је представљала исходнаа варијабла развој ДЦО (0-не, 1-да), која се може интерпретирати као прогнозирана вероватноћа развоја ДЦО.

Тренинг сет је чинило 44 пацијената, валидациони сет 14 пацијената и тест сет 14 пацијената.

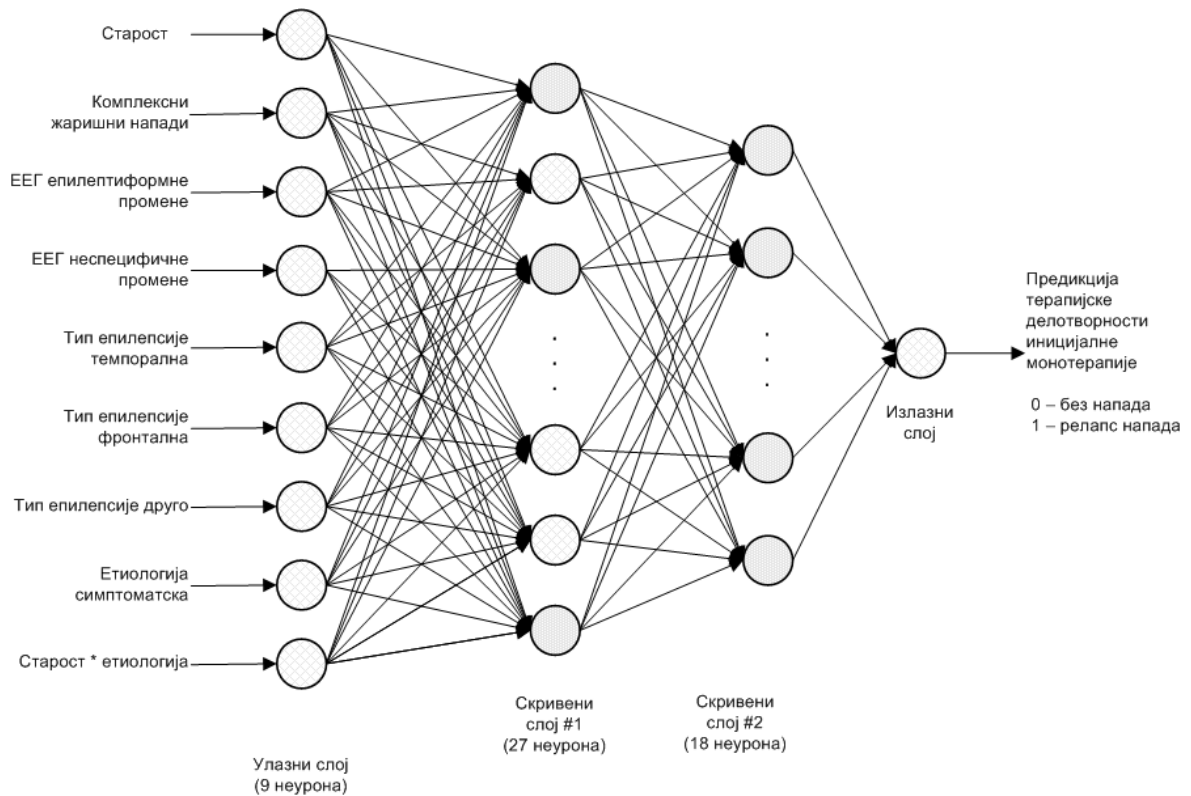
3.4.2 Епилепсија

Примењени модел ВММ (Слика 3.4) се састојао од:

- 1 улазног слоја (9 неурона),
- 2 скривена слоја (27 и 18 неурона) и
- 1 излазног слоја (1 неурон)

Улазни слој су чиниле следеће варијабле:

- (1) Старост (године),
- (2) Комплексни жаришни напади (0- не, 1- да),
- (3) ЕЕГ налаз са епилептиформним променама (0- не, 1- да),
- (4) ЕЕГ налаз са неспецифичним абнормалностима (0- не, 1- да),
- (5) Тип епилепсије- темпорална (0- не, 1- да),
- (6) Тип епилепсије- фронтална (0- не, 1- да),
- (7) Тип епилепсије- друго (0- не, 1- да),
- (8) Етиологија епилепсије- симптоматска (0- не, 1- да) и
- (9) Интеракција старости и етиологије епилепсије (продукт варијабли).



Слика 3.4 Схематски приказ ВММ за предикцију релапса напада код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом (ЕЕГ= Електроенцефалограм; Детаљније објашњење у тексту)

Излазни слој је представљао исходну варијаблу релапса напада (0- не, 1- да), која се може интерпретирати као прогноза терапијске делотворности АЕЛ, исказане као вероватноћа поновног јављања напада.

Тренинг сет је чинило 201 субјекта, валидациони сет 29 субјекта и тест сет 57 субјеката.

3.5 Статистичке анализе и евалуација модела

Статистичка израчунавања су извршена у програму STATA 12 (StataCorp LP, САД).

Дескриптивне статистичке анализе су приказане у форми мера централне тенденције (медијана и интерквartilни распон) или у форми релативних бројева (процента). Вредности су приказиване у форми 95% интервала поверења (ИП).

Потенцијалне повезаности предиктора са исходом су анализиране Wilcoxon-овим тестом суме рангова (Mann-Whitney тест) за континуиране и ординалне варијабле,^[205,206] док је за остале варијабле коришћен Pearson-ов χ^2 тест или Fisher-ов егзактни тест.

Селекција варијабли и вишеструких модела је извршена на основу теста односа вероватноћа.^[201] Тестиране су све клинички значајне двосмерне интеракције у форми продукта независних варијабли.

Дијагностика модела је укључивала тестирање линк функције, трансформације варијабли, вишеструке колинеарности и утицајних опсервација.^[207] Потребне за трансформацијом независних варијабли су тестиране Vox- Tidwell методом^[208] и методом фракционих полинома.^[209] Варијабле су кодиране референтно,^[201] осим у појединачним случајевима када је коришћено центрирање варијабли у циљу спречавања вишеструке колинеарности.^[210]

У испитивању терапијске делотворности АЕЛ, процена стандардне грешке регресионих коефицијената и интервала поверења за однос шанси су добијени на основу 2000 „bootstrap“ репликација.^[211]

Квалитет класификационих модела је процењиван на основу калибрационих и дискриминационих критеријума.^[212]

Дискриминација се односи на могућност модела да разликује пацијенте који ће развити испитивани исход, за разлику од оних који то неће. Дискриминативна снага модела је процењивана на основу површине испод ткз. РОК (енг. receiver operating characteristic) криве.^[213] РОК криве представљају графички приказ односа сензитивности и лажно позитивних налаза (1- специфичност) резултата модела.

Површина испод РОК криве вредности 1 одговара тесту који перфектно разликује популације са различитим исходом, док површина од 0.5 одговара тесту чији резултати предикције нису бољи од случајне вероватноће.

Калибрациона способност одређује степен подударња између исхода предвиђених моделом и стварних исхода, и тестирана је Hosmer- Lemeshow-им тестом.^[201]

Вероватноћа испитиваног исхода пре и након предикције модела (позитивне или негативне) за тачку пресека од 0.5 је одређивана употребом формула заснованих на Бауес-овој теореме.^[214,215]

Потребна величина узорка

За двосмерно одређивање статистичке значајности разлике између модела са хипотетичком повшином испод РОК крива од 0.9 и 0.7, са претпостављеном ранг корелацијом од 0.4 за случајеве са позитивним и негативним исходом, уз пројектовану стопу “губитка” података/ субјеката током лонгитудиналног праћења од 10%, за $\alpha=0.05$ и $\beta=0.2$, потребна величина узорка износи 35 субјеката у свакој од група са различитим исходом.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1 Мождано крварење

У првом истраживању^[186,187] анализиран је пригодан узорак од 200 болесника са спонтаним можданим крварењем. Клиничке карактеристике пацијената укључених у ово истраживање су приказане у Табели 4.1.

Табела 4.1 Клиничке карактеристике пацијената из придгодног узорка укључених у истраживање спонтаног можданог крварења (n=200)^[186,187]

Варијабле	Преживели (n = 100)	Умрли (n = 100)	Укупно (n = 200)
Старост (године; медијана,[ИКР])	55.5 (50.5-61)	56 (49.5-61)	56 (50-61)
Пол (n)			
Мушки	61	58	119 (59.5%)
Женски	39	42	81 (40.50%)
ГКС (скор; медијана, [ИКР])**	13 (8-15)	6 (3-8.5)	8 (4-14)
15 **	40	6	46 (23%)
9-14	32	19	51 (25.5%)
5-8	20	31	51 (25.5%)
3-4 **	8	44	52 (25%)
Стање свести (скор; медијана, [ИКР])**	0 (0-1)	2 (0 -3)	1 (0-2)
Очувана будност (n)**	70	25	95 (47.5%)
Сомноленција (n)	20	20	40 (20%)
Сопор (n)	5	11	16 (8%)
Кома (n) **	5	44	49 (24.5%)
АП систолни (mm Hg, медијана, [ИКР]))	170 (140-192.5)	180 (150-205)	180 (140-200)
АП дијастолни (mm Hg, медијана, [ИКР]))	100 (80-112.5)	100 (90-120)	100 (90-115)
АП распон (mm Hg, медијана, [ИКР]))	70 (50-90)	75 (60-100)	70 (57.5-92.5)
АП средњи (mm Hg, медијана, [ИКР])	123.3 (101.7-140)	126.7 (110-148.3)	123.3 (106.7-143.3)
АП средњи/ ГКС скор ** (mm Hg, медијана, [ИКР])	10 (8.5-15.4)	23.33 (14.5-37.4)	14.9 (9.5-26.4)

Подаци представљају број (n) и проценат (%), уколико није другачије назначено. ИКР= Интерквartilни распон; ГКС = Глазговска кома скала; АП = артеријски притисак; mm Hg- милиметри живиног стуба; ** означава статистички значајну разлику између група за $p < 0.01$

Од укупно 200 испитаника укључених у испитивање, 100 је умрло током хоспитализације, док је 100 преживело. Није било значајних разлика у старости и полу између група са различитим исходом.

Пацијенти који су умрли, имали су значајно ниже укупне вредности ГКС скорa ($z=7.71$, $p<0.001$) на пријему. Специфично, вредност ГКС од 15 је значајно удружена са преживљавањем (χ^2 тест = 32.64, $p<0.001$) док су вредности ГКС скорa од 3-4 биле значајно удружене са смртним исходом (χ^2 тест = 33.68, $p<0.001$).

Исход је био значајно повезан са стањем свести на пријему ($z= 7.291$, $p<0.001$). Специфично, очувана будност је била значајно удружена са преживљавањем (χ^2 тест = 40.6, $p<0.001$) док је измена стања свести степена коме је била значајно удружена са смртним исходом (χ^2 тест = 41.11, $p<0.001$).

Нису евидентиране значајне разлике у параметрима артеријског притиска (сistolни, дијастолни, средњи и распон), али пацијенти који су умрли су имали значајно ниже вредности МГ скорa ($z= -7.321$, $p<0.001$), параметра који представља однос средњег артеријског притиска и ГКС. На основу ових резултата, МГ скор је предложен за нови предиктор исхода након спонтаног možданог крварења.^[186]

Међутим, у вишеструком моделу логистичке регресије (Табела 4.2), само су варијабле ГКС и степен будности, контролисане за друге варијабле, показале значајну предикторну вредност.

Табела 4.2 Вишеструки модел ЛР за предикцију смртног исхода након спонтаног можданог крварења у пригодном узорку (n=200)

Варијабле	Коеф.	СГ	ОШ	(95 % ИП)	z	p
Старост (године)	0.024	0.019	1.025	(0.988, 1.063)	1.31	0.19
Пол	0.043	0.356	1.044	(0.520, 2.097)	0.12	0.904
АП распон	0.007	0.010	1.007	(0.987, 1.026)	0.68	0.498
АП средњи	-0.001	0.009	0.999	(0.981, 1.018)	-0.1	0.919
ГКС	-0.176	0.059	0.839	(0.746, 0.942)	-2.96	0.003
Степен будности	0.608	0.224	1.837	(1.185, 2.848)	2.72	0.007
_Константа	-0.815	1.555	0.443	(0.021, 9.322)	-0.52	0.6

Коеф. = Процена регресионих коефицијената за вишеструки ЛР модел; СГ = Процена стандардне грешке регресионих коефицијената; ОШ = процењени однос шанси (енг. odds ratio); 95% ИП = 95% интервал поверења за ОШ; z = Wald тест; ГКС = Глазговска кома скала; АП = артеријски притисак

На целокупном узорку (n=200), за тачку пресека од 0.5, модел ЛР је коректно класификовао 75% (65.34% - 83.12%) пацијената који су умрли (сензитивност- Сн) и 72% (62.13%- 80.52%) пацијената који су преживели (специфичност- Сп), са позитивном предиктивном вредношћу (ППВ) од 72.82% (63.16% - 81.11%) и негативном предиктивном вредношћу (НПВ) од 74.23% (64.35% - 82.57%). Модел је укупно коректно класификовао 73.5% исхода на целокупном узорку (Табела 4.3а).

Табле 4.3 Класификациона табела вишеструког модела ЛР за предикцију смртног исхода након спонтаног можданог крварења у пригодном узорку (n=200) (тачка пресека 0.5)

Предикција	а) Целокупан узорак (n=200)			б) Тест узорак (n=30)		
	Умро	Преживео	Укупно	Умро	Преживео	Укупно
Умро	75	28	103	13	4	16
Преживео	25	72	97	2	11	14
Укупно	100	100	200	15	15	30
Укупно коректно класификованих исхода	73.5%			80%		

На тест узорку (n=30), за тачку пресека од 0.5, модел ЛР је коректно класификовао 86.67% (59.51% - 97.95%) пацијената који су умрли (Сн) и 73.33% (44.91% - 92.05%)

пацијената који су преживели (Сп), са ППВ од 76.47% (50.10% - 93.04%) и НПВ од 84.62%. (54.54% - 97.63%).

Модел је укупно коректно класификовао 80% исхода на тест узорку (Табела 4.3б).

Модел ВНМ (Слика 3.1) је за обучавање користио случајно изабрани узорак од 140 пацијената, док су валидациони и тест сет имали по 30 пацијената. Резултати предикције ВНМ модела су приказани у Табели 4.4.

На целокупном узорку (n=200), за тачку пресека од 0.5, модел ВНМ је коректно класификовао 78% (68.61% - 85.67%) пацијената који су умрли (Сн) и 75% (65.34% - 83.12%) пацијената који су преживели (Сп), са ППВ од 75.73% (66.29% - 83.63%) и НПВ од 77.32%. (67.70% - 85.20%). Модел је укупно коректно класификовао 76.5% исхода на целокупном узорку (Табела 4.4а).

Табела 4.4 Класификациона табела ВНМ модела за предикцију смртог исхода након спонтаног можданог крварења у пригодном узорку (n=200) (тачка пресека 0.5)

Предикција	а) Целокупан узорак (n=200)			б) Тест узорак (n=30)		
	Исход			Исход		
	Умро	Преживео	Укупно	Умро	Преживео	Укупно
Умро	78	25	103	15	5	15
Преживео	22	75	97	0	10	20
Укупно	100	100	200	15	15	30
Укупно коректно класификованих исхода	76.5%			83.3%		

На тест узорку (n=30), за тачку пресека од 0.5, ВНМ модел је коректно класификовао свих 15 пацијената који су умрли (Сн = 100%, 78.03% - 100.00%) и 66.67% (38.41% - 88.05%) пацијената који су преживели (Сп), са ППВ од 75% (50.89% - 91.25%) и НПВ од 100% (68.97% - 100.00%). Модел је укупно коректно класификовао 83.3% исхода. (Табела 4.4б).

Са емпиријском вероватноћом пре теста од 50% за развој смртог исхода, за тачку пресека од 0.5, након позитивног резултата ЛР модела вероватноћа смртог исхода износи 76.47% (50.10%-93.04%), а након позитивног резултата ВНМ модела износи 75% (50.89% - 91.25%). Након негативног резултата ЛР модела вероватноћа смртог

исхода након спонтаног можданог крварења износи 15.38%. (2.37% - 45.46%), а након негативног резултата ВНМ модела 0% (0%-31.03%).

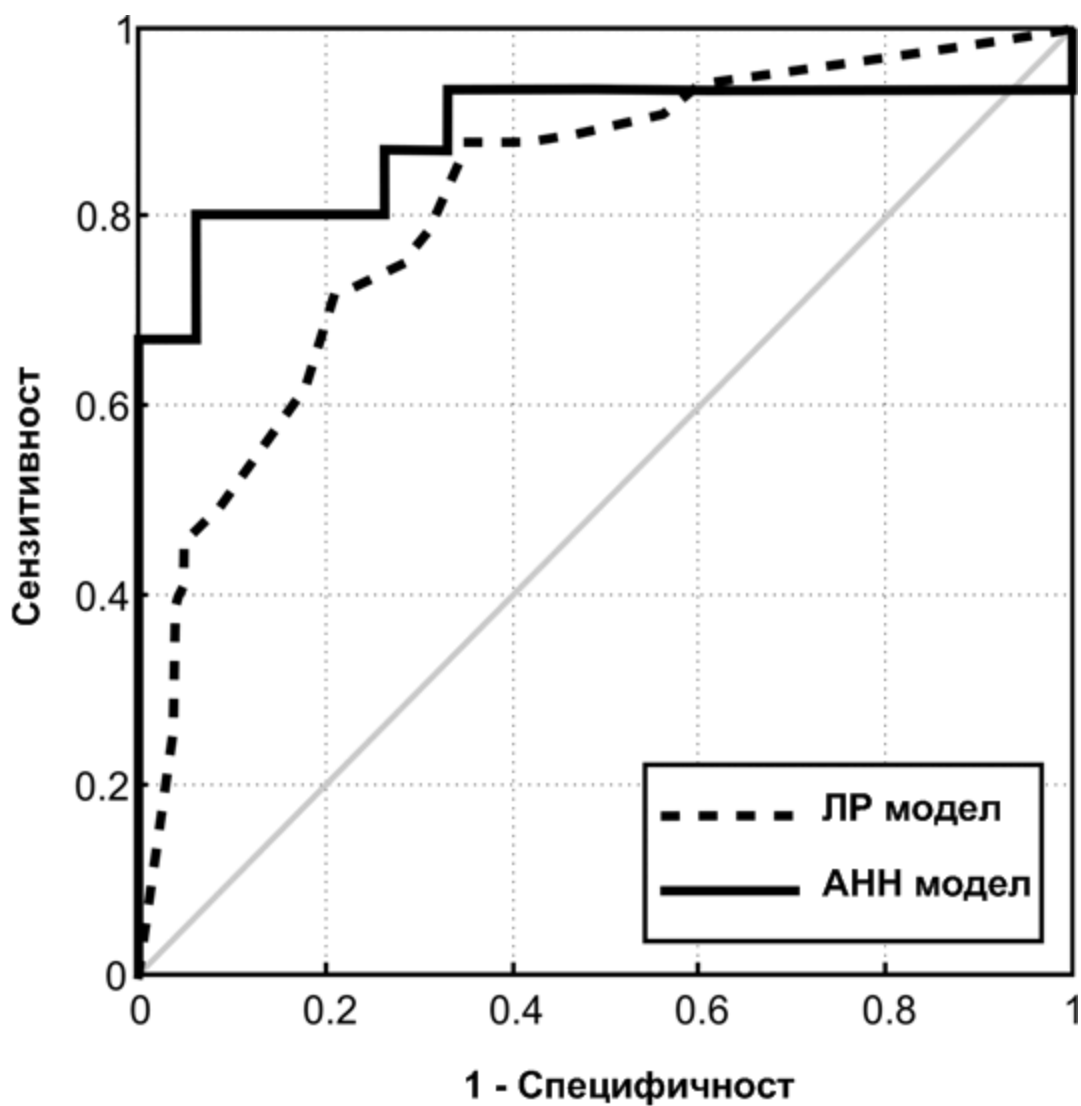
Упоредни приказ карактеристика ЛР и ВНМ модела, за тачку пресека од 0.5, представљен је у Табели 4.5.

Табела 4.5 Упоредни приказ карактеристика ЛР и ВНМ модела за предикцију смртног исхода након спонтаног можданог крварења у пригодном узорку (тачка пресека 0.5)

Параметар	Целокупан узорак (n=200)		Тест узорак (n=30)	
	ЛР модел	ВНМ модел	ЛР модел	ВНМ модел
Сензитивност	75% (62.13% -80.52%)	78% (68.61% - 85.67%)	86.67% (59.51% - 97.95%)	100% (78.03% - 100.00%)
Специфичност	72% (62.13% -80.52%)	75% (65.34% - 83.12)	73.33% (44.91% - 92.05%)	66.67% (38.41% - 88.05%)
Укупно коректно класификовано	73.5%	76.5%	80%	83.33%
ОВ+	2.68 (1.92 - 3.74)	3.12 (2.19 - 4.45)	3.25 (1.37 - 7.70)	3 (1.47 – 6.14)
ОВ-	0.35 (0.24 -0.50)	0.29 (0.2 - 0.43)	0.18 (0.05 то 0.68)	0
Вероватноћа пре теста	50%	50%	50%	50%
Вероватноћа након + теста	72.82% (63.16% - 81.11%)	75.73% (66.29% - 83.63%)	76.47% (50.10% - 93.04%)	75% (50.89% - 91.25%)
Вероватноћа након - теста	25.77% (17.43% -35.65%)	22.68% (14.8%-32.3%)	15.38% (2.37% - 45.46%)	0% (0%-31.03%)

Вредности у заградама представљају 95% интервал поверења (ИП); ОВ = однос веродостојности (енг. lokehood ratio) за (+) позитиван исход (смртни исход) или (-) негативан исход (преживљавање); Вероватноћа након + теста = вероватноћа смртног исхода након позитивне предикције модела (>0.5); Вероватноћа након - теста = вероватноћа смртног исхода након негативне предикције модела (≤ 0.5);

За различите тачке пресека, на тест узорку, површина испод РОК криве (ПИК) за ЛР модел износи 0.819 (0.76 - 0.88), а за ВНМ модел је 0.883 (0.79 - 0.98) (Слика 4.1). Поређењем површина испод РОК крива за тест узорке, није утврђена статистички значајна разлика између ЛР и ВНМ модела ($z=1.1$, $p>0.1$).



Слика 4.1 Поређење РОК крива ВММ и ЛР модела за предикцију смртог исхода након спонтаног можданог крварења (тест узорак, n=30)

У другом истраживању^[188] анализиран је узастопни узорак болесника, који су током петогодишњег периода (01.01.2005 – 31.12.2009. године) хоспитално лечени у Клиници за неурологију, Клиничког центра у Нишу.

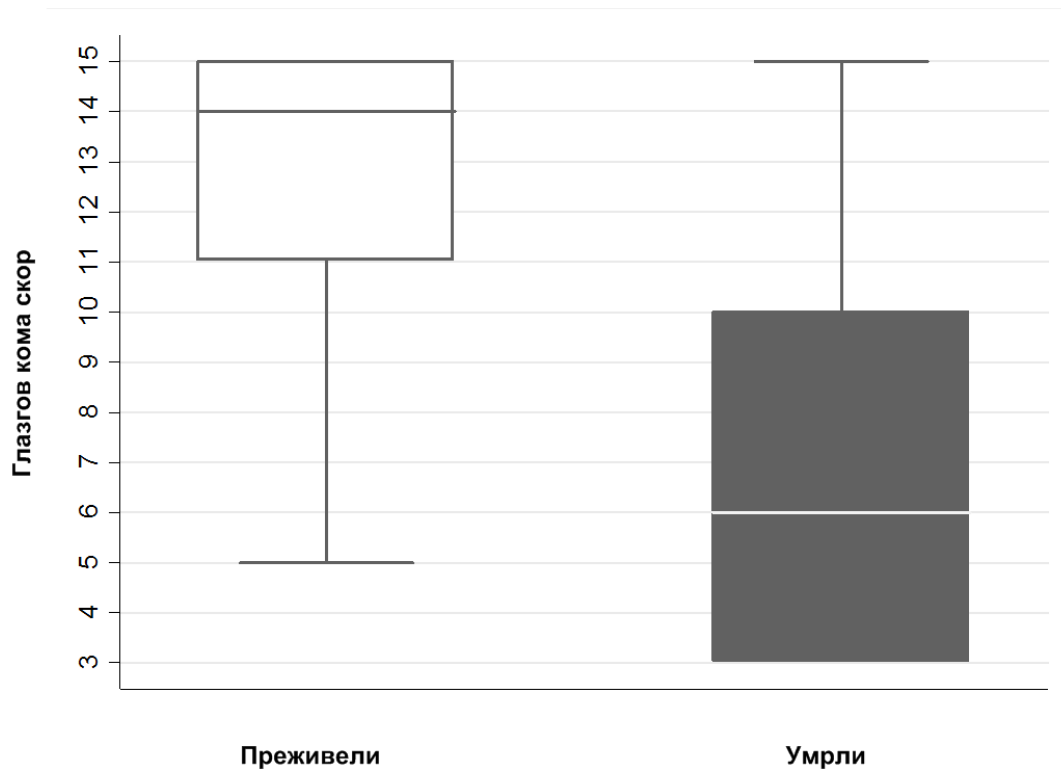
Из анализе је искључено 89 пацијената због трауме главе, субарахноидалног крварења, артериовенске малформације или тумора као примарног узрока можданог крварења; 27 пацијената због претходне употребе антикоагулантне терапије, 81 пацијент који су примљени након 6 сати од почетка тегоба или са несигурним подацима о почетку болести; 73 пацијента због тешких коморбидних стања; 19 пацијената преведених из друге клинике/ болнице; 32 пацијента код којих КТ мозга није урађена унутар 24 часа; 157 пацијената који су подвргнути хируршкој интервенцији и 3 пацијента због погрешног/ неконзистентног уноса података.

У коначну анализу је укључено 411 болесника, са дијагнозом спонтаног можданог крварења. Групу су чинили 199 мушкараца и 212 жена, старости од 23 до 93 године (Табела 4.6). У анализираној групи 256 (62.29%) болесника је умрло, док је 155 (37.71%) болесника преживело током хоспиталног третмана. Није било значајних разлика у старости и полу између група са различитим исходом.

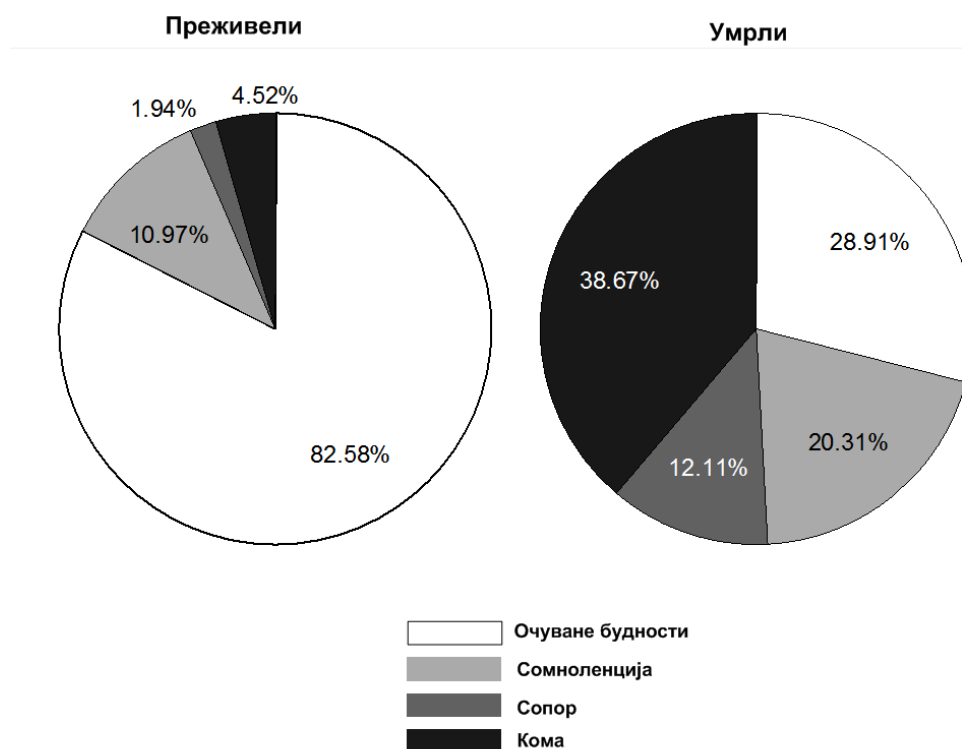
Пацијенти који су умрли су имали значајно ниже укупне вредности ГКС ($z=11.17$, $p<0.001$) (Слика 4.2) као и свих ГКС субскала: покретање очију ($z=10.064$, $p<0.001$), најбољи моторни одговор ($z=9.026$, $p<0.001$), и вербални одговор ($z=11.292$, $p<0.001$).

Такође, пацијенти који су умрли имали су значајно већи поремећај стања свести у односу на преживеле (χ^2 тест, $p<0.001$) (Слика 4.3).

