

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Vuk D. Milošević

ANALIZA VREMENSKIH SERIJA
OBOLEVANJA OD MOŽDANOG UDARA

doktorska disertacija

Beograd, 2012

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Vuk D. Milošević

TIME SERIES ANALYSIS OF STROKE
ONSET

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2012

Mentor:

Prof. dr Ljiljana Beslač-Bumbaširević, vanredni profesor, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Beogradu

Komentor:

Prof. dr Miroslava Živković, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Članovi komisije:

Prof. dr Nadežda Čovičković-Šternić, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet
u Beogradu

Prof. dr Tatjana Pekmezović, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u
Beogradu

Doc. dr Vladimir Vasić, docent, Ekonomski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Datum odbrane:

ANALIZA VREMENSKIH SERIJA OBOLEVANJA OD MOŽDANOG UDARA

Rezime:

Dosadašnja istraživanja ukazala su da obolevanje od moždanog udara (MU) nije slučajno raspoređeno u vremenu već da postoje jasni dnevni, nedeljni i sezonski obrasci. Podaci koji se koriste za ovu vrstu analiza često predstavljaju vremenske serije (u vremenu uređeni niz podataka) i zahtevaju posebne metode za analizu vremenskih serija. Značajan izvor podataka o obolevanju od moždanog udara predstavljaju izveštaji o osobama lečenim u stacionarnim uslovima, tzv. hospitalni registri.

Ciljevi ovog istraživanja bili su: provera validnosti podataka u korišćenom hospitalnom registru, ispitivanje demografskih karakteristika hospitalizovanih pacijenata, analiza dnevnog i nedeljnog variranja broja prijema obolelih od razlicitih tipova MU, identifikacija ARIMA modela mesečnih i kvartalnih vremenskih serija, analiza sezonskog variranja broja prijema obolelih od razlicitih tipova MU na osnovu definisanih modela i ispitivanje uticaja meteoroloških faktora na sezonske varijacije u broju hospitalizovanih pacijenata obolelih od moždanog udara na osnovu modela funkcije prenosa.

Istraživanje je dizajnirano po tipu nepopulacione deskriptivne studije. Osnovni izvor podataka bio je elektronski registar pacijenata Klinike za neurologiju, Kliničkog centra u Nišu. Ovim istraživanjem su obuhvaceni hospitalni prijemi pacijenata koji su kao završnu dijagnozu imali subarahnoidnu hemoragiju (SAH), intracerebralnu hemoragiju (ICH), akutni ishemijski moždani udar (AIMU) ili nespecificovani tip moždanog udara (NEMU). U slučaju analize dnevnih i nedeljnih varijacija broja prijema uzorak je stratifikovan prema polu, obrazovanju i starosti. Za analizu dnevnih i nedeljnih varijacija podaci su grupisani i podeljeni na četiri šestočasovna perioda dana, sedam dana u nedelji i na dane vikenda i radne dane. Korišćen je χ^2 test za upoređivanje registrovanog i očekivanog broja hospitalizovanih pacijenata. Izdvojeni su dani u nedelji odnosno periodi dana sa najvećim i najmanjim brojem hospitalnih prijema. Sezonske varijacije u obolevanju od moždanog udara su ispitivane metodama za analizu vremenskih serija. Vremenskim agregiranjem su formirane prekidne vremenske serije broja hospitalizacija na mesečnom i kvartalanom nivou, posebno za svaki tip MU. Vremenske serije su modelovane korišćenjem Box Jenkinsovog metoda izgradnje ARIMA (autoregresioni integrisani proces pokretnih proseka) modela. Sezonski karakter date vremenske serije je dokazivan izgradnjom adekvatnog sezonskog ARIMA

modela. Za ispitivanje uticaja meteoroloških parametara korišćeni su modeli funkcije prenosa poznati i pod imenom multivarijantni ARIMA modeli.

U periodu od 1997. do 2010. godine u Klinici za neurologiju, Kliničkog centra u Nišu registrovano je 13 420 hospitalnih prijema pacijenata sa dijagnozom moždanog udara od kojih je bilo 51% muškaraca i 49% žena. U toku hospitalizacije registrovano je 4087 (30,5%) smrtnih ishoda. Analizom dnevnih varijacija MU, kao i SAH, ICH, AIMU i NMU, ustanovili smo da je najmanji broj prijema registrovan u intervalu 24:00-05:59h, a najveći u intervalu 12:00-17:59h. Identifikovan je i jasan nedeljni obrazac broja hospitalizovanih pacijenata sa MU, SAH, AIMU i NMU sa najmanjim brojem hospitalnih prijema u danima vikenda. Dan sa najmanjim brojem prijema je nedelja. U slučaju ICH nisu registrovane značajne nedeljne varijacije u broju hospitalizovanih pacijenata.

Identifikovani su sezonski ARIMA modeli mesečnih vremenskih serija broja hospitalizovanih pacijenata obolelih od ICH i AIMU i kvartalne vremenske serije pacijenata obolelih od ICH. Analizom modelovanih vrednosti mesečnih i kvartalnih vremenskih serija utvrđeno je da je najveći broj prijema pacijenata obolelih od ICH i AIMU realizovan u hladnijem delu godine. Pokazano je da su statistički značajni prediktori broja hospitalizacija pacijenata obolelih od ICH bili temperatura vazduha i vazdušni pritisak.

Rezultati našeg istraživanja potvrđuju postojanje dnevnih, nedeljnih i sezonskih varijacija u uzorku koji smo koristili. Ovaj rad demonstrira uspešno korišćenje metoda za analizu vremenskih serija sa ciljem ispitavanju sezonskih varijacija javljanja MU i uticaja meteoroloških faktora na obolevanje od ove bolesti.

Ključne reči: moždani udar, biološki ritmovi, vremenske serije, ARIMA model

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Neurologija

TIME SERIES ANALYSIS OF STROKE ONSET

Summary:

Available studies have shown that stroke onset is not accidentally distributed in time, but rather that there are clear daily, weekly and seasonal patterns. Data used for this type of analysis often take the form of time series (a sequence of measurements ordered in time) and they require specific methods of time series analysis. A relevant source of data on stroke onset may be found in institutional reports on in-patients, so-called hospital registers.

The goals of the present research were: checking the validity of data used in the hospital register, studying the demographic characteristics of hospitalized patients, analysis of daily and weekly variation in the number of admissions of patients suffering from various types of stroke, identification of ARIMA models of monthly and quarterly time series, analysis of seasonal variation in the number of admissions based on defined models and studying the influence of meteorological factors on seasonal variations in the number of hospitalized stroke-affected patients, based on the transfer function models.

The research was designed as a non-population descriptive study. The principal data source was the electronic patient register of the Clinic for Neurology, Clinical Center, Niš. The present research encompassed hospital admissions of patients whose final diagnosis was subarachnoid hemorrhage (SAH), intracerebral hemorrhage (ICH), acute ischemic stroke (IS), or unspecified stroke type (US). In the analysis of daily and weekly variations, the sample was stratified by sex, education, and age. In this analysis, data were grouped and classified into four six-hour periods in the day, seven days in the week, and weekends and workdays. The χ^2 test was used for comparing the registered and expected numbers of hospitalized patients. Days in the week and periods of the day with the highest and lowest numbers of hospital admissions were separated. Seasonal variations in stroke onset were tested by time series analysis methods. Time aggregation was used to form interrupted time series of monthly and quarterly admission numbers, separately for each stroke type. Time series were modeled using the Box Jenkins ARIMA (autoregressive integrated moving average) model. The seasonal nature of a time series was proved by constructing an appropriate seasonal ARIMA model. In

testing the influence of meteorological parameters we used the transfer function model also known as the multivariate ARIMA model.

In the period 1997-2010 13,420 hospital admissions of patients with a stroke diagnosis were registered at the Clinic for Neurology, Clinical Center, Niš. Of these, 51% were men and 49% were women. During hospitalization, 4,087 deaths were registered (30.5%). By analyzing daily variations of stroke onset, and also of SAH, ICH, IS, and US, we found that the fewest admissions were registered in the interval 24:00-05:59h, while the most were allocated in the interval 12:00-17:59h. We also identified a clear weekly pattern of the number of admissions, where the number of admissions for stroke onset, SAH, IS and US was the lowest on weekends. The day with the least admissions was Sunday. In case of ICH no significant weekly variations in the number of hospitalized patients were registered.

We identified seasonal ARIMA models of monthly time series in numbers of ICH and IS admissions, as well as quarterly time series of patients suffering from ICH. After the analysis of modeled monthly and quarterly time series values it was found that the majority of admissions of patients suffering from ICH and IS occurred in the colder portion of the year. It was also shown that air temperature and air pressure were statistically significant predictors for the number of hospitalizations of ICH patients.

Results of the present research confirm that there are daily, weekly and seasonal variations in the sample that we used. This paper demonstrates a successful utilization of the time series analysis methods for the purpose of studying seasonal variations of stroke onset and influence of meteorological factors on morbidity related to this disease.

Key words: stroke, biological rhythms, time series, ARIMA model

Field: Medicine

Subfield: Neurology

SADRŽAJ

1	UVOD	1
1.1	Moždani udar	3
1.1.1	Akutni ishemijski moždani udar.....	5
1.1.2	Subarahnoidna hemoragija.....	13
1.1.3	Intracerebralna hemoragija.....	17
1.1.4	Epidemiologija moždanog udara.....	23
1.1.5	Faktori rizika za obolevanje od moždanog udara.....	26
1.2	Vremenski obrasci javljanja moždanog udara	32
1.3	Vremenske serije	36
2	CILJ	42
3	METOD	43
3.1	Tip studije	43
3.2	Izvor podataka	43
3.3	Statistički metod.....	46
4	REZULTATI	51
4.1	Demografija	51
4.2	Dnevne varijacije.....	53
4.3	Nedeljne varijacije.....	56
4.4	Sezonske varijacije	62
5	DISKUSIJA	83
5.1	Dnevne varijacije.....	83
5.2	Nedeljne varijacije.....	87
5.3	Sezonske varijacije.....	90
6	ZAKLJUČAK.....	98
7	LITERATURA	100
	BIOGRAFIJA AUTORA.....	113
	PRILOG	114

1 UVOD

Jedna od osnovnih karakteristika života jesu ciklični fenomeni koji se nazivaju biološkim ritmovima. Biološki ritam se može definisati kao periodična i samim tim predvidljiva komponenta bioloških vremenskih serija (1, 2).

Kao i kod svakog oscilatornog kretanja, biološki ritmovi se međusobno razlikuju prema periodu oscilovanja, frekvenciji, amplitudi i fazi. Period oscilovanja označava vreme za koje se obavi puna oscilacija. Frekvencija je recipročna veličina periodu i predstavlja broj punih oscilacija koje se obave u jedinici vremena, dok se stanje oscilacije u datom trenutku naziva faza. (3).

Biološki ritmovi su predmet istraživanja hronobiologije, biomedicinske discipline uspostavljene šezdesetih godina dvadesetog veka (3, 4).

Gotovo svi fiziološki sistemi čoveka pokazuju ritmične promene. Biološki ritmovi čiji period traje oko 24 sata su najčešće ispitivani i nazivaju se cirkadijalnim ritmovima (lat. *circa* – oko, otprilike, lat. *dies*- dan) (3, 5). Ritmovi sa periodom kraćim od 20 sati su ultradijani ritmovi, dok su oni sa periodom dužim od 28 sati - infradijani ritmovi. (3).

U prirodnim uslovima, cirkadijalni ritmovi su u fazi sa smenom dana i noći i traju tačno 24 sata. Međutim, ako u ekperimentalnim uslovima biološka jedinka bude izolovana od sinhrizujućih sredinskih promena osvetljenosti, neki od cirkadijalnih ritmova će nestati. Ostali ritmovi nastaviće da postoje i u ovim uslovima ali više neće biti u fazi sa smenom dana i noći i njihov period će blago odstupati od 24 sata. Ovi cirkadijalni ritmovi se nazivaju endogenim (3).

Ultradijane biološke ritmove karakterišu kraći periodi, koji traju od nekoliko milisekundi do nekoliko sati (elektroencefalogram, elektrokardiogram, smenjivanja REM i NREM spavanja itd.).

Infradijani ritmovi obuvataju oscilacije sa dužim periodima kao što su nedelja (cirkaseptani ritmovi), mesec (cirkalunarni ritmovi) ili godina (cirkannualni ritmovi). U prirodi su registrovani ritmovi sa periodom dužim od 100 godina (3).

Kod čoveka su dokazani biološki ritmovi u različitim organskim sistemima. Koukkari i Sothorn (2006) su sistematizovali 212 fizioloških parametara zdravih ljudi kod kojih su registrovani cirkadijalni, cirkaseptani, cirkalunarni ili cirkannualni ritmovi (3). Ovi parametri su klasifikovani u dvanaest fizioloških sistema: kožni, mišićni, skeletni, nervni, endokrini, imunološki, koagulacioni, kardiovaskularni, respiratorni, digestivni, urinarni i reproduktivni. Navešćemo neke od njih.

Evidentirano je npr. da ACTH i kortizol pokazuju cirkadiani ritam sa najvećom koncentracijom u jutarnjim satima. Najveća koncentracija prolaktina je dva sata nakon ponoći. Insulin dostiže maksimum u popodnevnom satima, dok TSH ima najveću koncentraciju između ponoći i 3 sata ujutru.

Broj limfocita, bazofila, eozinofila, monocita, neutrofila, trombocita takođe varira tokom dana. Evidentirani su i cirkadijalni ritmovi koncentracije interelukina 1, 2, 6, 10 i 12, imunoglobulina A, G i M itd. Hematokrit i hemoglobin su najviši u kasnim jutarnjim satima.

Cirkadijalni ritmovi su karakteristika i frekvencije srčanog rada kao i sistolnog i dijastolnog krvni pritiska. Vitalni kapacitet pluća je najveći od 8 do 15 časova. Ukupni aciditet želudačnog soka najveće vrednosti ima između 20 i 23h. Diureza svoj dnevni maksimum postiže između 13 i 22h. Specifična težina mokraće je najveća između 13 i 18h.

Fibrinogen pokazuje cirkaseptani ritam sa maksimumom tokom vikenda. Slične nedeljne varijacije pokazuje i kortizol. Albumin najvišu koncentraciju ima između nedelje i srede. Regeneracija epitela tankog creva pokazuje petodnevne ritmove.

Menstrualni 28-dnevni ciklus je najpoznatiji biološki ritam u ljudskoj fiziologiji.

Više fizioloških parametara pokazuje i sezonske varijacije. Ustanovljen je cirkannualni ritam lučenja melatonina sa najvećom koncentracijom tokom zime. Sistolni i dijastolni krvni pritisak takođe dostižu maksimalne vrednosti zimi (3).

Pored fizioloških bioloških ritmova, cirkadijalni, cirkaseptani i cirkannualni ritmovi se javljaju i u bolesti i imaju potencijalno važnu ulogu u prevenciji i terapiji. Najčešće su registrovani biološki ritmovi u obolevanju od vaskularnih bolesti (4).

Veći broj istraživanja je pokazao postojanje vremenskih obrazaca javljanja kardiovaskularnih bolesti. Simptomi ishemijske bolesti srca pokazuju cirkadijalne ritmove javljanja i najčešći su u periodu od ponoći do ranih jutarnjih sati. Ruptura aneurizme aorte pokazuje veću frekvenciju javljanja u periodu od 6 do 12h prepodne. U istom vremenskom intervalu se registruje i maksimalan broj smrtnih ishoda usled

ishemijske bolesti srca (4). Infarkt miokarda se javlja, u najvećem broju slučajeva, u prepodnevnom satima kod pacijenata sa simptomima koronarne bolesti u anamnezi života. Kod pacijenata koji po prvi put doživljavaju simptome ishemijske bolesti srca, infarkt miokarda se najčešće dešava tokom večeri (3, 4).

Infarkt miokarda pokazuje i značajne sezonske varijacije javljanja. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) se 53% više slučajeva registruje u toku zime u odnosu na broj pacijenata koji oboli tokom letnjih meseci. Zimski maksimum broja obolelih od infarkta miokarda je registrovan i u Grčkoj, Španiji, Austriji, Engleskoj, Finskoj, Kanadi i Japanu (4).

Disekcija aneurizme aorte takođe u svom javljanju pokazuje postojanje zimskog maksimuma. Minimalni broj pacijenata se javlja tokom leta (4).

Pored arterijskih obolenja, i u slučaju bolesti venskog sistema su dobijeni slični rezultati. Dva istraživanja pokazuju postojanje većeg broja obolelih od tromboze dubokih vena tokom hladnijeg dela godine. Sličan obrazac je registrovan u slučaju plućne embolije (4).

Moždani udar je jedna u bolesti gde su registrovani cirkadijalni, cirkaseptani i cirkaunalni ritmovi broja obolelih. Iako postoje kontradiktornosti u dosadašnjim istraživanjima, najveći broj obolelih od moždanog udara je registrovan u jutarnjim satima, početkom radne nedelje i tokom zime (6). Pravilnosti u javljanju moždanog udara mogu biti značajne u prevenciji i lečenju ove bolesti i predstavljaju predmet našeg istraživanja. Osnovne karakteristike moždanog udara biće ukratko opisane u narednom poglavlju.

1.1 Moždani udar

Moždani udar se može definisati kao iznenadni fokalni ili globalni neurološki sindrom koji je posledica cerebrovaskularne bolesti (7). Cerebrovaskularna bolest označava bilo koju abnormalnost mozga koja nastaje zbog nekog od sledećih patoloških procesa na krvnim sudovima: okluzija lumena krvnog suda embolusom ili trombom, disekcija, ruptura ili izmenjena permeabilnost zida krvnog suda, povećana viskoznost ili druga promena kvaliteta protoka krvi kroz cerebralne krvne sudove. Patološki proces krvnog suda u širem smislu obuhvata i aterosklerozu, arteritis, aneurizmatiku dilataciju i razvojne malformacije. (7).

Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji, moždani udar se definiše kao stanje koje karakterišu naglo nastali klinički znaci fokalnog ili globalnog poremećaja moždane funkcije koji traju duže od 24 sata ili dovode do smrtnog ishoda i za koje se ne može naći drugi uzrok osim vaskularnog (8).

Termin globalni se odnosi na pacijente u komi ili pacijente sa subarahnoidnom hemoragijom. Ova definicija isključuje tranzitorni ishemijski atak, kao i druga stanja čiji znaci traju kraće od 24 sata.

Neurološki deficit nekada može biti rezultat ishemijskih poremećaja bez razvoja infarkta. U slučaju obnavljanja cirkulacije dolazi do regresije deficita i ovaj sindrom se naziva tranzitornim ishemijskim atakom (TIA). TIA se definiše kao epizoda privremene i fokalne disfunkcije mozga vaskularnog porekla u trajanju kraćem od 60 minuta (9).