Није било значајних разлика у вредностима систолног, дијастолног и средњег артеријског притиска између група са различитим исходом. Умрли пацијенти су имали већи распон артеријског притиска ($z= -3.296$, $p<0.05$) као и виши МГ индекс^[186], који представља однос средњег артеријског притиска и ГКС ($z = -10.717$, $p<0.01$)



Слика 4.2 Вредности Глазговског кома сора по групама са различитим исходом преживљавања након спонтане ИЦХ



Слика 4.3 Стање свести по групама са различитим исходом преживљавања након спонтане ИЦХ

Табела 4.6 Клиничке карактеристике пацијената из наизменичног узорка укључених у истраживање спонтаног možданог крварења (n=411) ^[188]

Варијабле	Преживели (n = 155)	Умрли (n = 256)	Укупно (n = 411)
Старост (године; медијана, [ИКР])	69 (60-75)	69 (59-76)	69 (60-75)
Пол (n)			
Мушки	69 (44.52%)	130 (50.78%)	199 (48.42%)
Женски	86 (44.52%)	126 (49.22%)	212 (51.58%)
АП систолни (mm Hg, медијана, [ИКР])	170 (160-200)	180 (160-210)	180 (160-210)
АП дијастолни (mm Hg, медијана, [ИКР])	100 (90-110)	100 (90-110)	100 (90-110)
АП распон ** (mm Hg, медијана, [ИКР])	70 (60-90)	80 (70-100)	80 (60-100)
АП средњи (mm Hg, медијана, [ИКР])	123.3 (111.7-140)	126.7 (111-146.7)	126.7 (111.7-143.3)
ГКС (скор; медијана, [ИКР]) **	14 (11-15)	6 (3-10)	9 (5-14)
15 **	76 (49.03%)	20 (7.81%)	96 (23,36%)
10-14 *	53 (34.19%)	54 (21.09%)	107 (26.03%)
6-9 **	16 (10.32%)	79 (30.86%)	95 (23.11%)
3-5 **	10 (6.45%)	103 (40.23%)	113 (27.49%)
Покретање очију ** (скор; медијана, [ИКР])	4 (4-4)	2 (1-4)	4 (1-4)
Најбољи моторни одговор ** (скор; медијана, [ИКР])	6 (5-6)	3.5 (1-5)	4 (1-6)
Вербални одговор **) (скор; медијана, [ИКР])	5 (2-5)	1 (1-2)	1 (1-5)
Стање свести (n)			
Очуване будности **	128 (82.58%)	74 (28.91%)	202 (49.15%)
Сомноленција *	17 (10.97%)	52 (20.31%)	69 (16.79%)
Сопор**	3 (1.94%)	31 (12.11%)	34 (8.27%)
Кома **	7 (4.52%)	99 (38.67%)	106 (25.79%)
АП средњи/ ГКС скор ** (mm Hg, медијана, [ИКР])	9.49 (8-12)	20.28 (12.28-35.28)	13.71 (9.39–25.56)

Подаци представљају број (n) и проценте (%), уколико није другачије назначено.

ИКР= Интерквартилни распон; ГКС = Глазговска кома скала; АП = артеријски притисак; mm Hg- милиметри живиног стуба. ** и * означавају статистички значајну разлику између група за $p < 0.01$ и $p < 0.05$ респективно.

Резултати вишеструког модела логистичке регресије приказани су у Табели 4.7.

Табела 4.7 Вишеструки модел ЛР за предикцију смртног исхода након спонтаног можданог крварења у наизменичном узорку (n=411)

Варијабле	Коеф.	СГ	ОШ	(95 % ИП)	z	p
Старост (године)	0.024	0.013	1.025	(0.999, 1.051)	1.87	0.06
Пол	0.443	0.264	1.558	(0.929, 2.612)	1.68	0.09
АП распон (mm Hg)	0.012	0.007	1.012	(0.998, 1.026)	1.70	0.09
АП средњи (mm Hg)	0.001	0.007	1.001	(0.986, 1.016)	0.12	0.91
Отварање очију	-0.234	0.277	0.791	(0.46, 1.361)	-0.85	0.40
Моторни одговор	0.013	0.089	1.013	(0.851, 1.206)	0.15	0.88
Вербални одговор	-0.466	0.099	0.627	(0.516, 0.762)	-4.69	0.00
Степен будности	0.597	0.304	1.817	(1.001, 3.297)	1.96	0.05
_Константа	-0.964	1.572	0.381	(0.018, 8.299)	-0.61	0.54

Коеф. = Процена регресионих коефицијената за мултиваријатни ЛР модел; СГ = Процена стандардне грешке регресионих коефицијената; ОШ = процењени однос шанси (енг. odds ratio); 95% ИП = 95% интервал поверења за ОШ; z = Wald тест; ГКС = Глазгов кома скала; АП = артеријски притисак; mm Hg-милиметри живиног стуба.

У целокупном узорку (n=411), за тачку пресека од 0.5, модел ЛР је коректно класификовао 82.81% (77.62% - 87.22%) пацијената који су умрли (Сн) и 73.55% (65.87% - 80.30%) пацијената који су преживели (Сп), са ППВ од 83.79% (78.66% - 88.11%) и НПВ од 72.15% (64.47% - 78.98%). Модел је укупно коректно класификовао 79.32% исхода у целокупном узорку (Табела 4.8а).

Табела 4.8 Класификациона табела за вишеструки модел ЛР за предикцију смртног исхода након спонтаног можданог крварења у наизменичном узорку (n=411) (тачка пресека 0.5)

Предикција	а) Целокупан узорак (n=411)			б) Тест узорак (n=62)		
	Умро	Преживео	Укупно	Умро	Преживео	Укупно
Умро	212	41	253	31	7	38
Преживео	44	114	158	10	14	24
Укупно	256	155	411	41	21	62
Укупно коректно класификованих исхода	79.32%			72.58%		

На тест узорку (n=62), за тачку пресека од 0.5, модел ЛР је коректно класификовао 75.61% (59.69% - 87.62%) пацијената који су умрли (Сн) и 66.67% (43.04% - 85.35%) пацијената који су преживели (Сп), са ППВ од 81.58% (65.67% - 92.22%) и НПВ од 58.33% (36.66% - 77.86%). Модел је укупно коректно класификовао 72.58% исхода на тест узорку (Табела 4.8б).

Модел ВНМ (Слика 3.2) је за обучавање користио случајно изабрани узорак од 287 пацијената, и валидациони и тест сет са по 62 пацијената. Резултати предикције ВНМ модела су приказани у Табели 4.9.

На целокупном узорку (n=411), за тачку пресека од 0.5, модел ВНМ је коректно класификовао 86.72% (81.94% - 90.62%) пацијената који су умрли (Сн) и 75.48% (67.94%- 82.03%) пацијената који су преживели (Сп), са ППВ од 85.38% (80.49% - 89.44%) и НПВ од 77.48% (69.98% - 83.87%). Модел је укупно коректно класификовао 82.48% на целокупном узорку (Табела 4.9а).

Табле 4.9 Класификациона табела за ВНМ модел за предикцију смртног исхода након спонтаног можданог крварења (n=411) (тачка пресека 0.5)

Предикција	а) Целокупан узорак (n=411)			б) Тест узорак (n=62)		
	Исход			Исход		
	Умро	Преживео	Укупно	Умро	Преживео	Укупно
Умро	222	38	260	39	2	41
Преживео	34	117	151	2	19	21
Укупно	256	155	411	41	21	62
Укупно коректно класификованих исхода	82.48%			93.55%		

На тест узорку (n=62), за тачку пресека од 0.5, ВНМ модел је коректно класификовао 95.12% (83.43%-99.26%) пацијената који су умрли (Сн) и 90.48% (69.58% - 98.55%) пацијената који су преживели (Сп), са ППВ од 95.12% (83.43% -99.26%) и НПВ од 90.48% (69.58% - 98.55%). Модел је укупно коректно класификовао 93.55% исхода. (Табела 4.9б).

Са емпиријском вероватноћом смртног исхода пре теста од 66.13% на тест сету и за тачку пресека од 0.5, вероватноћа након позитивне предикције ЛР модела износи 81.58% (65.67% то 92.22%) а након позитивне предикције ВНМ модела износи 95.12%

(83.43% - 99.26%). Након негативне предикције ЛР модела, вероватноћа смртног исхода износи 41.67% (22.14% - 63.34%), а након негативне предикције ВНМ модела износи 9.52% (1.45%-30.42%).

Упоредни приказ карактеристика ЛР и ВНМ модела, за тачку пресека од 0.5, представљен је у Табели 4.10.

Табела 4.10 Упоредни приказ карактеристика ЛР и ВНМ модела за предикцију смртног исхода након спонтаног можданог крварења на узорку од 411 пацијената (тачка пресека 0.5)

Параметар	Целокупан узорак (n=411)		Тест узорак (n=62)	
	ЛР модел	ВНМ модел	ЛР модел	ВНМ модел
Сензитивност	82.81% (77.62% - 87.22%)	86.72% (81.94% - 90.62%)	75.61% (59.69% - 87.62%)	95.12% (83.43%-99.26%)
Специфичност	73.55% (65.87% - 80.30%)	75.48% (67.94% - 82.03%)	66.67% (43.04% то 85.35%)	90.48% (69.58% - 98.55%)
Укупно коректно класификовано	79.32%	82.48%	72.58%	93.55%
ОВ+	3.13 (2.39 -4.09)	3.54 (2.67 - 4.68)	2.27 (1.21 - 4.26)	9.99 (2.67 - 37.39)
ОВ-	0.23 (0.18-0.31)	0.18 (0.13 - 0.24)	0.37 (0.20 то 0.68)	0.05 (0.01 - 0.21)
Вероватноћа пре теста	62.29%	62.29%	66.13%	66.13%
Вероватноћа након + теста	83.79% (78.66% - 88.11%)	85.38% (80.49% - 89.44%)	81.58% (65.67% -92.22%)	95.12% (83.43% -99.26%)
Вероватноћа након - теста	27.85% (21.02% -35.53%)	22.52% (16.13%-30.02%)	41.67% (22.14% - 63.34%)	9.52% (1.45%-30.42%)

Вредности у заградама представљају 95% ИП;

ОВ = однос веродостојности (енг. likelihood ratio) за позитиван (+) исход (смртни исход) и негативан (-) исход (преживљавање); Вероватноћа након + теста = вероватноћа смртног исхода након позитивне предикције модела (> 0.5); Вероватноћа након - теста = вероватноћа смртног исхода након негативне предикције модела (\leq 0.5);

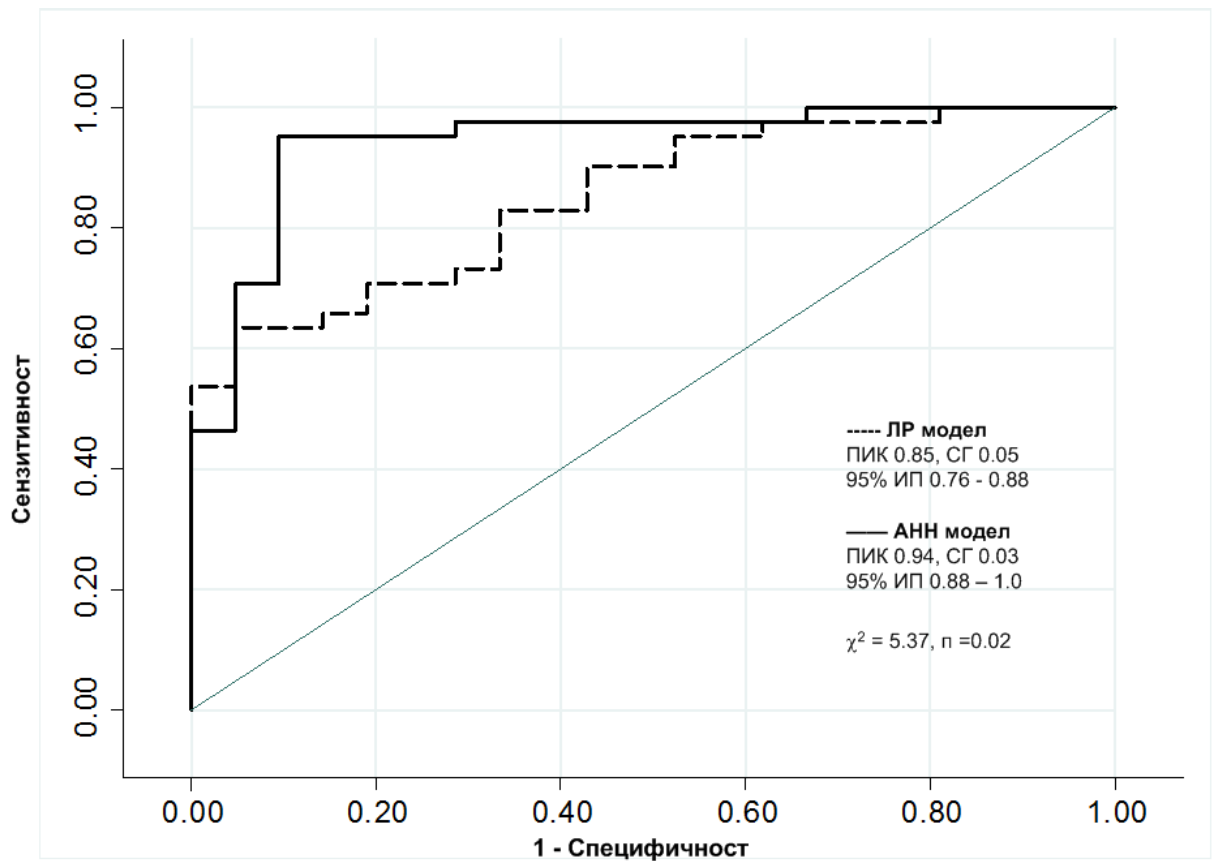
Карактеристике ВНМ и ЛР модела у функцији различитих тачака пресека (праг за класификацију исхода) су приказани у Табели 4.11

Табела 4.11 Стопа стварно и лажно позитивних резултата модела ВНМ и ЛР за предикцију смртог исхода након можданог крварења у функцији различитих тачака пресека

Тачка пресека	Стварно позитивни резултати (%)		Лажно позитивни резултати (%)	
	ВНМ	ЛР модел	ВНМ	ЛР модел
0.00	100.00	100.00%	100.00	100.00
0.10	100.00	100.00	90.48	95.2
0.20	97.56	97.56	38.10	80.95
0.30	97.56	95.12	28.57	61.90
0.40	95.12	85.37	19.05	42.86
0.50	95.12	75.61	9.52	33.33
0.60	87.80	73.17	9.52	33.33
0.70	73.17	70.73	4.76	28.57
0.80	58.54	60.98	4.76	4.76
0.90	51.22	46.34	4.76	0.00
1.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Површина испод РОК криве за ЛР модел износи 0.85 (0.76-0.94), док за ВНМ модел износи 0.94 (0.88-1.0) (Слика 4.4).

Поређењем површина испод РОК крива утврђена је статистички значајна разлика између ЛР и ВНМ модела ($\chi^2=5.37$, $p=0.02$).



Слика 4.4 Поређење РОК крива ВММ и ЛР модела за предикцију смртог исхода након спонтаног можданог крварења (тест узорак, $n=62$)
 ПИК= површина испод РОК криве; СГ= стандардна грешка; ИП= интервал поверења

Калибрационе карактеристике модела су процењиване Hosmer–Lemeshow-им тестом. За ЛР модел Hosmer–Lemeshow статистика износи 10.973, за 8 степена слободе, ($p= 0.203$), док за ВММ модел износи 6.09, за 8 степена слободе, $p= 0.646$.

4.2 Дечја церебрална одузетост

У истраживање је укључено 72 испитаника: 37 здравих контролних вршњака и 35 деце са централним поремећајем координације, од којих је 16 развило ДЦО (Табела 4.12).^[189,190]

Табела 4.12. Карактеристике субјеката укључених у истраживање развоја ДЦО

Варијабле	Здраве контроле (n=37)	Пацијенти са централним поремећајем координације		
		Сви (n = 35)	Без ДЦО (n = 19)	ДЦО (n= 16)
[§] Старост (месеци) [#]	3.27 (2.8- 3.7)	4.9 (3.1- 6)	5 (3.3- 6)	4.47 (3.1- 5.9)
Пол (n)				
мушки	21 (56.76%)	22 (62.86%)	14 (73.68%)	8 (50%)
женски	16 (43.24%)	13 (37.14%)	5 (26.32%)	8 (50%)
Постурални одговори				
Нису патолошки	37	16 (45.71%)	10 (52.63%)	6 (37.5%)
Патолошки	-	19 (54.29%)	9 (47.37%)	10 (62.5%)
СФ (број откуцаја/ мин) ^{#*}	133 (127-138)	141 (135-148)	138 (134-143)	146.5 (138.5-152)
СДНН (ms) ^{# *}	66 (56-75)	52 (45-57)	55 (49-62)	46.5 (37-52.5)
СДАНН (ms) ^{# *}	53 (48-62)	40 (35-48)	44 (39-50)	38 (30-41)
РМССД (ms) [#]	21 (18-25)	17 (14-20)	18 (14-23)	16.5 (14-18.5)

Подаци представљају медијану и интерквартилни распон, уколико није другачије назначено.

[§] Старост коригована за прематуритет; ЦПК- централни поремећај координације; ДЦО- дечја церебрална одузетост;

[#] $p < 0.05$ за поређење између експерименталне и контролне групе; * $p < 0.05$ за поређење унутар експерименталне групе (разлика између пацијената са ЦПК који су развили ДЦО и оних који нису развили ДЦО); СФ- срчана фреквенција; СДНН- стандардна девијација свих НН интервала; СДАНН- стандардна девијација усредњених НН интервала; РМССД- квадратни корен средње вредности квадрата разлике између усредњених НН интервала.

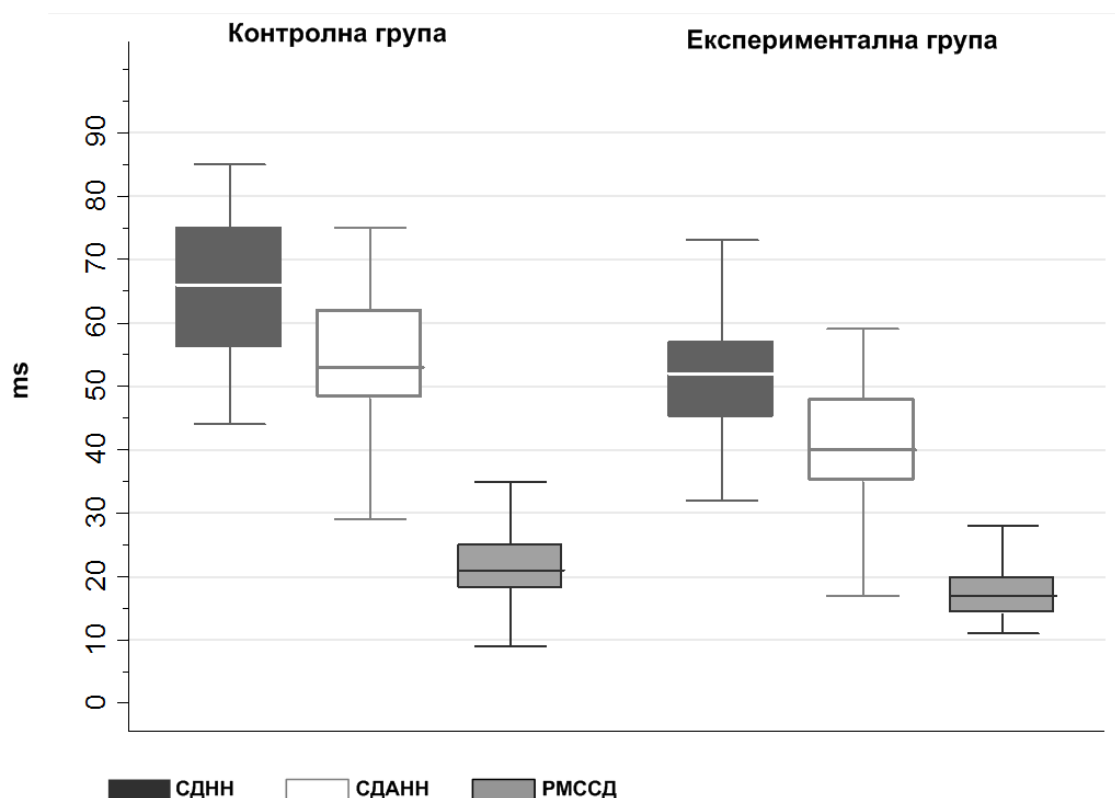
У односу на контролну групу, деца са централним поремећајем координације (ЦПК) су прегледана у нешто старијем животном добу, док унутар групе деце са ЦПК није било разлика у старости између пацијената са различитим исходом.

Није било значајне разлике у полној дистрибуцији између експерименталне и контролне групе, нити унутар групе деце са ЦПК. У односу на почетну полну дистрибуцију у групи деце са ЦПК (62.86% дечака и 37.14% девојчица), нешто већи

процент девојчица је развио ДЦО, без статистичке значајности разлике ($\chi^2 = 2.09$, $p = 0.15$).

У групи деце са ЦПК, 19 (54.29%) испитаника је имало теже (патолошке) промене на тестовима постуралних реакција, од којих је 10 деце развило ДЦО. Блажи (непатолошки) поремећаји постуралних рефлекса уочени су код 16 (45.71%) деце, од којих је 6 развило ДЦО. Није утврђена статистичка значајна удруженост степена поремећаја постуралних одговора са развојем ДЦО ($\chi^2 = 0.8$, $p = 0.37$).^[189]

При поређењу са контролном групом, деца са ЦПК су имала значајно веће вредности срчане фреквенције ($p=0.002$), ниже вредности СДНН ($p<0.001$), СДАНН ($p<0.001$) као и РМССД ($p<0.05$) параметара варијабилности срчаног рада (Слика 4.5).



Слика 4.5 Вредности параметара ВСП у контролној и експерименталној групи

Унутар групе деце са ЦПК, испитаници који су развили ДЦО су иницијално имали значајно веће вредности срчане фреквенције ($p=0.002$), ниже вредности СДНН ($p=0.008$) и ниже вредности СДАНН ($p=0.018$). Деца која су развила ДЦО су иницијално имала и ниже вредности параметра РМССД, али није утврђена статистичка значајност разлике ($p=0.39$).

За параметар СДНН, тачка пресека од ≤ 48 ms је показала најбоље класификационе потенцијале.^[189] Употребом овог параметра коректно је класификовано 68.75% (41.4% - 88.9%) испитаника који су развили ДЦО (Сн) и 84.21% (60.4% - 96.4%) испитаника који нису развили ДЦО (Сп). ППВ параметра износи 78.57% (49.21% - 95.09%) и НПВ 76.19% (52.83% - 91.69%). Укупно је коректно класификовано 77.14% исхода.

За параметар СДАНН, тачка пресека од ≤ 41 ms је имала најбоље предикторне карактеристике.^[189] Употребом овог параметра тачно је класификовано 87.50% (61.62% - 98.02%) испитаника који су развили ДЦО (Сн) и 57.89% (33.53% - 79.7%) испитаника који нису развили ДЦО (Сп). ППВ овог параметра износи 63.64% (40.67% - 82.76%) и НПВ 84.62% (54.54% - 97.63%). Укупна стопа тачно класификованих исхода, применом параметра СДАНН, износи 71.43%.

За различите вредности прага класификације, површине испод РОК криве за СДНН и СДАНН параметре износе 0.785 (0.613-0.905) и 0.725 (0.549-0.862) респективно.^[189]

Прелиминарни вишеструки модел ЛР, који је укључио 9 параметара, није показао предикторну вредност нити једне од праћених варијабли, контролисаних за остале варијабле (Табела 4.13).

Табела 4.13 Прелиминарни вишеструки модел ЛР за предикцију развоја ДЦО код деце са ЦПК (n=35)

Варијабле	Коеф.	СГ	ОШ	(95 % ИП)	z	p
Старост (месеци)	-0.21	0.42	0.81	(0.36, 1.83)	-0.51	0.61
Пол (женски)	2.54	1.46	12.65	(0.73, 219.78)	1.74	0.08
Патолошки постурани одговор	2.45	1.41	11.58	(0.74, 182.05)	1.74	0.08
СФ средња (број/мин)	-0.01	0.12	0.99	(0.79, 1.24)	-0.12	0.90
СФ минимална (број/мин)	0.03	0.05	1.03	(0.93, 1.13)	0.57	0.57
СФ максимална (број/мин)	-0.03	0.06	0.97	(0.87, 1.08)	-0.54	0.59
СДНН (ms)	-0.32	0.18	0.73	(0.52, 1.03)	-1.80	0.07
СДАНН (ms)	0.16	0.14	1.17	(0.89, 1.54)	1.10	0.27
РМССД (ms)	0.20	0.14	1.22	(0.93, 1.59)	1.43	0.15

Коеф. = Процена регресионих коефицијената за вишеструки ЛР модел; СГ = Процена стандардне грешке регресионих коефицијената; ОШ = процењени однос шанси (енг. odds ratio); 95% ИП = 95% интервал поверења за ОШ; z = Wald тест; СФ- срчана фреквенција; СДНН- стандардна девијација свих НН интервала; СДАНН- стандардна девијација усредњених НН интервала; РМССД- квадратни корен средње вредности квадрата разлике између усредњених НН интервала

Укупна стопа коректно класификованих исхода применом овог модела износи 74.29%. Тестирањем овог модела добијена је вредност ЛР χ^2 (cc 9) теста од 15.5 (p = 0.078), што је значајно лошије од карактеристика предикције применом индивидуалних параметара варијабилности срчаног рада. Због овога, као и у складу са научним принципом парсимоније, за први предиктивни логистички модел изабран је онај који је укључио само параметар СДНН (Табела 4.14), са укупном стопом коректне класификације исхода од 77.14% и карактеристикама истим као и за поменућу варијаблу.

Табле 4.14 ЛР Модел 1 за предикцију развоја ДЦО у групи деце са ЦПК (n=35)

Варијабле	Коеф.	СГ	ОШ	(95 % ИП)	z	p
СДНН (ms)	-0.10	0.04	0.90	(0.93, 0.98)	-2.4	0.02
_Константа	5.05	2.2	156.76	(2.08, 11813.55)	2.29	0.02

Коеф. = Процена регресионих коефицијената за вишеструки ЛР модел; СГ = Процена стандардне грешке регресионих коефицијената; ОШ= процењени однос шанси (енг. odds ratio); 95% ИП = 95% интервал поверења за ОШ; z = Wald тест; СДНН- стандардна девијација свих НН интервала;

Табела 4.15 Прелиминарни вишеструки модел ЛР за предикцију развоја ДЦО у експерименталној и контролној групи (n=72)

Варијабле	Коеф.	СГ	ОШ	(95 % ИП)	z	p
Старост (месеци)	-0.08	0.40	0.93	(0.43, 2.01)	-0.20	0.84
Пол (женски)	2.30	1.29	10.00	(0.79, 126.32)	1.78	0.08
Патолошки постурани одговор	3.45	1.35	31.65	(2.24, 448.2)	2.55	0.01
СФ средња (број/мин)	0.03	0.10	1.03	(0.85, 1.25)	0.34	0.73
СФ минимална (број/мин)	0.03	0.04	1.03	(0.95, 1.12)	0.76	0.45
СФ максимална (број/мин)	-0.07	0.05	0.94	(0.84, 1.04)	-1.21	0.23
СДНН (ms)	-0.25	0.15	0.78	(0.58, 1.04)	-1.69	0.09
СДАНН (ms)	0.09	0.12	1.09	(0.87, 1.38)	0.75	0.45
РМССД (ms)	0.13	0.11	1.14	(0.92, 1.42)	1.21	0.23
_Константа	7.08	15.83	1189.66	(4.01 ⁻¹¹ , 3.53e ⁺¹⁶)	0.45	0.66

Коеф. = Процена регресионих коефицијената за вишеструки ЛР модел; СГ = Процена стандардне грешке регресионих коефицијената; ОШ = процењени однос шанси (енг. odds ratio); 95% ИП = 95% интервал поверења за ОШ; z = Wald тест; СФ- срчана фреквенција; СДНН- стандардна девијација свих НН интервала; СДАНН- стандардна девијација усредњених НН интервала; РМССД- квадратни корен средње вредности квадрата разлике између усредњених НН интервала

Други ЛР модел је развијен на узорку који су чинили и експериментална и контролна група (n=72). Прелиминарни вишеструки модел ЛР (Табела 4.15) указао је на потенцијални значај параметара патолошког одговора на постуралним тестовима и припадности женском полу. У складу са принципом парсимоније, развијен је други ЛР модел који се од прелиминарног није разликовао значајно по карактеристикама и који је осим параметра СДНН укључио и параметре постуралних одговора и припадност женском полу (Табела 4.16).

Табела 4.16 ЛР Модел 2 за предикцију развоја ДЦО у експерименталној и контролној групи (n=72)

Варијабле	Коеф.	СГ	ОШ	(95 % ИП)	z	p
Пол (женски)	1.47	0.88	4.34	(0.77, 24.34)	1.67	0.10
Патолошки постурални одговор	2.40	0.87	10.99	(1.99, 60.78)	2.75	0.01
СДНН (ms)	-0.14	0.04	0.87	(0.80, 0.95)	-3.15	0.00
_Константа	3.15	2.34	23.40	(0.24, 2303.59)	1.35	0.18

Коеф. = Процена регресионих коефицијената за вишеструки ЛР модел; СГ = Процена стандардне грешке регресионих коефицијената; ОШ = процењени однос шанси (енг. odds ratio); 95% ИП = 95% интервал поверења за ОШ; z = Wald тест; СДНН- стандардна девијација свих НН интервала;

Класификационе табела оба модела ЛР, за тачку пресека од 0.5, су приказане у Табели 4.17.

Табела 4.17 Класификациона табела модела ЛР за предикцију развоја ДЦО код деце са ЦПК (тачка пресека 0.5)

Предикција	ЛР модел 1 (n=35)			ЛР модел 2 (n=72)		
	Исход			Исход		
	ДЦО	Не ДЦО	Укупно	ДЦО	Не ДЦО	Укупно
ДЦО	11	3	14	9	3	12
Не ДЦО	5	16	21	7	53	60
Укупно	16	18	35	16	56	72
Укупно коректно класификованих исхода	77.14%			86.11%		

ДЦО- дечја церебрална одузетост; ЦПК- централни поремећај координације

ЛР модел 1 је коректно класификовао 68.75% (41.4% – 88.9%) испитаника који су развили ДЦО (Сн) и 84.21% (60.4% – 96.4%) испитаника који нису развили ДЦО (Сп). ППВ модела износи 78.57% (49.21% - 95.09%) и НПВ 76.19% (52.83% - 91.69%). Укупно је коректно класификовано 77.14% исхода.

ЛР модел 2 је тачно класификовао 86.11% испитаника. Побољшање је у највећој мери условљено бољом специфичношћу модела 94.64% (85.11% - 98.82%), док

сензитивност износи само 56.25% (29.92% - 80.17%). ППВ модела је износила 75% (42.84% - 94.22%) и НПВ 88.33% (77.42% - 95.16%).

ВНМ модел (Слика 3.3) је обучаван на случајно изабраном узорку од 44 субјекта, уз валидационе и тест узорке који су имали по 14 субјеката. ВНМ модел је коректно предвидео исход свих испитаника како у експерименталној тако и у контролној групи, тј. коректно је класификовао 100% субјеката.

Упоредни приказ карактеристика модела ЛР и ВНМ, за праг класификације од 0.5, је приказан у Табели 4.18

Табела 4.18 Упоредни приказ карактеристика индивидуалних предиктора, ЛР и ВНМ модела за предикцију развоја ДЦО код деце са ЦПК (тачка пресека 0.5)

Параметар	Експериментална група (n=35)		Експериментална и контролна група (n=72)	
	СДАНН (≤ 41 ms)	ЛР модел 1	ЛР модел 2	ВНМ модел
Сензитивност	87.50% (61.62%–98.08%)	68.75% (41.4%–88.9%)	56.25% (29.92% - 80.17%)	100% (79.24% - 100%)
Специфичност	57.89% (33.53%–79.7%)	84.21% (60.4%–96.4%)	94.64% (85.11% - 98.82%)	100% (93.56% - 100%)
Укупно коректно класификовано	71.43%	77.14%	86.11%	100 %
ОВ+	2.08 (1,19 – 3,63)	4.35 (1.46 -12.95)	10.5 (3.22 - 34.26)	-
ОВ-	0.22 (0.06 - 0.83)	0.37 (0.17 - 0.79)	0.46 (0.26 - 0.81)	0
Вероватноћа пре теста	45.71%	45.71%	22.22%	22.22%
Вероватноћа након + теста	63.64% (40.67% - 82.76%)	78.57% (49.21% - 95.09%)	75% (42.84% - 94.22%)	100% (79.24% - 100%)
Вероватноћа након - теста	15.38% (2.37%-45.46%)	23.81% (8.31% -47.17%)	11.67% (4.84% -22.58%)	0% (0% - 6.44%)

ДЦО- дечја церебрална одузетост; ЦПК- централни поремећај координације;

Вредности у заградама представљају 95% ИП; ОВ = однос веродостојности (енг. likelihood ratio) за позитиван (+) исход (развој ДЦО) и негативан (-) исход (без развоја ДЦО);

Вероватноћа након + теста = вероватноћа развоја ДЦО након позитивне предикције модела (> 0.5);

Вероватноћа након - теста = вероватноћа развоја ДЦО након негативне предикције модела (≤ 0.5);

СДАНН- стандардна девијација усредњених НН интервала.

Са емпиријском вероватноћом развоја ДЦО пре теста од 45.71% у експерименталној групи, након позитивне предикције ЛР модела 1, вероватноћа развоја ДЦО износи 78.57% (49.21% - 95.09%), а након негативне предикције овог модела вероватноћа развоја ДЦО износи 23.81% (8.31% - 47.17%).

Са емпиријском вероватноћом развоја ДЦО пре теста, у целокупном узорку, од 22.22%, након позитивне предикције ЛР модела 2 вероватноћа развоја ДЦО износи 75%

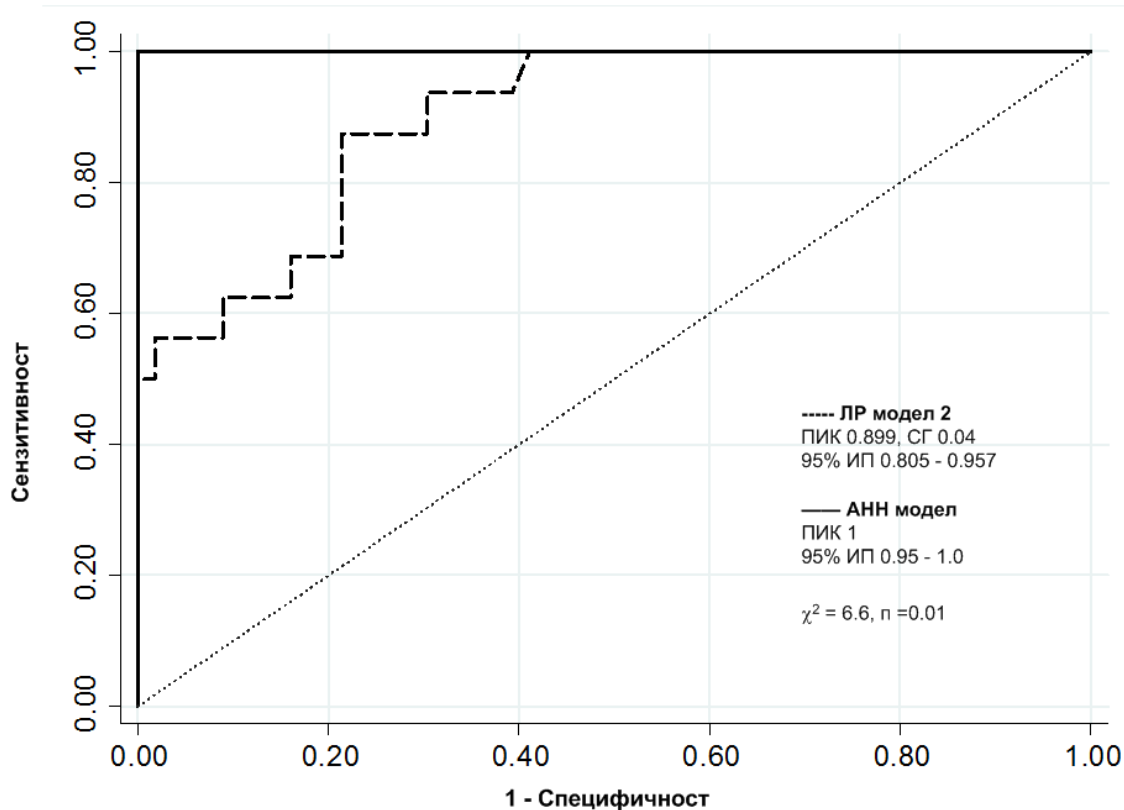
(42.84% - 94.22%), док након позитивне предикције ВНМ модела вероватноћа развоја ДЦО износи 100% (79.24% - 100%). Након негативне предикције ЛР модела 2, вероватноћа развоја ДЦО износи 11.67% (4.84% - 22.58%), док након негативне предикције ВНМ модела, вероватноћа развоја ДЦО износи 0% (0% -6.4%).

Карактеристике ВНМ и ЛР модела у функцији различитих тачака пресека (прага за класификацију исхода) су приказани у Табели 4.19.

Табела 4.19 Стопа стварно и лажно позитивних резултата ВНМ и ЛР модела за предикцију развоја ДЦО код деце са ЦПК у функцији различитих прагова за класификацију исхода

Праг класификације	Стварно позитивни резултати (%)			Лажно позитивни резултати (%)		
	ВНМ	ЛР 2	ЛР 1	ВНМ	ЛР 2	ЛР 1
0.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
0.10	100.00	93.70	93.75	1.79	32.14	94.74
0.20	100.00	87.50	93.75	1.79	21.43	78.95
0.30	100.00	68.75	87.50	0.00	21.43	57.89
0.40	100.00	62.50	75.00	0.00	8.93	31.58
0.50	100.00	56.25	68.75	0.00	5.36	15.79
0.60	93.75	50.00	43.75	0.00	1.79	5.26
0.70	93.75	50.00	37.50	0.00	0.00	5.26
0.80	93.75	31.25	25.00	0.00	0.00	0.00
0.90	93.75	18.75	6.25	0.00	0.00	0.00
1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Површине испод РОК криве (ПИК) за ЛР модел 1 износи 0.785 (0.613 - 0.9054), за ЛР модел 2 износи 0.899 (0.805 - 0.957), и за модел ВНМ износи 1 (0.95-1.0) (Слика 4.6). РОК крива указује да је ВНМ модел супериорнији у односу на ЛР модел 1 ($\chi^2= 6.62$ $p= 0.01$) и ЛР модел 2 ($\chi^2= 6.60$, $p= 0.01$) за предикцију развоја ДЦО код деце са ЦПК.



Слика 4.6 Поређење РОК крива ВНМ и ЛР модела 2 за предикцију развоја ДЦО код деце са ЦПК (ПИК= површина испод РОК криве; СГ= стандардна грешка; ИП= интервал поверења)

Калибрационе карактеристике модела су процењиване Hosmer–Lemeshow тестом.

За ЛР модел 1, Hosmer–Lemeshow $\chi^2_{(cc 8)} = 4.54$ ($p=0.81$); за ЛР модел 2, Hosmer–Lemeshow $\chi^2_{(cc 8)} = 6.19$ ($p = 0.63$); за ВНМ модел, Hosmer–Lemeshow $\chi^2_{(cc 8)} = 0$ ($p= 1$). Калибрационе карактеристике указују на добру калибрацију свих модела, уз супериорност ВНМ модела.

4.3 Епилепсија

У истраживање су укључени 312 узастопних пацијената који су у периоду од 2003 до 2009. године, амбулантно или хоспитално лечени због новодијагностиковане жаришне епилепсије. Из анализе су искључени 25 пацијената (21 због несигурне/ревидиране дијагнозе током клиничког праћења и 4 због погрешног или неконзистентног уноса података).

ИТ анализа је укључила 287 пацијената. Четири пацијента који су имали макулопапулозни егзантем унутар прва два месеца од почетка терапије АЕЛ, су укључени у анализу у оквиру подгрупе болесника са АЕЛ са којим је прва монотерапија замењена. За ИТ анализу, 33 пацијента са субоптималном терапијом или лошом комплијансом су класификовани у подгрупу испитаника са терапијским неуспехом (релапсом напада). Код 35 пацијената евидентиран је недостатак појединачних података (12 пацијената без ЕЕГ налаза или неурорадиолошких налаза, и 23 пацијента узгубљених током праћења). Анализом узрока недостајућих података, утврђено да они представљају случајне губитке (миграција становништва, промене посла и сл.) и подаци су попуњени применом методе вишеструког убацивања на основу опсервираних образаца.^[216,217]

ППП анализа је додатно искључила 68 пацијената (12 испитаника због недостатка ЕЕГ или неурорадиолошког испитивања; 17 са субоптималном терапијом, 16 због лоше комплијансе и 23 пацијената изгубљених током праћења). Коначна ППП анализа је укључила 219 пацијената. Клиничке карактеристике пацијената укључених у ИТ и ППП анализу су приказане у Табелама 4.20 и 4.21.

У ИТ анализи, релапс напада се јавио код 48.78% пацијената, док је у ППП анализи релапс напада забележен код 42% пацијената, што је последица (не)укључивања пацијената са лошом комплијансом и неадекватном дозом. По осталим карактеристикама нису евидентирани значајне разлике између ИТ и ППП популације.

Табела 4.20 Карактеристике пацијената са епилепсијом укључених у ИТ анализу

Варијабла	Без напада (n=147)	Релапс напада (n=140)	Укупно (n=287)
Пол (Мушки)	83 (56.46%)	89 (63.57%)	172 (59.93%)
Старост (године; медијана [ИКР])	32 (21-51)	29 (22-45)	31 (22-46)
Анамнеза			
Историја фебрилних напада **	3 (2.04%)	24 (17.14%)	27 (9.41%)
Историја инфекције ЦНС *	4 (2.72%)	11 (7.86%)	15 (5.23%)
Историја церебралне трауме*	17 (11.56%)	29 (20.71%)	46 (16.03%)
Историја психијатријског коморбидитета**	5 (3.4%)	16 (11.43%)	21 (7.32%)
Породична историја епилепсија	3 (2.04%)	2 (1.17%)	5 (1.74%)
Тип напада			
Једноставни жаришни **	71 (48.3%)	36 (25.71%)	107 (37.28%)
Комплексни жаришни**	14 (9.52%)	77 (55.0%)	91 (31.71%)
СГТК	122 (82.99%)	110 (78.57%)	232 (80.84%)
Укупан број напада пре почетка терапије (медијана [ИКР])**	4 (2-8)	10 (4-15)	6 (2-10)
Неуролошки налаз (позитиван)	32 (21.77%)	33 (23.57%)	65 (22.65%)
ЕЕГ налаз			
Неспецифичне промене**	46 (31.29%)	25 (17.86%)	71 (24.74%)
Епилептиформне промене	48 (32.65%)	53 (37.86%)	101 (35.19%)
КТ или МР налаз (патолошки) **	67 (45.58%)	92 (65.71%)	159 (55.4%)
Тип епилепсије			
Темпорална	52 (35.37%)	60 (42.86%)	112 (39.02%)
Фронтална	23 (15.65%)	14 (10.0%)	37 (12.89%)
Друго	10 (6.8%)	12 (8.57%)	22 (7.67%)
Не локализована	62 (42.18%)	54 (38.57%)	116 (40.42%)
Етиологија симптоматска**			
Хипокампусна склероза *	6 (4.08%)	16 (11.43%)	22 (7.67%)
Цереброваскуларне болести **	39 (26.53%)	20 (14.29%)	59 (20.56%)
Траума **	2 (1.36%)	11 (7.86%)	13 (4.53%)
Инфекције	4 (2.72%)	9 (6.43%)	13 (4.53%)
Тумори **	2 (1.36%)	13 (9.29%)	15 (5.23%)
Дегенеративне болести **	1 (0.68%)	9 (6.43%)	10 (3.48%)
Развојне аномалије *	7 (4.76%)	17 (12.14%)	24 (8.36%)
Време од првог напада до почетка терапије (месеци; медијана [ИКР])	4.8 (1.2-14.4)	6 (3-14.4)	6 (1.2-14.4)
АЕЛ			
ламотригин	81 (55.1%)	78 (55.71%)	159 (55.4%)
карбамазепин	42 (28.57%)	50 (35.71%)	92 (32.06%)
друго	24 (16.33%)	12 (8.57%)	36 (12.54%)

Подаци предствљају број и проценте (%), уколико није другачије наглашено. ИКР= Интеркватни распон; СГТК= секундарно генерализовани тоничко- клонички напади; ЕЕГ= Електроенцефалограм; КТ= Компјутеризована томографија, МР= магнетна резонанција; АЕЛ= антиепилептички лекови; * и ** указују на статистички значајну разлику између група, за ниво $p < 0.05$ и $p < 0.01$ респективно.

Табела 4.21: Карактеристике пацијената са епилепсијом укључених у ПП анализу

Варијабла	Без напада (n=127)	Релапс напада (n=92)	Укупно (n=219)
Пол (мушки)	72 (56.69%)	56 (60.87%)	128 (58.45%)
Старост (године; медијана [ИКР])	33 (21-51)	29 (22-45)	31 (21-47)
Анамнеза			
Историја фебрилних напада **	3 (2.36%)	16 (17.39%)	19 (8.68%)
Историја инфекције ЦНС	3 (2.36%)	6 (6.52%)	9 (4.11%)
Историја церебралне трауме*	14 (11.02%)	19 (20.65%)	33 (15.07%)
Историја психијатријског коморбидитета**	3 (2.36%)	9 (9.78%)	12 (5.48%)
Породична историја епилепсија	3 (2.36%)	2 (2.17%)	5 (2.28%)
Тип напада			
Једноставни жаришни **	62 (48.82%)	22 (23.91%)	84 (38.36%)
Комплексни жаришни**	12 (9.45%)	51 (55.43%)	63 (28.77%)
СГТК	103 (81.10%)	74 (80.43%)	177 (80.82%)
Укупан број напада пре почетка терапије (медијана [ИКР])**	4 (2-8)	7 (4-15)	6 (2-10)
Неуролошки налаз (позитиван)	27 (21.26%)	21 (22.83%)	48 (21.92%)
ЕЕГ налаз			
Неспецифичне промене	37 (29.13%)	17 (18.48%)	54 (24.66%)
Епилептиформне промене	43 (33.86%)	32 (34.76%)	75 (34.25%)
КТ или МР налаз (патолошки) *	59 (46.46%)	58 (63.04%)	117 (53.42%)
Тип епилепсије			
Темпорална	46 (36.22%)	41 (44.57%)	87 (39.73%)
Фронтална	18 (14.17%)	7 (7.61%)	25 (11.42%)
Друго	9 (7.09%)	8 (8.70%)	17 (7.76%)
Не локализована	54 (42.52%)	36 (39.13%)	90 (41.10%)
Етиологија (симптоматска) **	53 (41.73%)	58 (63.04%)	111 (50.68%)
Хипокампусна склероза *	4 (3.15%)	11 (11.96%)	15 (6.85%)
Цереброваскуларне болести *	35 (27.56%)	13 (14.13%)	48 (21.92%)
Траума *	2 (1.57%)	8 (8.7%)	10 (4.57%)
Инфекције	3 (2.36%)	5 (5.43%)	8 (3.65%)
Тумори	2 (1.57%)	6 (6.52%)	8 (3.65%)
Дегенеративне болести *	1 (0.79%)	6 (6.52%)	7 (3.2%)
Развојне аномалије	6 (4.72%)	9 (9.78%)	15 (6.85%)
Време од првог напада до почетка терапије (месеци; медијана [ИКР])	4.8 (1.2-13.2)	6 (3.6-14.4)	6 (1.2-14.4)
АЕЛ			
ламотригин	67 (52.76%)	52 (56.52%)	119 (54.34%)
карбамазепин	38 (29.92%)	31 (33.70%)	69 (31.51%)
друго	22 (17.32%)	9 (9.78%)	31 (14.16%)

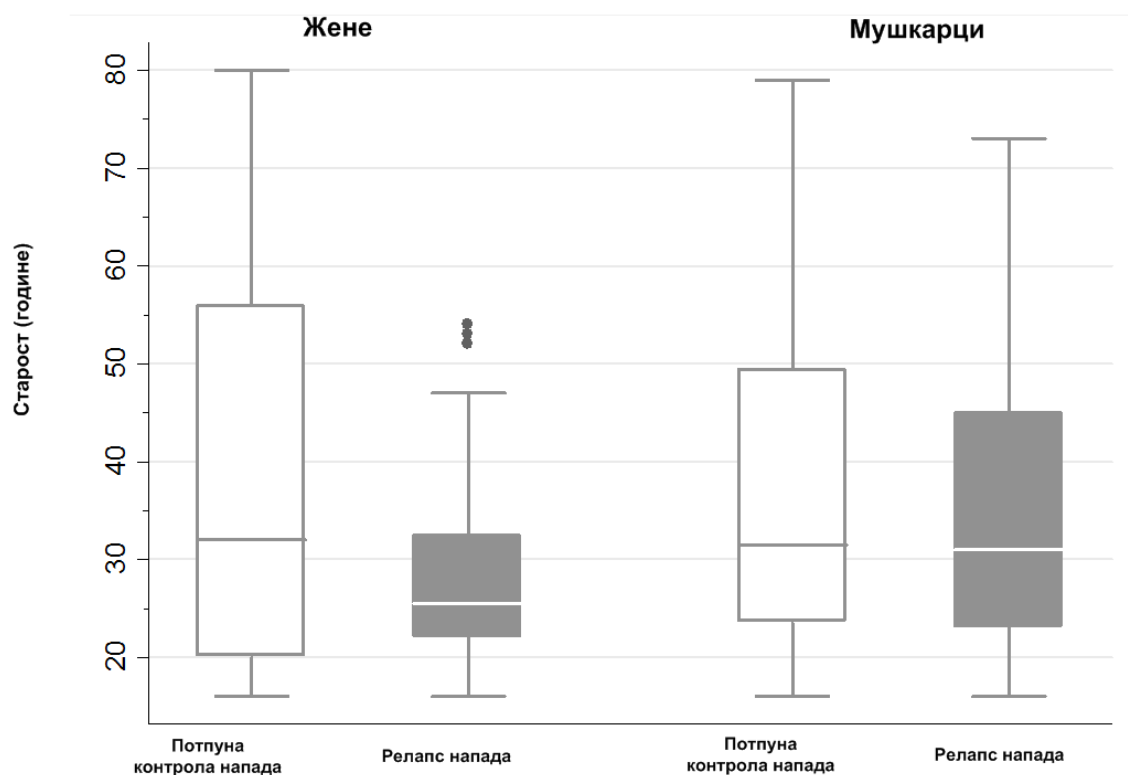
Подаци предствљају број и проценте (%), уколико није другачије наглашено. ИКР= Интеркваттни распон; СГТК= секундарно генерализовани тоничко- клонички напади; ЕЕГ= Електроенцефалограм; КТ= Компјутеризована томографија, МР= магнетна резонанција; АЕЛ= антиепилептички лекови; * и ** указују на статистички значајну разлику између група, за ниво $p < 0.05$ и $p < 0.01$ респективно.

У ИТ анализи, било је 172 мушкараца и 115 жена, старости од 16 до 83 година, са медијаном старости од 31 године.

Није било разлике у полној дистрибуцији између група са различитим исходом ($\chi^2=1.51$, $p=0.22$).

Пацијенти са релапсом напада су били млађи (медијана 29 година) у односу на групу са потпуном контролом напада (медијана 32 године), али без статистичке значајности разлике ($z = -1.83$ $p = 0.07$).

У подгрупи мушкараца, није било значајне разлике у старости пацијената са потпуном контролом напада (медијана 32 године) и пацијентима који су имали релапс напада (медијана 33 године) ($z = 0.414$, $p = 0.68$). У подгрупи жена, испитанице са релапсом су били значајно млађе (медијана 25 година) у односу на испитанице са потпуном контролом напада (медијана 35 година) ($z = 2.29$, $p = 0.02$) (Слика 4.7).

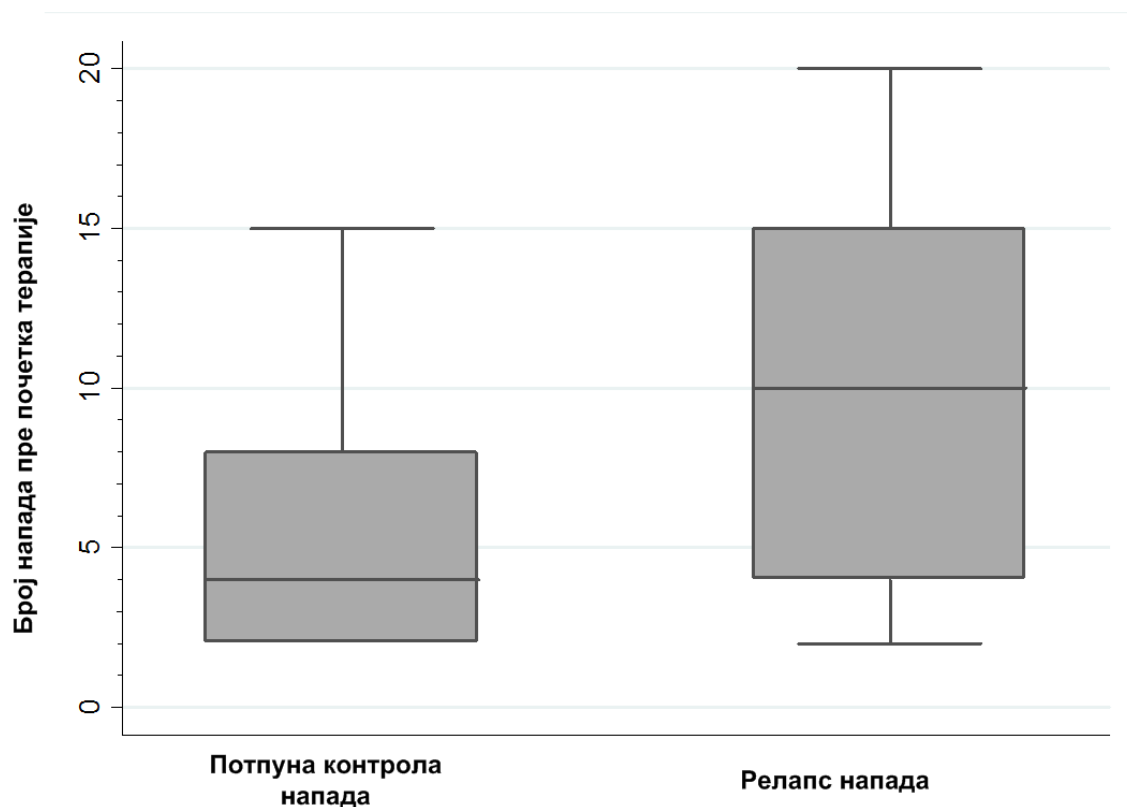


Слика 4.7 Старост мушкараца и жена по групама са различитом терапијском делотворношћу АЕЛ

Пацијенти са релапсом напада, у поређењу са пацијентима код којих је постигнута потпуна контрола напада, су имали значајно чешће позитивне анамнестичке податке о фебрилним нападима (17.14% према 2.04%, $p= 0.0$), повредама главе (20.71% према 11.52%, $p= 0.04$), и психијатријском коморбидитету (11.43% према 3.4%, $p= 0.012$).

Пацијенти са релапсом напада су значајно чешће имали комплексне жаришне нападе (55% према 9.52%, $p= 0.0$) док су пацијенти са потпуном контролом напада чешће имали једноставне жаришне нападе (48.3% према 25.71%, $p= 0.0$). У групи са релапсом напада као и у групи са потпуном контролом напада је евидентиран велики број секундарно генерализованих тоничко- клоничких напада (78.57% и 82.99% респективно, $\chi^2= 0.91$, $p= 0.37$).

Пацијенти са релапсом су имали значајно већи број напада пре почетка терапије у односу на пацијенте који су постигли потпуну контролу напада (медијана 10 према 4; $z= -6.42$, $p = 0.0$) (Слика 4.8).



Слика 4.8 Број напада пре почетка терапије у групама са различитим терапијском делотворношћу АЕЛ

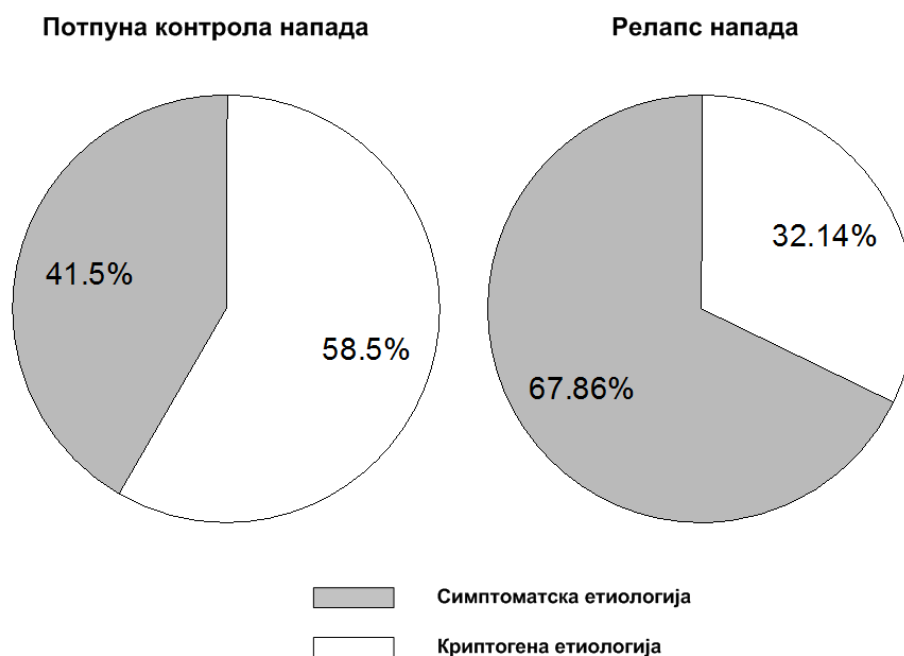
Укупно 22.65% пацијената су имали позитиван неуролошки налаз, без значајне разлике између група са различитим исходом.

Нису евидентиране разлике у налазу нормалног и специфичног ЕЕГ записа између група, док је у групи са повољним исходом регистрован значајно већи проценат болесника са неспецифичним налазом (31.29%) у односу на групу са релапсом напада (23.57%) ($\chi^2= 6.95$, $p= 0.01$).

Патолошки налаз на неурорадиолошким сликањима мозга запажен је код 55.4% од свих пацијената, при чему је у групи са релапсом овај налаз откривен у значајно већем проценту (65.71%) у односу на групу са позитивним терапијским исходом (45.58%) ($\chi^2= 11.77$, $p= 0.001$).

Највећи броја испитаника су имали темпорални тип жаришне епилепсије (39.02%) или локализација ЕЕГ фокуса није јасно дефинисана (40.42%), док је фронтални тип дијагностикован код 12.89% испитаника а остали типови жаришне епилепсије јавили су се код 7.67% испитаника. Нису евидентиране разлике у групама са различитим терапијским (не)успехом у зависности од типа епилепсије.

Симптоматска етиологија је утврђена код 67.86% болесника са релапсом напада у односу на 41.5% пацијената са потпуном контролом напада ($\chi^2= 20.08$, $p= 0.0$) (Слика 4.9).



Слика 4.9 Етиологија епилепсија по групама са различитом терапијском делотворношћу АЕЛ

Пацијенти са релапсом напада, у односу на пацијенте са потпуном контролом напада, су имали значајно већи проценат хипокампадне склерозе (11.43% према 4.08%, $p=0.025$), трауме (7.86% према 1.36%, $p=0.01$), тумора мозга (9.29% према 1.36%, $p=0.003$), дегенеративне болести мозга (6.43% према 0.68%, $p=0.009$) и развојне аномалије мозга (12.14% према 4.76%, $p=0.03$).

Код пацијената са потпуном контролом напада цереброваскуларне болести су биле значајно чешћи етиолошки фактор (24.53%) у односу на пацијенте са релапсом напада (14.29%) ($\chi^2 = 6.58$, $p=0.01$).

Медијана времена од првог напада до почетка терапије у групи са релапсом напада је износила 6 месеци, док је у групи са контролом напада износила 4.8 месеца, без статистички значајне разлике ($z = -1.6$, $p = 0.11$).