Moždani udar karakterišu dva osnovna tipa lezija: ishemija, sa ili bez infarkta i hemoragija. Zbog toga se prema patoanatomskom supstratu akutni moždani udar može podeliti na:

1. Akutni ishemijski moždani udar (AIMU) (75-85% bolesnika) koji nastaje kao posledica okluzije krvnog suda, najčešće trombom ili embolusom; i
2. Hemoragijski moždani udar, koji može biti po tipu intracerebralne hemoragije (ICH) (15-20% bolesnika) ili subarahnoidne hemoragije (SAH) (oko 6% bolesnika) (10).

ICH najčešće nastaje curenjem krvi iz malih krvnih sudova u moždano tkivo gde se formira hematom. SAH obično nastaje nakon rupturi aneurizmi velikih arterija Willisovog kruga. Krv se tada gotovo isključivo nalazi u subarahnoidnom prostoru. Osim pomenutih mogući su i drugi oblici netraumatskih intrakranijalnih hemoragija, kao što su: akutna netraumatska subduralna hemoragija i netraumatska epiduralna hemoragija (11).

Prema aktuelnoj desetoj reviziji međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB10) cerebrovaskularne bolesti se klasifikuju na sledeći način (11):

I60 Subarahnoidna hemoragija

I61 Intracerebralna hemoragija

I62 Ostale netraumatske intrakranijalne hemoragije

I63 Infarkt mozga

I64 Apopleksija- moždani udar, neoznačen kao hemoragija ili infarkt

I65 Okluzija i stenoza ekstrakerebralnih arterija koje nisu uzrokovale cerebralni infarkt

I66 Okluzija i stenoza cerebralnih arterija koje nisu uzrokovale cerebralni infarkt

I67 Ostale cerebrovaskularne bolesti

I68 Bolest krvnih sudova mozga u drugim bolestima

I69 Posledice cerebrovaskularnih bolesti

1.1.1 Akutni ishemijski moždani udar

Iako mozak čini tek 2% ukupne težine tela, on u bazalnim uslovima troši čak 20% kiseonika, što zahteva da 15% minutnog volumena srca odlazi u mozak (9). Zbog svojih velikih energetske zahteva, moždano tkivo je osetljivo na smanjenje krvnog protoka.

Iako su mehanizmi oštećenja tkiva mozga u ishemiji uniformni, ishemijski moždani udar se razlikuje prema uzroku. TOAST klasifikacija na osnovu etiologije razlikuje pet kategorija AIMU (12):

- a) Ateroskleroza velikih arterija koja se komplikuje embolijom ili trombozom. Kod ovih bolesnika je moguće dokazati postojanje značajne stenozе (veće od 50%) neke cerebralne arterije.
- b) Kardioembolija
- c) Okluzija malih krvnih sudova
- d) Drugi određeni uzrok
- e) Neodređeni uzrok

1.1.1.1 Patofiziologija

Infarkt mozga se sastoji od dva, relativno odvojena, patofiziološka procesa: jedan je posledica vaskularne okluzije i prekida dotoka kiseonika i glukoze, a drugi posledica kolapsa procesa u kojima se stvara energija i pratećih metaboličkih promena (7).

Poremećaji izazvani ishemijom nastaju na različitim nivoima smanjenog protoka krvi. Nivo smanjenja protoka (izražen u procentima normalnog protoka) na kojem dolazi do gubitka neke od moždanih funkcija se naziva pragom ishemijskog oštećenja za tu funkciju (9).

Normalni protok krvi u mozgu je između 50 i 100ml krvi na 100g moždanog tkiva u minuti (50-100ml/100g/min).

Organizam poseduje kompenzatorne mehanizme (vazodilatacija i povećanje ekstrakcione frakcije kiseonika i glukoze) koji do određene granice mogu da nadoknade

smanjenje protoka. Kompenzovano stanje smanjenog protoka se naziva oligemija. U oligemiji nastaju blage promene u funkcionisanju neurona u vidu smanjenja sinteze proteina, koja je verovatno posledica dezintegracije ribozoma (9).

Međutim, neurološki deficit se može registrovati tek kada protok krvi padne ispod kritičnog novoa koji iznosi između 17 i 23ml/100g/min. Ako protok krvi opadne ispod 10-12ml/100g/min dolazi do ireverzibilnog oštećenja nervnog tkiva. (7, 13).

U zoni između ta dva praga postoji stanje reverzibilne disfunkcije neurona koje se naziva penumbra (lat. *penumbra* – polusenka). U slučaju ponovnog uspostavljanja normalnog protoka, neuroni u zoni penumbre mogu oporaviti svoju funkciju. Neurološki deficit koji je bio posledica disfunkcije neurona tada nestaje (9). Anatomski penumbra najčešće okružuje infarcirano jezgro moždane ishemije. Osnovni cilj terapije ishemijskog moždanog udara je ponovno uspostavljanje funkcije neurona koji se nalaze u zoni penumbre. Postepeno u tkivu penumbre dolazi do razvoja kaskadnih poremećaja metabolizma koji dovode do smrti neurona i infarcirano jezgro se povećava na račun penumbre.

Metabolička kaskada koja dovodi do smrti neurona nastaje već nekoliko minuta nakon okluzije krvnog suda. Zbog nedostatka kiseonika i glukoze, dolazi do akumulacije kiselih produkata metabolizma (14). Povećana kiselost dovodi do prekida transporta elektrona u respiratornom lancu mitohondrija i smanjene produkcije adenzin tri fosfata (ATP) (15). Zbog naglog pada koncentracije ATP-a dolazi i do poremećaja u funkcionisanju jonskih kanala što kao posledicu ima porast intraćelijskih koncentracija jona natrijuma, kalcijuma i hlora i ekstraćelijske koncentracije kalijuma. Zbog influksa natrijuma i kalcijuma, efluksa kalijuma i aktiviranja inflamatornih medijatora dolazi do akumulacije tečnosti i razvoja edema (16).

Izmene u koncentraciji ekstraćelijskih i intraćelijskih jona uzrokuju i depolarizaciju neurona što posledično dovodi do oslobađanja neurotransmitera kao što je glutamat. Glutamat prekomerno stimuliše neurone, tj. deluje ekscitotoksično i dovodi do daljeg porasta intaraćelijske koncentracije jona kalcijuma koji pokreću procese koji dovode do apoptoze ili nekroze neurona (17). U ove procese spadaju povećan influks kalcijuma u mitohondrije, formiranje reaktivnih vrsta kiseonika koje indukuju oksidativni stres i aktivacija kaspaza sa posledičnom apoptozom (9, 18, 19)

Joni kalcijuma uzrokuju i aktivaciju azot monoksid sintaze što dovodi do povišene produkcije azot monoksida i sledstvene povišene produkcije toksičnog peroksinitrita koji doprinosi oksidativnom stresu i ekscitotoksičnosti (20).

Ushodna regulacija različitih enzimskih sistema kao što su lipaze, proteaze, fosfataze, kinaze i endonukleaze aktivira više inflamatornih molekula poput citokina i interleukina koji dovode do neuroinflamacije(21).

Svi ovi događaji dovode do konačne smrti neurona i ireverzibilnog gubitka neurološke funkcije (19). Aktivirane fosfolipaze uništavaju membranu neurona. Prostaglandini, leukotrijeni i slobodni radikali se akumuliraju dok se intraceljski proteini i enzimi denaturišu (7).

1.1.1.2 Klinička slika

Krv u mozak čoveka dospeva putem dva arterijska sistema. Prednja cirkulacija se odvija karotidnim sistemom i sastoji se od unutrašnje karotidne arterije, prednje i srednje moždane arterije i njihovih dubokih grana. Sliv prednje cirkulacije obuhvata orbitu i najveći deo moždanih hemisfera. Zadnja cirkulacija se sastoji od vertebralne arterije, bazilarne arterije i zadnje moždane arterije. One vaskularizuju moždano stablo, cerebelum, delove talamusa, okcipitalnog i temporalnog režnja. Simptomi i znaci moždanog udara zavise od vaskularne teritorije u kojoj je došlo do smanjenog protoka krvi (9).

Klinička slika opstrukcije ekstrakranijalnog dela unutrašnje karotidne arterije (*a. carotis interna*) je varijabilna i zavisna od stanja kolateralne cirkulacije. U slučaju izražene karotidne stenoze i nedovoljno razvijenih kolaterala, dolazi do infarkta u području „završnih livada“. Okluzija ekstrakranijalnog ili intrakranijalnog dela unutrašnje karotidne arterije često dovodi do kliničke slike koja je slična onoj kod okluzije srednje moždane arterije, a nekada se ispoljavaju i znaci infarkta u slivu prednje moždane arterije.

Okluzija srednje moždane arterije (*a. cerebri media*) dovodi do kontralateralne flacidne pareze ili paralize. U daljem toku dolazi do postepenog razvoja spasticiteta u paretičnim ekstremitetima. Pareza je često faciobrahijalnog tipa. Može se registrovati i pareza konjugovanog pogleda u suprotnu stranu i homonimna hemianopsija. U slučaju zahvaćenosti jezički dominantne hemisfere, razvijaju se različiti tipovi afazije (motorna, senzorna, globalna, konduktivna). Osim toga mogu se evidentirati različiti neuropsihološki sindromi koji odgovaraju oštećenom delu dominantne ili nedominantne cerebralne hemisfere. Ako okluzija zahvati samo jednu granu srednje moždane arterije

razvijaju se odgovarajući neurovaskularni sindromi sa blažom kliničkom slikom (7, 9, 22).

Okluzija prednje moždane arterije (*a. cerebri anterior*) je ređa i može nastati proksimalno ili distalno od ušća prednje komunikantne arterije. Proksimalne okluzije se često dobro podnose zbog razvoja kolateralne cirkulacije. U slučaju distalnije okluzije razvija se kruralni tip kontralateralne hemipareze (više izražena slabost noge nego ruke) i kortikalni gubitak senzibiliteta za nogu. Osim toga znaci i simptomi unilateralne okluzije ove arterije mogu da uključe i apraksiju leve ruke, abuliju i poremećaje raspoloženja, motornu transkortikalnu afaziju, zanemarivanje polovine prostora itd.. Bilateralna okluzija može dovesti do bilateralne hemipareze, pseudoparaplegije, akinetskog mutizma i inkontinencije (7, 9, 22).

Poremećaji cirkulacije u području bazilarne arterije (*a. basilaris*) mogu da obuhvate samo okluziju malih penetrantnih grana ali i okluziju stabla ove arterije, sa posledičnim ispoljavanjem simptoma i znakova oštećenja moždanog stabla, malog mozga, talamusa, temporalnog i okcipitalnog režnja.

U slučaju tromboze bazilarne arterije nastaje koma, kvadriplegija a nekada i „locked in“ sindrom. Ipak, češći su lakunarni infarkti moždanog stabla koje karakterišu alterni sindromi (ipsilateralni deficit odgovarajućeg kranijalnog nerva i motorni ili senzitivni sindrom kontralateralne polovine tela) (7, 9, 22).

Zadnje moždane arterije završne su grane bazilarne arterije i pored grana za temporalni i okcipitalnu korteks, svojim perforantnim granama vaskularizuju talamus i dijencefalon. Okluzija zadnje moždane arterije (*a. cerebri posterior*) dovodi do kliničkog sindroma koji je kombinacija kortikalnih manifestacija, senzornog deficita koji nastaje zbog oštećenja talamusa, a nekada i hemiplegije zbog ishemije cerebralnih pedunkula. Ishemija okcipitalnog i inferomedijalnog dela temporalnog režnja može dovesti do homonimne hemianopsije sa očuvanim makularnim vidom, kortikalnog slepila i Antonovog sindroma (kod bilateralnih lezija), poremećaja pamćenja i drugih neuropsiholoških sindroma oštećenja temporalnog i okcipitalnog korteksa (7, 9, 22).

1.1.1.3 Dijagnoza

Dijagnostički postupak kod pacijenata sa moždanim udarom treba da utvrdi da li je reč o vaskularnoj bolesti mozga, o kojem tipu te bolesti se radi (ishemija ili

hemoragija), da li je pacijent kandidat za primenu trombolitičke terapije i da li postoje druge neurološke i somatske komplikacije koje mogu uticati na terapijski pristup (22).

Pri uzimanju auto ili heteroanamnestičkih podataka važno je odrediti okolnosti pod kojima je došlo do pojave simptoma, tačno vreme početka simptoma i faktore rizika za nastanak moždanog udara. U slučaju da od pacijenta nije moguće dobiti podatke o početku bolesti za tačan početak bolesti se uzima trenutak kada je pacijent poslednji put viđen bez neuroloških simptoma (10).

Nakon uvida u vitalne funkcije pristupa se kompletnom neurološkom pregledu. Stanje svesti se skoruje Glazgov koma skalom, a neurološki deficit NIHSS (National Institute of Health Stroke Skale) skalom (23). Potrebno je odrediti i Barthel i Rankin skor radi daljeg praćenja funkcionalnog oporavka(24).

Kako klinički parametri nisu dovoljno pouzani potrebna je i primena metoda snimanja mozga.

Preporučeni metod za pregled mozga bolesnika sa moždanim udarom je nativna kompjuterizovana tomografija (eng. Computerized Tomography-CT) glave koji omogućava isključivanje drugih, nevaskularnih bolesti, pouzdano razlikovanje ishemijskog od hemoragijskog moždanog udara i selekciju pacijenata za urgentne procedure (trombolitička i druga reperfuziona terapija, endovaskularne intervencije).

Multimodalni CT pregledi glave i krvnih sudova mozga (perfuzioni CT, CT angiografija) mogu biti korisni u evaluaciji bolesnika sa AIMU, međutim ne preporučuje se njihovo korišćenje kod bolesnika koji su kandidati za trombolitičku terapiju zbog dodatnog utroška vremena (25).

Magnetna rezonanca (MR) glave i tehnike kao što su DWI MR (diffusion - weighted imaging) i PWI MR – (perfusion weighted imaging) mogu da registruju rane promene u ishemijskoj zoni kao i da vizuelizuju penumbru(10).

MR se preporučuje samo kod bolesnika sa AIMU koji nisu u terapijskom prozoru za primenu trombolitičke terapije a sa ciljem prikaza malih kortikalnih ili subkortikalnih infarkta, infarkta u zadnjoj lobanjskoj jami, razlikovanja akutne od hronične ishemije, prikaza subkliničkih ishemija i prikaza intramuralnog hematoma kod arterijskih disekcija vratnih krvnih sudova(25).

Kod pacijenata sa AIMU neophodno je ispitati i vaskularni status. Ekstrakranijalna lokalizacija promena u krvnim sudovima omogućava korišćenje ehosonografskih tehnika. Ovaj metod je neinvazivan, relativno pouzdan i može se više puta ponavljati. Moguće je identifikovati krvne sudove i utvrditi intraluminalne

promene kao i postojanje eventualnog spoljnog pritiska. Takođe, Doppler pregledom se uspešno procenjuje i hemodinamsko stanje(9). Transkranijalna dopler ultrasonografija (TCD) omogućava ispitivanje intrakranijalne cirkulacije u području Willisovog kruga i velikih arterija(9).

Digitalna supstrakciona angiografija (DSA) je najsenzitivnija ali i najinvazivnija metoda. Pored DSA, najsenzitivnija neinvazivna metoda za prikaz stenoza ili okluzija intrakranijalnih ili ekstrakranijalnih arterija je MR angiografija. Osim toga, moguće je primeniti druge metode kao što su MR angiografija sa primenom kontrasta i CT angiografija. Kako je srce najčešći izvor embolusa sprovodi se klinički, elektokardiografski, a kod mlađih pacijenata i ehokardiografski pregled(10).

1.1.1.4 Terapija

Osnovni cilj lečenja moždanog udara jesta smanjenje akutnog oštećenja mozga (10). Zbog osetljivosti moždanog tkiva i mogućnosti da se neuroni u zoni penumbre revaskularizacijom spasu, ključni faktor u tretmanu obolelih je vreme. Zbog toga se moždani udar tretira prema principima urgentne medicine. Pacijent treba u najkraćem roku da bude transportovan do najbliže hospitalne ustanove gde postoje uslovi za zbrinjavanje obolelih od moždanog udara.

Adekvatan oblik hospitalnog lečenja je u uslovima koje pružaju jedinice za moždani udar (JMU). JMU je specijalizovana, regionalno definisana, hospitalna jedinica koja zbrinjava obolele od MU i koja ima visoko specijalizovani multidisciplinarni tim (10). Lečenje pacijenata u JMU je u prethodnih 15 godina smanjilo smrtnost i invalidnost za oko 20% u odnosu na druge oblike hospitalnog lečenja(26).

Terapijski postupci u akutnom lečenju MU se mogu svrstati u pet kategorija:

1. Rekanalizacija okludiranog krvnog suda
2. Opšte terapijske mere
3. Sprečavanje i lečenje komplikacije bolesti;
4. Sekundarna prevencija
5. Rana fizikalna terapija (22).

Rekanalizacija okludiranog krvnog suda

Do ponovnog uspostavljanja protoka krvi u zoni infarkta može doći spontano, razvojem kolateralne cirkulacije ili primenom terapijskih mera za rekanalizaciju okludiranog krvnog suda.

Nakon višegodišnjih istraživanja prvi put je 1995. godine, u okviru NINDS studije, pokazano da postoji povoljan efekat trombolitičke terapije na tok ishemijskog moždanog udara ako se primeni u prva tri sata nakon pojave simptoma. Korišćen je rekombinantni tkivni aktivator plazminogena (rtPA) u dozi od 0,9mg/kgTT (10). Agencija za hranu i lekove (FDA) Sjedinjenih Američkih Država je lek registrovala za lečenje moždanog udara 1996. godine. U Evropskoj Uniji je rtPA registrovan 2002. godine, dok je u Srbiji primena intravenske trombolize otpočela 2006. godine (27).

Intravenska primena rtPA konvertuje plazminogen u plazmin koji je proteolitički enzim sposoban da hidrolizira fibrin, fibrinogen i druge proteine koji čine ugrušak. Dezintegracijom ugruška ponovo se uspostavlja cirkulacija u okludiranom krvnom sudu (22).

Između 11 i 13% bolesnika lečenih pomoću rtPA posle 90 dana ima bolji ishod u odnosu na pacijente koji nisu tretirani ovim lekom. Nažalost, kod oko 6,4% tretiranih pacijenata dolazi do komplikacije u vidu intracerebralne hemoragije, a kod oko 3% pacijenata je ta komplikacija fatalna (10).

Nakon daljih istraživanja (ECASS III studija), pokazana je efikasnost intravenske trombolitičke terapije i u periodu između 3 i 4,5h nakon početka bolesti (28).

U Srbiji, svi bolesnici sa AIMU lečeni trombolitičkom terapijom se prijavljuju u SETIS registar (Serbian Experience with Thrombolysis in Ischemic Stroke), koji prati bezbednost i efikasnost primene ove terapije (27). U periodu od pet godina ovom terapijom lečeno je preko 500 bolesnika sa AIMU u 12 centara u Srbiji, sa sličnom efikasnošću i učestalošću neželjenih efekata u poređenju sa bolesnicima međunarodnog SITS-IST registra (10).

Opšte mere lečenja moždanog udara

Iako ne postoji dokazano uspešna specifična neuroprotektivna terapija, opšte mere lečenja moždanog udara deluju neuroprotektivno produžavajući preživljavanje neurona koji se nalaze u penumbri.

Rana primena opštih terapijskih mera podrazumeva kontrolu i korekciju: disanja, telesne temperature, arterijskog pritiska, srčane radnje, glikemije, elektrolita i

nadoknade tečnosti (10). Pored toga sprovodi se i prevencija i lečenje stanja kao što su kardiološke komplikacije, urinarne infekcije i inkontinencija, pneumonija, duboke venske tromboze, plućna embolija, dekubiti, disfagija itd. (10).

Očuvanje prolaznosti disajnih puteva i, u slučaju potrebe, sprovođenje veštačke ventilacije je važno za održavanje metabolizma u tkivu koje čini penumbri. Oksigenacija se preporučuje samo u slučaju kada je saturacija krvi kiseonikom 95% i manja (25).

Povišen arterijski krvni pritisak se javlja kod više od 80% obolelih od AIMU. Naglo snižavanje arterijskog pritiska može da dodatno snizi protok krvi u ihemijskoj zoni. Zato se ne preporučuje snižavanje arterijskog pritiska u akutnoj fazi ishemijskog MU, osim ako njegove vrednosti nisu više od 220/120 mmHg ili ako ne postoje druge vitalne indikacije (akutni infarkt miokarda, edem pluća, disekcija aorte, akutna bubrežna insuficijencija, hipertenzivna encefalopatija). Pacijenti koji primaju intravensku trombolitičku terapiju treba da imaju arterijski pritisak niži od 185/110 mmHg (25).

Kod obolelih od AIMU se preporučuje održavanje vrednosti glikemije između 4 i 11 mmol/l (10).

Povišena telesna temperatura je loš prognostički znak u AIMU i potrebno ju je korigovati ako je viša od 37,5°C. Najčešći uzrok povišene temperature su infekcije respiratornog ili urinarnog sistema. U tom slučaju je potrebna i antibiotska terapija (9, 10).

Regulacija tečnosti i elektrolita je veoma važna. Dehidracija smanjuje perfuziju u zoni penumbre dok povećan unos tečnosti može dovesti do razvoja edema mozga. Potrebno je praćenje nivoa elektrolita u krvi i korekcija patoloških nalaza (9).

Sprečavanje i lečenje komplikacija od strane nervnog sistema

Edem mozga je česta komplikacija moždanog udara. Najčešće se razvija kod pacijenata sa velikim infarktom u slivu srednje moždane arterije. Klinički značajan edem mozga koji zahteva terapiju se javlja kod manje od 20% pacijenata obolelih od AIMU. Edem mozga počinje da se razvija između 24-48 sati od početka bolesti, a dostiže maksimalnu izraženost nakon 3-5 dana.

Edem mozga se leči, najpre restrikcijom tečnosti i elevacijom glave do 30%. Ako se neurološko stanje pogoršava, bolesnici mogu biti lečeni hiperventilacijom, osmotskim diureticima, drenažom cerebrospinalne tečnosti ili hirurškom intervencijom (25).

Moguće je i javljanje drugih komplikacija poput epileptičkih napada ili psihomotorne agitiranosti koje se leče odgovarajućom farmakološkom terapijom.

Sekundarna prevencija ishemijskog moždanog udara

Kod značajnog procenta obolelih dolazi do ponavljanja ishemijskog moždanog udara. Istraživanja pokazuju da je petogodišnji rizik za ponavljanje moždanog udara oko 25%. Trećina ponovljenih moždanih udara se desi u periodu od 30 dana nakon inicijalnog događaja. Ponovljeni moždani udar povećava smrtnost, invaliditet i povećava rizik od razvoja vaskularne demencije (10).

Sekundarna prevencija MU obuhvata primenu antritobotičke terapije (29) i lečenje vaskularnih faktora rizika (25).

Cilj antitrombotičke terapije je dugotrajna inhibicija stvaranja tromba, što se postiže antiagregacionom (aspirin, kombinacija aspirina i dipiridamola, klopidogrel, tiklopidin) i antikoagulantnom terapijom.

Lečenje vaskularnih faktora rizika u okviru sekundarne prevencije moždanog udara obuhvata terapiju arterijske hipertenzije, dijabetesa melitusa i hiperlipoproteinemije, prestanak pušenja i hirurške metode

Karotidna endarterektomija i druge hirurške procedure su indikovane kod bolesnika sa značajnom stenozom (70%-99%), skorašnjim ishemijskim događajem i bez izraženog neurološkog deficita (10).

1.1.2 Subarahnoidna hemoragija

Spontana, netraumatska subarahnoidna hemoragija (SAH) predstavlja krvarenje u subarahnoidnom prostoru i najčešće nastaje (u 80% slučajeva) zbog ruptуре aneurizme intrakranijalnog krvnog suda. SAH može nastati i zbog krvarenja iz arteriovenske malformacije, zbog koagulopatija i prodora krvi u subarahnoidni prostor kod intracerebralnih hemoragija. U značajnom broju slučajeva uzrok SAH ostaje nepoznat (7).

1.1.2.1 Patofiziologija

SAH najčešće nastaje kao posledica ruptуре sakularne aneurizme na arterijama Willisovog kruga. Smatra se da intrakranijalne aneurizme nisu kongenitalne već da se

razvijaju tokom života (30). Pojavljuju se zbog fokalne destrukcije membrane elastike interne koja nastaje zbog dejstva hemodinamskih sila na bifurkacijama arterija. Rizik od javljanje intrakranijalne aneurizme kod ljudi koji nisu opterećeni faktorima rizika je 2 do 3%. Sakularne aneurizme se najčešće javljaju na mestima grananja arterija Willisovog kruga ili anatomski bliskih arterija (30).

Rizik od rupture aneurizme raste sa njenom veličinom. Međutim, kako veliku većinu aneurizmi čine one koje su manje od 1cm u prečniku, tako je i većina rupturiranih aneurizmi manjeg dijametra.

Geni koji kodiraju komponente ekstracelularnog matriksa predstavljaju faktor koji utiče na javljanje SAH (31). Kod pacijenata sa autozomno dominantnom formom policistične bolesti bubrega, intrakranijalne aneurizme se javljaju u oko 10% slučajeva (32). Faktori koji prethode rupturi aneurizme su kompleksni i smatra se da je iznenadni skok arterijskog pritiska najznačajniji (30). Tome u prilog govori i činjenica da je rupturi aneurizme kod oko 20% bolesnika prethodila pojačana fizička aktivnost (33).

Pored aneurizmatiskih SAH, postoji i benignija forma krvarenja ograničenog na cisterne oko mezencefalona, tzv. neaurizmatiska perimezencefalična hemoragija. Smatra se da je uzrok ovog krvarenja venski i da je zbog toga progresija tegoba značajno sporija (34).

1.1.2.2 Klinička slika

Naglo nastalo povišenje intrakranijalnog pritiska dovodi do karakterističnih simptoma i znakova SAH koji uključuju: glavobolju, mučninu, nagon na povraćanje, fotofobiju, izmenu stanja svesti i pozitivne meningealne znake (22).

Glavobolja kod bolesnika obolelih od SAH se karakteriše iznenadnim početkom (u toku nekoliko sekundi) i velikim intenzitetom (35). Oboleli je opisuju kao "najjaču glavobolju doživljenu u životu". Bol u početku najčešće obuhvata celu glavu da bi se u kasnijem toku lokalizovao u potiljačnom regionu. Javlja se kod 75% obolelih, dok kod 30-40% može biti i jedini simptom bolesti. Nekada može trajati samo nekoliko minuta ili sati, ali kod netretiranih bolesnika tipično traje 7 do 14 dana. Iznenadni početak glavobolje je važna karakteristika kliničke slike SAH, iako većina obolelih u prvi plan ističe intenzitet bola (30).

Povraćanje se javlja kod značajnog broja pacijenata. Kod jednog od 14 obolelih se javljaju konvulzivne krize svesti, i one predstavljaju dijagnostički indikator ruptуре aneurizme (35).

Kvantitativni poremećaji stanja svesti se javlja kod dve trećine obolelih (36). Prikočenost vrata i meningealni znaci su česti u okviru kliničke slike SAH ali tek nakon 3 do 12 sati od početka bolesti, koliko je potrebno za razvoj aseptičnog meningitisa koji ih uzrokuje (7). Kod jednog od sedam obolelih od SAH se javljaju i intraokularne hemoragije koje se mogu registrovati pregledom očnog dna. Zbog intraokularnih hemoragija, pacijenti se nekada žale na zamućenost vida mrljama braon boje (37).

Kod manjeg procenta obolelih (10 do 15%) javlja se i prolazni fokalni neurološki ispad koji je najčešće posledica pritiska aneurizme na kranijalne nerve, prodora krvi u parenhim mozga ili vazokonstrukcije i posledične fokalne ishemije koja nastaje neposredno nakon ruptуре aneurizme. Zbog pojave fokalnih neuroloških znakova je nekada teško razlikovati kliničku sliku SAH od AIMU i ICH (7).

Osim navedenih neuroloških znakova i simptoma, u akutnoj fazi SAH može doći i do sistemskih poremećaja kao što su: izražena hipertenzija, hipoksija i elektrokardiografske promene koje mogu ličiti na akutni infarkt miokarda (30).

1.1.2.3 Dijagnoza

Pacijentima sa intenzivnom, naglo nastalom glavaoboljom koja se prvi put javlja treba, nakon neurološkog pregleda, uraditi CT mozga koji u 95% pacijenata sa SAH ima pozitivan nalaz (38). U slučaju negativnog nalaza potrebno je uraditi lumbalnu punkciju (39). Lumbalna punkcija se po pravilu sprovodi nakon 9 do 12 sati, koliko je potrebno za hemolizu eritrocita (7). Nalaz ksantohromnog likvora koji se može lako razlikovati od arteficialnog krvarenja, potvrđuje dijagnozu SAH.

Da bi se dokazala aneurizma čijom rupturom je došlo do SAH potrebno je uraditi i pregled intrakranijalnih krvnih sudova. Zlatni standard je DSA. Moguće je aneurizmu dokazati i CT ili MR angiografijom čija je senzitivnost slična i iznosi oko 95% u odnosu na DSA(40). Prednost CT angigrafije je brzina kojom se snimanje može sprovesti, odmah nakon standardnog CT snimka koji pokazuje prisustvo SAH (30).

1.1.2.4 Terapija

Terapija obuhvata primenu opštih terapijskih mera (opisano u poglavlju o AIMU), lečenje aneurizme tj. sprečavanje ponovnog krvarenja i lečenje komplikacija (22, 41).

Lečenje aneurizme i prevencija ponovnog krvarenja

Kod obolelih od SAH je moguće i ponovljeno krvarenje iz rupturirane aneurizme koje se javlja u oko 40% slučajeva (42) i značajno povećava rizik od smrtnog ishoda ili onesposobljenosti (43). Zbog toga je kod pacijenata sa SAH indikovano endovaskularno ili hirurško lečenje aneurizme (7).

Endovaskularno lečenje aneurizme (coiling) se sastoji u primeni mekih platinskih vlakana (eng. *coills*) koji se uz pomoć katetera i uz angiografsku kontrolu plasiraju u aneurizmu čija se šupljina postepeno ispunjava do potpune obliteracije. Postupak se sprovodi u lokalnoj anesteziji (30).

Standardno hirurško lečenje aneurizme zahteva kraniotomiju. Tokom ovog zahvata se stavlja metalni klips na vrat aneurizme i na taj način se ona isključuje iz cirkulacije.

Postoje i drugi oblici hirurškog lečenja koji podrazumevaju oblaganje aneurizme ili isključenje iz cirkulacije arterije koja nosi aneurizmu. U nekim centrima se koristi i stereotaksični pristup pri operaciji intrakranijalnih aneurizmi (44).

Lečenje komplikacija SAH

Ishemija mozga nakon SAH nastaje postepeno u okviru nekoliko sati i obuhvata sliv više arterija. Kod četvrtine pacijenata se javlja samo fokalni neurološki deficit, kod druge četvrtine se javlja kvantitativna izmena stanja svesti. Kod preostale polovine obolelih se udruženo javljaju i neurološki deficit i izmena stanja svesti (30).

Najčešće objašnjenje ove komplikacije je vazospazam arterija ali on nije ni jedini ni dovoljan faktor za pojavu ishemije. Vazospazam krvnih sudova mozga nastaje između 4. i 12. dana od početka bolesti. Uzrok ove komplikacije je prisustvo produkata krvi u likvoru i stepen vazospazma je direktno proporcijalan količini krvi u subarahnoidnom prostoru (12, 22).

Vazospazam se može sprečiti ili ublažiti korišćenjem nimodipina koji je kalcijumski antagonista. Ako se vazospazam razvije koristi se tzv. „trostruka H terapija“ koju čini indukovana hipertenzija, hipervolemija i hiperventilacija (22).

Akutni hidrocefalus kao komplikacija SAH se javlja kod 10 do 30% obolelih (22). Tipična prezentacija akutnog hidrocefalusa je postepeni razvoj kvantitativne izmene stanja svesti (30). Veća verovatnoća razvoja hidrocefalusa postoji kod pacijenta sa prisustvom krvi u komorama ili kod obolelih sa obimnijim krvarenjem u perimezencefalničnim cisternama. Za dijagnozu akutnog hidrocefalusa se ponavlja CT mozga koji pokazuje uvećanje komora. Lumbalna punkcija i derivacija likvora mogu doprineti popravljaju stanja svesti kod bolesnika sa razvijenim hidrocefalusom.

Uobičajen tretman ove komplikacije je hirurški i čini ga spoljna drenaža likvora pomoću intraventrikularnog katetera. Ovu metodu prate i rizici kao što su ponovljeno krvarenje i ventrikulitis koji je infektivne etiologije (22, 30).

1.1.3 Intracerebralna hemoragija

Netraumatska (spontana, primarna ili hipertenzivna) intracerebralna hemoragija (ICH) predstavlja tip akutnog MU u kojem dolazi do krvarenja u moždani parenhim, koje se nekada širi i u moždane komore ili subarahnoidni prostor (22).

ICH nastaje zbog ruptуре intracerebralnih krvnih sudova i posledica je hronične hipertenzije i degenerativnih promena malih arterijskih krvnih sudova mozga. Najčešća mesta javljanja ICH su putamen i kapsula interna, bela masa temporalnog, parijetalnog i frontalnog režnja, talamus, cerebelarne hemisfere i pons (7).

1.1.3.1 Patofiziologija

Najznačajniji faktor rizika za obolevanje od ICH je hipertenzija (45). Nelečenu hipertenziju najčešće prati dugogodišnji asimptomatski period tokom kojeg u cerebralnim arteriolama dolazi do reaktivne hiperplazije, tj. proliferacije glatkomišićnih ćelija. Ova faza kompenzovane strukturne izmenjenosti arteriola se naziva *hiperplastična arterioskleroza* (45). Dok se reaktivna hiperplazija glatkomišićnih ćelija održava, ona kompenzuje štetan uticaj hipertenzije u distalnim delovima vaskularnog sistema.

Vremenom, dolazi i do postepenog smanjivanja broja glatkomišićnih ćelija u zidu arteriola koje postaju hipocelularne ili acelularne. Pored mišićnih ćelija koje regulišu tonus i kalibar arteriola, kritični element integriteta njihovog zida je elastično tkivo koje se kao posledica uticaja hipertenzije postepeno zamenjuje kolagenom (46). Arteriole se tokom opisanog procesa transformišu u obične kolagene cilindre i zbog toga postaju podložne ektaziji ili okluziji. Kada se kolagen ne proizvodi u dovoljnoj meri dolazi do razvoja ektazije. Kolagenizovane proširene arteriole se nazivaju milijarnim ili Charcot-Bouchard aneurizmama (44). Nasuprot tome, nagomilavanje kolagena dovodi do okluzije. Dakle, na nivou arteriola, dva osnovna tipa moždanog udara, ishemija i hemoragija imaju slične patogenetske mehanizme (45). Ove promene se dešavaju na arteriolama u bazalnim ganglijama, talamusu i ponsu koje nisu dovoljno udaljene od većih arterija sa visokim pritiskom krvi (srednja moždana arterija i bazilarna arterija). Arteriole koje se u arterijskom stablu nalaze dalje od velikih arterija su relativno zaštićene od uticaja visokog pritiska (47).

Primarna intracerebralna hemoragija nastala kao posledica hipertenzivnih promena se karakteriše krvarenjem iz malih krvnih sudova. Sekundarne hemoragije nastale nakon ruptur aneurizme se dešavaju na velikim krvnim sudovima i pri većim pritiscima krvi.

Brzinu krvarenja određuje veličina otvora na krvnom sudu i krvni pritisak. Ovi faktori udruženi sa faktorima hemostaze određuju veličinu krvnog ugruška i brzinu njegovog širenja (7, 45).

Pored hipertenzivne arterioloskleroze značajnu ulogu u patogenzi ICH ima i amiloidna angiopatija. Vaskularni amiloidni depoziti nastaju zbog usporenog izlaska β amiloida iz tečnosti u Virchow Robinovim prostorima. Amiloid se akumulira progresivno tokom života. Postoji i stanje poznato kao familijarna amiloidna angiopatija u kojoj se vaskularni amiloidni depoziti javljaju češće i karakteriše ih globalna distribucija za razliku od hipertenzivne angiopatije (48, 49).

Zbog toga se cerebralna amiloidna angiopatija smatra važnim uzrokom lobarne hemoragije kod starih. U cerebralnoj amiloidnoj angiopatiji se javljaju depoziti nerastvorljivog amiloidnog proteina u tunici mediji i adventiciji leptomeningealnih i kortikalnih arterija, arteriola i kapilara. Oni dovode do sklonosti ka rupturi u slučaju manje traume ili iznenadnih promena arterijskog pritiska. Cerebralna amiloidna angiopatija se može registrovati kod skoro 60% osoba starijih od 90 godina (7, 45). Javlja se najčešće u hemisferama velikog mozga i karakteriše je rizik od rekurentnih i

multifokalnih hemoragija. Zbog toga bolesnici sa lobarnom ICH imaju 3,8 puta veći rizik od rekurentne hemoragije (50).

Patološke promene u sklopu hipertenzivne i amiloidne angiopatije su globalne i ne zahvataju samo jedan krvni sud. Zbog toga nakon prve ICH postoji mogućnost ruptura i drugih arteriola i pojave tzv. satelitskih hemoragija (45).

1.1.3.2 Klinička slika

Kliničku sliku ICH karakterišu simptomi i znaci povišenog intrakranijalnog pritiska (iznenada nastala glavobolja, mučnina, povraćanje, fotofobija, pozitivni meningealni znaci) i fokalni neurološki deficit (22). Poremećaj stanja svesti se kod pacijenata obolelih od ICH javlja češće nego u slučaju AIMU i SAH.