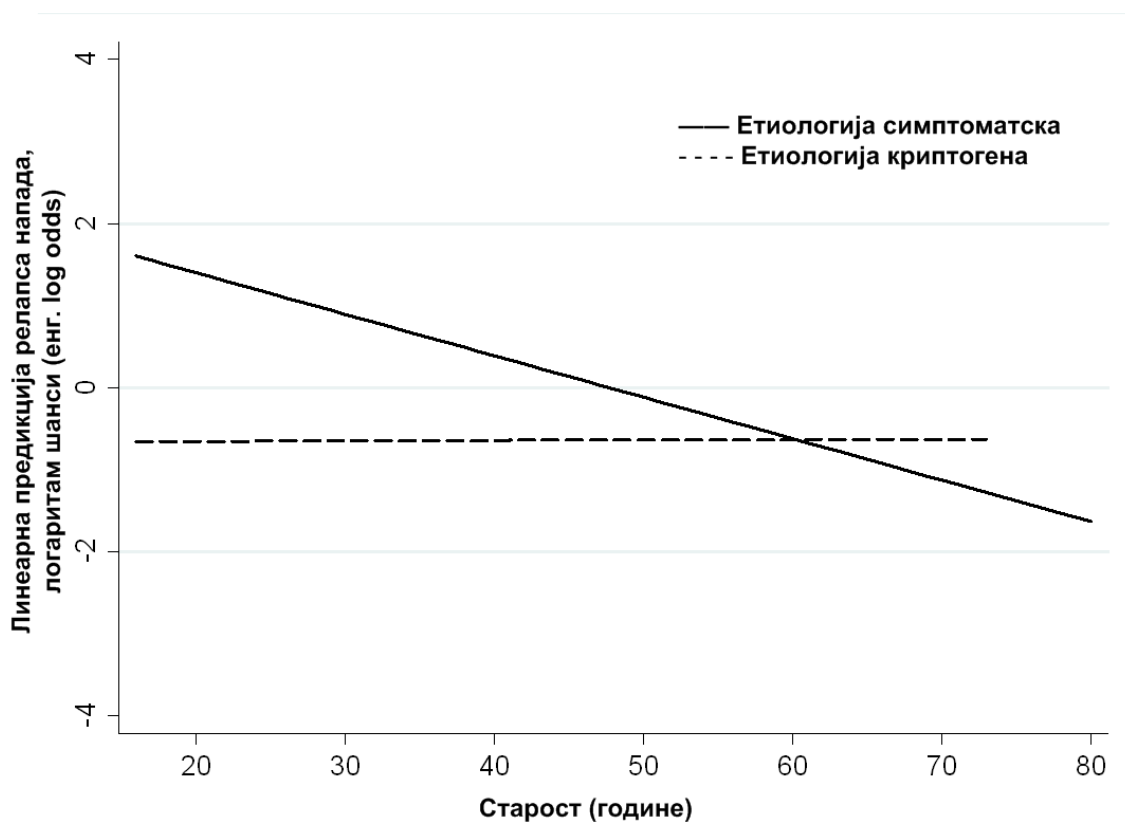
Код највећег броја испитаника је иницијална монотерапија започета ламотригином (55.4%) и карбамазепином (32.06%), док је код 12.54% терапија започета осталим АЕЛ (нпр. топирамат, валпроати, леветирацетам). Нису евидентиране разлике у примени одређеног АЕЛ између пацијената са контролом напада и пацијената са релапсом напада.

Анализом интеракција утврђена је значајност односа старости (у тренутку почетка терапије) и етиологије епилепсије (Табела 4.22, Слика 4.10)

Табела 4.22 Процењени однос шанси за појаву релапса напада код симптоматске етиологије у односу на криптогену етиологију епилепсија, у функцији година старости

	Старост (године)						
	20	30	40	50	60	70	80
ОШ	7.8	4.68	2.81	1.69	1.01	0.61	0.37
95% ИП	3.8-16.2	2.7-8.1	1.7-4.8	0.8-3.4	0.4-2.6	0.2-2.1	0.08-1.7

ОШ- однос шанси (енг. odds ratio); ИП- интервал поверења



Слика 4.10 Интеракција старости и етиологије епилепсије за предикцију релапса напада

Резултати вишеструког модела ЛР су приказани у Табели 4.23

Табела 4.23 Вишеструки модел ЛР за предикцију релапса напада код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом (n=278)

Варијабле	Коеф.	СГ*	ОШ	(95 % ИП)*	z*	p*
Старост (године) [#]	-0.001	0.01	0.999	(0.98, 1.02)	-0.06	0.952
Комплексни жаришни напади	3.52	0.68	33.82	(8.96, 127.6)	5.20	0.000
ЕЕГ- епилептиформне промене	-0.09	0.42	0.91	(0.40, 2.08)	-0.21	0.83
ЕЕГ- неспецифичне промене	-1.38	0.47	0.25	(0.10, 0.63)	-2.94	0.003
Епилепсија темпорална	-1.60	0.65	0.20	(0.06, 0.72)	-2.46	0.014
Епилепсија фронтална	-0.59	0.52	0.55	(0.20, 1.55)	-1.13	0.26
Епилепсија друго	-0.76	0.54	0.47	(0.16, 1.34)	-1.41	0.159
Етиологија симптоматска [#]	1.96	0.44	7.11	(3.0, 16.85)	4.46	0.000
Старост * Етиологија	-0.09	0.02	0.91	(0.87, 0.96)	-3.57	0.000
_Константа	-0.14	0.34	1.15	(0.6, 2.21)	0.42	0.675

Коеф. = Процена регресионих коефицијената за вишеструки ЛР модел; СГ = Процена стандардне грешке регресионих коефицијената; ОШ = процењени однос шанси (енг. odds ratio); 95% ИП = 95% интервал поверења за ОШ; z = Wald тест; ЕЕГ- електроцефалографија

варијабла центрирана према медијани или коришћено центрирано кодирање у циљу превенције колинеарности, остале варијабле са референтним кодирањем. * Процена на основу 2000 bootstrap репликација

На целокупном ИТ узорку (n=287), за тачку пресека од 0.5, модел ЛР је коректно класификовао 67.86% (59.45% - 75.49%) пацијената који су имали релапс напада (Сн) и 84.35% (77.45% - 89.81%) пацијената који су постигли потпуну контролу напада (Сп), са ППВ од 80.51% (72.20% - 87.22%) и НПВ од 73.37% (66.04% - 79.87%). Модел је укупно коректно класификовао 76.31% испитаника на целокупном узорку (Табела 4.24а).

На тест узорку (n=57), за тачку пресека од 0.5, ЛР модел је коректно класификовао 68.00% (46.50% - 85.01%) пацијената који су имали релапс напада (Сн) и 84.37% (67.20% - 94.67%) пацијената који су постигли потпуну контролу напада (Сп), са ППВ од 77.27% (54.62% - 92.09%) и НПВ од 77.14% (59.86% - 89.55%). Модел је укупно коректно класификовао 77.19% исхода. (Табела 4.24б).

Табле 4.24 Класификациона табела за вишеструки модел ЛР за предикцију релапса напада код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом (тачка пресека 0.5)

Предикција	а) Целокупан узорак (n=287)			б) Тест узорак (n=57)		
	Исход			Исход		
	Релапс	Без напада	Укупно	Релапс	Без напада	Укупно
Релапс	95	23	118	17	5	22
Без напада	45	124	169	8	27	35
Укупно	140	147	287	25	32	57
Укупно коректно класификованих исхода	76.31%			77.19%		

Модел ВНМ (Слика 3.4) је за обучавање користио случајно изабрани узорак од 201 пацијената, док су валидациони узорак чинили 29 испитаника и тест узорак 57 испитаника. Резултати предикције ВНМ модела су приказани у Табели 4.25

На целокупном узорку (n=287), за тачку пресека од 0.5, модел ВНМ је коректно класификовао 88.57% (82.10%- 93.32%) пацијената који су имали релапс напада (Сн) и 94.56% (89.55% - 97.61%) пацијената који су постигли потпуну контролу напада (Сп), са ППВ од 93.94% (88.40% - 97.34%) и НПВ од 89.68% (83.78% -93.98%). Модел је укупно коректно класификовао 91.64% исхода на целокупном узорку (Табела 4.25а).

Табела 4.25 Класификациона табела модела ВНМ за предикцију релапса напада код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом (тачка пресека 0.5)

Предикција	а) Целокупан узорак (n=287)			б) Тест узорак (n=57)		
	Исход			Исход		
	Релапс	Без напада	Укупно	Релапс	Без напада	Укупно
Релапс	124	8	132	22	1	23
Без напада	16	139	155	3	31	34
Укупно	140	147	287	25	32	57
Укупно коректно класификованих исхода	91.64%			92.98%		

На тест узорку (n=57), за тачку пресека од 0.5, ВНМ модел је исправно класификовао 88.00% (68.75% - 97.31%) пацијената који су имали релапс напада (Сн) и 96.87% (83.73% -99.48%) пацијената који су постигли потпуну контролу напада (Сп), са ППВ од 95.65% (77.98% -99.27%) и НПВ од 91.18% (76.30% - 98.04%). Модел је укупно коректно класификовао 92.98% исхода. (Табела 4.25б).

Са емпиријском вероватноћом релапса напада од 43.86% на тест сету и тачку пресека од 0.5, вероватноћа након позитивне предикције ЛР модела износи 77.27% (54.62% - 92.09%) а након позитивне предикције ВНМ модела износи 95.65% (77.98% -99.27%). Након негативне предикције ЛР модела, вероватноћа релапса напада износи 22.86% (10.45% - 40.14%), а након негативне предикције ВНМ модела износи 8.82% (1.96%-23.7%).

Упоредни приказ карактеристика ЛР и ВНМ модела, за тачку пресека од 0.5, представљен је у Табели 4.26.

Табела 4.26 Упоредни приказ карактеристика ЛР и ВНМ модела за предикцију терапијског исхода (релапса напада) код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом (тачка пресека 0.5)

Параметар	Целокупан узорак (n=287)		Тест узорак (n=57)	
	ЛР модел	ВНМ модел	ЛР модел	ВНМ модел
Сензитивност	67.86% (59.45% - 75.49%)	88.57% (82.10% - 93.32%)	68.0% (46.50% - 85.01%)	88% (68.75% - 97.31%)
Специфичност	84.35% (77.45% - 89.81%)	94.56% (89.55% - 97.61%)	84.37% (67.20% - 94.67%)	96.87% (83.73% - 99.48%)
Укупно коректно класификовано	76.31%	91.64%	77.19%	92.98%
ОВ+	4.34 (2.93 - 6.42)	16.28 (8.27 - 32.01)	4.35 (1.86 - 10.17)	28.16 (4.07 - 194.89)
ОВ-	0.38 (0.30 - 0.49)	0.12 (0.08 - 0.19)	0.38 (0.21 - 0.68)	0.12 (0.04 - 0.36)
Вероватноћа пре теста	48.78%	48.78%	43.86%	43.86%
Вероватноћа након + теста	80.51% (72.20% - 87.22%)	93.94% (88.40% - 97.34%)	77.27% (54.62% - 92.09%)	95.65% (77.98% - 99.27%)
Вероватноћа након - теста	26.63% (20.13% - 33.96%)	10.23% (6.02% - 16.22%)	22.86% (10.45% - 40.14%)	8.82% (1.96% - 23.7%)

Вредности у заградама представљају 95% интервал поверења

ОВ = однос веродостојности (енг. likelihood ratio) за позитиван (+) исход (релапс напада) и негативан (-) исход (без напада); Вероватноћа након + теста = вероватноћа релапса напада након позитивне предикције модела (> 0.5); Вероватноћа након - теста = вероватноћа релапса напада након негативне предикције модела (≤ 0.5);

Карактеристике ВНМ и ЛР модела у функцији различитих тачака пресека (праг за класификацију релапса напада) су приказани у Табели 4.27

У целокупном ИТ узорку (n=287), површина испод РОК криве за ЛР модел износи 0.86 (0.81 - 0.90), док за ВНМ модел износи 0.97 (0.95-0.99) (Слика 4.11). У тест узорку (n=57), површина испод РОК криве за ЛР модел износи 0.84 (0.735 - 0.949), и за модел ВНМ износи 0.952 (0.896-1.0) (Слика 4.12).

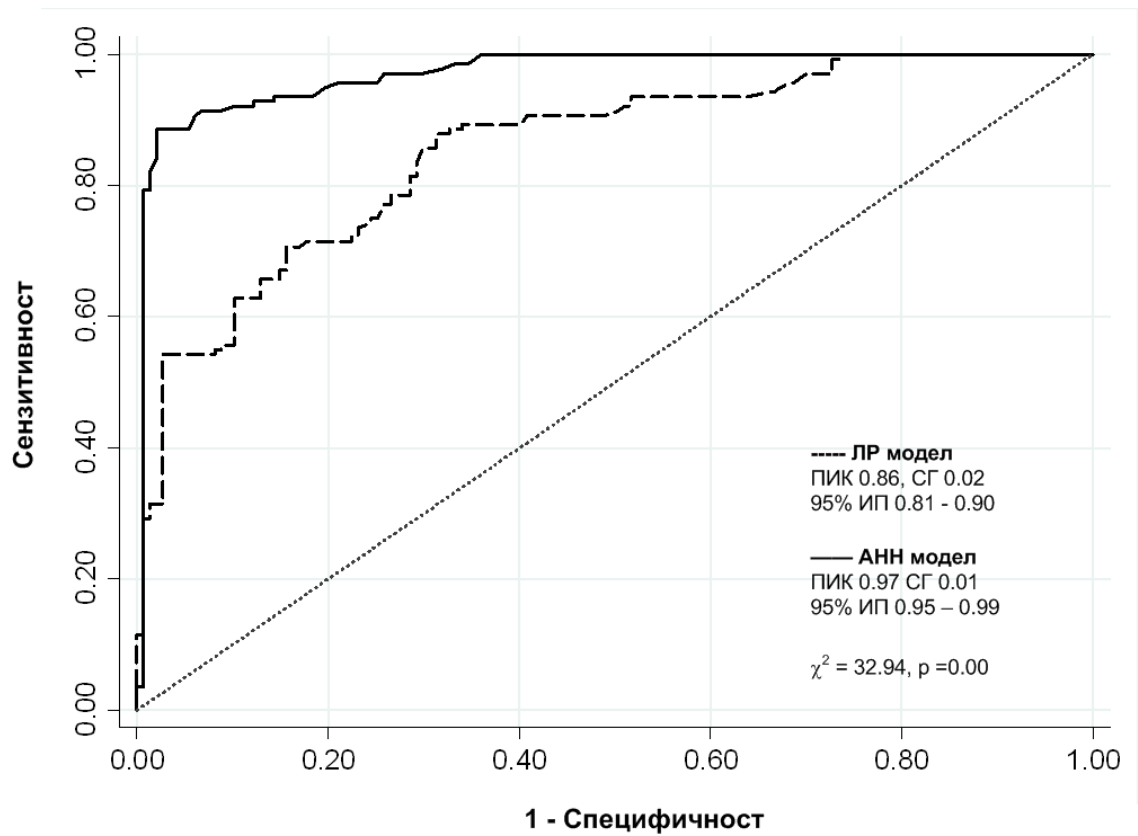
Поређење РОК крива указује супериорност ВНМ модела у односу на ЛР модел (ИТ узорак: $\chi^2 = 32.94$, p = 0.00; Тест узорак: $\chi^2 = 6.2$, p = 0.013) за предикцију релапса напада код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом.

Табела 4.27 Стопа стварно и лажно позитивних резултата ВНМ и ЛР модела за предикцију релапса напада код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом у функцији различитих прагова за класификацију (тест узорак)

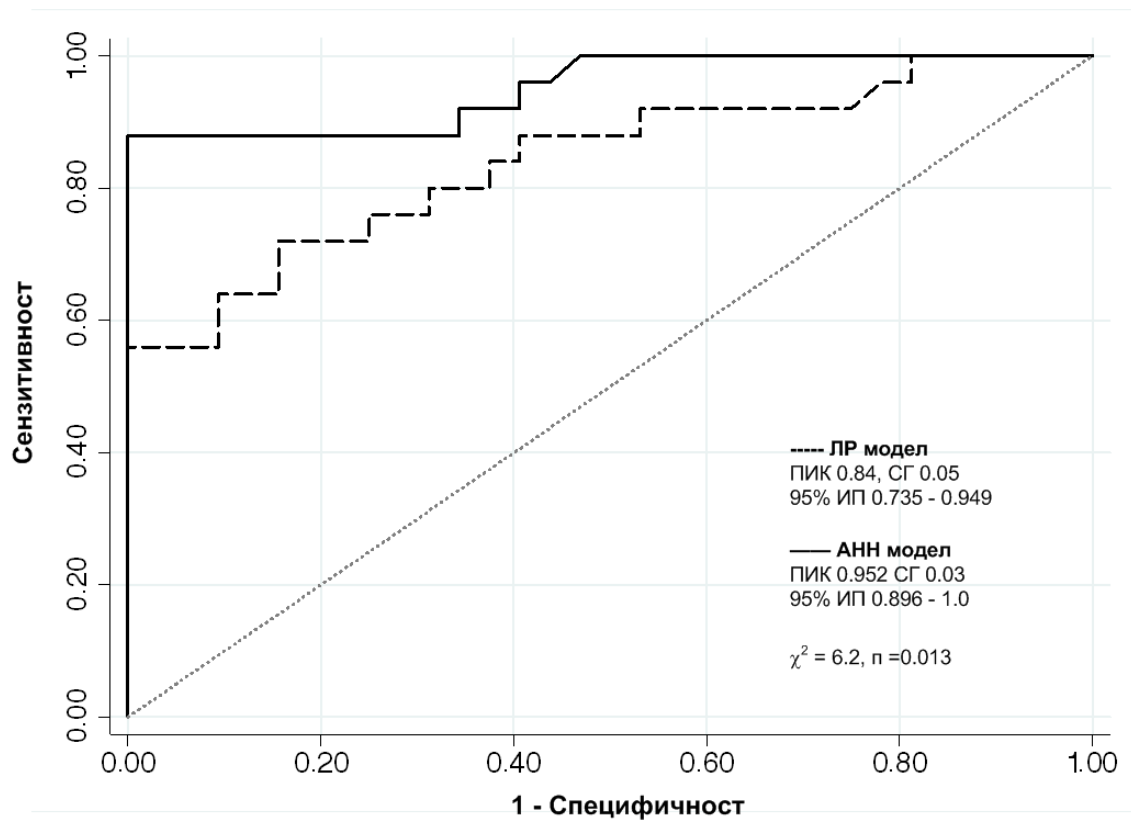
Праг класификације	Стварно позитивни резултати (%)		Лажно позитивни резултати (%)	
	ВНМ	ЛР модел	ВНМ	ЛР модел
0.00	100.0	100.0	100.0	100.0
0.10	100.0	100.0	50.0	84.38
0.20	92.0	92.0	40.63	75.9
0.30	88.0	84.0	21.88	40.63
0.40	88.0	76.0	18.75	31.25
0.50	88.0	68.0	3.13	15.63
0.60	88.0	64.0	0.0	12.50
0.70	84.0	56.0	0.0	9.38
0.80	80.0	44.0	0.0	0.0
0.90	72.0	28.0	0.0	0.0
1.00	0.0	0.0	0.0	0.0

Калибрационе карактеристике модела су процењиване Hosmer–Lemeshow тестом.

За ЛР модел, Hosmer–Lemeshow $\chi^2_{(cc4)} = 8.53$ ($p=0.07$); за ВНМ модел, Hosmer–Lemeshow $\chi^2_{(cc4)} = 3.95$ ($p = 0.41$).



Слика 4.11 Поређење РОК крива ВМ и ЛР модела за предикцију терапијске делотворности иницијалне монотерапије код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом (ИТ узорак, n=287)
 (ПИК= површина испод РОК криве; СГ= стандардна грешка; ИП= интервал поверења)



Слика 4.12 Поређење РОК крива ВНМ и ЛР модела за предикцију терапијске делотворности иницијалне монотерапије код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом (тест узорак, n=57); (ПИК= површина испод РОК криве; СГ= стандардна грешка; ИП= интервал поверења)

5. ДИСКУСИЈА

5.1 Предикција смртног исхода након спонтаног možданог крварења

Главни резултати спроведених студија прогнозе смртног исхода након спонтаног možданог крварења су да је примењени модел ВНМ био поредив са ЛР моделом у првом истраживању,^[186,187] док су у другом истраживању^[188] евидентиране значајне предности ВНМ модела у односу на ЛР модел.

Разлике у добијеним резултатима су првенствено последица различитог дизајна студија. Циљ првог истраживања је био евалуација прогностичких параметара, пре свега артеријског притиска, након спонтаног možданог крварења.^[186] Артеријски притисак представља најважнији фактор ризика за појаву спонтаног možданог крварења који је подложен корекцији.^[218] Међутим, ефекти артеријског притиска су тесно повезани са другим биолошким факторима, на пример процесом старења, због чега постоје контрадикторни подаци о предикторној вредности артеријског притиска.^[219] Стога је у првој студији коришћен пригодан узорак болесника са ИЦХ, са циљем искључивања ефекта година старости.^[186] Ово истраживање је утврдило да артеријска хипертензија *per se* није кључна за исход након спонтане ИЦХ. Такође, утврђен је и потенцијални предиктивни значај МГ индекса (однос средњег артеријског притиска и Глазговског кома скорa).^[186]

Међутим, у вишеструком моделу логистичке регресије,^[187] само су варијабле Глазговског кома скорa и стање будности, контролисане за друге варијабле, показале значајну предиктивну вредност. Осим тога, могућности предвиђања ЛР модела на овом узорку су биле незнатно боље од појединачних карактеристика ова два параметра у једнострукој анализи.

Модел ВНМ, који је користио исте параметре као и ЛР модел, на овом узорку је показао нешто бољу сензитивност, уз слабију специфичност за предикцију смртног исхода. Упоредна анализа ова два модела је указала на сличне дискриминационе и калибрационе карактеристике, без статистички значајних разлика између њих.

Иако су и ЛР и ВНМ укључили у анализу и варијаблу година старости, дизајн студије је вероватно умањио ефекте овог параметра. Осим тога препозната су и

значајна ограничења студије у контроли других потенцијалних фактора (време од почетка болести, претходна терапија, коморбидитет и сл.).^[187]

У досадашњим испитивањима прогнозе исхода након спонтане ИЦХ, мало прогностичких модела је постигло степен прецизности неопходан за рутинску клиничку примену. Edwards и сар. су развили модел ВНМ, базиран на клиничким и неурорадиолошким параметрима, код ове групе пацијената.^[177] Модел је на малом узорку (независни тест узорак од 14 субјекта) коректно класификовао све пацијенте. Међутим, осим мале статистичке снаге, студија није контролисала потенцијално важне клиничке варијабле, као што су време од почетка болести, употреба антикоагулатне терапије,^[220,221] хируршка интервенција или рестрикција неге или реанимације,^[40,42,222] који могу значајно утицати на исход након ИЦХ.

Стога је у нашем другом истраживању^[188] анализиран узастопни узорак болесника, који су током петогодишњег периода хоспитално лечени због спонтаног можданог крварења и од којих никоме није ускраћена медицинска нега или реанимација. Примењени су детаљни укључујући и искључујући критеријуми у циљу контроле сигурности етиолошких узрока (искључени су пацијенти са другим узроцима можданог крварења), времена прикупљања података (клиничких параметара унутар 6 часова, неурорадиолошких унутар 24 часа) од почетка болести, коморбидних стања која могу утицати на исход, употребе антикоагулантне терапије и других облика лечења.

Резултати овог истраживања сугеришу супериорност ВНМ у односу на ЛР модел. ВНМ модел је на независном тест узорку од 62 пацијента, коректно класификовао 93.55% испитаника, што представља значајно побољшање у односу на 72.58% исправно класификованих исхода од стране ЛР модела. Такође ВНМ модел је показао боље дискриминационе и калибрационе потенцијале у односу на ЛР модел.

Са практичног аспекта, иницијална емпиријска вероватноћа смртог исхода у нашем узорку пацијената са ИЦХ од 66.3% се након позитивне предикције ВНМ модела повећава на 95.12% (83.43%- 99.26%) или смањује на 9.52% (1.45%-30.42%) након негативне предикције.

Ови резултати сугеришу потенцијалне могућности ВНМ анализе за побољшање предикције исхода код ове групе пацијената. Побољшање прогностичких система може понудити значајне користи у клиничком одлучивању пре свега у вези са бољом идентификацијом пацијената који захтевају интензивнији третман или који ће реаговати на специфични третман, као и за клиничке одлуке и саветовање са родбином у вези рестрикције неге или реанимације. Предиктивни модели имају посебан значај у

светлу најновијих доказа и препорука да се применом агресивнијег и специфичнијег третмана може побољшати исход након спонтане ИЦХ.^[33] Такође предиктивни модели могу бити важни у будућности, када нове и много ефикасније хируршке технике или нове терапијске опције постану клинички доступне.^[223,224]

Иако наша студија сугерише боље карактеристике ВММ модела у односу на ЛР модел за предикцију исхода након спонтаног ИЦХ, интерпретација резултата мора да узме у обзир и нека потенцијална ограничења.

Прво, у нашу студију нису укључени пацијенти који су подвргнути хируршкој интервенцији. Ови пацијенти су искључени због великих варијација у неурохируршкој пракси и због недостатка адекватног клиничког праћења. Наиме, одлука о томе да ли и када треба применити неурохируршку интервенцију код ове групе пацијената је веома варијабилна и контроверзна. Актуелне препоруке су углавном засноване на раним нерандомизованим студијама које су сугерисале добар исход након хируршке интервенције код пацијената са крварењем у малом мозгу већем од 3 cm у дијаметру, код пацијената са компресијом можданог стабла или код пацијената са израженим хидроцефалусом.^[225-228] Међутим, до сада нису спроведене рандомизоване студије које би проучавале ефекте хируршког уклањања хематома мозга. Осим тога, мала је вероватноћа да ће млађи пацијенти или пацијенти средњих година са ризиком од можданог укљештења након ИЦХ, икада бити укључени у рандомизоване студије хируршког третмана. Због тога препоруке о примени хируршког третмана остају засноване на студијама нижег нивоа доказа. Коначно, постоји и недостатак консензуса о адекватном временском прозору за примену хируршке интервенције.^[33] Иако рано уклањање супратенторијалног крварења делује теоријски атрактивно, не постоје јасни докази да рана хируршка интервенција побољшава функционални опоравак или стопу преживљавања. Веома рана краниотомија такође може бити и штетна због повећања ризика за поновљено крварење.^[33] Сви ови фактори утичу на значајне варијације у неурохируршкој пракси. У нашем узастопном узорку, око 17% пацијената је подвргнуто хируршкој интервенцији (углавном због крварења у малом мозгу или површних лобарних крварења) али са великим варијацијама у времену и техникама интервенције. Ми верујемо да је искључивањем ове групе пацијената побољшана предиктивна снага испитиваних модела.

Друго, у овој студији нити једном од пацијената нису ускраћене медицинска нега или методе реанимације. Више студија су показале да ускраћивање медицинске неге или реанимације, представљају независне предикторе исхода након спонтане

ИЦХ.^[40,42,222] Осим етичких дилема, главна стручна дилема оваквог приступа је да ли су одлуке о ускраћивању неге засноване на (не)сигурним доказима и у условима недостатка агресивније терапије, код пацијената који још увек имају шансу за повољан исход.^[40] То значи да укупна агресивност третмана пацијената са ИЦХ може бити критички важна за исход, независно од специфичних индивидуалних карактеристика пацијената.^[32,40,229] По најновијим препорукама Америчког удружења за проучавање цереброваскуларних болести (American Stroke Association), рестрикција неге или реанимације се не препоручује током првих дана након ИЦХ.^[33] Ми верујемо да модели који су развијени у нашим истраживањима, могу имати утицаја на доношење клиничких одлука у будућности код пацијената са ИЦХ који немају унапред исказане ставове. Стога је у нашем испитивању изабрана смртност након спонтаног ИЦХ као клинички значајан исход око кога постоји најмања вероватноћа неслагања између родбине и лекара у вези терапијских одлука.^[43] Предикција функционалног опоравка као клинички значајног исхода код ове групе пацијената би требало да буде предмет будућих студија.

Треће, екстерна валидност наших налаза је ограничена на тип ИЦХ, популацију пацијената и лечење у неуролошкој јединици интензивне неге. Стога наши резултати не морају неопходно да буду применљиви и на групе пацијената са другим типовима ИЦХ, на другим нивоима здравствене заштите или у другим типовима интензивне неге. Пре свега не треба занемарити значај врсте јединице интензивне неге.^[32,230] Постоје јасни докази о смањењу стопе смртности код пацијената који су лечени у специјализованим неуролошким јединицама у односу на друге типове интензивне неге.^[231] Такође, могу постојати и значајне разлике у примењеној нези у зависности од опреме или нивоа стручности особља.^[32,232]

Коначно, важна ограничења су повезана са циљем студије да евалуира ВНМ модел коришћењем иницијалних клиничких параметара, без употребе параклиничких налаза. Иако неукључивање неурорадиолошких параметара сигурно ослабљује наш модел, ми верујемо да је идеја развоја прогностичког модела заснованог само на клиничким параметрима вредна труда и да може имати практични значај у неким ургентним ситуацијама. Осим тога, неки истраживачи нису утврдили значај неурорадиолошких налаза као независних предиктора исхода и развили су скале градације искључиво на бази клиничких података.^[233] Интересатно је да наш ВНМ модел, заснован само на клиничким информацијама, има упоредиве карактеристике са ВНМ моделом који је користио велики број неурорадиолошких параметара.^[177] Ово може бити последица

разлика у примењеним напреднијим техникама ВНМ модела, већем узорку за обучавање мреже, или употребе селекционих критеријума, али ми верујемо да такође постоје и потенцијали за додатно побољшање модела заснованих на иницијалним клиничким подацима. Укључивање неурорадиолошких параметара у предиктивне моделе ће такође бити предмет будућих истраживања.

Резимирано, наша истраживања сугеришу употребу ВНМ модела за предикцију смртог исхода након спонтане ИЦХ. Даље студије процене предности и ограничења ове методе, на већем узорку испитаника су неопходне пре него што ВНМ добије примену у клиничким условима.

5.2 Предикција развоја дечје церебралне одузетости

Главни резултати наших испитивања код деце са централним поремећајем координације (ЦПК) су да параметри временског домена варијабилности срчаног рада (ВСР) могу бити корисни клинички и прогностички предиктори развоја ДЦО, као и да је примењени модел ВНМ супериорнији у односу на ЛР модел за предикцију развоја ДЦО.

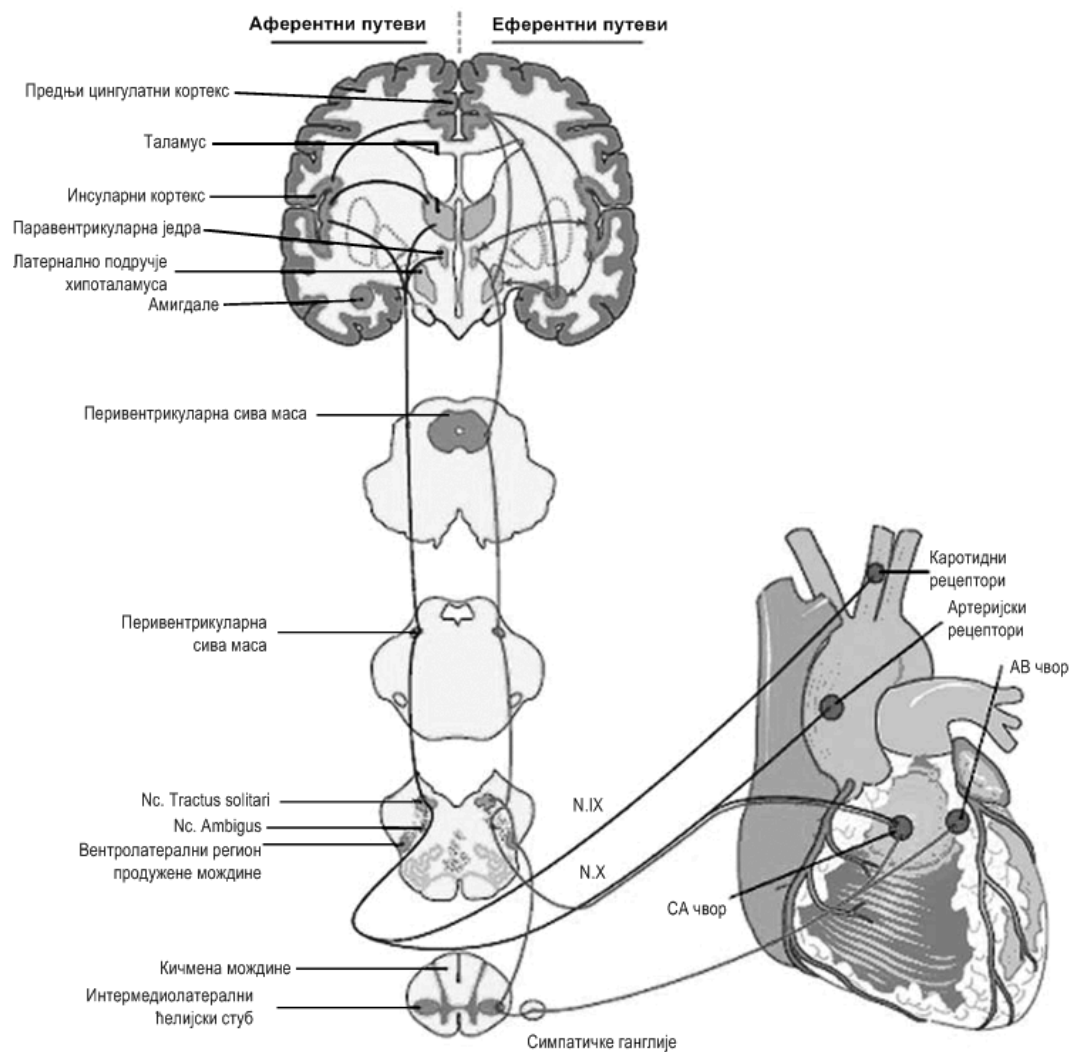
У првом истраживању је демонстрирано да параметри временског домена ВСР могу бити корисни клинички и прогностички предиктори развоја ДЦО код деце са ЦПК.^[189] У истраживању су евидентиране значајно ниже вредности СДНН, СДАНН и РМССД параметара код деце са ЦПК у односу на добно и полно спарене контроле (Слика 4.5). Такође, утврђене су и значајно веће просечне вредности срчане фреквенције код деце са ЦПК. Коначно, евидентирана је и независна предиктивна вредност параметара СДНН и СДАНН за процену развоја ДЦО код ове групе испитаника.

Могуће објашњење аутономне дисфункције код деце са ЦПК може бити повезано са анатомском дистрибуцијом мреже аутономног нервног система у мозгу, који захвата многа подручја значајна и за кардиоваскуларну и неуроразвојну организацију.^[234,235]

Кардиоваскуларни аутономни систем представља добар пример сложене биолошке неуронске мреже (Слика 5.1). На кортикалном нивоу, инсула представља примарни висцеросензорни кортекс, док цингулатни гирус и префронтални кортекс чине премоторне аутономне регионе.^[236,237] На субкортикалном нивоу, хипоталамус омогућава интеракцију са ендокриним стимулусима и индукује аутономни одговор у

циљу одржавања хомеостазе, док амигдале као интегрална компонента лимбичког система повезује поменуте кортикалне и субкортикалне центре, посредујући у аутономном одговору на емоције.

Парасимпатички утицаји на срце се остварују примарно од пс. ambiguus-а, утицајем на срчану фреквенцију преко десног вагусног нерва или смањивањем артериовентрикуларног спровођења преко левог вагусног нерва.^[238] Симпатички периферни нерви примају тоничке екситације из вентролатералне медуле и пројектују се од интермедиолатералног ћелијског стуба кичмене мождине до срчаног спроводног система и комора, индукујући повећање аутоматизма синусног чвора, артериовентрикуларне спроводљивости, и вентрикуларне надражљивости и контрактилности.^[239]



Слика 5.1 Кардиоваскуларни аутономни нервни систем (Модификовано и прилагођено на основу референце^[237])

Равнотежа између срчаних вагусних и симпатичких модулација је регулисана преко комплексних повратних веза.^[240,241] Улазне висцералне сензације из хеморецептора и барорецептора у каротидном синусу и луку аорте се преко кранијалних нерава IX и X пројектују до *nc. tractus solitarius*, узрокујући различите медуларне рефлексе, укључујући и барорефлекс. Од *nc. tractus solitarius*, висцеросензитивне информације се преко парабрахиијалних региона и вентробазалног таламуса, пројектују до примарног висцеросензитивног кортекса у инсули. Нисходни утицаји из коре мозга, амигдала, хипоталамуса и периакведукталне сиве масе посредују интегрисани одговор на спољашње и унутрашње стресоре, барем делимично путем утицаја на медуларне рефлексе и аутономне центре у možданом стаблу.

Због овакве организације аутономог система, нису неочекивани налази измена параметара ВСП, као индиректних параметара функционалног стања аутономог нервног система, код различитих неуролошких болести. Korpelainen и сар. су известили о значајним аутономним дисфункцијама код одраслих особа са исхемијским možданим ударом.^[242] Осим што су ови аутори евидентирали измене истих параметара као и у нашем испитивању (смањење СДНН, СДАНН и РМССД) они су такође указали и на независну предиктивну вредност параметара ВСП за коначни неуролошки исход. Такође, значајни поремећаји аутономне кардиолошке контроле су препознати и код пацијената са епилепсијом.^[243]

Генерално, мало истраживања ВСП је спроведено на популацији одојчади. Addison и сар. су проучавали ВСП, изражен као кумулативни ВСП скор, код деце са веома малом порођајном масом.^[244] Налази указују да одређени параметри ВСП могу бити корисни за идентификацију деце са повећаним ризиком за развој лошег неуролошког исхода. Међутим, осим чињенице да је ово испитивање спроведено у условима „акутне“ болести, што није био случај у нашем испитивању, комплексна методологија и статистички алгоритми ограничавају ширу клиничку примену и валидацију. Осим тога студија није известила о инциденцији респираторног дистрес синдрома (РДС) у испитиваној популацији. Постоје конфликтни резултати у вези дуготрајне аутономне активности превремено рођене деце са РДС. На пример, Fox и сар. су демонстрирали да деца са РДС имају смањење вагусног тонуса, мереног респираторним синусним аритмијама, у 3. месецу концепцијске старости.^[245] Са друге стране, Griffin и сар. су указали на велики и брзи оправак ВСП код деце са РСД.^[246]

Ми смо у истраживање укључили 7 деце са анамнезом РДС, што може бити потенцијални ограничавајући фактор. Наши резултати су у складу са налазима

Doussard-Roosevelt и сар. који су указали на независну предиктивну вредност срчане фреквенције и параметара матурације парасимпатичког система, на развој финих и грубих моторних вештина код превремено рођене деце са веома ниском порођајном масом.^[247]

Резимирано, одавно је познато да функционални статус ЦНС може имати утицај на абнормалности различитих физиолошких система,^[248] као и да анализа ВСП може пружити корисне информације не само о симпатичком и парасимпатичком систему, већ и о функционалном интегритету централног нервног система.^[249] Такође постоје докази да анализа ВСП може дати корисне информације у вези исхода неуроразвојног процеса код деце са различитом гестацијском старошћу, порођајном тежином или оштећењима ЦНС.^[242,245,247] Наша студија је прва известила о односу између параметара временског домена ВСП током 24-часовног ЕКГ мониторинга и развоја ДЦО код деце са ЦПК, фаворизујући хипотезу појачане активности симпатичког и смањене активности парасимпатичког система код ове групе испитаника. Ови налази су након тога индиректно потврђени у независном испитивању Zamunér и сар.^[250]

Иако су ови резултати обећавајући, неопходне су даље студије екстерне валидације. Осим тога, резултати базирани на примени регресионе анализе нису постигли одређени степен прецизности потребан за рутинску клиничку употребу.

Због тога смо у другом испитивању^[190] спровели студију која је имала за циљ поређење модела ВНМ са моделима ЛР, развијених на основу истих клиничких и ВСП параметара, за предикцију развоја ДЦО код деце са ЦПК. Резултати овог истраживања указују на супериорност ВНМ у односу на ЛР. ВНМ модел је коректно класификовао све испитанике из тест узорка, што представља значајно побољшање у односу на 86.11% коректно класификованих исхода применом ЛР модела. Предности ВНМ модела су видљиви и на различитим класификационим тачкама, што се манифестује и значајно већом површином испод РОК криве. Коначно, Hosmer-Lemeshow-а статистика указује на боље и калибрационе потенцијале ВНМ модела.

Са практичног аспекта, иницијална емпиријска вероватноћа развоја ДЦО у нашем узорку пацијената са ЦПК од 22.22% се након позитивне предикције ВНМ модела повећава на 100% (79.24%- 100%) или смањује на 0% (0%-6.44%) након негативне предикције.

Ови резултати сугеришу потенцијалне могућности ВНМ модела за побољшање предикције развоја ДЦО код деце са ЦПК. Побољшање прогностичких система је важно у циљу боље идентификације пацијената којима је потребан интензивнији

третман или оних који ће боље реаговати на специфични третман. Један од најтежих проблема у вези ДЦО, како за родитеље тако и лекаре, је немогућност адекватне предикције будућег дефицита или способности у време иницијалне евалуације. Нажалост, то је често „седи и чекај“ ситуација.^[251] Међутим, постоји све већи број доказа који подржавају користи ране интервенције, у циљу смањивања развојних проблема.^[252-254] Стога, прецизна и рана идентификација субјеката са ризиком неуроразвојних поремећаја представља поље веома интензивног истраживања, са утицајем на клиничку рехабилитациону праксу. На пример, конзистентна примена раних програма физиотерапије је у једној студији утицала на боље моторне исходе у групи деце са ризиком за развој ДЦО.^[75] Такође, ефективни третман побољшава квалитет живота ове деце као и њихових породица.^[251] Генерално, сведоци смо великих промена у нашем односу и клиничком размишљању у вези термина „онеспособљеност“. Ове промене су посебно изражене у области педијатријске неурологије. Нове идеје и циљеви рехабилитације се не односе само на неуроразвојне карактеристике већ и на важне социоекономске односе, које Rosenbaum и Gorter сликовито описују као скуп „Ф речи“ у складу са енглеским називом термина: функционалност, породица (енг. family), фитнес, забава (енг. fun), пријатељи (енг. friends) и будућност (енг. future).^[255] Стога рана идентификација деце са развојним проблемима може бити веома важна у будућности ради правовремене почетка адекватног и/или циљаног третмана.

Иако наши резултати сугеришу бољу класификацију ВНМ модела, интерпретација мора да узме у разматрање одређена ограничења. Пре свега мали узорак условљава ограничења у смислу статистичке снаге предикције. У складу са искуствима са применом ВНМ модела код других неуролошких болести,^[177,188] није реално очекивати да се перфектни резултати ВНМ модела одрже и на великом независном узорку. Међутим, обзиром да ово представља прву студију процене модела ВНМ код деце са ЦПК и узимајући у обзир интервале поверења, сматрамо да студија може представљати доказ принципа потенцијалне користи ВНМ модела.

Процена неуроразвојних карактеристика контролне групе је учињена просечно 1 месец раније у односу на експерименталну групу. Иако ово није идеално, сматрамо да ово представља неопходни компромис у односу на алтернативу недостатка контролне групе, што би додатно ограничило резултате. Осим тога, верујемо да ово не може да утиче на укупне закључке, обзиром да је ранија неуроразвојна процена здравих испитаника могла само да умањи разлике између контролне и експерименталне групе.

Такође, случајне здраве контроле можда не представљају најидеалнију контролну групу. Вероватно би бољу контролну групу представљали рођаци деце са ЦПК у циљу контроле генетских фактора као и фактора спољне средине. Међутим, проналажење такве контролне групе може бити веома захтеван задатак.

Екстерна валидација наших налаза је ограничена у вези студијске популације (мешовита група пацијената лечених у терцијалној здравственој установи) и типа поремећаја који је детектован. Мешовита кохорта у смислу матурације мозга, перинаталних услова, различитих телесних маса, клиничких параметара и нејасне етиологије не омогућава јасну повезаност са различитим исходима. Такође резултати не морају бити применљиви код пацијената у установама примарне здравствене заштите или оних који су тестирани другим неуроразвојним тестовима. Постоји велики број неуроразвојних скала, скрининг тестова, и инструмената за процену моторног развоја одојчета и мале деце^[49] али поузданост, сензитивност и валидност ових инструмената значајно варирају.^[256,257] Предиктивна снага свих тестова расте са старашћу деце,^[258] и нити један од инструмената није идеално ефикасан за рану дијагнозу деце млађе од 12 месеци.^[259] Иако могу постојати контроверзни ставови у вези примене Војта тестова за рану идентификацију развојних премећаја, испитивање постуралних одговора је прихваћено као користан дијагностички скрининг тест код високо ризичне деце старије од 1. месеца живота.^[195,260] Ми верујемо да расправе око психометријских карактеристика инструмената за процену моторног развоја не могу утицати на доказ принципа употребе ВНМ модела, обзиром да се нови ВНМ модели могу дизајнирати са било којим сетом улазних параметара.

Конечно, у нашој студији нису разматрани ЕЕГ и неурорадиолошки параметри који могу имати предиктивну вредност за развој ДЦО. Рани резултати ЕЕГ налаза (посебно основна активност) се сматрају значајним предиктивним фактором касније прогнозе. Основна ЕЕГ активност је сензитивни али неспецифични индикатор различитих церебралних патологија и може бити веома значајна за квалификацију прогнозе неуроразвојних и когнитивних способности.^[261-263] Обзиром да је рутинска употреба ЕЕГ испитивања примарно препоручено за евалуацију деце са неонаталним нападима,^[262] што није био случај са нашим испитаницима, у овој студији није спроведено ЕЕГ испитивање. Са друге стране, минимални ризици ЕЕГ испитивања и клиничке користи које обично надмашују цену,^[262] уз поменените предиктивне могућности препоручују ову методу за будућа истраживања.

Иако неукључивање неурорадиолошких параметара може ослабити предиктивне моделе, циљ наше студије је био евалуација модела заснованих на клиничким и ВСП параметрима, обзиром да ДЦО представља пре свега клиничку дијагнозу.^[251] Осим тога, многе студије сугеришу већи значај процене функционалног стања ЦНС у односу на структуралне абнормалности.^[234]

Резимирано, и поред ових ограничења, наша студија је демонстрирала доказ принципа потенцијалних предности предикције развоја ДЦО употребом модела ВНМ. Потребне су даље студије, на већем проспективном узорку, које ће утврдити предности и ограничења ВНМ методе пре њене потенцијалне клиничке употребе.

5.3 Предикција терапијске делотворности АЕЛ

Главни резултат нашег испитивања је да примењени ВНМ модел има предности у односу на ЛР модел за предикцију терапијске делотворности иницијалне монотерапије код новодијагностиковане жаришне епилепсије.

Вишеструки ЛР модел је укупно коректно предвидео исход код 77% испитаника. Способност ЛР модела да предвиди исход код пацијената који су постигли контролу напада је много боља у односу на способности да предвиди исход код пацијената који су имали релапс напада (84.37% према 68%). Ово пре свега упућује на то да код одраслих особа са жаришном епилепсијом постоји веома варијабилни одговор на иницијалну монотерапију и да су потребни бољи биомаркери, посебно релапса напада.

У нашем узорку, евидентирана је статистички значајна негативна интеракција између старости и етиологије епилепсије. Наиме, симптоматска етиологија је индивидуално снажан предиктор терапијског неуспеха (релапса напада). Међутим, код особа старијих од 50 година, симптоматска етиологија није значајан предиктор релапса напада. Шта више, опсервиран је тренд, статистички незначајан, боље прогнозе код старијих особа са симптоматском етиологијом. Ово вероватно рефлектује утицаје различитих етиолошких фактора епилепсије у различитим животним групама. Налази су у складу са претходним студијама које су утврдиле бољу прогнозу епилепсија након цереброваскуларних болести и лошију прогнозу код хипокампусне склерозе.^[264,265] У нашем узорку ови налази рефлектује пре свега чињеницу да се симптоматске жаришне епилепсије као последица етиолошких фактора који имају лошију прогнозу (нпр.

хипокампусна склероза, развојне абнормалности и сл.) клинички презентују у ранијем животном добу.

Наши резултати указују на значај формалног тестирања интеракција између предикторних варијабли, у циљу коректне интерпретације резултата и побољшања предикције модела. Када је интеракција присутна, сматра се да интерпретација индивидуалних варијабли може бити некомплетна или погрешна, тј. када је варијабла модификатор ефекта, њен статус независне варијабле је од секундарног значаја.^[145] Стога, утврђивање присуства или одсуства интеракција може бити кључно за коректну интерпретацију података.^[266]

Треба нагласити да смо ми тестирали само најједноставније двоструке линеарне интеракције изражене преко продукта независних варијабли. Међутим, у комплексним ситуацијама могући су и други нелинеарни типови интеракција између варијабли. Такође, у интеракције може бити укључено много више од две варијабле и концепт интеракција и модификација ефекта се може проширити на ситуације које покривају било који број варијабли и било које скале мерења.^[201] Стога, наши резултати вероватно указују само на мали део комплексних међуодноса фактора који одређују ток епилепсија и даље студије треба да размотре комплексне односе између варијабли. Анализа вишеструких комплексних интеракција, због повећања комплексности компарација, захтева велику величину узорка и/или употребу напредних техника као нелинеарне екстензије регресионих модела.^[122]

Стога је примењен модел ВНМ који је користио исте улазне параметре као и ЛР модел. Развијен ВНМ модел је тачно предвидео исход код 92.98% пацијената из тест узорка, што представља значајно побољшање у односу на 77.19% тачних предвиђања ЛР модела. И код ВНМ модела је опсервиран тренд боље предикције исхода код пацијената који су постигли потпуну контролу напада у односу на пацијенте са релапсом напада (98.87% према 88%). Такође, ВНМ модел је показао значајно боље дискриминационе и калибрационе потенцијале у односу на ЛР модел. Интерна валидација резултата је извршена bootstrat методологијом.

Са практичног аспекта, иницијална емпиријска вероватноћа релапса напада у тест узорку од 43.86% се након позитивне предикције ЛР модела повећава на 77.27% (54.62%-92.09%), док се након позитивне предикције ВНМ модела повећава на 95.65% (77.99%- 99.27%). Након негативне предикције ЛР модела вероватноћа релапса напада износи 22.86% (10.45%-40.14%) док се након негативне предикције ВНМ модела смањује на 9.52% (1.45%-30.42%).

Свеукупно, наши резултати указују да ВНМ методологија ефикасније користи доступне информације за предикцију релапса напада код пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом.

Генерално, ми сматрамо да наш узорак представља репрезентативни скуп одраслих пацијената са новодијагностикованом жаришном епилепсијом који се упућују у терцијалну установу. Широки критеријуми за укључивање и искључивање теоретски могу бити узрок ткз. спектралне пристрасности (енг. *spectral bias*) тј. разматрања да ли спектар пацијената у студији репрезентује све пацијенте у пракси, што може повећати специфичност и сензитивност теста.^[267] Ми сматрамо да искључивање пацијената код којих је одбачена дијагноза епилепсије, представља рутинску праксу и да не може створити спектралну пристрасност зато што се она јавља пре свега у студијама где контролну групу чине здрави испитаници,^[267] што није био случај у нашем испитивању. Слична разматрања о репрезентативности узорка важе и за пацијенте са неадекватном употребом лекова због лоше комплијансе или непостигнуте оптималне дозе. У клиничкој пракси, за ову групу испитаника се не може дефинитивно рећи да ли су имали терапијски неуспех због неадекватне ефикасности АЕЛ или због неадекватне употребе. Шта више, постоје клиничка искуства која указују да се иницијални неуспех третмана, у неким ситуацијама може поправити адекватном применом истог АЕЛ.^[268] Међутим, постоји и могућност да неадекватна употреба АЕЛ представља последицу психијатријског коморбидитета, који је праћен у нашој студији али не на нивоу систематског испитивања. Неадекватна употреба АЕЛ може представљати један облик клиничке презентације психолошких промена након постављања дијагнозе епилепсије.^[269] Имајући у виду и хипотезе о потенцијално сличним патогенетским механизмима епилепсије и психијатријских болести,^[270,271] није искључена могућност да је неадекватна употреба АЕЛ последица прогресије болести, због чега су примењени АЕЛ неделотворни. Због ових теоретских разматрања у нашем истраживању је извршена и ИТ и ПП анализа. Пацијенти са неадекватном употребом лекова су укључени у ИТ анализу и кодирани као терапијски неуспех. Генерално није било значајних разлика између ИТ и ПП популације, осим у проценту релапса због укључивања ове групе пацијената. Иако ова разматрања нису директно повезана са примарним циљем истраживања (поређење модела за предикцију исхода) зато што су компарирани модели развијени на идентичним узорцима, будуће студије ће систематски пратити ову подгрупу пацијената.

Коришћени предиктори сигурно не представљају једине могуће ризик факторе за релапс напада након иницијалне монотерапије. Постоји велики број потенцијалних клиничких,^[104,105,114] електрофизиолошких,^[106,107] неурорадиолошких,^[108,109] или генетских^[110] предиктора терапијске делотворности иницијалне терапије АЕЛ. Међутим, већина ових студија су биле усмерене на дескриптивну анализу или интерпретацију једноструких односа исходних и предикторских варијабли, без истовремене контроле ефеката осталих варијабли. Ефекти опсервирани у једноструким моделима не морају да буду потврђени у вишеструким моделима, и редукција података је стандардна процедура. Осим тога, смањење података је у складу са генералним научним принципом парсимоније и могућностима лакше клиничке примене једноставнијих модела.^[128] Избор варијабли у нашем испитивању је учињен у складу са клиничким значајем, добром спецификацијом, могућношћу поузданог мерења између испитивача и могућности лаке репродукције у различитим центрима.

Наш вишеструки ЛР модел има карактеристике које су упоредиве са сличним прогностичким моделима. Америчка студија Samfield и сар., као и холандска студија Arts и сар. су проспективно пратиле децу са новодијагностикованом епилепсијом и развиле прогностичке моделе коришћењем метода вишеструке регресионе анализе.^[111,112] Оба модела су показала скромну дискриминативну снагу, са укупно коректно класификованих исхода код 65% испитаника. Dlugos и Vuono су проспективно пратили децу са жаришном епилепсијом код које је започет иницијални третман карбамазепином. Предиктивни ЛР модел је коректно класификовао терапијску делотворност карбамаземина код 78% испитаника.^[113]

У *posthoc* анализи резултата SANAD студије развијен је модел предикције вероватноће терапијског неуспеха и вероватноће постизања једногодишње ремисије напада.^[114] Иако ова студија представља једину рандомизовану студију и која је до сада регрутовала највећи број пацијената (>1800), дискриминациони потенцијали развијених модела су износили 60% - 70%. Ови резултати осим што указују на комплексност проблема, вероватно су делимично и последица укључивања хетерогене популације пацијената (старији од 5 година), укључивања значајног броја пацијената који су предходно већ користили АЕЛ (18%) или значајног процента испитаника без неурорадиолошких налаза (16%).

У досадашњим истраживањима, Aslan и сар. (2010) су спровели једину студију која је проучавала предикцију терапијске ефикасности АЕЛ код пацијената са епилепсијом, применом метода ВНН.^[178] У овој студији је анализирано 758 пацијената са

епилепсијом, лечених у терцијалној универзитетској болници. Као исходна варијабла дефинисана је ремисија болести преко контроле напада у последњој години праћења. Примењени модел ВНМ је коректно класификовао 91% исхода код ове групе пацијената. Међутим, практична примена резултата ове студије је значајно ограничена. Наиме, студија је укључила хетерогену популацију испитаника (9-81 године), варијабилног трајања болести (1-51 године) и времена од почетка болести до почетка терапије (2-37 година). Такође, у студију су укључени и пацијенти са жаришним и пацијенти са примарно генерализованим епилепсијама, уз недостатак анализе електрофизиолошких и неурорадиолошких налаза. Коначно, студија није известила о дискриминаторним и калибрацијским карактеристикама модела ВНМ, нити је спроведено поређење са релевантним статистичким моделима. Стога, иако резултати ове студије могу указати на задовољавајућу стопу коректне предикције контроле напада код пацијената са епилепсијом применом метода ВНМ и иако су резултати генерално упоредиви са резултатима нашег истраживања, реално поређење није адекватно због поменутих методолошких разлика.

Побољшање прогностичких система може дати значајне користи. Рана идентификација рефрактарне епилепсије би омогућила брзо упућивање у специјализоване установе, где се дијагноза може потврдити, напади и синдроми рекласификовати, оптимизовати АЕЛ терапија, и проценити кандидати погодни за хируршку интервенцију.^[272] Нови АЕЛ, који су уведени у клиничку праксу током последње две деценије, нису значајно променили проценат пацијената са фармакорезистентном епилепсијом (Слика 5.2).

Такође, добра предикција има значаја за консултације са пацијентом и родбином. Постављање дијагнозе епилепсије може имати тешке последице по пацијента, које се не односе само на здравствене већ и на социјалне и економске последице. Задржавање нормалног стила живота захтева корисну предикцију прогнозе, те је стога за већину пацијената са епилепсијом најважније питање које постављају доктору ‘Која је вероватноћа да ће напади престати?’ До сада, на таква питања нисмо имали задовољавајуће одговоре.^[273]



Слика 5.2. Схематски приказ природног тока новодијагностиковане епилепсије (Бројеви у правоугаонцима представљају процењен број пацијената, од иницијалних 100 пацијената са новодијагностикованом епилепсијом, који ће постићи потпуну контролу напада применом одговарајуће терапије. Модификовано и прилагођено на основу референце ^[274])

Интерпретација наших резултата треба да узме у разматрање и нека потенцијална ограничења. Прво, екстерна валидност налаза је ограничена на тип епилепсије, карактеристике студијске популације и ограничења на терцијалну здравствену установу. Стога резултати не морају аутоматски да буду применљиви и на пацијенте са другим типом епилепсије или на педијатријску популацију. Наиме, ВНМ модел може дати коректну предикцију само за распон улазних варијабли које су коришћене у процесу обучавања мреже. Ми сматрамо да ово не утиче на доказе предности ВНМ модела с обзиром да се неки нови ВНМ модел може развити са другачијим подацима за обучавање.

Друго, важно је нагласити да је студија користила као исходну варијаблу потпуну контролу напада. Ова традиционална бинарна логика не мора увек да буде применљива у стварном животу. Неки пацијенти могу да имају само ретке нападе или неки пацијенти могу имати само нападе индуковане провоцирајућим факторима (Слика 1.1).

У таквим ситуацијама, бинарна логика може понекад узроковати непрецизну процену ефикасности примењеног третмана. Стога будуће студије могу разматрати

алтернативне приступе као што је fuzzy логика, где исходне вредности могу имати вредност између крајњих граница распона потпуне тачности и потпуне нетачности.^[275]

Коначно, студија је користила као исходну варијаблу ремисију у трајању од најмање годину дана. Недавне студије указују да једна шестина пацијената са новодијагностикованом епилепсијом могу имати флукутирајући ток болести, ако се процењује једногодишња стопа ремисије.^[101] То значи да неки пацијенти могу имати различите исходе у различитим периодима прикупљања података. Иако је значајан број пацијената у нашем испитивању имао период ремисије дужи од годину дана, будуће студије треба да размотре ова ограничења. Обзиром да су ЛР и ВНМ модели користили исте улазне варијабле, верујемо да ово питање не може да утиче на принципијелни доказ предности ВНМ модела у односу на ЛР модел.

Резимирано, наша истраживања указују на предности ВНМ модела у односу на ЛР модел, за предикцију терапијске делотворности иницијалне монотерапије АЕЛ код одраслих пацијената са жаришном епилепсијом. Потребне су даље студије са већим узорком и екстерном валидацијом, пре практичне употребе у клиничким условима. Уколико се валидизира, наш модел ВНМ може служити као помоћно средство за клиничко одлучивање и консултације са пацијентима.