Tok bolesti određuje dužina krvarenja koje može trajati i nekoliko sati. Povećanje hematoma dovodi do progresivnog pogoršanja kliničke slike. Nakon 24 do 48 sati može doći i do dodatnog pogoršanja zbog razvoja edema mozga(7, 22).

Fokalni neurološki deficit koji se javlja u okviru ICH zavisi od lokacije hematoma.

Putamenske hemoragije se karakterišu kontralateralnom hemiplegijom koja nastaje kao posledica oštećenja i kapsule interne. Osim toga se često javljaju povraćanje i glavobolja. Ako je hemoragija obimna oboleli brzo razvija poremećaj stanja svesti stepena sopora, a njegovo stanje se postepeno pogoršava u narednim satima. U slučaju manjeg krvarenja, pacijent se najpre žali na glavobolju, a u periodu od nekoliko minuta do pola sata dolazi do konfuznosti, progresivnog razvoja motoričkog deficita, devijacije glave i pogleda u stranu i progresije kvantitativnog poremećaja stanja svesti do stepena sopora. Najteža klinička slika nastaje nakon kompresije gornjeg dela moždanog stabla što dovodi do kome, dubokog i iregularnog disanja, dilatiranih i nereaktivnih zenica (najpre na strani lezije) i nekada decerebracione rigidnosti (7).

Talamičke hemoragije se karakterišu izraženom kontralateralnom hemihipestezijom. U slučaju velike hemoragije dolazi i do razvoja hemipareze ili hemiplegije zbog destrukcije kapsule interne. Lezija dominantne strane dovodi do fluentne afazije, dok lezija nedominantne strane daje kontralateralno zanemarivanje prostora. Moguć je i razvoj homonimne hemianopsije koja se povlači posle nekoliko dana. Zbog prodora krvi u subtalamus i mezencefalom dolazi do razvoja različitih

okulomotornih poremećaja. Kompresija treće komore može dovesti do hidrocefalusa. U slučaju prodora krvi u komore, klinička slika je blaža ali raste rizik za razvoj hidrocefalusa (7).

Pontine hemoragije se karakterišu razvojem poremećaja stanja svesti stepena kome na samom početku bolesti. Kliničku sliku ovog tipa ICH čini kvadruplegija, decerebraciona rigidnost, fiksirani bulbusi i miotične ali reaktivne zenice. Do smrtnog ishoda obično dolazi nakon nekoliko sati. Manje hemoragije koje zahvataju samo tegmentum ponsa imaju nešto bolju prognozu (7).

Cerebelarne hemoragije se obično razvijaju u periodu od jednog do nekoliko sati. Kliničku sliku karakteriše učestalo povraćanje, okcipitalna glavobolja, vrtoglavica, nemogućnost sedenja, stajanja i hoda. U ranoj fazi to mogu biti i jedini znaci i simptomi hemoragije u cerebelumu. U manjem broju slučajeva javlja se nistagmus, istostrana ataksija ekstremiteta, dizartrija i disfagija. Kontralateralna hemiplegija se javlja u daljem toku bolesti zbog kompresije produžene moždine. Često se registruje i devijacija pogleda u suprotnu stranu i ipsilateralna lezija n. abducensa. Hidrocefalus je moguća komplikacija. U daljem toku bolesti pacijenti sa hemoragijom u cerebelumu postaju soporozni a zatim i komatozni. Razvija se apnea kao rezultat kompresije moždanog stabla (7).

Lobarna hemoragija se javlja u supkortikalnoj beloj masi i često nije povezana sa hipertenzijom. Ako se hemoragija javi u okcipitalnom režnju nastaje bol oko ipsilateralnog oka i homonimna hemianopsija. ICH u temporalnom režnju se karakteriše slepoočnom glavoboljom, delimičnom hemianopsijom i fluentnom afazijom. Hemoragija u frontalnom režnju dovodi do frontalne glavobolje i kontrateralne disocirane hemipareze (hemiplegija ruke). Parijetalne hemoragije se karakterišu temporalnom glavoboljom i kontrateralnim hemisenzitivnim deficitom. Manji hematomi mogu da imitiraju embolijski AIMU u istoj vaskularnoj teritoriji. Opisane znake i simptome najčešće prati povraćanje i pospanost (7).

1.1.3.3 Dijagnoza

Kako se na osnovu kliničke slike ne može sa sigurnošću zaključiti da li je reč o ishemijskom ili hemoragijskom moždanom udaru potrebno je u najkraćem mogućem roku sprovesti CT ili MR snimanje mozga. CT mozga je veoma senzitivna

dijagnostička metoda u razlikovanju ova dva tipa moždanog udara te predstavlja zlatni standard. MR se karakteriše sličnom senzitivnošću u detekciji ICH, i većom senzitivnošću u otkrivanju ranijih hemoragija. Ipak, CT mozga se češće primenjuje zbog ekonomičnosti, jednostavnijeg sprovođenja, uštede u vremenu i ređe dostupnosti MR dijagnostike.

Za otkrivanje sekundarnih intracerebralnih hemoragija uzrokovanih arteriovenskim malformacijama, tumorima, *moyamoya* bolešću i trombozom cerebralnih vena, koristi se CT ili MR angiografija i venografija. Ako klinička slika ili neinvazivni radiološki nalazi ukazuju na vaskularnu etiologiju hemoragije sprovodi se i DSA (51).

1.1.3.4 Terapija

ICH se leči po principima urgentne medicine. Prehospitalni ICH tretman se ne razlikuje značajno od prehospitalnog tretmana drugih tipova moždanog udara. Inicijalno hospitalno lečenje se sprovodi u ustanovi koja ima neurološku, neuroradiološku i neurohiruršku službu. Najadekvatnije je sprovesti lečenje u uslovima JMU ili neurohirurškoj intenzivnoj nezi (7).

Arterijski pritisak je povišen kod više od 80% obolelih od ICH (22). Hipertenzija je najčešće težeg stepena nego kod pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom. Potencijalni patofiziološki mehanizam predstavlja stres aktivacija neuroendokrinog sistema. Hipertenzija doprinosi riziku od rasta hematoma, edema mozga kao i ponovljenog krvarenja. Ako su vrednosti sistolnog pritiska između 150 i 220 mmHg bezbedno je naglo spustiti vrednosti do 140mmHg. Nakon akutne faze bolesti preporučeno je da vrednosti arterijskog pritiska budu manje od 140/90mmHg (51).

Preporučeno je vrednosti glikemije održavati u normalnim okvirima. U slučaju febrilnosti, koja je česta kod pacijenata obolelih od ICH, treba primeniti antipiretičku terapiju.

Lečenje komplikacija ICH

Povišen intrakranijalni pritisak je jedna od osnovnih karakteristika ICH. U nekim centrima se sprovodi praćenje intrakranijalnog pritiska korišćenjem parenhimskog ili ventrikularnog katetera. Ova mera se preporučuje kod pacijenata kod

kojih je GKS 8 ili niži, bolesnika sa kliničkim znacima transtentorijalne hernijacije, znacima intraventricularne hemoragije ili hidrocefalusa (51). Lečenje hidrocefalusa pomoću ventrikularnog katetera nosi rizike kao što su infekcija (oko 4%) i traumatska hemoragija (oko 3%) (52).

Čest razlog povišenog intrakranijalnog pritiska je intraventricularna hemoragija koja se javlja kod 45% pacijenata sa spontanom ICH. Ona može biti primarna, ako je ograničena samo na komorni sistem ili sekundarna, nastala širenjem ICH čija je primarna lokacija u bazalnim ganglijama ili talamusu. Više od polovine pacijenata sa intraventricularnom hemoragijom razvije i hidrocefalus. Ova komplikacija ICH je prediktor lošeg ishoda bolesti.

Istraživanja pokazuju da intraventricularna primena fibrinolitika kao što je rTPA, može da ubrza resorpciju ugruška, smanji komplikacije i mortalitet intraventricularne hemoragije (51).

Incidencija epileptičkih napada u prve dve nedelje nakon ICH je između 2.7% i 17%. Istraživanja nisu pokazala vezu između napada i ishoda i letaliteta ICH. Sa druge strane profilaktička primena antiepileptičkih lekova povećava mortalitet i invaliditet nakon 90 dana (53). Zbog toga se preporučuje upotreba antiepileptičke terapije samo kod pacijenata koji imaju konvulzivne napade (51). Kod pacijenata sa izmenom stanja svesti je preporučeno EEG praćenje. U slučaju da EEG pokazuje specifičnu aktivnost potrebno je takve pacijente tretirati antiepileptičkom terapijom (51).

Hirurška terapija

Hirurška terapija ICH i ekstrakcija hematoma se sprovodi sa ciljem smanjivanja mehaničkog pritiska na moždano tkivo. Međutim, rizici neurohirurške operacije često prevazilaze potencijalnu korist. Sama neurohirurška procedura zahteva kraniotomiju i dovodi do oštećenje zdravog moždanog tkiva u toku pristupa hematomu (51). Hirurška intervencija se sprovodi od 4 do 96 sati nakon početka simptoma (54). Ranije sprovođenje kraniotomije može predstavljati rizik za ponovljeno krvarenje. U bolje opremljenim centrima se koriste i minimalno invazivne hirurške intervencije koje podrazumevaju stereotaksičko navođenje, korišćenje trombolitika i endoskopsku aspiraciju hematoma.

Kod najvećeg broja pacijenata ne postoje dokazi da hirurški tretman ICH poboljšava ishod. Hirurška terapija je indikovana kod bolesnika sa krvarenjem u cerebelumu koji se neurološki pogoršavaju ili imaju kompresiju moždanog stabla i/ili

hidrocefalus nastao zbog ventrikularne opstrukcije. Ovakve hirurške intervencije treba hitno sprovesti.

Evakuacija supratentorijalne ICH korišćenjem standardne kraniotomije se preporučuje kod pacijenata kod kojih je zapremina hematoma veća od 30 ml (51).

Hirurška intervencija se preporučuje i kod krvarenja koja je posledica ruptur aneurizme ili arterio-venske malformacije i kod mlađih bolesnika sa supratentorijalnim srednjim i velikim hematomima koji imaju kliničko pogoršanje(22).

1.1.4 Epidemiologija moždanog udara

U svetu godišnje oboli oko 20 miliona ljudi od moždanog udara. Od toga 5 miliona umre, dok 5 miliona živi sa trajnom onesposobljenošću (55). Moždani udar predstavlja treći uzrok smrtnosti, posle kardiovaskularnih i malignih oboljenja, i prvi uzrok invaliditeta u razvijenim zemljama sveta (56).

1.1.4.1 Incidencija

Veliki broj studija je ispitivao incidenciju moždanog udara i to na indirektan način koristeći lokalne registre.

Od početka osamdesetih godina dvadesetog veka Svetska zdravstvena organizacija sprovodi projekat monitoringa kardiovaskularnih bolesti (WHO MONICA) u okviru kojeg se prati i stopa incidencije moždanog udara. Sa tim ciljem se prati 21 populacija (ukupno 2,9 miliona ljudi) koje se nalaze u 11 zemalja, uključujući i Srbiju, gde se prati populacija grada Novog Sada (57, 58). Prednosti ovog projekta leže u uniformnosti sakupljanja podataka.

Rezultati MONICA studije pokazuju globalni pad incidencije moždanog udara. Međutim, postoje zemlje gde je trend rastući, kao što su Litvanija i Poljska. U Novom Sadu je inicijalno registrovan pad broja obolelih, da bi početkom devedesetih godina prošlog veka trend postao rastući.

Stope incidencije moždanog udara registrovane u različitim studijama se mogu uporedi nakon standardizacije. U studiji gde je za upoređivanje korišćena Evropska standardna populacija starosti od 45 do 84 godine, najviša stopa incidencije je registrovana u Novosibirsku (Rusija) i iznosi 600/100 000 osoba godišnje, a najniža u Dižonu (Francuska) 240/100 000 (59).

U Framingamskoj studiji je takođe registrovan trend pada stope incidencije moždanog udara (na 1000 osoba-godina), koja je u u periodima 1950-1977, 1978-1989 i 1990-2004 iznosila 7,6 , 6,2 i 5, 3 kod muškaraca, odnosno, 6,2 , 5,8 i 5,1 kod žena. Incidencija ICH varira u različitim populacijama najčešće od 10 do 20/100.000 osoba godišnje (60).

1.1.4.2 Opterećenje populacije moždanim udarom

Opterećenje populacije moždanim udarom se često izražava sumarnim pokazateljima kao što su gubitak života zbog prevremenog umiranja (eng. Years of Lost Life – YLL), kao i godinama života korigovanim u odnosu na invalidnost (eng. Disability Adjusted Life Years – DALY). DALY predstavlja zbir godina života izgubljenih zbog prevremene smrti i godina života provedenih sa invalidnošću (61).

Cerebrovaskularne bolesti godišnje u svetu dovode do gubitka 50 miliona DALY-ja (3,5% godišnjeg globalnog gubitka DALY-ja). Projekcije pokazuju da će 2020. godine u svetu biti izgubljeno 61 milion DALY-ja zbog cerebrovaskularnih bolesti. Od toga će 52 miliona DALY-ja (84%) biti izgubljeno u zemljama u razvoju (62).

U Srbiji se godišnje izgubi 136 090 DALY-ja zbog moždanog udara. Ova bolest je vodeći uzrok gubitka DALY-ja u ženskoj populaciji Srbije (70295 DALY-ja), a drugi u muškoj populaciji (65795 DALY-ja). Takođe, moždani udar je prvi uzrok izgubljenih godina života zbog prevremenog umiranja kod žena Srbije (18% ukupnih YLL) i drugi kod muškaraca (13% YLL) (61).

Pored pomenutih posledica, moždani udar ima i ozbiljan ekonomski efekat. U SAD je samo tokom 2008. godine izgubljeno 65,5 milijardi dolara zbog moždanog udara (63).

1.1.4.3 Stopa mortaliteta i letalitet

U Srbiji je moždani udar vodeći uzrok smrtnosti kod žena (20,8% svih smrtnih ishoda), a drugi kod muškaraca (15,5%) (61).

Od 70 do 80% svih moždanih udara sa fatalnim završetkom čini AIMU(64). Hemoragijski moždani udar je ređi ali se češće završava smrtnim ishodom.

Stopa mortaliteta moždanog udara varira u zavisnosti od zemlje i geografskog regiona. Važna kohortna studija poznata pod imenom „Studija sedam zemalja” je započeta 1958. godine i trajala je 25 godina. Ovo istraživanje je obuhvatilo 16 kohorti iz sedam zemalja sa ukupno 12 763 osoba muškog pola. Od ovog broja je pet kohorti formirano u bivšoj Jugoslaviji, a u Srbiji su praćene tri: u Beogradu, Zrenjaninu i Velikoj Krsni. Studija sedam zemalja je pokazala značajne varijacije stope mortaliteta u odnosu na ispitivanu geografsku regiju. Visoke uzrasno standardizovane 25-godišnje stope mortaliteta su registrovane u ruralnim krajevima Srbije, u Hrvatskoj i Japanu (83 do 107/1000), srednje u Italiji, Grčkoj i urbanim sredinama Srbije (44 do 77/1000) a niske u Finskoj, Holandiji i SAD (36 do 50/1000) (65). I druge studije su potvrdile velike razlike stope mortaliteta u zavisnosti od ispitivane geografske regije.

Sredinom osamdesetih godina dvadesetog veka najviša standardizovana stopa mortaliteta moždanog udara je registrovana u Bugarskoj (249,2/100.000) a najniža u Švajcarskoj (37.8/100,000) (66).

Istraživanje koje je obuhvatilo period od 1989. do 2003. godine je pokazalo da je u populaciji Beograda prosečna standardizovana stopa mortaliteta iznosila 90,8/100.000 (98,0/100.000 za muškarce i 82,4/100.000 za žene). Stopa mortaliteta je varirala tokom vremena i porasla sa 80.9/100.000 u periodu 1989–1993 na 111.3/100.000 u periodu od 1994–1998, a zatim opala na 101.8/100,000 u periodu 1999–2003 (56).

Letalitet prvog akutnog ishemijskog moždanog udara nakon 30 dana je oko 22,9% na globalnom nivou (60). U populaciji između 45 i 64 godine starosti letalitet iznosi od 8 do 12% za AIMU i 37-38% za hemoragijski moždani udar (67).

Petogodišnji letalitet moždanog udara iznosi 32,2% za aterosklerotski AIMU, 80,4% za kardioembolijski AIMU, 35,1% za lakunarni i 48,6% za kriptogeni moždani udar (68). Letalitet ICH zavisi i od lokacije hemoragije. On iznosi 51% za duboku, 57% za lobarnu, 42% za cerebelarnu hemoragiju i 65% za hemoragiju u moždanom stablu. Od pacijenata koji prežive hospitalizaciju, samo je 20% funkcionalno nezavisno nakon 6 meseci (69).

Kod pacijenata sa SAH letalitet u prvih 30 dana iznosi između 26 i 46% (64).

1.1.5 Faktori rizika za obolevanje od moždanog udara

Poznavanje faktora rizika za obolevanje od moždanog udara je neophodno za efikasnu prevenciju ove bolesti. Prema mogućnosti modifikacije razlikuju se grupa faktora rizika koji nisu podložni modifikacijama i grupa faktora rizika podložnih modifikacijama.

U grupu faktora rizika koji nisu podložni modifikacijama spadaju starost, pol, rasna i etnička pripadnost i hereditet.

Za prevenciju su značajniji faktori rizika na koje je moguće uticati bilo promenom ponašanja, medikamentozno ili hirurški. Modifikovanjem ove grupe faktora se smanjuje i rizik od obolevanja od moždanog udara.

Faktori rizika koji nisu podložni modifikaciji

Starost

Starost je jedan od najznačajnijih faktora rizika. Incidencija AIMU raste sa godinama starosti i duplira se tokom svake decenije nakon 55 godina starosti. Najveći broj moždanih udara se registruje kod starijih od 65 godina. U populaciji starijoj od 80 godina prevalencija moždanog udara iznosi oko 27%, dok kod osoba između 60 i 79 godina prevalencija je oko 13% (64).

Rizik od ICH se u proseku duplira za svaku deceniju života. Starost je manje važan faktor rizika za SAH nego za ICH (70).

Pol

Stopa incidencije moždanog udara kod muškaraca je viša nego kod žena. Odnos muškaraca i žena obolelih od moždanog udara je 1,3:1 i razlikuje se u odnosu na tip moždanog udara. Kako žene imaju veću verovatnoću preživljavanja moždanog udara i prosečno duži život, prevalencija, stopa mortaliteta i invalidnost su više kod žena nego kod muškaraca (64, 71).

Žene imaju niži rizik od ICH nego muškarci. Ova razlika se gubi u populaciji starijoj od 65 godina. Tokom trudnoće rizik od ICH je značajno viši, a tokom prvih 6 nedelja postpartalnog perioda je povišen 28 puta (64, 72).

Rasna i etnička pripadnost

Postoji razlika u stopi incidencije i mortalitetu u zavisnosti od rasne i etničke pripadnosti. U SAD je registrovana dvostruko viša stopa incidencije i mortalitet moždanog udara u populaciji Afro-Amerikanaca u poređenju sa belim Amerikancima (71, 73). Slični rezultati su registrovani i kod latinoameričke i azijske populacije u SAD.(64).