5.4 Евалуација модела предикције

Клиничка правила предикције се могу развити употребом различитих техника, укључујући велики број статистичких метода или клиничком проценом експерата.^[276,277] За предикцију дихотомног исхода, логистичка регресија представља статистичку технику избора.^[201] ВНМ представљају новију технику која је настала као потенцијална алтернатива логистичкој регресионој анализи и другим класичним статистичким техникама.^[278,279]

Постоји доста аналогича у методологији ВНМ и регресионих метода (Табела 5.1).

Табела 5.1 Уобичајени термини у методологији ВНМ и регресионих метода ^[204]

Термини ВНМ	Статистички термини
Улаз	Независна (предикторска) варијабла
Излаз	Зависна (исходна) варијабла
Тежински коефицијенти	Регресиони коефицијенти
Bias (Праг)	Константа
Грешка	Резидуе
Учење, тренирање	Процена параметара
Тренинг образац	Опсервација
Унакрсна ентропија	Процена максималне вероватноће

Примена ВНМ је широко распрострањена за решавање проблема класификације, предикције и препознавања образаца, због чега се више од 25 година користи као алтернативна стандардном статистичком приступу при моделовању комплексних односа између улазних и излазних података. Током претходних година, предикција клинички значајних исхода применом метода ВНМ је развијена у многим областима клиничких истраживања. Имплементација врло ефикасних алгоритама учења ВНМ у софтверским пакетима је делимично одговорна за повећану популарност модела ВНМ код клиничких истраживача. Први радови из ове области су били усмерени на доказивање способности ВНМ да науче обрасце из презентованог (тренинг) узорка. Истраживачи углавном нису испитивали карактеристике модела у различитом (тест) узорку, нису поредили перформансе са другим типовима модела, нити процењивали колика је практична корист од добијених информација. У неким примерима је понуђено

интуитивно поређење модела, без формалне статистичке процене разлика између метода.^[280]

5.4.1 Дискриминација и калибрација модела

Један од важних података о неком дијагностичком тесту представља однос између грешке типа I (када се нулта хипотеза одбацује иако би требало да буде прихваћена) и грешке типа II (када се нулта хипотеза прихвата, иако би требало да буде одбачена). Ова разматрања углавном нису посебно анализирана у претходним студијама ВНМ. Директна последица тога је да се поистовећује значај лажно позитивних и лажно негативних резултата, што је ретко прикладно у клиничким проблемима. За проблеме у медицини се углавном већи значај придаје грешци типа I него грешци типа II, због чега се генерално, као и у нашем испитивању, вредности постављају на 95% и 80% вероватноће респективно. Осим тога у овом истраживању је посебна пажња усмерена на анализу практичне користи од добијених резултата, у односу на вероватноћу одређеног исхода пре и након резултата теста.

У нашем истраживању су коришћена два критеријума за процену квалитета модела: дискриминација и калибрација. Дискриминација је мера колико модел добро раздваја две класе у узорку, док калибрација одређује колико се прецизно вероватноћа процењена од стране модела односи са правом вероватноћом.

За процену дискриминаторних карактеристика извршена је анализа стопе стварно и лажно позитивних налаза за различите критеријуме класификације, као и израчунавање површине испод РОК криве која сумира перформансе модела за све могуће прагове класификације. Параметри дијагностичког теста (сензитивност, специфичност или стопе стварних и негативних резултата) се морају евалуирати не само за уобичајену тачку пресека од 0.5, већ и за различите вредности прага класификације, у циљу потпуне процене дискриминационих карактеристика модела. Модел који заузима већу површину испод РОК криве се обично сматра бољим уколико су друге карактеристике модела (на пример цена, ризик, дисконфорт, доступност) сличне или неважне.

Са друге стране, калибрација је мера колико је предикција модела близу стварној вероватноћи тј. калибрација мери сличност између две различите процене вероватноће. Један начин за процену калибрације је израчунавање разлике између просечне опсервације и просечног исхода за дате групе, као мера дискалибрације. Много суптилнији начин мерења калибрације захтева поделу узорка у мање групе сортиране

по предикцији, израчунавање збира предикција и збира исхода за сваку групу, и одређивања да ли постоји статистички значајна разлика између очекиваних и опсервираних вредности методом χ^2 теста.^[201] Код бољег модела не постоји статистичка разлика између очекиваних и опсервираних вредности и она је мања у односу на компарирани модел. У нашем испитивању коришћена је Hosmer- Lemeshow-а верзија овог теста.

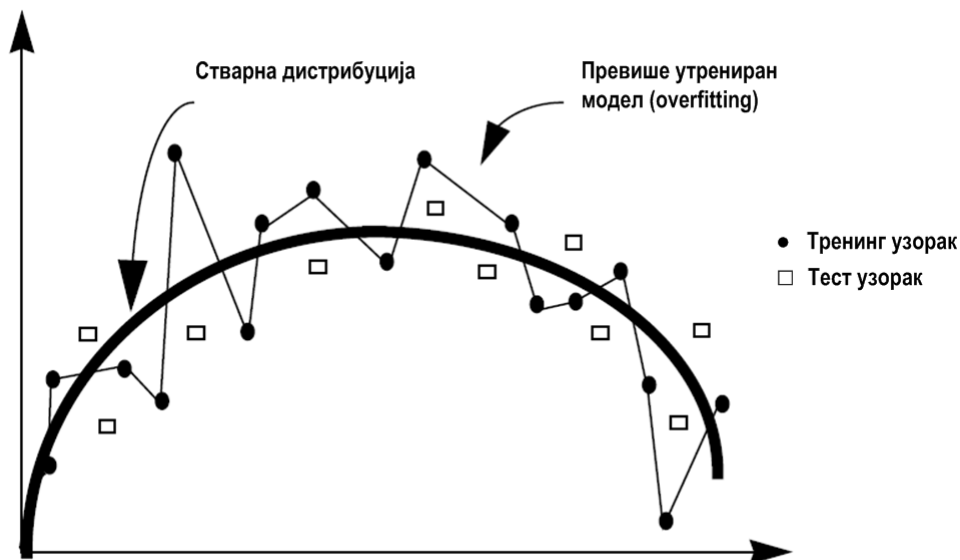
Да би се добила непристрасна процена дискриминационих и калибрационих карактеристика модела, ове параметре треба процењивати на узорку који није коришћен у процесу развоја модела. Обично се део оригиналног узорка, који се назива тест узорак, одвоји методом случајног избора и користи за ове процене. Код малих узорака, може постојати недовољан број података и за тренирање и за тестирање. У том случају се цео узорак дели на n делова, па се $n-1$ делова користе за тренирање, док се последњи део користи за тестирање. Овај процес се назива n -струка унакрсна валидација, зато што се формира n модела, а извештавају се просечне вредности са свих n тест узорака.^[281,282] Постоји и екстремни случај унакрсне валидације који користи само један запис за тестирање. Алтернатива унакрсној валидацији је процедура bootstrapping (самоподржавање), статистичка процедура у коме се тренинг узорак повећава понављањем оригиналног узорка тако да сваки запис стандардно има 66.67% шансе да се нађе и 33.33% шансе да се не нађе у новом увећаном узорку.^[211] Када се bootstrapping користи и за тестирање, процена грешке генерализације је мала зато што се исти записи користе и за тестирање и за тренирање. Међутим, ову пристрасност је могуће проценити и тако прилагодити оптимистичку процену грешке генерализације. Bootstrapping се показао супериорнији у односу на унакрсну валидацију у већини узорака.^[283,284] Без обзира на доказане предности, у нашем истраживању није коришћена bootstrapping методологија због тога што сматрамо да би њена примена фаворизовала модел ВНМ, због повећања броја образаца за учење. Ова методологија је коришћена само за валидацију интервала поверења регресионих параметара у једном од истраживања.

У нашем истраживању је коришћен метод случајне поделе узорка на тренинг, валидациони и тест узорак током развоја и процене модела ВНМ. Са друге стране, ЛР модели су развијени на целокупном узорку и накнадно су приказане вредности ЛР модела на тест узорцима. Оваква методологија има елементе позитивне пристрасност према ЛР моделима, обзиром да су развијени на већем броју примера у односу на ВНМ моделе. Стога добијени резултати који фаворизују дискриминационе и калибрационе

карактеристике модела ВММ у односу на ЛР модел, представљају конзервативну процену разлика између модела.

5.4.2 Способност генерализације модела

Следећа важна карактеристика модела је њихова способност генерализације. Обзиром да узорак на коме је неки модел развијен, представљају само део стварне популације, важна карактеристика модела је способност генерализације тј. остваривање резултата и на другим сличним узорцима. Ово је посебно важно за моделе ВММ и у директној је вези са комплексношћу узорка. Комплексност узорка одређује број параметара за обучавање и број тренинг образаца који су потребни за тренирање мреже да би се обезбедила валидна генерализација. Уколико мрежа има исувише мало улазних параметара, није у стању да научи на обучавајућем скупу, а самим тим има лоше перформансе и на тест скупу (примерима који не припадају обучавајућем скупу). Са друге стране, ВММ са исувише улазних параметара може бити добро обучена за задати обучавајући скуп, али са великом вероватноћом лоше генерализације. Овај феномен се назива преутренираност (енг. *overfitting*) (Слика 5.3).



Слика 5.3 Преутренираност ВММ

(Преутрениран модел показује одступање од стварне дистрибуције и не генерализује проблем добро)

Разлози за појаву преутренираности леже у начину учења ВМ. Циљ учења ВМ је пронаћи најнижу локацију на повшини грешке путем модификација тежина у правцу минимизације грешке. Чест начин за проналажење сета тежина који минимизирају грешке јесте градијентни спуст тј. модификација тежинских коефицијената тако да се мењају инверзно са изводима функције грешке.^[153] На слици 5.4 је предстаљен хипотетички пример измене једног тежинског коефицијента.



Слика 5.4 Подешавање тежинских коефицијената у ВМ

Хипотетички једнодимензионални пример са једним тежинским коефицијентом. Изводи функције грешке су негативни што условљава позитивне промене тежинских коефицијената. Запazити да може постојати локални минимум на повшини грешке, где се може зауставити тренирање, и због чега ВМ не генерализује добро.

Модел типично почиње од малих случајних реалних бројева као почетних тежинских коефицијената. Са сваком циклусом тренирања, израчунава се грешка и тежински коефицијенти се мењају у правцу минимизације грешке. Површина грешке може имати пуно димензија као и тежинских коефицијената који се мењају по овом принципу. Међутим овај поступак може довести до локалног минимума као решења, који не даје глобално оптимално решење.

Велики број ранијих примена ВММ у медицини је извештавало о карактеристикама модела на обучавањем скупу. Обично се добијају импресивни резултати из преутренираног модела, када се омогући превелики број улазних параметара. Код преутренираних модела, могуће је постићи изванредне карактеристике на узорку за обучавање, али без могућности понављања истих у независном узорку.

Будући да генерализација представља важно својство, развијено је више процедура за њено побољшање:

- 1) *Смањивање осетљивости мреже.* Да би неуронска мрежа поседовала добра својства генерализације, потребно је да мале промене улазних сигнала не изазивају велике промене на излазу неуронске мреже. Један од могућих начина за побољшање генерализације директном применом овог принципа је проширивање обучавајућег скупа варијацијама улазних сигнала, рецимо додавањем шума ниског нивоа око сваког елемента обучавајућег скупа.
- 2) *Регуларизација.* Овај метод се своди на проширивање критеријумске функције тзв. регуларизационим чланом. Најчешће коришћен облик смањивање тежина у мрежи (енг. weight decay). Овај поступак је аналоган техникама смањивању регресионих коефицијената (енг. shrinkage) у регресионој анализи^[285]
- 3) *Рано заустављање.* Током типичне процедуре обучавања грешка обучавања (вредност критеријумске функције) по правилу опада са бројем епоха обучавања. Међутим грешка мерена на скупу података независних од обучавајућег скупа (тест или валидациони скуп) по правилу опада до једне одређене вредности епоха, а затим почиње да расте. Овај раст је везан за појаву преутренираности, па је стога целисходно процедуру обучавања зауставити у тој тачки, иако критеријумска функција на обучавајућем скупу и даље опада.

У овом страживању је коришћен метод раног заустављања за побољшање генерализације.

5.5 Предности и ограничења коришћених модела предикције

У нашим истраживањима су коришћени модели ВНМ и ЛР за предикцију дихотомног, клинички значајног исхода. Ту је 1996. године сумирао предности и ограничења примене ових метода за предикцију исхода у медицини, са закључком да тек треба утврдити клиничке ситуације у којима предности ВНМ у односу на ЛР надмашују ограничења њихове примене.^[204] Иако је научни и технолошки развој од тада значајно минимизирао поједина разматрања, концептуални приступ може бити добра полазна основа за дискусију (Табела 5.2).

Табела 5.2 Предности и ограничења употребе ВНМ за предикцију исхода у медицини

Предности
1. Модели ВНМ захтевају мање формалног статистичког знања
2. Модели ВНМ могу открити сложене нелинеарне односе између независних и зависних променљивих
3. Модели ВНМ имају потенцијала да открију све могуће интеракције између предикторских варијабли
4. Модели ВНМ могу користити више различитих алгоритама обуке
Ограничења
1. Модели ВНМ су „црна кутија“ и имају ограничену могућност да идентификују евентуалних узрочних веза
2. Модели ВНМ захтевају веће рачунарске ресурсе и њихова практична примена може бити компликована
3. Модели ВНМ су склони преутренираности (overfitting)
4. Развој ВНМ је емпиријски и многа методолошка питања су нерешена

Модификовано на основу ^[204]

5.5.1 Предности коришћења ВНМ

5.5.1.1 Модели ВНМ захтевају мање формалног статистичког знања


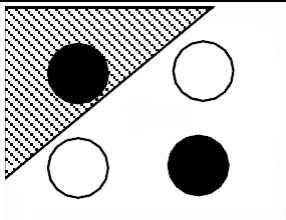
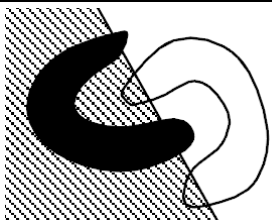
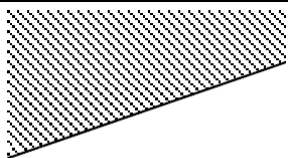
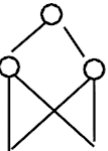
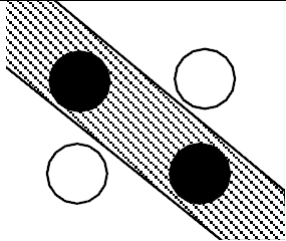
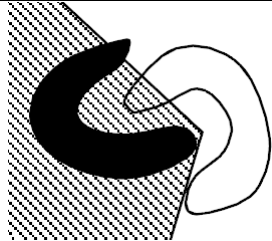
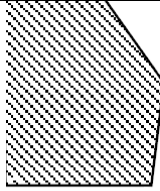
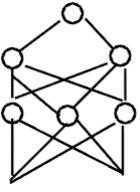
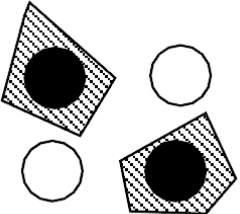
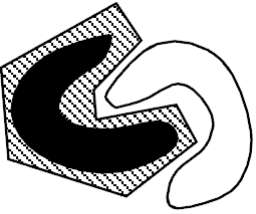
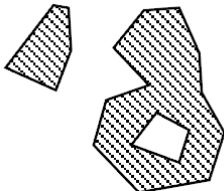
Још је крајем прошлог века било јасно да софтверска имплементација алгоритама учења и развој корисничког окружења омогућавају лако и брзо развијање модела ВНМ

и од стране корисника који немају велика формална статистичка предзнања. Истраживач треба да поседује само основно разумевање структуре модела ВНМ и параметара који се могу подесити пре него што може почети са развијањем модела. На основном нивоу, ВНМ се могу обучавати и са континуираним и са категоријским улазним и излазним варијаблама, или са подацима који су већ коришћени у ЛР анализи. Разумевање основних математичких једначина које чине обуке алгоритме није неопходна за остваривање основних циљева. Наравно, за оптимални развој модела, који на пример захтевају специфичне трансформације података, побољшања генерализације или писање програмског кода, неопходно је познавање напреднијих концепта обуке ВНМ. Насупрот томе, истраживачи који развијају ЛР моделе морају да имају формално статистичко знање да би разумели различите статистичке концепте, укључујући начине избора варијабли (уназад, унапред, постепено), p вредности, односа шанси, мултиколинеарност, главног ефекта и интеракција. Ова предност ВНМ је током времена само повећана развојем модерних софтверских пакета. Шта више, и неки стандардни пакети за статистичку анализу (нпр. IBM SPSS Statistics, верзија 20) су имплементирали модуле за развој ВНМ као интегрални део статистичких анализа.

5.5.1.2 ВНМ могу открити сложене нелинеарне односе између независних и зависних променљивих

ВНМ имају могућност да открију практично било који комплексни нелинеарни однос између независних и зависних варијабли.^[279,286] Ако постоји значајна количина нелинеарности између предикторских варијабли и одговарајућих исхода у тренинг скупу, онда ће мрежа аутоматски прилагодити тежинске коефицијенте тако да одражавају ове нелинеарности. Предикторске променљиве у сваком неурону скривеног слоја обично пролазе нелинеарну трансформацију, и тако ВНМ могу потенцијално моделирати много сложеније нелинеарне везе него ЛР, за које постоји обично само једна нелинеарна логистичка функција. Многи аутори су показали да било која функција, укључујући и нелинеарне, могу да се апроксимирају ако се довољан број неурона дода у скривеном слоју.^[157] Геометријска интерпретација улоге скривених слојева ВНМ за препознавање образаца је приказана у Табели 5.3.

Табела 5.3 Геометријска интерпретација улоге скривених слојева перцептрона за раздвајање образаца

Структура ВММ	Ексклузивно ИЛИ проблем	Класе са прекривеним регионима	Генерални облици
 <p>Један слој</p>			
 <p>Два слоја</p>			
 <p>Три слоја</p>			

(Приказани су типови региона раздвајања који се могу добити употребом перцептрона без, са једним или са два скривена слоја, и два улазна обрасца (класе). Засенчене површине указују на регион препознавања образаца А. Модификовано и адаптирано на основу референце ^[150])

Емпиријске опсервације сугеришу да када постоје сложене нелинеарне везе у сетовима података, ВММ могу пружити боље слагање модела од конвенционалних техника регресије. ЛР модели се такође могу користити за моделирање сложених нелинеарних односа између независних и зависних променљивих. Међутим, то захтева експлицитну претрагу и могу захтевати комплексне трансформације варијабли. Одговарајуће трансформације не морају увек бити адекватне за побољшање слагања модела и значајни нелинеарни односи могу остати непрепознати. У нашем истраживању су трансформације независних варијабли тестиране Vox- Tidwell-овом методом^[208] и методом фракционих полинома^[141] али оне нису значајно побољшале предиктивне потенцијале ЛР модела.

5.5.1.3 Неуронске мреже имају могућност да открију све могуће интеракције између предикторских варијабли

Интеракције између варијабли су данас препознате као важан концепт статистичке анализе и представљају основу моделирања вишеструких ефеката варијабли у регресионој анализи.^[266,287,288] Укратко, сматра се да у вишеструком моделу постоји интеракција уколико ефекти независне варијабле X на зависну варијаблу Y , варирају са различитим вредностима варијабле Z . У том случају регресиони модел представљен уобичајеном једначином (5.1) није валидан уколико постоје интеракције.

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 Z \quad (5.1)$$

Тек укључивање параметра који одређује интеракцију независних варијабли X и Z , обично у форми њиховог продукта ($X*Z$), може дати бољи опис односа предикторних варијабли на коначну предикцију:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 Z + \beta_3 (X*Z) \quad (5.2)$$

У овом случају, тестирањем коефицијента β_3 се врши процена значаја интеракције варијабли X и Z на коначну предикцију. У случају континуиране варијабле X и референтно кодираних варијабле Z (0,1) поједностављене једначине предикције су:

$$\text{за } Z = 1: \quad Y = \beta_0 + \beta_2 + (\beta_1 + \beta_3) X \quad (5.3)$$

$$\text{за } Z = 0: \quad Y = \beta_0 + \beta_1 X \quad (5.4)$$

Уколико је коефицијент β_3 значајан и позитиван, промене Y ће бити израженије када варијабла Z има вредност 1 у односу на ситуацију када варијабла Z износи 0.

Уобичајено се ова релација описује као модификација ефекта независне варијабле X , дејством модераторне варијабле Z .^[201]

Скривени слојеви ВНМ имају више потенцијала да открију интеракције или међусобне везе између свих улазних променљивих. Ови потенцијали су већи уколико постоји више потенцијалних интеракција. У случају само две улазне варијабле, постоји само једна могућа интеракција, због чега није вероватно да ВНМ може понудити било какву предност у односу на ЛР моделе. Међутим, како се број предикторских варијабли у ЛР моделу повећава, истовремено се повећава и број потенцијалних интеракција и предности ВНМ расте. Интеракције варијабли се могу тестирати регресионим моделима, али у ситуацијама вишеструких модела може бити тешко тестирати и утврдити статистичу значајност свих могућих двосмерних интеракције, а још је

нереалније очекивати тестирање интеракција вишег реда. Осим тога, истраживање потенцијалних интеракција вишег реда у ЛР моделу повећава број коришћених степена слободе, што може узроковати преутренираност ЛР модела.

У нашем истраживању су тестиране клинички значајне двосмерне интеракције у виду продукта варијабли. У студији прогнозе терапијске делотворности АЕЛ утврђена је статистичка значајност интеракција између варијабле старости и етиологије епилепсија. Вероватно је да ова опсервација представља само мали део свеукупних комплексних односа између варијабли. Стога боље карактеристике модела ВНМ у односу на ЛР моделе су у значајном делу последица бољих капацитета да обраде сложеније и вишеструке интеракције између предикторских варијабли.

5.5.1.4 ВНМ могу бити развијене коришћењем различитих начина обучавања

Истраживања у подручју типова мрежа и алгоритама за обучавање ВНМ су веома динамична област, са сталним иновацијама. Постоји много различитих типова мрежа и алгоритама за њихово обучавање. Тренутно се питање оптималног начина обучавања ВНМ за одређени проблем може решити само емпиријски. У медицинским истраживањима се скоро искључиво користи алгоритам ППГ и вишеслојне перцептронске мреже.

У нашем истраживању је коришћен Levenberg-Marquardt алгоритам за обучавање вишеслојне перцептронске мреже. Levenberg-Marquardt алгоритам се може схватити као комбинација метода набржег спуста и Newton-ових поступака. Наиме, за мале износе грешке Levenberg-Marquardt алгоритам се приближава Gauss-Newton-овом алгоритму, а за велике износе алгоритму најбржега спуста. На тај начин алгоритам користи добра својства оба наведена алгоритма осигуравајући поступан прелаз из једнога у други. Овим поступком постиже се добра брзина, својствена Newton-овим поступцима, уз истовремено осигурање његове конвергентности из било које почетне тачке, што је својствено алгоритму најбржега спуста а може бити изван подручја конвергенције Gauss-Newton-овог алгоритма. Алгоритам је након иницијалне имплементације од стране Hagan и сар.,^[289,290] добио ефикасну софтверску имплементацију, посебно у MatLab софтверу, те се данас сматра једним од најефикаснијих метода за тренирање мрежа средње величине (до неколико хиљада тежина).^[291,292]

Оно што је несумњива предност ВНМ је да неуспех једног типа мреже или алгоритма обучавања, не значи да се жељени успех не може постићи другачијим дизајном ВНМ. Стога је реално очекивати да ће у будућности нови и побољшани модели мрежа и алгоритама учења понудити још боље алате за примену ВНМ.

5.5.2 Ограничења коришћења ВНМ

5.5.2.1 Неуронске мреже су „црна кутија“ и имају ограничену могућност да експлицитно идентификују евентуалне узрочне везе

Истраживачи који развијају статистичке моделе често имају као примарни циљ одређивање каузалних закључака. Иако присуство статистичког односа између предикторских и исходних варијабли само по себи не подразумева каузалност, нити је објашњење узрока циљ прогностичких студија,^[130] чињеница је да су ЛР супериорнији од ВНМ за идентификацију могућих узрочних односа. Код ЛР модела истраживач може да одреди које су променљиве најјачи предиктори на основу вредности регресионог коефицијента и повезаних односа шанси. Осим тога, кроз поступке постепене селекције варијабли, истраживач може да елиминира независне варијабле које нису повезане са испитиваним исходом од интереса.

У том смисли, модели ВНМ јесу релативне „црне кутије“ у поређењу са моделима регресионе анализе.^[278] Суштински проблем је у нашем недовољном разумевању унутрашње динамике неуронских мрежа. За сада, нема јасно утврђених критеријума за тумачење вредности матрица тежинских коефицијената веза и не може се лако утврдити које варијабле имају најважнији допринос за испитивани исход. Ранија истраживања су покушала да развијају технике испитивања тежинских коефицијената ВНМ засноване на различитом избору улазних параметара^[293] или принципима регресионе анализе^[294,295] за екстракцију информација. Међутим, за сада ниједна од ових техника није постигла широку употребу и лакоћу интерпретације као параметри регресионих модела.

Стога се тек у будућности може очекивати смањење природе „црне кутије“ ВНМ и њихова шира примена у клиничком одлучивању.

Међутим, осим објективних недостатака, постоји и одређени степен нереалног скептицизма у медицинској заједници у вези примене ВНМ, чак и када се препознају

јасне предности.^[296] Један део критика потиче из погрешно утемељеног страховања да модели ВНМ могу да замене клиничка испитивања.^[297] Модели ВНМ нису такмац клиничким испитивањима и нема основа таквом страховању. Клиничка знања, вештине и резултати представљају есенцијални део улазних параметара модела и без њих се модели не би могли ни развити. Модели ВНМ суштински нуде могућност боље обраде постојећих информација и представљају само потенцијалне додатне алатке и помоћ у клиничком одлучивању.

Друга врста скептицизма потиче од страха да се клиничке одлуке ослањају на „црну кутију“ тј. алате чије механизме не разумемо у потпуности. Иако је ова врста стрепње донекле разумљива, она је делом у супротности са досадашњим клиничким искуствима. Наиме, цела историја медицине је препуна емпиријских и случајних опсервација (на пример откриће пеницилина или неких антиепилептичких лекова) која су условила велики напредак и без јасног разумевањем механизма. Такође, лекари су често импресионирани „интуицијом“ експерата познатих по добром клиничком одлучивању иако се ти мисаони процеси често не могу експлицитно пренети на друге. Слично је и са системом подучавања клиничких вештина, које се у значајној мери заснива на посматрању експерата у клиничком раду.^[298] Способности људског мозга да препознаје обрасце су велике, чак и са некомплетним информацијама и клиничари често користе такве вештине за доношење практичних одлука. ВНМ деле сличне потенцијале за учење и идентификацију образаца на основу претходног искуства, без експлицитне идентификације основе због које су одређене акције спроведене. За разлику од мозга, ВНМ нису подложне пристрасности према недавним или необичним догађајима и не пате од емоционалне пристрасности, умора или одвраћања пажње. Иако је тачно да ВНМ немају способност креативних активности или интуитивног резоновања које може превенирати очигледне грешке, њихову клиничку примену би требало евалуирати објективно и на исти начин као све нове технологије.^[298]

5.5.2.2 Неуронске мреже захтевају веће рачунарске ресурсе и теже се примењују у пракси

Ограничења у вези рачунарских ресурса и практичне примене ВНМ су временом значајно изгубила на значају. Крајем прошлог века, тадашњи рачунари и алгоритми обучавања су захтевали значајно време (неколико сати, дана, па чак и недеља) пре него што мрежа конвергира ка оптималном решењу.^[204] То је представљало значајан недостатак у односу на регресионе моделе чије тестирање је било неупоредиво брже.

Такође, доступност адекватних софтвера код крајњег корисника или размена компликованих матрица тежинских коефицијената су отежавали репродукцију налаза развијених модела ВНМ. Насупрот томе ЛР модели се могу једноставно репродуковати на основу регресионих коефицијената и ручног калкулатора.

Срећом, технолошки развој је значајно олакшао примену модела ВНМ. Моћни хардвери су постали саставни део и личних рачунара, док је развој интернета омогућио несметану размену информација између истраживача. Софтверске имплементације програма за таблет рачунаре или мобилне уређаје пружају услове за лаку и једноставну примену и тестирање модела ВНМ.

Уопштено говорећи, примена ВНМ се може поделити у 2 етапе: а) обучавање мреже са валидацијом и тестирањем и б) практична примена. За обучавања се типично користе стандардни или специфични програми. Утрошак времена у овој фази је доминатно повезан са избором и дизајнирањем ВНМ у складу са специфичним проблемом. И у фази обучавања и валидације модела потребан је одређени период за избор најбољег модела. Међутим, једном када је ВНМ модел обучен и валидизиран, спреман је за имплементацију на различитим платформама. У фази практичне примене, резултати ВНМ се практично добијају моментално. Ранија искуства са моделима ВНМ^[171,299] сугеришу да се ове технике могу лако применити и код неискусних корисника, након кратког периода обучавања. Новији софтверски пакети омогућавају припреме модела и у форми самосталних апликација за разичите типове оперативних система и мобилних уређаја. Модели се лако могу применити како у хоспиталним тако и амбулантним условима. Коначно, базе података инкорпориране у моделе ВНМ из различитих центара се могу удружити у интернационале колективне датотеке и бити доступне свим корисницима.

5.5.2.3 Модели ВНМ су склони преутренираности

Предности модела ВНМ да открију сложене нелинеарне односе између независних и зависних променљивих, као и све могуће интеракције између предикторских варијабли, такође могу бити и мана, због могућности преутренираности са лошим перформансама у екстерним узорцима за тестирање.

Пре свега треба нагласити да феномен добијања сувише оптимистичких резултата тј. неадекватне генерализације на новом узорку, није ексклузивно својство ВНМ модела. Ова врста ограничења се јавља и код регресионих модела. Лоша генерализација

регресионих модела се обично јавља када је број испитиваних предиктора исувише велики у односу на величину узорка. Не постоји директан метод за одређивање прецизног броја улазних варијабли у регресионим моделима.^[130] Више студија је сугерисало да код модела са бинарним исходом, у тренинг сету, однос броја догађаја са мањом учесталашћу и тестираних степена слободе (еквивалентно са бројем улазних варијабли када се не тестирају интеракције) треба да буде најмање 10:1, да би се обезбедила добра генерализација регресионог модела.^[127] Иако новије студије релаксирају ово неформално правило^[300] у већини наших истраживања је задовољен овај конзервативни приступ. Такође је дефинисана потребна величина узорка за коресподентну статистичку снагу тестирања. За моделе ВНМ не постоје препоруке о потребном броју улазних параметара. У нашем истраживању су коришћене идентичне улазне варијабле као и код ЛР модела. Стога сматрамо да је овим обезбеђена адекватна компарација између модела.

Код модела ВНМ феномен преутренираности је много више завистан од броја неурона у скривеним слојевима мреже. О узроцима преутренираности и методама за побољшање генерализације је дискутовано у Поглављу 5.4. Овде треба нагласити да је једна од важних одлука приликом дизајнирања модела ВНМ везана за одређивање броја неурона у скривеном слоју. Не постоји јасна теорија која би одредила овај број и истраживачи морају да испробају мреже са различитим бројем скривених неурона док се не нађе оптимална вредност. Постављањем превише скривених неурона може се умањити способност мреже да генерализује на екстерним узорцима. Са друге стране, премали број слојева или неурона може бити неадекватан за решавање неких проблема. На пример, проблем раздвајања класа са прекривеним регионима (Табела 5.3) се не може решити са било којим бројем неурона у једном скривеном слоју перцептронске мреже. За решавање оваквих проблема неопходно је дизајнирати мрежу са два скривена слоја.^[147] Емпиријске студије указују да код ВНМ са пропагацијом унапред скоро никада није потребно више од два скривена слоја, зато што се са њима може апроксимирати практично било која функција.^[147] Постоје неке емпиријске смернице, по којима је потребно да у првом скривеном слоју буде најмање 3 пута више неурона у односу на број неурона у улазном слоју да би се апроксимирале комплексне функције,^[147] али процес избора броја неурона и даље остаје емпиријски. У нашим истраживањима број неурона првог скривеног слоја је у већини испитивања био мањи од предложених смерница, због чега сматрамо да је коришћен емпиријски оптималан број неурона за конкретни проблем.

5.5.2.4 Развој модела ВНМ је углавном емпиријски и многи методолошки проблеми тек треба да се реше

Ови ставови рефлектују период када је процена и евалуација модела ВНМ била заснована на емпиријским опсервацијама.^[279,301] У недостатку адекватних метода процене и водича за процену модела ВНМ, методе регресионе анализе су се могле лакше евалуирати и процењивати. На пример, било је лако тестирати статистички значај коефицијената модела ЛР^[201] што није применљиво за моделе ВНМ.

У међувремену су развијене бројне статистичке методе,^[295] као и смернице за евалуацију модела ВНМ. У нашем истраживању су коришћене методолошке препоруке Dreiseitl и Ohno-Machado,^[212] по којима се евалуација модела заснива на процени дискриминацијских и калибрацијских капацитета. Осим тога, у нашем испитивању су процењиване практичне користи модела преко анализе вероватноћа испитиваног исхода пре и након резултата испитиваног модела. Детаљије о овим методама је описано у Поглављу 5.4. Несумњиво је да ће даљи напредак донети методолошка побољшања и нове и боље методе евалуације модела.

Резимирано, препознајемо да не постоји идеалан модел, и да сваки модел представља само апроксимацију стварних односа између предиктора и исхода. Стога модели само рефлектују одређене обрасце реалности и не треба их мешати са стварношћу.

Мало је вероватно да један метод може бити техника избора у свим околностима, а избор техника зависи пре свега од природе конкретног скупа података и циљева развоја модела.

Регресионе технике остају први избор када је примарни циљ модела тражење узрочних односа између независних променљивих и зависне, а истраживач жели да лако разуме утицај предикторских варијабли на исход.

ВНМ могу бити посебно корисне када је примарни циљ тачно предвиђање исхода и постоје важне интеракције или комплексне нелинеарности у скупу података.

Традиционалним техникама се успешно решавају проблеми који су прецизно окарактерисани одговарајућим алгоритмима. Међутим, у случајевима када треба добити информацију на основу сложених и несигурних података, у случајевима у којима су понашања система непозната или је због сложености система тешко дефинисати правила понашања, ВНМ представљају атрактивну алтернативу.

5.6 БУДУЋЕ ПЕРСПЕКТИВЕ

Наша истраживања указују на предности ВНМ за развој вишеструких модела предикције код неуролошких болести, у ситуацијама где конвенционалне статистичке методе не могу понудити задовољавајућа решења.

Осим тога ВНМ имају широку примену за решавање комплексних функција у различитим областима, укључујући препознавање образаца, проблеме класификације, груписања (clustering) или контролних система.

Постоји много потенцијалних праваца у будућем развоју ВНМ. Неки од њих ће зависити од нових трендова у компјутерским технологијама или технологији медицинске опреме. Вероватно ће још важнији бити напредак у новим техникама обучавања ВНМ и филозофији медицинске дијагнозе.

Један од праваца ће сигурно бити унапређење и побољшање правила за екстракцију података из тренираних ВНМ модела.^[294,302]

Други правац ће вероватно бити усмерен на увођење нових типова архитектуре ВНМ и алгоритама за обучавање. На пример, употреба рекурентних или динамичких ВНМ до сада није имала већу популарност за решавање клиничких проблема. Такође, одређени број проблема ће се у будућности можда решавати применом ВНМ које су сачињене од више различитих модула.

Вероватно је и да ће неки облици хибридних система, који комбинују најбоље карактеристике различитих метода, понудити још боља решења конкретних проблема. На пример већ постоје развијене комбинације метода ЛР и ВНМ за проблеме предикције,^[303] док интергација fuzzy логике и ВНМ практично представља нову грану развоја компјутерске интелигенције.^[304-307]

Напоследку, по аналогији са нашим развојним путем у разумевању функција мозга од почетних схватања „црне кутије“ до данас,^[2] верујемо да ће нека будућа научна достигнућа, понекад случајна или несагледива из данашње перспективе,^[308] донети нова и узбудљива сазнања у областима примене ВНМ.

6. ЗАКЉУЧАК

1. У првом истраживању прогнозе смртог исхода након спонтаног можданог крварења, са пригодним узорком, развијени модел вештачких неуронских мрежа је био поредив са моделом логистичке регресије, без значајних разлика између модела. У другом истраживању, са наизменичним узорком, евидентиране су значајне предности модела вештачких неуронских мрежа у односу на модел логистичке регресије.
2. Постоје значајне предности развијеног модела вештачких неуронских мрежа у односу на модел логистичке регресије за предикцију развоја дечје церебралне одузетости код деце са централним поремећајем координације.
3. Развијени модел вештачких неуронских мрежа има значајне предности у односу на модел логистичке регресије за предикцију терапијске делотворности иницијалне монотерапије код новодијагностиковане жаришне епилепсије.
4. Уколико се ови развијени модели вештачких неуронских мрежа валидизирају у студијама са независним узорцима, могу се понудити као додатни алат за помоћ при клиничком одлучивању, стратификацији ризика индивидуалног пацијента или дизајнирању клиничких студија.
5. Избор техника зависи пре свега од природе конкретног скупа података и циљева развоја модела. Регресионе технике имају први ред избора када је примарни циљ модела тражење каузалних односа између независних и зависних променљивих, а истраживач жели да лако разуме утицај предикторских варијабли на исход.

6. Модели вештачких неуронских мрежа могу бити посебно корисни када је примарни циљ тачно предвиђање исхода и када постоје важне интеракције или комплексне нелинеарности у скупу података.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bear M, Connors B, Paradiso M. Neuroscience: Exploring the brain. 3. Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2007.
2. Levi-Montalcini R. Foreword. In: Neurological disorders: public health challenges. World Health Organization, Geneva, 2006:v.
3. Trappenberg T. Fundamentals of computational neuroscience. 2nd edition, Oxford University Press, Oxford, 2010.
4. McCulloch WS, Pitts W. A logical calculus of ideas immanent in nervous activity. Bull Math Biol. 1943;5:115-133.
5. Churchland P, Koch C, Sejnowski T. What is computational neuroscience? In: Schwartz EL. (edt.) Computational Neuroscience. MIT Press, Cambridge 1993;46-55.
6. Lytton W. Computational neuroscience. In: Aminoff M, Daroff R. (edts.) Encyclopedia of the neurological sciences. 2nd edition, Academic Press Inc, 2001;1:756-759.
7. World Health Organization The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization, Geneva, 2008.
8. World Health Organisation. Neurological disorders: public health challenges. World Health Organization, Geneva, 2006.
9. Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. Eur J Neurol 2005;12(Suppl. 1):1-27.
10. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. Eur Neuropsychopharmacol 2011;21:718-779.
11. Murray CJL. Rethinking DALYs. In: Murray CJL, Lopez AD. (edits.) The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Harvard School of Public Health, Boston 1996:1-98.
12. Olesen J, Leonardi M. The burden of brain diseases in Europe. Eur J Neurol 2003;10:471-477.
13. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors 2001: systematic analysis of population health data. Lancet 2006;367:1747-1757.
14. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. Lancet Neurol 2003;2:89-98.
15. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). Lancet 2004;363:1925-1933.
16. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. N Engl J Med 2001;344:1450-1460.
17. Labovitz DL, Halim A, Boden-Albala B, Hauser WA, Sacco RL. The incidence of deep and lobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and hispanics. Neurology 2005;65:518-522.
18. Woo D, Broderick JP. Spontaneous intracerebral hemorrhage: epidemiology and clinical presentation. Neurosurg Clin N Am. 2002;13:265-279.

19. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 2009;373:1632-1644.
20. Pekmezovic T, Tepavcevic DK, Jarebinski M, Kostic M, Bumbasirevic L. Trends in mortality from different subtypes of stroke in the population of Belgrade (Serbia). *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110:51-57.
21. Qureshi AI, Suri MFK, Nasar A, et al. Changes in cost and outcome among US patients with stroke hospitalized in 1990 to 1991 and those hospitalized in 2000 to 2001. *Stroke* 2007;38:2180-2184.
22. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population- based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003;2:43-53.
23. Jiang B, Wang WZ, Chen H, et al. Incidence and trends of stroke and its subtypes in China: results from three large cities. *Stroke* 2006;37:63-68.
24. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010;9:167-176.
25. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics- 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-e220.
26. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;66:1175-1181.
27. Gebel JM Jr, Jauch EC, Brott TG, et al. Natural history of perihematomal edema in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2002;33:2631-2635.
28. Inaji M, Tomita H, Tone O, Tamaki M, Suzuki R, Ohno K. Chronological changes of perihematomal edema of human intracerebral hematoma. *Acta Neurochir Suppl* 2003;86:445-448.
29. Butcher KS, Baird T, MacGregor L, Desmond P, Tress B, Davis S. Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived. *Stroke* 2004;35:1879-1885.
30. Zia E, Engström G, Svensson PJ, Norrving B, Pessah-Rasmussen H. Three-year survival and stroke recurrence rates in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009;40:3567-3573.
31. Takebayashi S, Kaneko M. Electron microscopic studies of ruptured arteries in hypertensive intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1983;14:28-36.
32. Beslač-Bumbaširević Lj, Jovanović D, Kačar A, Pecić O, Ercegovac M. *Neurološka jedinica intenzivne nege. U: Lekcije dekade mozga. (ured. Kostić V, Apostolski S), Medicinski fakultet u Beogradu, Beograd 2001:204-236.*
33. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2010;41:2108-2129.
34. Yuan ZH, Jiang JK, Huang WD, Pan J, Zhu JY, Wang JZ. A meta-analysis of the efficacy and safety of recombinant activated factor VII for patients with acute intracerebral hemorrhage without hemophilia. *J Clin Neurosci* 2010;17:685-693.

35. Qureshi AI, Geocadin RG, Suarez JI, Ulatowski JA. Long-term outcome after medical reversal of transtentorial herniation in patients with supratentorial mass lesions. *Crit Care Med* 2000;28:1556-1564.
36. Qureshi AI, Mohammad YM, Yahia AM, et al. A prospective multicenter study to evaluate the feasibility and safety of aggressive antihypertensive treatment in patients with acute intracerebral hemorrhage. *J Intensive Care Med* 2005;20:34-42.
37. Goldstein JN, Thomas SH, Frontiero V, et al. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006;37:151-155.
38. Manno EM. Update on intracerebral hemorrhage. *Continuum (Minneapolis)*. 2012;18:598-610.
39. Hemphill JC 3rd, White DB. Clinical nihilism in neuroemergencies. *Emerg Med Clin North Am.* 2009;27:27-37.
40. Hemphill JC 3rd, Newman J, Zhao S, Johnston SC. Hospital usage of early do-not-resuscitate orders and outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2004;35:1130-1134.
41. Zurasky JA, Aiyagari V, Zazulia AR, Shackelford A, Diringner MN. Early mortality following spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005;64:725-727.
42. Becker KJ, Baxter AB, Cohen WA, et al. Withdrawal of support in intracerebral hemorrhage may lead to self-fulfilling prophecies. *Neurology* 2001;56:766-772.
43. Luce JM. End-of-life decision making in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:6-11.
44. Nelson JE, Mercado AF, Camhi SL, et al. Communication about chronic critical illness. *Arch Intern Med.* 2007;167:2509-2515.
45. Hwang BY, Appelboom G, Kellner CP, et al. Clinical grading scales in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2010;13:141-151.
46. Chuang YC, Chen YM, Peng SK, Peng SY. Risk stratification for predicting 30-day mortality of intracerebral hemorrhage. *Int J Qual Health Care* 2009;21:441-447.
47. Bax MCO. Terminology and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1964;6:295-307.
48. Morris C: Definition and classification of cerebral palsy: a historical perspective. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:3-7.
49. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. April 2005. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:571-576.
50. Kirby RS, Wingate MS, Van Naarden Braun K, et al. Prevalence and functioning of children with cerebral palsy in four areas of the United States in 2006: a report from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *Res Dev Disabil* 2011;32:462-469.
51. Clark SL, Hankins GD. Temporal and demographic trends in cerebral palsy- fact and fiction. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:628-633.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment- United States, 2003. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:57-59.
53. Tosi LL, Maher N, Moore DW, Goldstein M, Aisen ML. Adults with cerebral palsy: a workshop to define the challenges of treating and preventing secondary

- musculoskeletal and neuromuscular complications in this rapidly growing population. *Dev Med Child Neurol* 2009;51(Suppl 4):2-11.
54. Nelson KB, Grether JK. Causes of cerebral palsy. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:487-491.
 55. Gibson CS, Maclennan AH, Dekker GA, et al. Candidate genes and cerebral palsy: a population- based study. *Pediatrics* 2008;122:1079-1085.
 56. Moreno-De-Luca A, Ledbetter DH, Martin CL. Genetic insights into the causes and classification of cerebral palsies. *Lancet Neurol* 2012;11:283-292.
 57. Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci* 2001;21:1302-1312.
 58. Fedrizzi E, Pagliano E, Andreucci E, Oleari G. Hand function in children with hemiplegic cerebral palsy: prospective follow-up and functional outcome in adolescence. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:85-91.
 59. Јовић ЈН. Епилепсије и дечја церебрална одузетост. У: Савић А. (уредник) Церебрална парализа. Разморе проблема. Придружени поремећаји. Специјална болница за церебралну парализу и развојну неурологију, Београд, 1998:159-166.
 60. Јовић Н. Развојне малформације моздане коре и дечја церебрална одузетост У: Дечја церебрална парализа. Неки диференцијално-дијагностички проблеми. Ретки синдроми и стања И. Специјална болница за церебралну парализу. Београд, 2000:17-36.
 61. Scherzer A. History, definition, and classification of cerebral palsy. In: Scherzer A. (edit.) *Early diagnosis and interventional therapy in cerebral palsy: An interdisciplinary age- focused approach*, 3rd edition, Marcel Dekker, Inc., New York 2001:1-27.
 62. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-223.
 63. Костић В. (уред.) Неурологија за студенте медицине. Медицински факултет, Београд, 2007.
 64. Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004;62:851-863.
 65. Koman LA, Smith BP, Shilt JS. Cerebral palsy. *Lancet* 2004;363:1619-1631.
 66. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002;110:143-151.
 67. O'Shea TM, Preisser JS, Klinepeter KL, Dillard RG. Trends in mortality and cerebral palsy in a geographically based cohort of very low birth weight neonates born between 1982 to 1994. *Pediatrics* 1998;101:642-647.
 68. Strauss D, Shavelle R. Life expectancy of adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:369-375.
 69. Hutton JL, Pharoah PO. Effects of cognitive, motor, and sensory disabilities on survival in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2002;86:84-89.
 70. Davies AR, Doyle MA, Lansky D, Rutt W, Orsolits Stevic M, Doyle JB. Outcomes assessment in clinical settings: a consensus statement on principles

- and best practices in project management. *Jt Comm J Qual Improv.* 1994;20:6-16.
71. American Academy of Pediatrics- Committee on children with disabilities. Developmental surveillance and screening of infants and young children. *Pediatrics.* 2001;108:192-196.
 72. Voss W, Neubauer AP, Wachtendorf M, Verhey J, Kattner E. Neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants: what is the minimum age for reliable developmental prognosis? *Acta Paediatr* 2007;96:342-347.
 73. Haataja L. The challenge of predicting functional motor outcome. *Develop Med Chil Neurol* 2011;53:583-584.
 74. Vaccarino FM, Ment LR. Injury and repair in the developing brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F190-192.
 75. Kanda T, Pidcock FS, Hayakawa K, Yamoria Y, Shikata Y. Motor outcome differences between two groups of children with spastic diplegia who received different intensities of early onset physiotherapy followed for 5 years. *Brain Dev* 2004;26:118-126.
 76. Hadders-Algra M. The neuromotor examination of the preschool child and its prognostic significance. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005;11:180-188.
 77. Nelson KB, Ellenberg J. The asymptomatic newborn at risk of cerebral palsy. *Am J Dis Child* 1987;141:1333-1335.
 78. Rosenbaum P. Variation and „abnormality“: recognizing the differences. *J Pediatr* 2006;149:593-594.
 79. Heineman K, Hadders-Algra M. Evaluation of neuromotor function in infancy- A systematic review of available methods. *J Dev Behav Pediatr* 2008;29:315-323.
 80. Engel J Jr. *Seizures and Epilepsy.* Philadelphia: F. A. Davis, 1989.
 81. Јовић Н, Тодоровић С. Молекуларна генетика епилепсија развојног доба 2003. У: Тодоровић С, Ромац С. (уред.) Молекуларна генетика у дечјој неурологију. Одабрана поглавља. Медицински факултет, Београд, 2003:7-36.
 82. Јовић Н. Кортикалне дисгенеције и епилепсије. У: Јовић Н (уред.) Епилептолошке теме III. 6. Епилептолошка Школа, Иришки венац, 23-25. јуни, 2005:41-61.
 83. Spasić M, Lukić S. Epileptički napadi kod bolesnika sa cerebrovaskularnim inzultom. *Acta Fac. Med. Naiss.* 1999;16:173-176.
 84. Spasic M, Lukic S. Epileptic seizures due to multiple cerebral cavernomatosis. *Vojnosanit Pregl* 2007;64:489-492.
 85. Lukić S, Spasić M, Perić Z, et al. A case of complex arteriovenous malformation with skull destruction presented in sixth decade of life. *Neurol Sci* 2011;32:479-482.
 86. International League Against Epilepsy- Commission on Classification and Terminology. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
 87. International League Against Epilepsy- Commission on Classification and Terminology. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.

88. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, et al. Practice Parameter: Evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2007;69:1996-2007.
89. Harden C, Huff J, Schwartz T, et al. Reassessment: Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;69:1772-1780.
90. Spasić M, Lukić S. Farmakoterapija epilepsija. U: Veličković- Radovanović R. (urednik). Farmakoterapija. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Galaksija Niš 2011:311-328.
91. Лукић С, Спасић С. Грешке у фармакотерапији епилепсија: Основни принципи и механизми интеракција између антиепилептичких лекова и других лекова. У: Јовић Н. (уред.). Грешке у дијагностици и терапији епилепсија. Helicon publishing, Београд 2009:49-56.
92. Спасић М, Лукић С. Принципи увођења антиепилептичке терапије. У: Јовић Н (уред.). Идиопатске генерализоване епилепсије. Helicon publishing, Београд 2010:63-69.
93. Лукић С. Фармакотерапија епилепсија: Потенцијални клинички значај познавања механизма деловања антиепилептичких лекова. У Јовић Н. (уред.) 14. Епилептолошка школа, Крагујевац 09.-11.11.2011. Савез Лига за борбу против епилепсије, Helicon publishing, Београд 2012:77-84
94. Јовић Н. Терапијска одлука после првог епилептичког напада. ИИИ. Симпозијум неурологије и психијатрије развојног доба Зборник радова, 22-24. април 2004, Београд:262-270.
95. Лукић С. Рационална политерапија епилепсија. Потенцијалне предности и индикације. У: Јовић Н (уред.) 13. Епилептолошка школа: Симптоматске епилепсије кроз животна доба. Helicon publishing, Београд 2011:61-69.
96. Jović N. Long and short-term effects of IVIG for intractable epilepsy of childhood. *Acta Nerol Mold* 1997;5:90-99.
97. Јовић Н. Кортикостероиди у лечењу епилепсија. III Симпозијум неурологије и психијатрије развојног доба, 22-24. април 2004, Београд, Зборник радова: 297-307.
98. Јовић Н. Фармакорезистентне епилепсије детињства: отворена питања. У: Јовић Н (уред.) 13. Епилептолошка школа: Симптоматске епилепсије кроз животна доба. Helicon publishing, Београд 2011:29-48.
99. Seneviratne U, Cook M, D'Souza W. The prognosis of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2012;53:2079-2090.
100. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1376-1381.
101. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012;78:1548-1554.
102. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342:314-319.
103. Dlugos DJ, Sammel M, Strom BL, Farrar JT. Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001;57:2259-2264.
104. Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? *Seizure* 2002;11:77-84.

105. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol* 2006;13:277-282.
106. Elwes RD, Johnson AL, Shorvon SD, Reynolds EH. The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. *N Engl J Med* 1984;311:944-947.
107. Shafer SQ, Hauser WA, Annegers JF, Klass DW. EEG and other early predictors of epilepsy remission: a community study. *Epilepsia* 1988;29:590-600.
108. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998;51:1256-1262.
109. Spooner CG, Berkovic SF, Mitchell LA, Wrennall JA, Harvey AS. New-onset temporal lobe epilepsy in children: lesion on MRI predicts poor seizure outcome. *Neurology* 2006;67:2147-2153.
110. Petrovski S, Scheffer IE, Sisodiya SM, O'Brien TJ, Berkovic SF, EPIGEN Consortium. Lack of replication of association between *scn1a* SNP and febrile seizures. *Neurology* 2009;73:1928-1930.
111. Camfield C, Camfield P, Gordon K, et al. Outcome of childhood epilepsy: a population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication. *J Pediatr* 1993;122:861-868.
112. Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: five-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain* 2004;127:1774-1784.
113. Dlugos DJ, Buono RJ. Predicting outcome of initial treatment with carbamazepine in childhood focal epilepsy. *Pediatr Neurol* 2004;30:311-315.
114. Bonnett L, Tudur-Smith C, Smith D, et al. Prognostic factors for time to treatment failure and time to 12 months of remission for patients with focal epilepsy: post-hoc, subgroup analyses of data from the SANAD trial. *Lancet Neurol* 2012;11:331-340.
115. Вујаклија М. Лексикон страних речи и израза. Просвета, Београд, 1980.
116. Hornby AS. Oxford advanced learner's dictionary of current English. 6th edition. Oxford University Press, Oxford, 2000.
117. Martin E. (edt.) Oxford concise medical dictionary. Oxford University Press, Oxford, 2007.
118. Wiesemann C. The significance of prognosis for a theory of medical practice. *Theor Med Bioeth* 1998;19:253-261.
119. Christakis NA. The eclipse of prognosis in modern medical thought. *Soc Sci Med* 1997;44:301-315.
120. Evans R, Baskin D, Yatsu F. (edts.) Prognosis of neurological disorders, 2nd edition. Oxford University Press, Oxford, 2000.
121. Gil TM. The central role of prognosis in clinical decision making. *JAMA* 2012;11;307:199-200.
122. Steyerberg E. Clinical prediction models: A practical approach to development, validation, and updating. Springer Science Business Media, New York, 2009.
123. Clarke MG, Ewings P, Hanna T, et al. How accurate are doctors, nurses and medical students at predicting life expectancy? *Eur J Intern Med* 2009;20:640-644.
124. Racine E, Dion MJ, Wijman CA, Illes J, Lansberg MG. Profiles of neurological outcome prediction among intensivists. *Neurocrit Care* 2009;11:345-352.

125. Christakis NA, Lamont EB. Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study. *BMJ* 2000;320:469-472.
126. Gwilliam B, Keeley V, Todd C, et al. Prognosticating in patients with advanced cancer-observational study comparing the accuracy of clinicians' and patients' estimates of survival. *Ann Oncol* 2012; 24:482-488.
127. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15:361-387.
128. Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997;277:488-494.
129. Brotman DJ, Walker E, Lauer MS, O'Brien RG. In search of fewer independent risk factors. *Arch Intern Med* 2005;165:138-145.
130. Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: What, why and how? *BMJ* 2009;338:b375.
131. Wasson JH, Sox HC, Neff RK, Goldman L. Clinical prediction rules: Applications and methodological standards. *N Engl J Med* 1985;313:791-799.
132. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med* 2000;19:453-473.
133. Reilly BM, Evans AT. Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions. *Ann Intern Med* 2006;144:201-209.
134. Hesdorfter D, Logroscino G. Methods in prognosis studies. In: Jallon P (Ed.) *Prognosis of epilepsies*. John Libbey Eurotext, Paris, 2003:3-11.
135. Hemingway H. Prognosis research: why is Dr. Lydgate still waiting? *J Clin Epidemiol* 2006;59:1229-1238.
136. van Donselaar CA, Stroink H, Arts WF; Dutch study group of epilepsy in childhood. How confident are we of the diagnosis of epilepsy? *Epilepsia* 2006;47(Suppl 1):9-13.
137. Hastie T, Tibshirani R, Friedman JH. *The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction*. Springer Science + Business Media, New York 2001.
138. Galton F. Regression towards mediocrity in hereditary stature. *The Journal of the Anthropological Institute of Great Britain and Ireland* 1886;15,246-263.
139. Upton G, Cook I. *A dictionary of statistics*. Oxford University Press, Oxford, 2006.
140. Ерић-Маринковић Ј, Дотлић Р, Јаношевић С. и сар. *Статистика за истраживаче у области медицинских наука*. Медицински факултет Универзитета у Београду, 2008.
141. Royston P, Sauerbrei W. *Multivariable model-building. A pragmatic approach to regression analysis based on fractional polynomials for modelling continuous variables*. JohnWiley & Sons Ltd, West Sussex, 2008.
142. Longstreth WT Jr, Koepsell T, Nelson L, Van Belle G. Prognosis: Keystone of clinical neurology. In: Evans R, Baskin D, Yatsu F. (edts.) *Prognosis of neurological disorders*, 2nd edition, Oxford University Press, 2000:40-56.
143. Cox DR, Snell EJ. *The analysis of binary data*, 2nd edition, Chapman & Hall, London, 1989.
144. Dobson A. *An Introduction to generalized linear models*. 2nd edition, Chapman & Hall/CRC, New York, 2002.

145. Kleinbaum DG, Klein M. Logistic Regression: A self-learning text 3rd edition, Springer Science Business Media LLC, 2010.
146. Mehrotra K, Mohan CK, Ranka S. Elements of artificial neural networks. Bradford Book, Denver, 1996.
147. Lippmann RP. An introduction to computing with neural nets. IEEE ASSP Mag. 1987;3:4-22.
148. Simpson PK. Artificial neural systems: foundations, paradigms, applications, and implementations. Pergamon Press, New York, 1990.
149. Maren AJ. Logical topology of neural networks. In: Proceedings of the Second Workshop on Neural Networks WNN-AIND, 1991:29-38.
150. Jain A, Jianchang M, Mohiuddin K. Artificial neural networks: A Tutorial. IEEE Computer 1996;29:31-44.
151. Himmelblau DM. Applied nonlinear programming. McGraw-Hill, 1972.
152. Werbos PJ. Beyond regression: new tools for prediction and analysis in the behavioral sciences. PhD Thesis, Harvard University, 1974.
153. Rumelhart DE, Hinton GE, Williams R J. Learning representations by back-propagating errors. Nature 1986;323:533-536.
154. Anderson JA, Rosenfeld E. (eds.) Neurocomputing: Foundations of research. MIT Press, Cambridge, MA, 1988.
155. Peretto P. An Introduction to the modeling of neural networks. Cambridge University Press, Cambridge, 1992.
156. Rosenblatt F. Principals of neurodynamics. Spartan, New York, 1962.
157. Hornik K; Stichcombe M; White H. Multilayer feedforward networks are universal approximators. Neural Networks 1989;2:359-366.
158. Baxt WG. Use of an artificial neural network for the diagnosis of myocardial infarction. Ann Intern Med 1991;115:843-848.
159. Eggers KM, Ellenius J, Dellborg M, et al. Artificial neural network algorithms for early diagnosis of acute myocardial infarction and prediction of infarct size in chest pain patients. Int J Cardiol. 2007;114:366-374.
160. Maclin PS; Dempsey J. Using an artificial neural network to diagnose hepatic masses. J Med Syst. 1992;16:215-225.
161. Saritas I. Prediction of breast cancer using artificial neural networks. J Med Syst. 2012;36:2901-2907.
162. Pearl A, Bar-Or D. Using artificial neural networks to predict potential complications during trauma patients' hospitalization period. Stud Health Technol Inform 2009;150:610-614.
163. Tu JV, Guerriere MR. Use of a neural network as a predictive instrument for length of stay in the intensive care unit following cardiac surgery. Comput Biomed Res 1993;26:220-229.
164. Rughani AI, Dumont TM, Lu Z, et al. Use of an artificial neural network to predict head injury outcome. J Neurosurg 2010;113:585-590.
165. Lin CC, Wang YC, Chen JY, et al. Artificial neural network prediction of clozapine response with combined pharmacogenetic and clinical data. Comput Methods Programs Biomed 2008;91:91-99.
166. Buchner A, Kendlbacher M, Nuhn P, et al. Outcome assessment of patients with metastatic renal cell carcinoma under systemic therapy using artificial neural networks. Clin Genitourin Cancer 2012;10:37-42.