Udeo ICH u ukupnom broju moždanih udara varira sa rasnom ili etničkom pripadnošću. U Kini ICH čini 17,1 do 39,4% hospitalnih prijema pacijenata sa moždanim udarom. U ruralnom Japanu taj procenat iznosi 26% kod muškaraca i 29% kod žena. Visoki procenat ICH u Aziji se objašnjava rasprostranjenošću hipertenzije u ovoj populaciji. U SAD Latinoamerikanci i Afroamerikanci imaju relativni rizik od ICH 2,3 odnosno 3,5 u odnosu na belce.(64). Takođe, kod crnaca je ustanovljen 2,1 puta veći rizik od SAH u poređenju sa belom populacijom (70)

Hereditet

Kohortne studije u različitim populacijama su ukazale na vezu između moždanog udara kao uzroka smrti roditelja i većeg rizika za obolevanje od moždanog udara kod njihovih potomaka (74). Moždani udar, TIA ili infarkt srca roditelja je udružen sa 1,4 do 3,3 puta većim rizikom od moždanog udara. Na rizik za obolevanje od moždanog udara verovatno utiče više različitih gena u kompleksnoj interakciji sa sredinskim faktorima. Blizanačke studije su pokazale skoro pet puta veću prevalenciju moždanog udara kod monozigotnih nego kod dizigotnih blizanaca. (64).

Faktori rizika na koje je moguće uticati

Najznačajniji faktori rizika u ovoj grupi su hipertenzija, bolesti srca (naročito atrijska fibrilacija), diabetes mellitus, dislipidemija, pušenje, zloupotreba alkohola, ishrana, asimptomatska karotidna stenoza, TIA i antikoagulantna terapija. Neki od ovih faktora rizika pokazuju karakteristične vremenske obrasce javljanja što može biti jedan od uzroka registrovanih bioloških ritmova u obolevanju od moždanog udara.

Hipertenzija

Hipertenzija predstavlja najznačajniji faktor rizika na koji se može uticati. Rizik od moždanog udara proporcionalno raste sa vrednostima arterijskog pritiska. Osobe sa

arterijskim pritiskom između 120/80 i 140/90 imaju dvostruko viši rizik nego osobe sa pritiskom nižim od 120/80. Mortalitet od moždanog udara se duplira za svakih porast sistolnog pritiska od 20 mmHg. Meta-analiza prospektivnih randomizovanih kontrolisanih studija je pokazala da snižavanje dijastolnog pritiska za samo 5 do 6 mmHg smanjuje rizik od AIMU za čak 42% (64).

Framingamska studija je pokazala da je relativni rizik osoba sa hipertenzijom (>160/95mmHg) u odnosu na one sa normalnim pritiskom iznosi 3,1 za muškarce i 2,9 za žene. Sistolna hipertenzija povećava rizik od AIMU 2 do 4 puta i kada se isključi dejstvo drugih faktora kao što su dijastolni pritisak i starost(64).

ICH je direktnije povezana sa vrednostima dijastolnog pritiska. Hipertenzija igra važnu ulogu u patogenezi ICH i dovodi do hipertenzivne arterioskleroze. Istraživanja pokazuju da hipertenzija postoji kod većine obolelih od ICH. Rizik za ICH je 2 do 6 puta veći kod osoba koje boluju od hipertenzije (52).

Uloga hipertenzije kao faktora rizika za SAH je kontraverzna. Neke studije nisu pokazale značajnu vezu između hipertenzije i SAH, dok se u drugim istraživanjima javljaju dokazi o dvostruko ili trostruko povećanom riziku od SAH zbog hipertenzije (64).

Atrijalna fibrilacija i drugi kardiološki poremećaji

Oko 20% AIMU uzrokovano je kardiogenom embolizacijom (7). Atrijalna fibrilacija usporava protok krvi kroz levu pretkomoru i omogućava stvaranje tromba i tromboembolusa. Atrijalna fibrilacija je zbog toga značajan prediktor moždanog udara i povećava rizik od AIMU skoro petostruko (75). Korišćenje oralne antikoagulantne terapije redukuje rizik od nastanka AIMU za 68%. Istovremeno ova terapija povećava rizik od ICH. Procenjeno je da terapija varfarinom na 1000 pacijenata tokom jedne godine spreči 35 tromboembolijskih događaja a uzrokuje jedan hemoragijski moždani udar. Antiagregaciona terapija smanjuje rizik od AIMU kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom za 21% (75).

Pored atrijalne fibrilacije faktor rizika za obolevanje od moždanog udara predstavljaju i druge kardiološke bolesti: bolest srčanih zalistaka, infarkt miokarda, koronarna bolest, kongestivna srčana insuficijencija i elektrokardiografski dokazi hipertrofije leve komore, mitralna anularna kalcifikacija, atrijalni septalni defekt, aterosklerotska bolest aortnog luka i aneurizma atrijalnog septuma (75).

Dijabetes Melitus i insulinska rezistencija

Studije pokazuju da dijabetes povećava rizik od ishemijskog moždanog udara dva do šest puta. Procenjeno je da skoro 40% svih ishemijskih moždanih udara posledica dijabetesa izolovano ili u kombinaciji sa hipertenzijom. U Framingamskoj studiji stopa incidencije aterotrombotskog infarkta je dva puta veća kod obolelih od dijabetesa (76). Takođe, stopa mortaliteta cerebrovaskularnih bolesti je značajno povišena kod osoba sa hiperglikemijom. Kohortne studije su pokazale nezavistan efekat dijabetesa na rizik od moždanog udara sa relativnim rizikom od 1,5 do 3 (75).

Rezultati o vezi šećerne bolesti i ICH su kontraverzni. Istraživanja su pokazala da relativni rizik od ICH kod pacijenata sa dijabetesom iznosi 1,11 u odnosu na populaciju sa normalnom vrednošću glikemije. U Framingamskoj studiji relativni rizik je iznosio 3,1 (64, 77).

Hiperlipidemija

Abnormalnosti serumskih lipida (trigliceridi, ukupni holesterol, LDL i HDL frakcija) predstavljaju rizik faktore za aterosklerotsku bolest, naročito koronarnu bolest. Mnoge propektivne studije nisu našle vezu između serumskog holesterola i AIMU. Meta analize su pokazale samo minimalno povišenje relativnog rizika za moždani udar zbog povišenog ukupnog holesterola (75). Visoki nivoi holesterola su pre svega povezani sa manjim moždanim udarima i nižim mortalitetom. Viši nivoi HDL frakcije holesterola su povezani sa smanjenim rizikom od nefatalnog moždanog udara kod muškaraca. Kliničke studije koje su analizirale efikasnost statina u snižavanju lipida u serumu su pokazale i smanjenje rizika za moždani udar. Meta analiza nekih od ovih studija je pokazala za 29% niži rizik od moždanog udara i za 22% niži mortalitet (64).

Pušenje

Pušenje cigareta dovodi do povećanja relativnog rizika na 1,5 u odnosu na nepušače. Za ishemijski moždani udar relativni rizik iznosi 1,9, pušači mlađi od 55 godina imaju relativni rizik od 2,9, pušači starosti od 55 do 74 godine imaju relativni rizik od 1,8, a kod starijih od 70 godina relativni rizik iznosi 1,1. Bivši pušači imaju povišen rizik uprkos prekidu pušenja. Ročesterska studija je pokazala da relativni rizik opada sa uzrastom, tako da kod starijih od 90 godina pušenje nije povezano sa moždanim udarom. Pored aktivnog pušenja, potencijalni faktor rizika predstavlja i pasivno pušenje koje povišava rizik od moždanog udara dvostruko (64, 78).

Pušenje je označeno kao faktor rizika za ICH u nekoliko studija ali ta veza nije jaka. Pušači u odnosu na nepušače imaju odnos šansi od 1,58 da dobiju ICH. Slični rezultati su dobijeni i u studijama u Poljskoj, Norveškoj i Australiji. Studije sprovedene u Japanu, Finskoj i SAD nisu pokazali postojanje ovog faktora rizika (64).

Pušenje je jedan od najvažnijih faktora rizika za SAH. Ova veza je pokazana u nizu prospektivnih i retrospektivnih studija. Pokazan je porast relativnog rizika od 4,1 do 11,1 kod žena koje dnevno puše više od dvadeset cigareta u odnosu na one koje puše manje od toga (75, 79).

Konzumiranje alkoholnih pića

Studije pokazuju značajnu vezu između konzumiranja alkohola i AIMU. Mehanizmi kojim alkohol može da utiče na rizik od moždanog udara obuhvataju hipertenziju, hiperkoagulabilna stanja, srčane aritmije i smanjen cerebralni protok krvi (75). Većina studija je pokazala proporcionalni porast rizika od ICH sa porastom unosa alkohola. Smatra se da etanol utiče na koagulacioni niz i integritet cerebralnih krvnih sudova (75).

Način ishrane

Studije pokazuju da je visok unos masti vezan za gojaznost i može biti nezavistan faktor rizika ili može delovati preko drugih faktora kao što su hipertenzija, dijabetes, hiperlipidemija i bolesti srca. Unos soli takođe povišava rizik od moždanog udara preko svog hipertenzivnog efekta za 89%. Povišen unos homocisteina povećava rizik od vaskularnih bolesti uključujući i moždani udar. Ishrana bogata voćem i povrćem smanjuje rizik od moždanog udara putem antioksidativnih mehanizama (flavonoida) i podizanjem nivoa kalijuma (64).

Asimptomatska karotidna stenoza

Karotidna stenoza predstavlja važan prediktor TIA i AIMU. Javljanje simptoma zavisi od stepena stenoze i njene progresije, adekvatnosti kolateralne cirkulacije, osobina aterosklerotskog plaka i sklonosti stvaranja tromba na mestu stenoze. Može se registrovati stenoza veća od 50% kod 5 do 10% osoba starijih od 65 godina, a veća od 80% kod 1% (78).

Kod asimptomatske karotidne bolesti godišnji rizik je niži kod stenoze manje od 75% (1,3%) nego kod stenoze veće od 75% (3,3%). Kombinovani rizik od moždanog

udara i TIA iznosi 10,5% kod stenozе veće od 75%. Asimptomatska karotidna bolest se javlja kod 53,6% osoba starosti od 65 do 94 godine. Endarterektomija i plasiranje karotidnog stenta redukuju rizik od moždanog udara (75).

Tranzitorni ishemijski atak

TIA je važan prediktor predstojećeg AIMU, sa rizikom na godišnjem nivou od 1 do 15%(64).

Antikoagulantna terapija

OAK terapija povećava rizik od spontane ICH. Više studija je pokazalo porast rizika za ICH od 7 do 10 puta kod pacijenata koji uzimaju OAK terapiju u odnosu na one koji nemaju takvu terapiju. Smatra se da je 10 do 12% svih ICH posledica korišćenja ove terapije. Letalitet od ICH povezane sa OAK iznosi oko 50% . Rizik od antiagregacione terapije nije dobro dokumentovan. Izračunato je da antiagregaciona terapija uzrokuje 0,2 hemoragijska događaja na 1000 osoba-godina (64).

1.2 Vremenski obrasci javljanja moždanog udara

Dosadašnja istraživanja su ukazala da obolevanje od MU nije slučajno raspoređeno u vremenu već da postoje jasni vremenski obrasci. Najbolje su opisane dnevne, nedeljne i sezonske varijacije u broju registrovanih pacijenata obolelih od različitih tipova MU (6).

Dnevne varijacije (cirkadijalni ritmovi) obolevanja od MU

Većina studija pokazuje da se najveći broj akutnih ishemijskih cerebrovaskularnih bolesti događa tokom ranog jutra (80-84).

Elliot (85) je 1998. godine u metaanalizi 31 studije cirkadijalnih varijacija registrovao povišenje od 49% svih tipova moždanog udara u periodu od 6 do 12h. U vremenu između 24 i 6h registrovan je snižen broj moždanih udara za 35%. U dvadesetjednoj analiziranoj studiji cirkadijalnih ritmova registrovan je povišen broj AIMU za 55% u vremenskom periodu od 6 do 12h.

Drugi maksimum broja obolelih se u nekim studijama prepoznaje tokom popodneva i rane večeri (86-89).

Cirkadijalni obrazac javljanja ishemijskih cerebrovaskularnih bolesti je sličan onom kod kardiovaskularnih bolesti, te se smatra da je patofiziološki mehanizam zajednički. U jutarnjim satima, nakon buđenja, nastaje porast kateholamina u plazmi, povišena simpatička aktivnost i nagli porast krvnog pritiska i ubrzanje pulsa. Pored toga, javlja se i smanjena fibrinolitička aktivnost i povećana agregabilnost trombocita (6, 90). Pretpostavlja se da ovi faktori imaju značajan uticaj na veću učestalost obolevanja od AIMU u ranim jutarnjim satima.

Dnevne varijacije nivoa kateholamina, krvnog pritiska, pulsa, fibrinolitičke aktivnosti i agregabilnosti trombocita su verovatno posledica promena u fizičkim aktivnostima u toku dana.

Veći broj istraživanja cirkadijalnih ritmova u javljanju hemoragijskog moždanog udara je pokazao postojanje maksimalnog broja obolelih tokom jutarnjih sati, a najmanji tokom noći i sna (81). Pomenuta meta-analiza Elliota (85) pokazuje za 34% veći rizik od ICH u periodu od 6 do 12h.

Istraživanja cirkadijalnih ritmova u javljanu SAH su kontradiktorna. Meta-analiza Feigina i sar. pokazuje povišen rizik (RR = 3.19) u jutarnjim satima (između 6 i 12h) i između 12 do 18h (RR = 2.63) (91). Ipak neke studije su registrovale povišen broj obolelih od SAH samo u popodnevnim satima (92).

Smatra se da u patofiziologiji cirkadijalnih ritmova u obolevanju od hemoragijskog moždanog udara najznačajniji uticaj imaju dnevne varijacije krvnog pritiska sa najvišim vrednostima u jutarnjim satima nakon buđenja a najnižim u toku noćnih sati (93). Ulogu u dnevnim varijacijama krvnog pritiska igraju eksterni stimulusi, fizička aktivnost i varijacije nivoa kateholamina. Pored toga značajan faktor u dnevnim varijacijama ICH mogu imati i promene koagulabilnosti krvi i fibrinolitičke aktivnosti.

Nedeljne varijacije (cirkaseptani ritmovi) obolevanja od MU

Rezultati ranijih istraživanja pokazuju da je najmanji broj pacijenata registrovan tokom dana vikenda u slučaju svih tipova MU (93, 94). Dani sa najvećim brojem obolelih su najčešće bili ponedeljak ili utorak (95, 96). Prema Jakovljeviću (96) nedelja kao dan sa minimalnim brojem obolelih predstavlja konzistentniji nalaz od maksimuma ponedeljkom.

Postoje različite interpretacije fenomena cirkaseptanih varijacija u obolevanju od moždanog udara. Kao uzrok ovih pravilnosti u variranju broja obolelih se označavaju psiho-socijalni faktori tj. razlika u dnevnoj aktivnosti i nivoima stresa tokom radnih dana i dana vikenda (96-98). Takođe i organizacija medicinske službe tokom vikenda, kada je angažovan manji broj medicinskog osoblja, može predstavljati razlog različitog broja registrovanih pacijenata obolelih od moždanog udara (96).

Sezonske varijacije (cirkannualni ritmovi) obolevanja od MU

Iako su sezonske varijacije najčešće istraživani vremenski obrasci, podaci u literaturi obiluju kontradiktornostima. Rezultate različitih istraživanja je teško porediti. Glavna prepreka je definicija sezone u različitim geografskim, klimatskim regionima i na severnoj i južnoj hemisferi (6). Zatim, kao osnovna jedinica posmatranja su korišćeni različiti vremenski intervali: nedelja, mesec ili kvartal (99). Rezultati se značajno razlikuju i u zavisnosti od toga da li su odvojeno analizirani različiti tipovi MU (6). Cirkannualne varijacije u obolevanju od moždanog udara su primećene još u 19. veku (6, 100).

U velikoj većini istraživanja sezonske varijabilnosti u obolevanju od AIMU, sprovedenim u različitim zemljama, je potvrđeno postojanje sezonskih varijacija i pokazano je da se najveći broj obolelih registruje tokom zime i jeseni (6, 101-103). Ipak, nekoliko studija maksimum obolevanja od ove bolesti smešta u topliji deo godine (99, 104, 105), Studija Berginera sprovedena u bolnici koja se nalazi u pustinji Negev je pokazala 2,76 puta veći rizik za obolevanje od AIMU u toku toplijih meseci(105). Nasuprot tome, neka istraživanja nisu dokazala postojanje sezonskih varijacija u obolevanju od AIMU (6, 106, 107).

Rezultati ranijih istraživanja sezonskih varijacija u obolevanju od ICH su veoma heterogeni. Razloge te heterogenosti treba tražiti u činjenici da su istraživači ispitivali populacije pacijenata iz različitih klimatskih regiona i koristili različite metode koje često nisu bile adekvatne za ispitivanje vremenskih serija(99). Sezonski obrasci u obolevanju od spontane ICH su ustanovljeni u većini dosadašnjih studija (82, 83, 104, 108-114) , dok tek nekoliko istraživača ne nalazi dokaze sezonskog variranja (99, 115-117). Međutim, u studijama gde je potvrđeno postojanje sezonskih obrazaca javljanja ICH, ne postoji slaganje o periodima godine sa maksimalnim i minimalnim brojem obolelih. Zaključci različitih istraživanja su raznoliki. Kao period godine sa maksimalnim brojem obolelih su označavani januar (82), januar-mart (108), novembar-decembar (111), decembar-februar (109), proleće (104), leto (112), jesen (83) i zima (113, 114). Nasuprot tome kao periodi sa minimalnim brojem obolelih označavani su juli-avgust (111), proleće (112) i leto (114). Ipak, većina studija maksimum obolevanja od moždanog udara smešta u hladniji deo godine a minimum u topliji deo godine. Prvi su hipotezu o većoj učestalosti ICH u toku zime postavili Aring i Merrit još 1935. godine (101) što je i potvrđeno u više studija (82, 83, 108, 109, 111, 113, 114).

Smatra se da je u nastanku cirkularnih varijacija u obolevanju od MU najznačajniji uticaj temperature vazduha (112). Niska temperatura vazduha dovodi do aktivacije simpatikusa, vazokonstrikcije i posledične hipertenzije (6). Hipertenzija predstavlja značajan faktor rizika za obolevanje od cerebrovaskularnih bolesti. Takođe, smatra se da značajnu ulogu u većem obolevanju od AIMU igra i povećan broj respiratornih infekcija u toku hladnijeg dela godine. Fibrinogen kao protein akutne faze se označava kao nezavisni faktor rizika za obolevanje od cerebrovaskularnih bolesti (6, 118). Sezonski karakter obolevanja od ICH je moguće objasniti i činjenicom da niska temperatura, pored svog hipertenzivnog efekta, utiče i na smanjenje aktivnost faktora VII i povećanje fibrinolitičke aktivnosti u krvi (6).