167. Shi HY, Tsai JT, Chen YM. Predicting two-year quality of life after breast cancer surgery using artificial neural network and linear regression models. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:221-229.
168. Feng F, Wu Y, Wu Y, Nie G, Ni R. The effect of artificial neural network model combined with six tumor markers in auxiliary diagnosis of lung cancer. *J Med Syst.* 2012;36:2973-2980.
169. Ashutosh K, Lee H, Mohan CK, et al. Prediction criteria for successful weaning from respiratory support: statistical and connectionist analyses. *Crit Care Med.* 1992;20:1295-1301.
170. Grigull L, Lechner WM. Supporting diagnostic decisions using hybrid and complementary data mining applications: a pilot study in the pediatric emergency department. *Pediatr Res.* 2012;71:725-731.
171. Iftime SD, Egsgaard LL, Popović MB. Automatic determination of synergies by radial basis function artificial neural networks for the control of a neural prosthesis. *IEEE Trans Neur Syst Rehab Eng.* 2005;13:482-489.
172. Mijovic B, Popović MB, Popović DB. Synergistic control of forearm based on accelerometer data and artificial neural networks. *Braz J Med Biol Res* 2008;41:389-397.
173. Webber W, Lesser R, Richardson R, Wilson K. An approach to seizure detection using an artificial neural network (ANN). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996;98:250-272.
174. Sezer E, Işık H, Saracoğlu E. Employment and comparison of different artificial neural networks for epilepsy diagnosis from EEG signals. *J Med Syst.* 2012;36:347-362.
175. Sorensen GL, Kempfner J, Jennum P, Sorensen HB. Detection of arousals in Parkinson's disease patients. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011;2011:2764-2767.
176. Staudinger T, Polikar R. Analysis of complexity based EEG features for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011;2011:2033-2036.
177. Edwards DF, Hollingsworth H, Zazulia AR, Diringer MN. Artificial neural networks improve the prediction of mortality in intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1999;53:351-357.
178. Aslan K, Bozdemir H, Sahin C, Ogulata N. Can neural network able to estimate the prognosis of epilepsy patients according to risk factors? *J Med Syst* 2010;34:541-550.
179. WMA Declaration of Helsinki- Ethical principles for medical research involving human subjects. 59. WMA General Assembly, Seoul, Korea, October 2008. URL: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html> (pristupljeno 20-Okt-2012).
180. European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice. European Medicines Agency, London, 2006.
181. Živković M, Lukić S, Tatić D, Zdravković D. Informacioni sistem u obradi obolelih od cerebrovaskularnih bolesti. V kongres neurologa Jugoslavije. Zlatibor 31.05- 03.06.2000. Knjiga sažetaka: 21.[sažetak]
182. Lukic S. Clinical diagnosis of acute nonhemorrhagic stroke. *Eur J Neurol* 2002; 9(Suppl.2): 58-59. [abstract]

183. Lukić S, Lazarević M, Lukić D, Spasić M, Vasiljević Z. Korelacija osnovnih meteoroloških parametara i pojave različitih tipova cerebrovaskularnog infarkta. 2. Jugoslovenski simpozijum o moždanom udaru, Niš, 2001, Knjiga sažetaka: 199. [sažetak]
184. Milosevic B, Zivkovic M, Djuric C, Vasic B, Pekmezovic T. Weekly variation of hospital admissions for stroke in Nis (Serbia). *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112:485-489.
185. Milosevic V, Zivkovic M, Djuric S, Vasic V, Tepavcevic DK, Bumbasirevic LB, Pekmezovic T. Hospitalizations due to spontaneous intracerebral hemorrhage in the region of Nis (Serbia): 11-year time-series analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113:552-555.
186. Perić Z, Lukić S, Spasić M, Savić D. Evaluation of prognostic parameters in patients with intracerebral hemorrhage at admission to hospital. *HealthMed* 2011;5:274-280.
187. Lukić S, Čojbašić Ž, Perić Z, Spasić M. Comparison of artificial neural network and regression analysis for prediction of mortality in spontaneous intracerebral hemorrhage based on initial clinical parameters. *HealthMed* 2012;6:375-381.
188. Lukić S, Čojbašić Ž, Perić Z, Milošević Z, Spasić M, Pavlović M, Milojević A. Artificial neural networks based early clinical prediction of mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Acta Neurol Belg* 2012;12:375-382.
189. Bjelaković B, Ilić S, Dimitrijević L, Milovanović B, Kostić G, Bjelaković Lj, Lukić S. Heart rate variability in infants with central coordination disturbance. *Early Hum Dev* 2010; 86:77–81.
190. Lukić S, Čojbašić Ž, Jović N, Popović M, Bjelaković B, Dimitrijević L, Bjelaković Lj. Artificial neural networks based prediction of cerebral palsy in infants with central coordination disturbance. *Early Hum Dev* 2012;88:547-553.
191. Spasić M, Lukić S. Development and implementation of epilepsy database and registry (EDAR). *Epilepsia* 2006;47 (Suppl.3): 117 [abstract]
192. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;304:81-84.
193. Franklin SS. Isolated systolic hypertension and management of hypertension in the very elderly. In: Sica D, Toth P (eds.) *Clinical challenges in hypertension*. Clinical Publishing, Oxford, 2010;101-113.
194. Vojta V. *Die zerebralen bewegungsstörungen im sauglingsalter- fruhdiagnose und fruhtherapie*. Stuttgart: Verlag GmbH; 2000. [rad na nemačkom]
195. Zafeiriou DI. Primitive reflexes and postural reactions in the neurodevelopmental examination. *Pediatr Neurol* 2004;31:1-8.
196. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004;134:514-522.
197. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-1065.
198. MacDonald BK, Johnson AL, Goodridge DM, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol* 2000;48:833-841.
199. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;75:192-196.

200. Shorvon S. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1052-1057.
201. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. John Wiley and Sons, New York, 2000.
202. Levenberg K. A method for the solution of certain problems in least squares. *Quart. Appl Math* 1944;2:164-168.
203. Marquardt D. An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *J. Soc. Indust. Appl. Math.* 1963;11:431-441.
204. Tu JV. Advantages and disadvantages of using artificial neural networks versus logistic regression for predicting medical outcomes. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1225-1231.
205. Wilcoxon F. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics* 1945;1:80-83.
206. Mann HB, Whitney DR. On a test whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Annals of Mathematical Statistics* 1947;18:50-60.
207. Pregibon D. Logistic regression diagnostics. *Ann Statist* 1981;9:705-724.
208. Box GEP, Tidwell PW. Transformation of the independent variables. *Technometrics* 1962;4:531-550.
209. Royston P, Sauerbrei W. Building multivariable regression models with continuous covariates in clinical epidemiology- with an emphasis on fractional polynomials. *Methods Inf Med* 2005;44:561-571.
210. Kraemer HC, Blasey CM. Centring in regression analyses: a strategy to prevent errors in statistical inference. *Int J Methods Psychiatr Res* 2004;13:141-151.
211. Efron B, Tibshirani R. *An introduction to the bootstrap*. London: Chapman & Hall; 1993.
212. Dreiseitl S, Ohno-Machado L. Logistic regression and artificial neural network classification models: a methodology review. *J Biomed Inform* 2002;35:352-359.
213. Hanley J, McNeil B. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148:839-843.
214. Fagan TJ. Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med* 1975;293:257.[letter]
215. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM*. New York: Churchill Livingstone, 2000.
216. Hogan JW, Roy J, Korkontzelou C. Handling drop-out in longitudinal studies. *Stat Med.* 2004;23:1455-1497.
217. Little RJ, D'Agostino R, Cohen ML, et al. The prevention and treatment of missing data in clinical trials. *N Engl J Med.* 2012;367:1355-1360.
218. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007;38:2001-2023.
219. Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Predicting stroke using 4 ambulatory blood pressure monitoring-derived blood pressure indices: the Ohasama Study. *Hypertension.* 2006;48:877-882.

220. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004;164:880-884.
221. Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, et al. Location and outcome of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2006; 5:197-201.
222. Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, et al. Early care limitations independently predict mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007;68:1651-1657.
223. Longatti P, Basaldella L. Endoscopic management of intracerebral hemorrhage. *World Neurosurgery* 2012 Feb 10. pii: S1878-8750(12)00158-1. doi:10.1016/j.wneu.2012.02.025
224. Morgan T, Awad I, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary report of the Clot Lysis Evaluating Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage (CLEAR-IVH) clinical trial. *Acta Neurochir* 2008;105:217-220.
225. Da Pian R, Bazzan A, Pasqualin A. Surgical versus medical treatment of spontaneous posterior fossa haematomas: a cooperative study on 205 cases. *Neurol Res* 1984;6:145-151.
226. van Loon J, Van Calenbergh F, Goffin J, Plets C. Controversies in the management of spontaneous cerebellar haemorrhage: a consecutive series of 49 cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 1993;122:187-193.
227. Kirollos RW, Tyagi AK, Ross SA, et al. Management of spontaneous cerebellar hematomas: a prospective treatment protocol. *Neurosurgery* 2001;49:1378-1386.
228. Morioka J, Fujii M, Kato S, et al. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage has greater remedial value than conservative therapy. *Surg Neurol* 2006;65:67-72.
229. Mirski MA, Chang CW, Cowan R. Impact of a neuroscience intensive care unit on neurosurgical patient outcomes and cost of care: evidence-based support for an intensivist-directed specialty ICU model of care. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2001;13:83-92.
230. Goldstein JN, Gilson AJ. Critical care management of acute intracerebral hemorrhage. *Curr. Treat. Opt. Neurol.* 2011;13:204-216.
231. Diringner MN, Edwards DF. Admission to a neurologic/ neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2001;29:635-640.
232. Kurtz P, Fitts V, Sumer Z, et al. How does care differ for neurological patients admitted to a neurocritical care unit versus a general ICU? *Neurocrit Care* 2011;15:477-480.
233. Weimar C, BenemANN J, Diener HC. Development and validation of the Essen Intracerebral Haemorrhage Score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:601-605.
234. Skranes J, Vik T, Nilsen G, Smevik O, Andersson H, Brubakk A. Can cerebral MRI at age 1 year predict motor and intellectual outcomes in very-low-birth weight children? *Dev Med Child Neurol* 1998;40:256-262.
235. Malpas S. Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H6-20.

236. Benarroch E. The central autonomic network. In: Low PA (edit.) *Clinical autonomic disorders*. 2nd edition, Lippincott-Raven Publishers; Philadelphia, 1997:17-23.
237. Britton JW, Benarroch E. Seizures and syncope: anatomic basis and diagnostic considerations. *Clin Auton Res* 2006;16:18-28.
238. Gibbins IL. Peripheral autonomic nervous system. In: Paxinos G. (edit.) *The Human Nervous System*. Academic Press Inc, San Diego 1990:93-123.
239. Janig W, Habler HJ. Organization of the autonomic nervous system: structure and function. In: Appenzeller O. (edit.). *Handbook of clinical neurology*. Vol 74. *The autonomic nervous system. Part I. Normal functions*. Elsevier, Amsterdam 1999:1-52.
240. Paton JF, Boscan P, Pickering AE, Nalivaiko E. The yin and yang of cardiac autonomic control: vago-sympathetic interactions revisited. *Brain Res Brain Res Rev* 2005;49:555-565.
241. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;48:342-362.
242. Korpelainen J, Sotaniemi K, Huikuri H, Mylly V. Abnormal heart rate variability as manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction. *Stroke* 1996;11:2059-2063.
243. Лукић С, Спасић М. Аутономна кардиолошка контрола код пацијената са епилепсијом- импликације за фармакотерапију епилепсија. У: Јовић Н (уред.). *Идиопатске генерализоване епилепсије*. Helicon publishing, Београд 2010:81-87.
244. Addison K, Griffin P, Moorman R, Lake E, O'Shea M. Heart rate characteristics and neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2009;29:1-7.
245. Fox NA, Porges SW. The relation between neonatal period patterns and development outcome. *Child Dev* 1985;56:28-37.
246. Griffin P, Scollan F, Moorman R. The dynamic range of neonatal heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:112-124.
247. Doussard-Roosevelt J, Porges S, Scanlon J, Alemi B, Scanlon K. Vagal regulation of heart rate in the prediction of developmental outcome for very low birth weight preterm infants. *Child Dev* 1997;68:173-186.
248. Felderhoff-Mueser U, Buhner C. Clinical measures to preserve cerebral integrity in preterm infants. *Early Hum Dev* 2005;81:237-244.
249. Fox N. Maturation of autonomic control in preterm infants. *Dev Psychobiol* 1983;16:495-504.
250. Zamunér AR, Cunha AB, da Silva E, Negri AP, Tudella E, Moreno MA. The influence of motor impairment on autonomic heart rate modulation among children with cerebral palsy. *Res Dev Disabil*. 2011;32:217-221.
251. Jones MW, Morgan E, Shelton JE, Thorogood C. Cerebral palsy: introduction and diagnosis (part I). *J Pediatr Health Care* 2007;21:146-152.
252. Blauw-Hospers CH, Hadders-Algra M. A systematic review of the effects of early intervention on motor development. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:421-432.
253. Majnemer A. Benefits of early intervention for children with developmental disabilities. *Semin Pediatr Neurol* 1998;5:62-69.

254. Palisano RJ, Snider LM, Orlin MN. Recent advances in physical and occupational therapy for children with cerebral palsy. *Seminars in Pediatric Neurology* 2004;11:66-77.
255. Rosenbaum P, Gorter JW. The „F-words“ in childhood disability: I swear this is how we should think! *Child Care Health Dev* 2012;38:457-463.
256. Campos D, Santos C, Gonçalves M, et al. Agreement between scales for screening and diagnosis of motor development at 6 months. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:470-474.
257. Darsaklis V, Snider LM, Majnemer A, Mazer B. Predictive validity of Prechtl's method on the qualitative assessment of general movements: a systematic review of the evidence. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:896-906.
258. Majnemer A, Mazer B. Neurologic evaluation of the newborn infant: Definition and psychometric properties. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:708-715.
259. Katelaar M, Verneer A, Helders PJ. Functional motor abilities of children with cerebral palsy: A systematic literature review of assessment measures. *Clin Rehabil* 1998;12:369-380.
260. Zafeiriou DI, Tsikoulas IG, Kremenopoulos GM, Kontopoulos EE. Using postural reactions as a screening test to identify high-risk infants for cerebral palsy: a prospective study. *Brain Dev* 1998;20:307-311.
261. Митић В. Електроенцефалографски налаз код превремено рођене и терминске деце са перинаталном асфиксијом. Магистарски рад. Медицински факултет, Београд, 2011.
262. World Health Organization. Guidelines of Neonatal seizures. World Health Organization, Geneva 2011.
263. Церовац-Тосић Н, Јовић Н. Неуролошки развој угрожене новорођенчади до треће године живота. *Praxis Medica* 2003;31:17-23.
264. Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, Rubino FA. Postinfarction seizures. A clinical study. *Stroke* 1988;19:1477-1481.
265. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998;51:1256-1262.
266. Berrington de González A, Cox DR. Interpretation of interaction: a review. *Ann. Appl. Stat.* 2007;1:371-385.
267. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, et al. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:189-202.
268. P-Codrea Tigarán S, Sidenius P, Dam M. Lamotrigine- induced rash-- worth a rechallenge. *Acta Neurol Scand* 2005;111:191-194.
269. Velissaris SL, Saling MM, Newton MR, Berkovic SF, Wilson SJ. Psychological trajectories in the year after a newly diagnosed seizure. *Epilepsia* 2012;53:1774-1781.
270. Kanner AM. Do epilepsy and psychiatric disorders share common pathogenic mechanisms? A look at depression and epilepsy. *Clin Neurosci Res* 2004;4:31-37.
271. Kanner AM, Schachter SC, Barry J, et al. Depression and epilepsy, pain and psychogenic non-epileptic seizures: clinical and therapeutic perspectives. *Epilepsy Behav* 2012;24:169-181.
272. Brodie MJ. Diagnosing and predicting refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005;112(Suppl.181):36-39.

273. Penovich P, Gruenthal M. From patterns to patients. What can we tell people with newly diagnosed epilepsy? *Neurology* 2012;78:1542-1543.
274. Elger C, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epil Behav* 2008;12:501-539.
275. Von Altrock C. *Fuzzy logic and neurofuzzy applications explained*. Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey, 1995.
276. Watson JH, Sax HC, Neff RK, Goldman L. Clinical prediction rules: Applications and methodological standards. *N Engl J Med* 1985;313:793-799.
277. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. *Classification and regression trees*. Belmont, CA, Wadsworth International, 1984.
278. Guerriere MRJ, Detsky AS. Neural networks: What are they? *Ann Intern Med* 1991;115:906-907.
279. Hinton GE. How neural networks learn from experience. *Sci Am* 1992;267:145-151.
280. Lukić S, Čojbašić Z, Milošević Z. Comparison of artificial neural network and logistic regression models for predicting clinically relevant outcome. *World Neurosurgery* 2012 Jul 11. doi: 10.1016/j.wneu.2012.07.005 [letter]
281. Stone M. Cross-validated choice and assessment of statistical predications. *J Roy Stat Soc* 1974;36:111-147.
282. Allen D. The relationship between variable selection and data augmentation and a method of prediction. *Technometric* 1977;16:125-127.
283. Harrell F. *Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis*. Springer, New York 2001.
284. Efron B. Estimating the error rate of a prediction rule: some improvements on cross-validation. *J Am Stat Assoc* 1983;78:316-331.
285. Steyerberg E, Eijkemans M, Habbema J. Application of shrinkage techniques in logistic regression analysis: a case study. *Statistica Neerlandica* 2001;55:76-88.
286. White H. Learning in artificial neural networks: A statistical perspective. *Neural Comput* 1989;1:425-464.
287. Cox DR. Interaction. *Internat. Statist. Rev* 1984;52:1-31.
288. Rothman KJ, Greenland S, Walker AM. Concepts of interaction. *Am J Epidemiol* 1980;112:467-470.
289. Hagan MT, Menhaj M. Training feed-forward networks with the Marquardt algorithm *IEEE Trans Neural Netw* 1994;5:989-993.
290. Hagan MT, Demuth HB, Beale MH. *Neural network design*. PWS Publishing, Boston, 1996.
291. Lera G, Pinzolas M. A quasi-local Levenberg-Marquardt algorithm for neural network training. *Neural Networks Proceedings, IEEE World Congress on Computational Intelligence* 1998;3:2242-2246.
292. Manolis IAL, Antonis AA. Is Levenberg-Marquardt the most efficient optimization algorithm for implementing bundle adjustment? *IEEE Proceedings of International Conference on Computer Vision* 2005;2,1526-1531.
293. Baxt WG. Analysis of the clinical variables driving decision in an artificial neural network trained to identify the presence of myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1992;21:1439-1444.
294. Andrews R, Tickle A, Diederich J. A review of techniques for extracting rules from trained artificial neural networks. In: Dybowski R, Gant V. (eds.) *Clinical*

- applications of artificial neural networks. Cambridge University Press, Cambridge, 2001:256-297.
295. Dunne R. A statistical approach to neural networks for pattern recognition. John Wiley & Sons, Inc, 2007.
 296. Grobman WA, Stamilio DM. Methods of clinical prediction. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:888-894.
 297. Siristatidis CS, Chrelias C, Pouliakis A, Katsimanis E, Kassanos D. Artificial neural networks in gynaecological diseases: current and potential future applications. *Med Sci Monit.* 2010;16:RA231-236.
 298. Hart A, Wyatt J. Evaluating black-boxes as medical decision aids: issues arising from a study of neural networks. *Medical Inf. (Lond).* 1990;15:229-236.
 299. Maksimović R, Popović M. Classification of tetraplegics through automatic movement evaluation. *Med Eng Phys.* 1999;21:313-327.
 300. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol* 2007;165:710-718.
 301. Hinton GE. Connectionist learning procedures. *Artificial Intel* 1989;40:185-234.
 302. Mohamed M. Rules extraction from constructively trained neural networks based on genetic algorithms. *Neurocomputing* 2011;74:3180-3192.
 303. Spackman KA. Combining logistic regression and neural networks to create predictive models. In: *Proceedings of the Sixteenth Annual Symposium on Computer Applications in Medical Care.* McGraw-Hill Inc., Baltimore, 1992;456-459.
 304. Sumathi S. Computational intelligence paradigms. Theory and application using MatLab[®]. Taylor and Francis Group, LLC, 2010.
 305. Тојбашић Ж. Развој нових интелигентних адаптивних фази и хибридних управљачких система. Докторска дисертација. Машински факултет, Универзитет у Нишу, 2002.
 306. Petković D, Čojbašić Ž. Adaptive neuro-fuzzy estimation of autonomic nervous system parameters effect on heart rate variability. *Neural Comput & Applic* 2012;21:2065-2070.
 307. Petković D, Čojbašić Ž, Lukić S. Adaptive neuro fuzzy selection of heart rate variability parameters affected by autonomic nervous system. *Expert Syst Appl.* 2013;40:4490-4495.
 308. Dayhoff J, DeLeo J. Artificial neural networks: opening the black box. *Cancer* 2001;91(Suppl. 8):1615-1635.

ПРИЛОЗИ

ПРИЛОГ 1 Алгоритам повратне пропагације грешке

(Преузето и прилагођено на основу референце ^[305])

Основна идеја алгоритма повратне пропагације грешке^[152,153] је да се квантификује постојећа грешка кроз разлику између излаза мреже и исправног излаза. Тешкоћа лежи у чињеници да постоји велики број конекција које увећавају грешку, који се не односе само на неуроне излазног слоја. Посебно, пошто нема информације о улози коју играју скривени неурони, њихов допринос укупној грешци се не може директно израчунати.

Проблем се може разрешити ако се претпостави да грешка која се уочава у излазном слоју настаје примарно услед акције скривених елемената лоцираних непосредно у претходном слоју, и тако надаље. Процес адаптације дефинисан је са две етапе које се понављају док се обучавање не сматра завршеним.

У првој етапи ниво активације свих неурона у мрежи се процењује задржавањем фиксних вредности конекција, што омогућава да се одреди ниво постојеће грешке.

У другој фази ова грешка се пропагира повратно од слоја до слоја, успешно модификујући тежине које у ће у наредној етапи служити за израчунавање нове грешке. Овај процес је оно што даје име читавој методи.

Размотримо мрежу са n улазних неурона, h скривених неурона и m излазних неурона. Активациона функција је диференцијабилна функција стварног улаза у неурон:

$$a_j^p = F_j(e_j^p), \quad (\text{П1.1})$$

где је

$$e_j^p = \sum_i w_{ij} a_i^p + \theta_j, \quad (\text{П1.2})$$

тј. стварни улаз у j -ти елемент за p -ти пример.

Након прве епохе у којој је процењена грешка мреже, сваки тежински фактор се подешава на основу израза

$$\Delta_p w_{ij} = \gamma \delta_j^p a_i^p. \quad (\text{П1.3})$$

Параметар δ_j^p добија различите вредности за случај излазних и интерних елемената. Почиње се постављањем тежина које повезују елементе скривених слојева и излазног слоја. У том случају је

$$\delta_j^p = (d_j^p - a_j^p)F_j'(e_j^p) \quad (\text{П1.4})$$

за сваки излазни елемент j . Ако се разматра скривени слој, вредности δ_j^p се рачунају према изразу:

$$\delta_j^p = F_j'(e_j^p) \cdot \sum_{h=1}^{N_a} \delta_h^p \cdot w_{hj} . \quad (\text{П1.5})$$

Последње две једначине дају рекурзивну процедуру за рачунање делта за све елементе у мрежи. Ова процедура чини генерализовано делта правило за алгоритам повратне пропагације грешке (ППГ).

На пример, ако је активациона функција дефинисана са:

$$F(e_j^p) = \frac{1}{1 + \exp(-e_j^p)} , \quad (\text{П1.6})$$

онда је њен извод:

$$F'(e_j^p) = a_j^p(1 - a_j^p) . \quad (\text{П1.7})$$

Делта за излазне неуроне се рачуна према:

$$\delta_j^p = (d_j^p - a_j^p)a_j^p(1 - a_j^p) , \quad (\text{П1.8})$$

а за елементе скривених слојева:

$$\delta_j^p = a_j^p(1 - a_j^p) \cdot \sum_{h=1}^{N_a} \delta_h^p \cdot w_{hj} . \quad (\text{П1.9})$$

ПРИЛОГ 2 MATLAB програмски код за вештачке неуронске мреже

```
%{  
-----  
MatLab kod za Pattern recognition veštačke neuronske mreže korišćene u istraživanju.  
Testirano za MatLab 2010a (slukic 2012)  
-----  
Uslov: potrebno je da se ulazne i izlazne varijable nalaze u aktivnom direktorijumu  
MatLaba. U ovom primeru su one nazvane „Ulaz“ i „Ishod“  
%}  
  
load Ulaz  
load Ishod  
  
skriveni = [x y]; % Upisati brojeve neurona u skrivenim slojevima  
net = newpr(Ulaz,Ishod,skriveni);  
  
net.layers{1}.transferFcn = 'tansig'; % alternativa 'logsig'  
net.layers{2}.transferFcn = 'tansig'; % alternativa 'logsig'  
  
weight_init = net.IW{1,1};  
bias_init = net.b{1};  
  
net = init(net);  
  
net.trainFcn = 'trainlm'; % Levenberg-Marquardt algoritam  
net.performFcn = 'mse'; % Srednja kvadratna greška  
  
% Default parametri funkcije trainlm  
-----  
net.trainParam.epochs=100;  
net.trainParam.goal=0;  
net.trainParam.max_fail=5  
net.trainParam.mem_reduc=1  
net.trainParam.min_grad=1e-10;  
net.trainParam.mu=0.001;  
net.trainParam.mu_dec=0.1;  
net.trainParam.mu_inc=10;  
net.trainParam.mu_max=1e10;  
net.trainParam.show=25;  
net.trainParam.showCommandLine=0;  
net.trainParam.showWindow=1;  
net.trainParam.time=inf;  
  
% Način podele uzorka  
%-----  
net.divideParam.trainRatio = 70/100; % Trening uzorak (procenat od ukupnog uzorka)
```

```
net.divideParam.valRatio = 15/100;% Validacioni uzorak (procenat od ukupnog uzorka)  
net.divideParam.testRatio = 15/100; % Test uzorak (procenat od ukupnog uzorka)
```

```
[net,tr] = train(net,Ulaz,Ishod);
```

Биографија аутора

Лукић Стево рођен је 11.12.1968. године у Нишу, ожењен, отац двоје деце са сталним боравком у Нишу.

Завршио је Основну школу „Ратко Вукићевић“ и Гимназију „Светозар Марковић“ у Нишу, као носилац диплома “Вук Караџић”. Био је учесник регионалних и републичких такмичења из математике и хемије, као и члан друштва младих математичара „Архимедес“.

На Медицинском факултету у Нишу дипломирао је 1995. године са просечном оценом оценом 9.55 (девет и педесет пет). Током студија био је стипендиста Фонда за развој научног и уметничког подмлатка Србије.

Положио је специјалистички испит из неурологије на Медицинском факултету у Нишу 2002. године са оценом одличан (5).

Завршио је последипломске студије „Diploma in clinical neurology“ на Institute of neurology, University College London, школске 2002/2003 године, као стипендиста European Federation of Neurology Societies, као победник отвореног међународног конкурса за младе неурологе Европе.

Уписао је докторске студије на Универзитету у Београду, одсек Неуронауке и положио све испите са просечном оценом 10 (десет).

Током 2009. год. обавио је студијски боравак на Department of Neurology, Karolinska University Hospital Stocholm, као стипендиста European Federation of Neurology Societies.

Завршио је едукације из енглеског (9/9 степен) и италијанског (1/4 степен) језика.

Завршио је едукацију (9 месеци) за апликативног програмера база података са оценом одличан.

Налази се у сталном радном односу на Клиници за неурологију Клиничког центра у Нишу почев од 1997. године, и Медицинском факултету Универзитета у Нишу као асистент за ужу научну област неурологија, од 2007. године.

Аутор је 18 радова публикованих на SCI листи, 7 поглавља у књигама или радова у истакнутим тематским зборницима и 12 предавања на скуповима националног значаја штампаних у целини. Од 2010- 2013. године ангажован је на пројекту основних истраживања Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије број 172044 “Добијање, физичко- хемијска карактеризација, аналитика и биолошка активност фармаколошки активних супстанци“.

Био је потпредседник Европско удружење младих неуролога од 2000. до 2005. год.

У периоду од 2002 до 2005. године био је члан Радног тела за Информационе технологије European Federation of Neurology Societies. Од 2007. године је сарадник („Fellow“) European Epilepsy Academy.

Члан је European Federation of Neurology Societies, European Neurologist Societies, International League Against Epilepsy, European Epilepsy Academy, Југословенског Савеза Лига за борбу против епилепсије, Удружења за клиничку неурофизиологију Србије и Црне Горе, Удружења неуролога Србије, Друштва за неуронауке Србије, Српског Лекарског Друштва, Лекарске Коморе Србије, и придужени је члан American academy of neurology. Члан је МЕНСА Србије и њеног локалног научног одбора.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Потписани-а Стево Лукић

Број индекса 8/05

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**Предикција клинички значајних исхода код невролошких болести применом
метода вештачких неуронских мрежа и регресионе анализе**

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Београду, 25.04.2013.године

Потпис докторанда



Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

**Предикција клинички значајних исхода код неуролошких болести применом
метода вештачких неуронских мрежа и регресионе анализе**

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда:

У Београду, 25.04.2013.године