Nasuprot tome, povišen rizik u toplijim mesecima koji je registrovan u pustinjским regionima može biti posledica faktora koji povećavaju verovatnoću tromboembolizma kao što su dehidracija, povišena viskoznost krvi i trombocitoza (6). Povišena telesna temperatura može dovesti do aktiviranja koagulacionih faktora. Visoke noćne temperature vazduha mogu dovesti do izraženije noćne hipotenzije što može povećati verovatnoću ishemijskih poremećaja (6).

Dosadašnja istraživanja vremenskih obrazaca u obolevanju od MU se međusobno razlikuju i prema statističkoj metodologiji koja je korišćena. Naime, podaci koji se koriste za ovu vrstu analiza predstavljaju vremenske serije.

1.3 Vremenske serije

Za razliku od klasične statističke analize, kod analize vremenskih serija opservacije u uzorku nisu međusobno nezavisne samim tim što se pri analizi mora uzeti u obzir i njihov vremenski raspored (119). Vremenska serija se definiše kao u vremenu uređeni niz podataka (120). U statistici se koriste posebne metode za analizu vremenskih serija (99).

Vremenske serije mogu biti neprekidne ili prekidne. Neprekidne vremenske serije su one kod kojih se opservacije mogu registrovati u bilo kom vremenskom trenutku. Češće se analiziraju prekidne vremenske serije koje nastaju beleženjem opservacija u jednakim vremenskim intervalima (119).

Da bi se vremenska serija analizirala ona mora da sadrži dovoljno opservacija. Ne postoje jasna pravila o minimalnoj dužini vremenske serije. Autori procenjuju da je minimalno potrebno između 30 i 60 opservacija. Ako je serija ciklična, ona mora da sadrži i dovoljan broj ciklusa da bi se oni mogli tačno modelovati. Smatra se da minimalna dužina sezonskih vremenskih serija treba da obuhvati pet godina(119).

Za analizu vremenskih serija se koriste metode u frekventnom i vremenskom domenu. Osnovni cilj analize vremenskih serija u frekventnom domenu je utvrđivanje pojedinačnog doprinosa različitih periodičnih komponenti njenom ukupnom varijabilitetu (119).

U ovom istraživanju su korišćene metode za analizu vremenskih serija u vremenskom domenu. One se mogu podeliti u dve grupe:

1. Metode koja predstavljaju vremensku seriju kao kinetički model (dekompozicija vremenskih serija) gde se opservacije posmatraju kao funkcija vremena ($y_t = f(t)$).
2. Metode koje predstavljaju vremenske serije kao dinamički model. Opservacije se posmatraju kao funkcija svojih ranijih vrednosti (svoje istorije) ili ranijih vrednosti drugih posmatranih varijabli ($y_t = f(y_{t-1}, y_{t-2}, y_{t-3}, \dots)$). Kako je u ovom istraživanju za modelovanje vremenskih serija korišćen integrisani autoregresioni proces pokretnih proseka (eng. Autoregressive Integrated Moving

Average, ili skraćeno ARIMA), ovaj stohastički proces ćemo detaljnije predstaviti (121).

Na osnovu rigoroznosti, dinamički modeli se mogu podeliti na determinističke i stohastičke. Deterministički model ne poseduje slučajne komponente i dozvoljava precizno izračunavanje neke vremenski-zavisne vrednosti u bilo kojoj vremenskoj tački. Međutim, verovatno ni jedan realni sistem se ne može u potpunosti opisati determinističkim modelom, pre svega zbog uticaja nepoznatih faktora.

Stohastički modeli su oni kod kojih promenljive ili parametri koji se koriste za definisanje odnosa između ulaznih i izlaznih varijabli nisu poznati tačno, već sa određenom verovatnoćom. Jednostavnije rečeno, model koji sadrži slučajne promenljive naziva se stohastičkim.

Slučajna promenljiva je po definiciji funkcija mogućih ishoda statističkog eksperimenta. Ako se posmatra njena evolucija tokom vremena ona postaje i funkcija vremena. Skup takvih funkcija naziva se stohastički ili slučajan proces. Stohastički proces se definiše kao funkcija ishoda statističkog eksperimenta i vremena.

Teorija stohastičkih procesa se smatra dinamičkim delom teorije verovatnoće. Stohastički procesi se mogu koristiti kao modeli procesa koji generišu vremenske serije. U tom kontekstu, data vremenska serija se može definisati i kao jedna realizacija stohastičkog procesa. Stohastički proces ima beskonačan broj mogućih realizacija procesa tj. vremenskih serija i skup svih realizacija se naziva ansambl. U modelovanju konkretne vremenske serije na raspolaganju je samo jedna realizacija na osnovu koje je potrebno zaključiti o karakteristikama celog procesa (119).

Beli šum je najjednostavniji primer stohastičkog procesa. On nastaje tako što vremenska serija u svakom vremenu ima vrednost slučajne promenljive sa normalnom raspodelom. Parametri (srednja vrednost i varijansa) normalne raspodele se ne menjaju sa vremenom. Dakle, beli šum predstavlja niz nekorelisanih slučajnih varijabli sa konstantnom sredinom i varijansom (122).

Ako se vrednost slučajne promenljive u vremenu t označi kao ε_t , onda je vrednost vremenske serije u vremenu t :

$$y_t = \varepsilon_t$$

Da bi se dobio odgovor na pitanje da li postoji veza između neke od vrednosti vremenske serije i vrednosti registrovanih jedan ili više koraka ranije može se koristiti koeficijent korelacije između vrednosti vremenske serije udaljenih za jedan ili više

vremenskih intervala. Ovakva vrednost se naziva autokorelacionom funkcijom koja se grafički predstavlja korelogramom (119, 122).

Poznavanje ranijih vrednosti realizacije procesa belog šuma omogućava prognozu korišćenjem varijanse i srednje vrednosti normalne raspodele. Kako ne postoji korelacija između vrednosti slučajne promenljive u različitim vremenima, korelogram procesa belog šuma ne pokazuje postojanje statistički značajnog koeficijenta korelacije ni na jednoj docnji. Teorijski autokorelacija na svim docnjama je nula (122).

Proces pokretnih proseka (MA proces)

Iz opisanog procesa belog šuma može se generisati novi, tzv. MA stohastički proces (proces pokretnih proseka):

$$y_t = \varepsilon_t + \beta \varepsilon_{t-1}.$$

Svaka vrednost vremenske serije koja je realizacija MA procesa, predstavlja zbir trenutne vrednosti realizacije procesa belog šuma i prethodne vrednosti realizacije belog šuma pomnožene koeficijentom β . Na ovaj način se dobija MA proces prvog reda ili MA(1).

MA proces predstavlja linearnu kombinaciju (pokretni prosek) prethodnih realizacija procesa belog šuma. Korelogram vremenske serije koja je realizacija MA procesa prvog reda pokazuje značajnu autokorelaciju na prvoj docnji, dok na ostalim docnjama ne postoji statistički značajna autokorelacija. Poznavanje prethodnih vrednosti MA vremenske serije omogućava prognozu, gde je prognozirana vrednost $y_{t+1} = \beta \varepsilon_t$, a varijansa prognozirane vrednosti je jednaka varijansi procesa belog šuma ε_t pomoću kojeg je i dobijena MA serija (122).

MA proces se može konstituisati i sa docnjama koje su veće od 1. U opštem obliku MA proces reda q (MA(q)) se predstavlja na sledeći način:

$$y_t = \varepsilon_t + \beta_1 \varepsilon_{t-1} + \beta_2 \varepsilon_{t-2} + \dots + \beta_q \varepsilon_{t-q}$$

Autoregresioni (AR) proces

MA proces generiše vremensku seriju koristeći konačan broj ranijih realizacija procesa belog šuma. Moguće je generisati i vremensku seriju korišćenjem linearne kombinacije beskonačnog broja ranijih vrednosti realizacije procesa belog šuma.

$$y_t = \varepsilon_t + \alpha \varepsilon_{t-1} + \alpha^2 \varepsilon_{t-2} + \dots$$

$$y_{t-1} = \varepsilon_{t-1} + \alpha \varepsilon_{t-2} + \alpha^2 \varepsilon_{t-3} + \dots$$

$$y_t = \varepsilon_t + \alpha (\varepsilon_{t-1} + \alpha \varepsilon_{t-2} + \alpha^2 \varepsilon_{t-3} + \dots)$$

$y_t = \varepsilon_t + \alpha y_{t-1}$, gde α predstavlja koeficijent.

Dakle, vrednost vremenske serije u vremenu t je jednaka zbiru vrednosti realizacije procesa belog šuma u vremenu t i proizvoda vrednosti vremenske serije u vremenu $t-1$ i koeficijenta α (122).

Ako se ova formula posmatra u svetlu modela regresije, α se može smatrati koeficijentom nagiba regresione prave. Kako se svaka sledeća vrednost vremenske serije dobija množenjem prethodne vrednosti sa koeficijentom nagiba, ova serija se naziva autoregresionom (AR) serijom i predstavlja realizaciju AR procesa. U gornjem primeru je opisan AR proces prvog reda ili AR(1). Korelogram vremenske serije koja je realizacija AR(1) karakteriše postepeno opadanje koeficijenta korelacije počevši od prve doznje pa nadalje.

Poznavanje prethodnih vrednosti AR vremenske serije omogućava prognozu, gde je prognozirana vrednost $y_{t+1} = \alpha y_t$, a varijansa prognozirane vrednosti je jednaka varijansi procesa belog šuma ε_t , pomoću kojeg je i dobijena AR vremenska serija.

U opštem obliku AR proces reda p (AR(p)) se predstavlja na sledeći način:

$$y_t = \varepsilon_t + \alpha_1 y_{t-1} + \alpha_2 y_{t-2} + \dots + \alpha_p y_{t-p}$$

ARMA proces

Pored AR(p) i MA(q) procesa, moguće je konstruisati i mešoviti ARMA(p, q) proces. ARMA (p, q) proces se u opštem obliku predstavlja:

$$y_t = [\alpha_1 y_{t-1} + \alpha_2 y_{t-2} + \dots + \alpha_p y_{t-p}] + [\varepsilon_t + \beta_1 \varepsilon_{t-1} + \beta_2 \varepsilon_{t-2} + \dots + \beta_q \varepsilon_{t-q}]$$

Integracioni (I) proces

Vremenska serija često predstavlja kumulativni efekat nekog procesa koji je podložan promenama u nivou. Serija sa kumulativnim efektom se smatra nestacionarnom i može se modelovati koristeći tzv. integracioni proces.

Najopštiji primer nestacionarnih vremenskih serija je specijalni oblik AR procesa poznat pod nazivom nasumični hod. Reč je o AR(1) procesu gde je koeficijent $\alpha=1$ (122).

$$y_t = \varepsilon_t + \alpha \varepsilon_{t-1} + \alpha^2 \varepsilon_{t-2} + \dots$$

$$y_t = \varepsilon_t + \varepsilon_{t-1} + \varepsilon_{t-2} + \dots$$

Dakle, nasumični hod predstavlja zbir svih realizacija procesa belog šuma do vremena t . Nasumični hod se može izraziti i na drugi način:

$$y_{t-1} = \varepsilon_{t-1} + \varepsilon_{t-2} + \varepsilon_{t-3} + \dots$$

$$y_t = \varepsilon_t + (\varepsilon_{t-1} + \varepsilon_{t-2} + \varepsilon_{t-3} + \dots)$$

$$y_t = \varepsilon_t + y_{t-1}$$

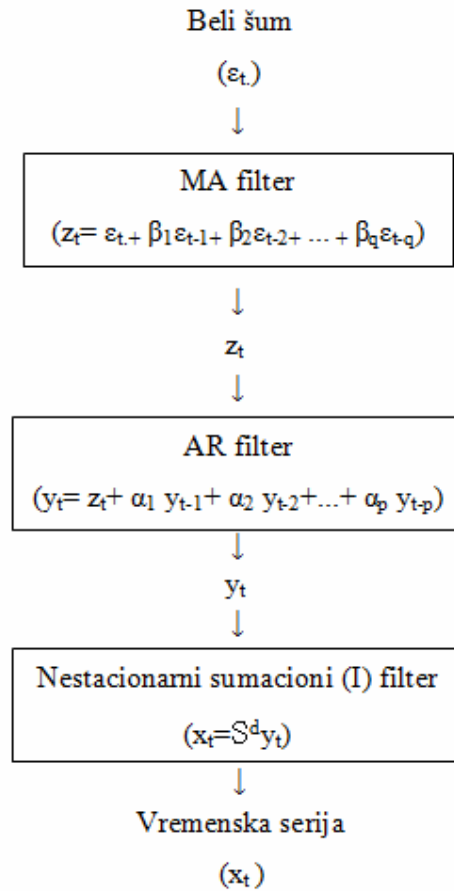
Na ovaj način prikazan, nasumični hod predstavlja zbir prethodnih vrednosti vremenske serije i trenutne realizacije belog šuma. U slučaju nasumičnog hoda, realizacija procesa belog šuma se naziva inovacijom procesa.

Na osnovu prethodnih vrednosti, prognozirana vrednost vremenske serije je jednaka trenutnoj ($y_{t-1} = y_t$). Varijansa je pritom jednaka varijansi realizacije belog šuma. Greška u prognozi se progresivno povećava sa brojem vremenskih koraka zbog trenda koji ima nestacionarna vremenska serija (122).

Osnovna karakteristika integracionog procesa (koji bi pravilnije mogao biti nazvan sumacionim) je proces sumacije:

$$x_t = S^d y_t$$

Na osnovu do sada iznesenog, ARIMA (p,d,q) proces se može generisati iz procesa belog šuma koristeći tri linearna filtera (123) (Slika 1).



Slika 1. ARIMA stohastički proces (123)

Prvi, MA filter za ulaz ima realizaciju procesa belog šuma (ε_t), dok je izlaz MA filtera (z_t) ujedno i ulaz za AR filter. Treći, I filter kao ulaz ima izlaz AR procesa (y_t), dok je njegov izlaz vremenska serija x_t .

U analizi vremenskih serija ARIMA proces se koristi kao model procesa koji generiše vremensku seriju (x_t). Popularnosti ARIMA modela doprinose statističke osobine (mogućnost modelovanja trenda i sezonskih komponenti) i dobro poznat Box Jenkins metod određivanja parametara modela (123, 124).

2 CILJ

Uzimajući u obzir da su podaci u literaturi o analizi vremenskih serija obolevanja od moždanog udara i vremenskim obrascima javljanja ove bolesti kontradiktorni, definisali smo sledeće ciljeve našeg istraživanja:

1. Provera validnosti podataka u elektronskom registru pacijenata Klinike za neurologiju u Nišu
2. Ispitivanje demografskih karakteristika hospitalizovanih pacijenata
3. Analiza dnevnog variranja broja prijema obolelih od različitih tipova MU
4. Analiza nedeljnog variranja broja prijema obolelih od različitih tipova MU
5. Identifikacija ARIMA modela mesečnih i kvartalnih vremenskih serija, na osnovu podataka iz hospitalnog registra pacijenata
6. Analiza sezonskog variranja broja prijema obolelih od različitih tipova MU na osnovu definisanih ARIMA modela mesečnih i kvartalnih vremenskih serija
7. Ispitivanje uticaja meteoroloških faktora na sezonske varijacije u broju hospitalizovanih pacijenata obolelih od moždanog udara na osnovu modela funkcije prenosa

3 METOD

3.1 Tip studije

Istraživanje je dizajnirano po tipu nepopulacione deskriptivne studije i predstavlja analizu vremenskih serija. Vremenska serija se definiše kao u vremenu uređeni niz podataka.

3.2 Izvor podataka

Osnovni izvor podataka predstavlja elektronski registar pacijenata Klinike za neurologiju, Kliničkog centra u Nišu.

Elektronski hospitalni registar pacijenata Klinike za Neurologiju u Nišu je u funkciji od 20. novembra 1996. godine. Implementiran je u Microsoft Accesss programu i instaliran na računaru u prijemnoj ambulanti klinike.

Demografske i kliničke parametre o pacijenatima unose lekari i medicinski tehničari pri prijemu pacijenta i nakon završenog hospitalnog lečenja. Podaci se u ovu bazu podataka unose nakon što lekar koji radi u prijemnoj ambulanti donese odluku da je indikovano hospitalno lečenje pacijenta. Unošenje podataka predstavlja deo obrade pacijenta na prijemu. Tačno vreme prijema i otpusta se automatski beleži pri otvaranju nove istorije bolesti što omogućava formiranje vremenskih serija podataka.

Na dan 06. jula 2011. godine, kada je započeta analiza podataka, u bazi podataka se nalazilo 32 870 registrovanih prijema. Za analizu smo odabrali period od 14 potpunih godina: 1997-2010. U tom periodu je registrovano 31 372 hospitalnih prijema. Upoređivanjem rednih brojeva istorija bolesti i broja pacijenata u bazi podataka ustanovljeno je da nedostaju podaci o 366 numerisanih istorija bolesti. Ovo predstavlja 1,1% ukupnog broja prijema u analiziranih 14 godina.

Zbog mogućnosti da usled tehničkih problema baza podataka nekim danima nije funkcionisala, analizirani su i dani bez prijema. Tokom 14 godina (tj. 5113 dana)

registrovano je ukupno 36 dana bez realizovanih hospitalnih prijema prijema, što čini 0,7% dana (Tabela 1).

Tabela 1. Broj dana sa registrovanim hospitalnim prijemima po mesecu i godini

		Mesec												Ukupno
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Godina	1997	31	27	29	29	31	30	30	30	30	31	30	30	358
	1998	31	27	31	29	31	30	31	31	29	31	29	31	361
	1999	31	28	29	30	31	30	31	31	30	31	30	30	362
	2000	30	29	31	30	31	30	31	31	30	31	30	31	365
	2001	31	28	31	30	31	29	30	31	29	30	29	31	360
	2002	31	28	31	29	31	30	31	31	29	31	30	31	363
	2003	31	27	31	30	31	30	31	31	30	31	29	31	363
	2004	31	29	31	30	31	30	31	30	30	31	30	31	365
	2005	31	28	31	29	31	30	31	30	30	31	30	31	363
	2006	31	28	30	29	31	30	31	31	30	30	30	31	362
	2007	30	28	31	30	30	30	31	31	30	31	30	31	363
	2008	31	29	31	30	30	30	31	31	30	31	30	31	365
	2009	31	28	31	30	31	30	30	31	30	31	30	31	364
2010	31	28	31	30	30	30	31	31	29	31	30	31	363	
Ukupno		432	392	429	415	431	419	431	431	416	432	417	432	5077

Ovim istraživanjem su obuhvaćeni hospitalni prijemi pacijenata koji su kao završnu dijagnozu imali SAH (ICD-10 I60), ICH (ICD-10 I61), AIMU (ICD-10 I63) ili nespecificovani tip moždanog udara (NMU) (ICD-10 I64).

U periodu od 01. januara 1997. do 31. decembra 2010. godine registrovano je 13 420 pacijenata obolelih od moždanog udara koji su hospitalno lečeni u Klinici za neurologiju, KC Niš.

Od ovog broja 587 (4.4%) pacijenata je otpušteno sa dijagnozom SAH (I60.x), 2285 (17,0%) pacijenata sa dijagnozom ICH (I61.x), 9664 (71.9%) pacijenata sa dijagnozom AIMU (I63.x) i 904 (6.7%) pacijenata sa NMU (I64).

U slučaju analize dnevnih i nedeljnih varijacija broja prijema uzorak je stratifikovan prema polu, obrazovanju i starosti. Na taj način su formirane dve grupe prema polu (muškarci i žene), dve grupe prema obrazovanju (8 ili manje godina školovanja; više od 8 godina školovanja) i dve starosne grupe (ispod 65 godina starosti, i 65 godina i stariji). Kod 37 (0,3%) hospitalnih prijema nije registrovan uzrast pacijenta, dok kod 257 (1,9%) hospitalnih prijema nije registrovana stručna sprema. Ovi

hospitalni prijemi su isključeni iz analize u slučajevima stratifikacije uzorka prema uzrastu ili stručnoj spremi.

U istraživanju su korišćeni i meteorološki parametri registrovani u meteorološkoj stanici u Nišu. Kao osnovni izvor meteoroloških podataka korišćena je Evropska klimatska baza podataka (125) (European Climate Assessment & Dataset (ECA&D)). Deo podataka iz 2010. godine je dopunjen korišćenjem Meteorološkog godišnjaka u izdanju Republičkog hidrometeorološkog zavoda (126).

Studijom su obuhvaćene sledeće varijable:

A) *Demografski podaci:*

- pol
- starost
- stepen obrazovanja

B) *Klinički parametri*

- Dijagnoza na prijemu
- Dijagnoza na otpustu (I60, I61, I63 ili I64)
- Vreme i datum prijema
- Vreme i datum otpusta
- Ishod lečenja

C) *Meteorološki parametri*

- Maksimalna dnevna temperatura vazduha
- Minimalna dnevna temperatura vazduha
- Prosečna dnevna temperatura vazduha
- Vlažnost vazduha
- Vazdušni pritisak
- Osunčanost
- Oblačnost
- Precipitacija

3.3 Statistički metod

Analiza dnevnih i nedeljnih varijacija

Za analizu dnevnih i nedeljnih varijacija, podaci su grupisani i podeljeni na četiri šestočasovna perioda dana, sedam dana u nedelji i na dane vikenda i radne dane.

Korišćen je χ^2 test za upoređivanje registrovanog i očekivanog broja hospitalizovanih pacijenata. Statistička analiza je sprovedena posebno za svaki tip moždanog udara i posebno za oba pola, obe starosne grupe i obe grupe prema obrazovanju.

Izdvojeni su dani u nedelji, odnosno periodi dana sa najvećim i najmanjim brojem hospitalnih prijema. Rezultati su prikazani u vidu grafikona i tabela.

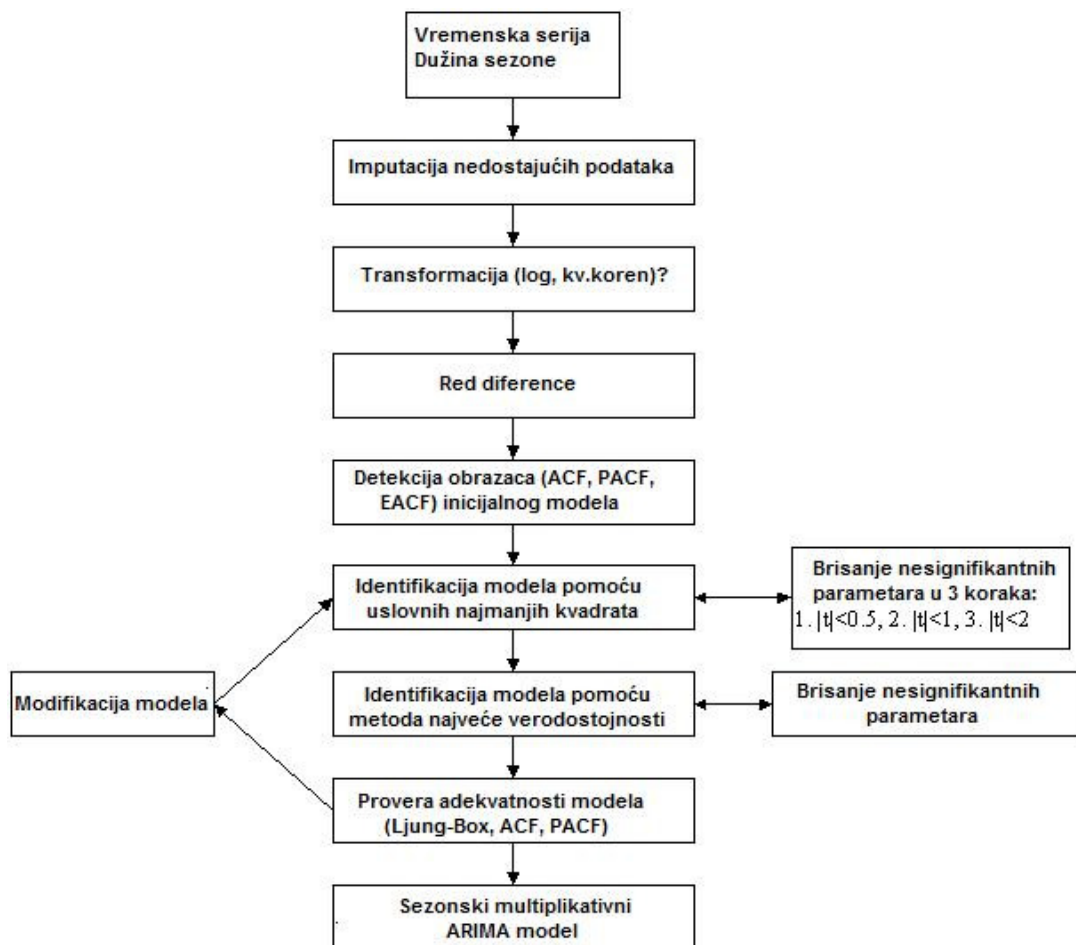
Analiza vremenskih serija

Vremenskim agregiranjem su formirane prekidne vremenske serije podataka broja hospitalizacija na mesečnom i kvartalnom nivou.

Za analizu vremenskih serija korišćen je Box Jenkinsov metod izgradnje ARIMA (autoregresioni integrisani proces pokretnih proseka) modela (124). Kao pomoć pri odabiru adekvatnog ARIMA modela korišćen je SPSS TSMODEL algoritam (Slika 2) (127).

ARIMA metod analize vremenskih serija omogućava kreiranje integrisanog autoregresionog procesa pokretnih proseka koji se koristi za modelovanje vremenskih serija. ARIMA modeli omogućavaju modelovanje trenda i sezonskih komponenti za razliku od klasičnih metoda za analizu vremenskih serija.

ARIMA model se sastoji od tri komponente: autoregresiona (AR) komponenta, diferencna ili integraciona (I) komponenta, i komponenta pokretnih proseka (MA). U svojoj jednostavnijoj formi ARIMA model se obično izražava u obliku: ARIMA(p,d,q), gde p predstavlja red autoregresionog procesa, d - red diferenciranja (ili integracije), dok je q - red procesa pokretnih proseka datog modela (119).



Slika 2. TSMODEL algoritam: ARIMA modelovanje (127)

U okviru autoregresionog (AR) procesa, svaka vrednost u seriji predstavlja linearnu funkciju jedne ili više prethodnih vrednosti. Ovi procesi se označavaju, kao AR(p) ili ARIMA(p,0,0), gde parametar u zagradi označava red procesa(119).

Funkcija diferencne ili integracione komponente ARIMA modela je da putem diferenciranja, učini seriju stacionarnom. Vremenska serija često predstavlja kumulativni efekat nekog procesa koji je podložan promenama u nivou. Vremenske serije koje mere kumulativni efekat, nazivaju se integrisane. Integrisani model se označava kao I(1) ili ARIMA(0,1,0). Nekada je potrebno analizirati i difference diferenci, i takvi modeli se označavaju kao I(2) ili ARIMA(0,2,0). Diferenciranje posle drugor reda je retko (119).

Komponenta pokretnih proseka (MA) ARIMA modela omogućava predviđanje buduće vrednosti date vremenske serije na osnovu odstupanja podataka od realizovanog proseka serije za prethodne podatke. Kod procesa pokretnih proseka, svaka vrednost je

determinisana pomoću proseka tekućeg poremećaja i jednog ili više prethodnih poremećaja. Red procesa pokretnih proseka specificira koliko je predhodnih poremećaja uprosečeno za novu vrednost serije. Prema standardnoj notaciji, komponenta pokretnih proseka reda q se označava $MA(q)$ ili $ARIMA(0,0,q)$ (119).

Kompletna notacija ARIMA modela glasi $ARIMA(p,d,q) \times (P,D,Q)$, gde P , D , Q predstavljaju sezonske AR, I i MA komponente. Sezonske komponente imaju istu ulogu kao i nesezonske, ali se one odnose na sezonske intervale. Na primer, u slučaju mesečne vremenske serije, nesezonski $AR(1)$ proces bi modelovao decembarsku vrednost serije na osnovu novembarske vrednosti; dok bi sezonski $AR(1)$ proces, decembarsku vrednost serije modelovao na osnovi prošlogodišnje decembarske vrednosti (119).

Box Jenkinsova procedura izgradnje ARIMA modela se sastoji iz tri koraka (123, 124):

1. identifikacija modela,
2. ocenjivanje modela i
3. proveravanje modela.

Ovi koraci se iterativno ponavljaju sve dok se ne izgradi zadovoljavajući model.

Identifikacija

Prvi korak je identifikacija procesa za datu vremensku seriju. Neophodno je odrediti red autoregresionog procesa, red integrisanosti serije, i red procesa pokretnih proseka. Ukoliko je vremenska serija sezonskog karaktera, potrebno je i odrediti vrednosti i za sezonske parametre (ili koeficijente).

Identifikacija autoregresionog procesa ili procesa pokretnih proseka, zahteva stacionarnu seriju. Stacionarna serija ima istu sredinu i varijansu protokom vremena.

U slučaju da je vremenska serija nestacionarna, neophodno ju je transformisati sve dok se ne dobije stacionarna serija. Najuobičajenija transformacija je diferenciranje, gde se originalne vrednosti serije zamenjuju razikama (diferencama) originalnih vrednosti od originalnih vrednosti sa docnjom jedan. Kod sezonskog diferenciranja umesto običnih docnji uzimaju se sezonske docnje. Diferenciranje je neophodno ukoliko je serija nestacionarna u sredini. Logaritamska i kvadratnog korena transformacija je odgovarajuća i korisna ukoliko je serija nestacionarna u varijansi.

U narednom koraku je neophodno identifikovati parametare p i q , koji predstavljaju red autoregresionog procesa i red procesa pokretnih proseka. Pravi

autoregresioni procesi i procesi pokretnih proseka imaju određene karakteristike kod autokorelacionih (ACF) i parcijalnih autokorelacionih (PACF) funkcija (119).

Proces identifikacije ARIMA modela je moguće i automatizovati. U ovom istraživanju smo za tu svrhu koristili SPSS TSMODEL algoritme (Slika 2).

Ocenjivanje

Ocenjivanje parametara modela, se vrši metodom najveće verodostojnosti. U okviru ovog koraka vrši se ocenjivanje date vremenske serije, kao i izračunavanje vrednosti reziduala za dati postavljeni model. U ovom istraživanju smo koristili Melrad algoritam za ocenjivanje parametara identifikovanih modela (119).

Proveravanje

Proveravanje ARIMA modela predstavlja ključni deo u procesu izgradnje modela, i sastoji se u analiziranju serije reziduala. Reziduali predstavljaju razliku između originalnih i ocenjenih vrednosti. Ukoliko model dobro ocenjuje vremensku seriju, reziduali ne bi trebalo da imaju unutrašnju strukturu, odnosno trebalo bi da predstavljaju realizaciju procesa belog šuma. Stoga je potrebno ispitati normalnost raspodele i autokorelacione koeficijente reziduala. Serija belog šuma treba da ima normalnu raspodelu i da ne postoji autookorelacija ni na jednoj doznji. Normalnost raspodele reziduala je testirana Kolmogorov Smirnov testom.

Autokorelacioni koeficijenti su ispitani korišćenjem grafičkog prikaza (korelograma) autokorelacione funkcije (ACF) i parcijalne autokorelacione funkcije (PACF). Koeficijent korelacije je statistički značajan ako je veći od gornje granice poverenja (GGP) ili manji od donje granice poverenja (DGP). Za ispitivanje značajnosti autokorelacije u seriji reziduala korišćena je i Box-Ljungova Q statistika. Ukoliko vrednost Boks-Ljungove statistike nije značajna, a korelacioni koeficijent na nekoj doznji je značajan, onda tu reč o slučajnosti.

Kao poslednji korak u proveravanju modela koristi se postepeno proširivanje modela. Adekvatan ARIMA model neće izdržati postepena proširenja (119).

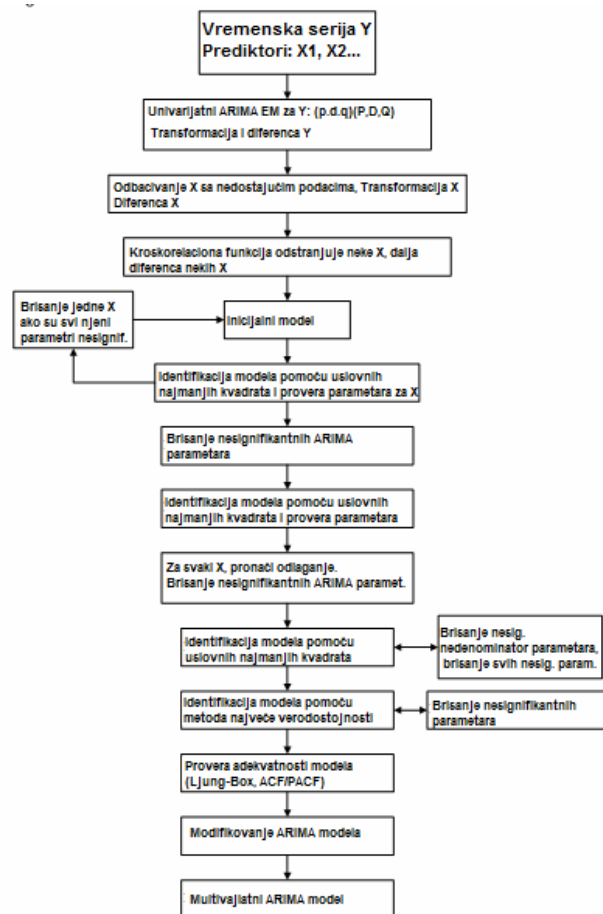
Na osnovu modelovane vremenske serije izračunati su prosečni mesečni ili kvartalni brojevi hospitalnih prijema i izdvojeni su meseci i kvartali sa najvećim i najmanjim brojem hospitalnih prijema.

U našem istraživanju je sezonski karakter date vremenske serije dokazivan izgradnjom sezonskog ARIMA modela.

Modeli funkcije prenosa

Za ispitivanje uticaja meteoroloških parametara koristili smo modele funkcije prenosa koji su nazivaju i multivarijatnim ARIMA modelima. Modeli funkcije prenosa uspostavljaju vezu između izlazne vremenske serije i jedne ili više ulaznih vremenskih serija. Pretpostavka je da su i ulazne serije i izlazna serije stacionarne i da ne postoji povratna veza od izlazne serije ka ulaznoj (119). Identifikacija modela funkcije prenosa je sprovedena korišćenjem TSMODEL algoritama (Slika 3.)(127). Ispitivane su vremenske serije koje su uspešno modelovane sezonskim ARIMA modelom. Kao odgovarajući je odabran model sa najvećim koeficijentom determinacije (R^2). Ocenjivanje i proveravanje modela je sprovedeno na prethodno opisani način.

Statistička analiza podataka je sprovedena korišćenjem programa IBM SPSS verzija 20.

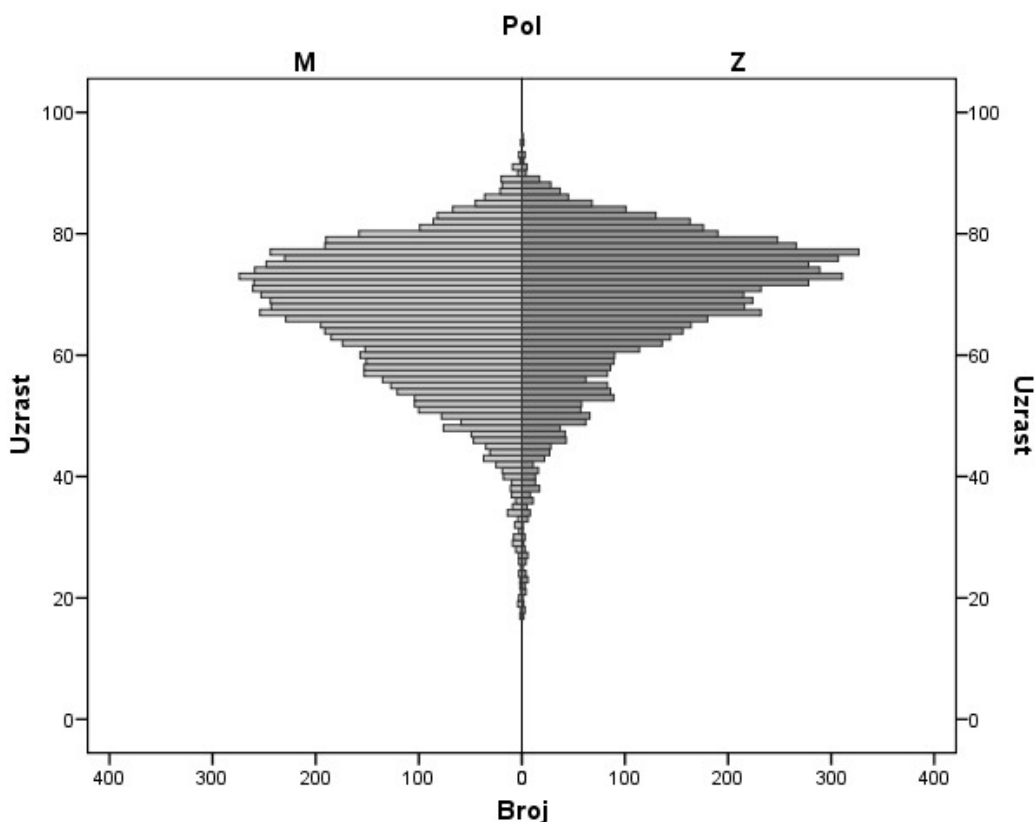


Slika 3. TSMODEL algoritam: Multivarijatna ARIMA (127)

4 REZULTATI

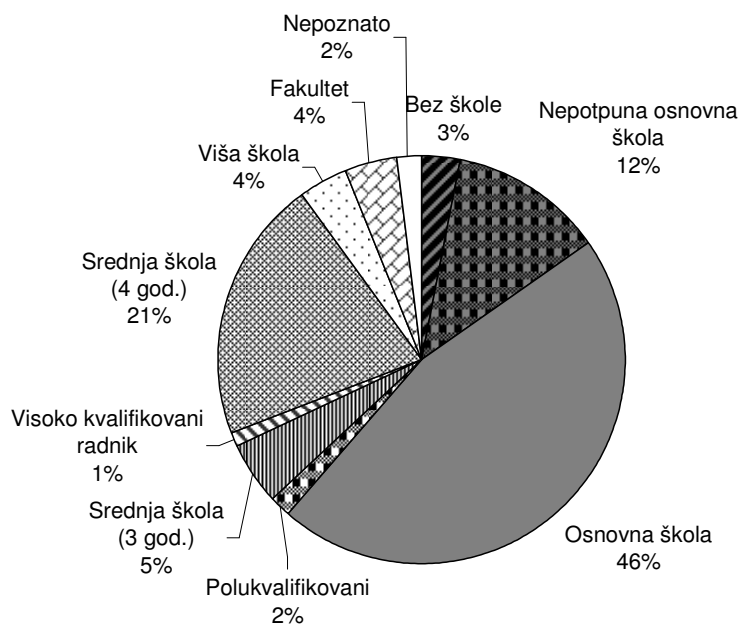
4.1 Demografija

U periodu od 01. januara 1997. do 31. decembra 2010. godine u hospitalnom registru Klinike za neurologiju, Kliničkog centra u Nišu registrovano je 13420 hospitalnih prijema pacijenata sa dijagnozom moždanog udara. Od ukupno 13420 hospitalnih prijema bilo je 6845 (51%) muškaraca i 6575 (49%) žena (Grafikon 1). Prosečan uzrast pacijenata je bio $67,76 \pm 11,30$ godina. Prema uzrastu su hospitalizovani pacijenti podeljeni u grupu mlađu od 65 godina (4417 ili 32,9% hospitalizovanih pacijenata) i grupu sa 65 ili više godina (8966 ili 66,8% hospitalizovanih pacijenata). Za 37 (0,3%) pacijenata nije registrovan uzrast.



Grafikon 1. Populaciona piramida (distribucija hospitalnih prijema prema polu i uzrastu)

Distribucija pacijenata prema stručnoj spremi je prikazana na grafikonu (Grafikon 2). Prema godinama školovanja uzorak je podeljen u dve grupe: grupu sa 8 ili manje godina školovanja koju čini 8251 (61,5%) pacijent, dok grupu sa više od 8 godina školovanja čini 5912 (36,6%) pacijenata. Za 257 (1,9%) pacijenata nije registrovana stručna sprema.



Grafikon 2. Distribucija pacijenata prema stručnoj spremi

Od ukupnog broja registrovanih hospitalnih prijema, 587 (4,4%) je sa dijagnozom SAH, 2285 (17,0%) sa dijagnozom ICH, 9644 (71,9%) sa dijagnozom AIMU, i 904 (6,7%) sa NMU.

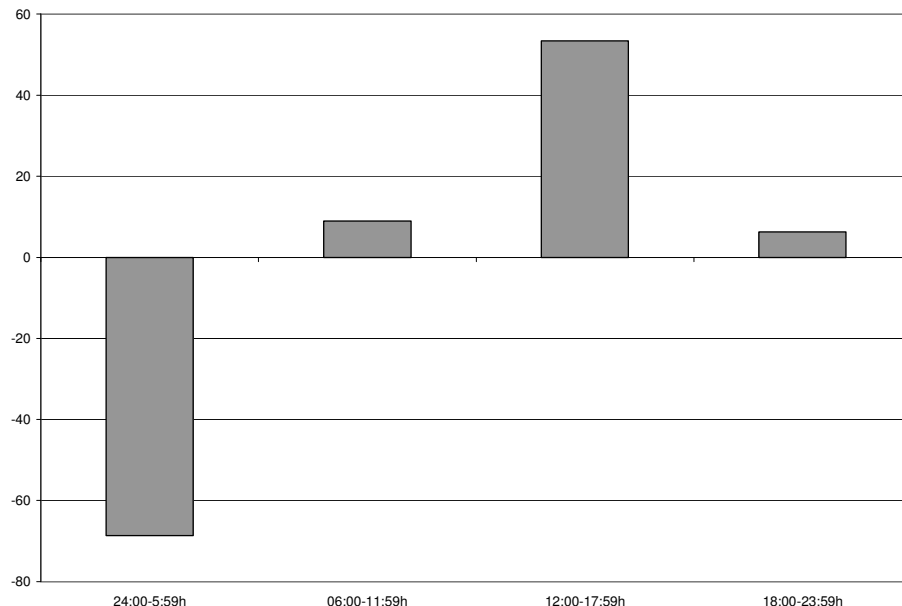
U toku hospitalizacije registrovano je do 4087 (30,5%) smrtnih ishoda, dok je 9333 (69,5%) pacijenata otpušteno sa hospitalnog lečenja. Broj i procenat smrtnih ishoda prema dijagnozi je predstavljen u tabeli (Tabela 2).

Tabela 2. Broj i procenat smrtnih ishoda prema dijagnozi

			Smrtni ishod		Ukupno	
			Ne	Da		
Dijagnoza	SAH	Broj	477	110	587	
		%	81.3%	18.7%	100.0%	
	ICH	Broj	1210	1075	2285	
		%	53.0%	47.0%	100.0%	
	AIMU	Broj	7344	2300	9644	
		%	76.2%	23.8%	100.0%	
	NSMU	Broj	302	602	904	
		%	33.4%	66.6%	100.0%	
	Ukupno		Broj	9333	4087	13420
			%	69.5%	30.5%	100.0%

4.2 Dnevne varijacije

Analizom dnevnih varijacija registrovana je statistički značajna razlika broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od moždanog udara u četiri šestočasovna intervala ($\chi^2 = 2577,286$, $df=3$, $p<0,001$). Najmanji broj prijema je registrovan u intervalu 24:00-05:59h, a najveći u intervalu 12:00-17:59h (Grafikon 3).



Grafikon 3. Odstupanje od očekivanih vrednosti (%) broja hospitalnih prijema pacijenata sa MU u odnosu na period dana

Analiza dnevnih varijacija broja prijema pacijenata sa SAH (Tabela 3) je pokazala statistički značajnu razliku u odnosu na očekivani broj prijema ($\chi^2=97.095$, $df=3$, $p<0,001$). U grupi pacijenata obolelih od SAH, stratifikacijom uzorka, ustanovljena je statistički značajna razlika kod oba pola (muškarci- $\chi^2=54,694$, $df=3$, $p<0,001$; žene- $\chi^2=45,667$, $df=3$, $p<0,001$), obe uzrasne grupe (<65 godina- $\chi^2=52,096$, $df=3$, $p<0,001$; ≥ 65 godina- $\chi^2=55,933$, $df=3$, $p<0,001$) i obe grupe prema obrazovanju (≤ 8 godina školovanja- $\chi^2=71,036$, $df=3$, $p<0,001$; >8 godina školovanja- $\chi^2=39,397$, $df=3$, $p<0,001$).

Tabela 3. Broj hospitalnih prijema pacijenata obolelih od SAH prema periodu dana

Period dana	Pol		Uzrasna grupa		Stručna sprema		Ukupno
	Muški	Ženski	<65 god	≥ 65 god	≤ 8 god	>8 god	
24:00-5:59h	18	37	47	8	21	32	55
6:00-11:59h	65	86	114	36	56	89	151
12:00-17:59h	99	123	148	73	116	101	222
18:00-23:59h	60	99	98	61	85	70	159

U slučaju broja prijema pacijenata obolelih od ICH (Tabela 4), analiza pokazuje postojanje statistički značajne razlike u odnosu na očekivani broj prijema ($\chi^2=367,872$, $df=3$, $p<0,001$). Statistički značajna razlika je registrovana i nakon stratifikacije uzorka, kod oba pola (muškarci- $\chi^2=167,017$, $df=3$, $p<0,001$; žene- $\chi^2=206,145$, $df=3$, $p<0,001$), obe uzrasne grupe (<65 godina- $\chi^2=145,100$, $df=3$, $p<0,001$; ≥ 65 godina- $\chi^2=222,504$, $df=3$, $p<0,001$) i obe grupe prema obrazovanju (≤ 8 godina školovanja- $\chi^2=263,898$, $df=3$, $p<0,001$; >8 godina školovanja- $\chi^2=104,840$, $df=3$, $p<0,001$).

Tabela 4. Broj hospitalnih prijema pacijenata obolelih od ICH prema periodu dana

Period dana	Pol		Uzrasna grupa		Stručna sprema		Ukupno
	Muški	Ženski	<65 god	≥ 65 god	≤ 8 god	>8 god	
24:00-5:59h	119	89	106	100	95	106	208
6:00-11:59h	327	273	273	326	348	237	600
12:00-17:59h	426	416	375	461	499	320	842
18:00-23:59h	313	322	281	352	394	226	635

Registrovana je i statistički značajna razlika u broju hospitalnih prijema pacijenata obolelih od AIMU (Tabela 5) u četiri analizirana perioda dana ($\chi^2=2003,090$, $df=3$, $p<0,001$). Statistički značajna razlika je evidentirana kod oba pola (muškarci- $\chi^2=930,053$, $df=3$, $p<0,001$; žene- $\chi^2=1085,540$, $df=3$, $p<0,001$), obe uzrasne grupe (<65 godina- $\chi^2=571,268$, $df=3$, $p<0,001$; ≥ 65 godina- $\chi^2=1428,441$, $df=3$, $p<0,001$) i obe grupe prema obrazovanju (≤ 8 godina školovanja- $\chi^2=1301,929$, $df=3$, $p<0,001$; >8 godina školovanja- $\chi^2=714,768$, $df=3$, $p<0,001$).

Tabela 5. Broj hospitalnih prijema pacijenata obolelih od AIMU prema periodu dana

Period dana	Pol		Uzrasna grupa		Stručna sprema		Ukupno
	Muški	Ženski	<65 god	≥ 65 god	≤ 8 god	>8 god	
24:00-5:59h	399	302	204	497	435	248	701
6:00-11:59h	1436	1250	801	1876	1556	1084	2686
12:00-17:59h	1887	1874	1080	2675	2395	1309	3761
18:00-23:59h	1295	1201	724	1765	1600	859	2496

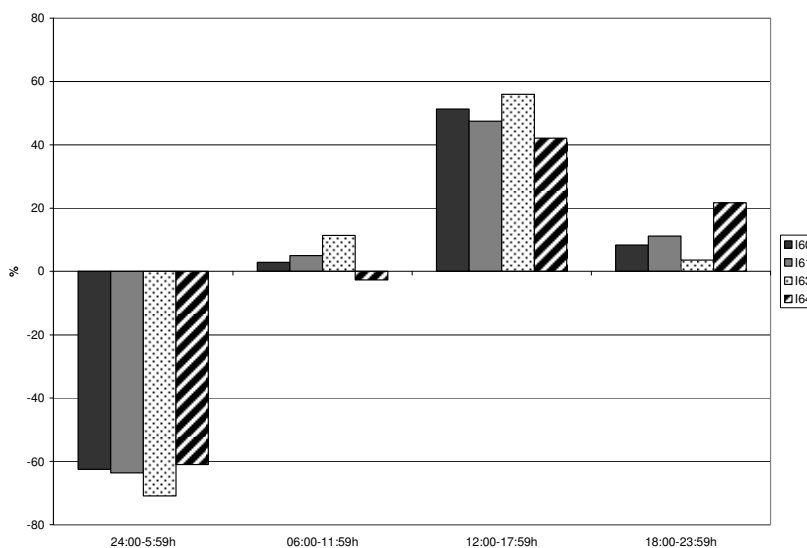
Kod pacijenata sa NMU, analiza broja hospitalizacija u odnosu na period dana pokazuje postojanje statistički značajne dnevne varijacije u broju prijema ($\chi^2=134,982$, $df=3$, $p<0,001$). Statistički značajna razlika je registrovana i kod oba pola (muškarci-

$\chi^2=51,399$, $df=3$, $p<0,001$; žene- $\chi^2=85,763$, $df=3$, $p<0,001$), obe uzrasne grupe (<65 godina- $\chi^2=16,759$, $df=3$, $p=0,001$; ≥ 65 godina- $\chi^2=119,587$, $df=3$, $p<0,001$) i obe grupe prema obrazovanju (≤ 8 godina školovanja- $\chi^2=112,422$, $df=3$, $p<0,001$; >8 godina školovanja- $\chi^2=26,022$, $df=3$, $p<0,001$) pacijenata sa NMU (Tabela 6).

Tabela 6. Broj hospitalnih prijema pacijenata obolelih od NMU prema periodu dana

Period dana	Pol		Uzrasna grupa		Stručna sprema		Ukupno
	Muški	Ženski	<65 god	≥ 65 god	≤ 8 god	>8 god	
24:00-5:59h	46	42	23	65	57	27	88
6:00-11:59h	96	124	39	181	155	57	220
12:00-17:59h	145	176	60	259	237	79	321
18:00-23:59h	114	161	44	231	202	68	275

U svim navedenim slučajevima najmanji broj prijema je registrovan u intervalu 24:00-05:59h, a najveći u intervalu 12:00-17:59h (Grafikon 4).



Grafikon 4. Odstupanje od očekivanih vrednosti (%) broja hospitalnih prijema u odnosu na period dana i tip moždanog udara

4.3 Nedeljne varijacije

Analiza pokazuje statistički značajno ($\chi^2=367,872$, $df=1$, $p<0,001$) manji broj hospitalnih prijema pacijenata obolelih od MU tokom dana vikenda (subota i nedelja)

nego tokom radnih dana (ponedeljak, utorak, sreda, četvrtak i petak), uzimajući u obzir očekivane vrednosti.

Kod pacijenata obolelih od SAH registrovana je statistički značajna razlika ($\chi^2=10.059$, $df=1$, $p=0,002$) u odnosu na očekivani broj prijema radnim danima i danima vikenda. Nakon stratifikacije uzorka prema polu, kod pacijenata muškog pola obolelih od SAH nije registrovana statistički značajna razlika ($\chi^2=1,693$, $df=1$, $p=0,193$) između registrovanog i očekivanog broja hospitalnih prijema. Kod pacijenata obolelih od SAH ženskog pola, je utvrđeno postojanje statistički značajnih ($\chi^2=9,287$, $df=1$, $p=0,002$) nedeljnih varijacija. Manji broj hospitalizovanih pacijenata je registrovan u danima vikenda.

Statistički značajno variranje broja hospitalnih prijema kod pacijenata obolelih od SAH je registrovano i u obe uzrasne grupe (<65 godina- $\chi^2=4,478$, $df=1$, $p=0,034$; ≥ 65 godina- $\chi^2=6,076$, $df=1$, $p=0,014$) i kod pacijenata sa više od 8 godina školovanja ($\chi^2=11,721$, $df=1$, $p=0,001$), dok kod pacijenata sa nižim obrazovanjem nije registrovana statistička značajnost ($\chi^2=0,519$, $df=1$, $p=0,471$).

U slučaju pacijenata obolelih od ICH nije registrovano statistički značajno ($\chi^2=3.580$, $df=1$, $p=0,058$) variranje u broju prijema radnim danima i danima vikenda. Stratifikacijom ove grupe obolelih prema polu, statistički značajna razlika između registrovanih i očekivanih vrednosti se registruje kod muškaraca ($\chi^2=4,387$, $df=1$, $p=0,036$), ali ne i žena ($\chi^2=0,306$, $df=1$, $p=0,580$). Statistički značajno variranje broja prijema u danima vikenda i radnim danima u slučaju pacijenata sa ICH nije registrovana u obe uzrasne grupe (<65 godina- $\chi^2=1,169$, $df=1$, $p=0,280$; ≥ 65 godina- $\chi^2=2,883$, $df=1$, $p=0,090$) i obe grupe prema obrazovanju (≤ 8 godina školovanja- $\chi^2=3,238$, $df=1$, $p=0,072$; > 8 godina školovanja- $\chi^2=0.551$, $df=1$, $p=0,458$).

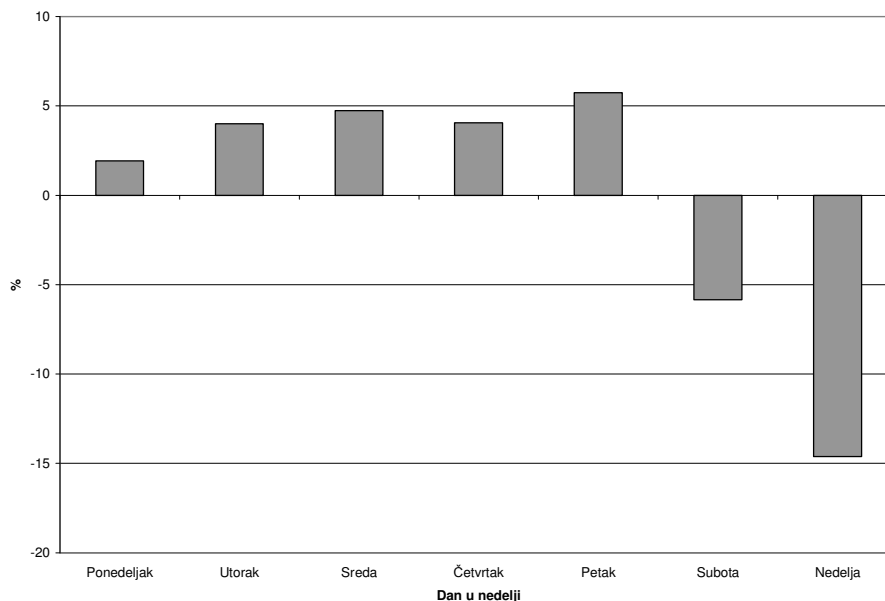
Analizom registrovanog i očekivanog broja prijema u danima vikenda i radnim danima evidentira se statistički značajna razlika kod pacijenata obolelih od AIMU, kada se posmatraju kao jedinstvena grupa ($\chi^2=15,672$, $df=1$, $p<0,001$), a i nakon stratifikacije prema polu (muškarci- $\chi^2=20,185$, $df=1$, $p<0,001$; žene- $\chi^2=21,668$, $df=1$, $p<0,001$), uzrastu (<65 godina- $\chi^2=367.872$, $df=3$, $p<0,001$; ≥ 65 godina- $\chi^2=367.872$,

df=3, $p < 0,001$) i obrazovanju (≤ 8 godina školovanja- $\chi^2 = 17,999$, df=1, $p < 0,001$; > 8 godina školovanja- $\chi^2 = 22,226$, df=1, $p < 0,001$).

Kod pacijenata sa NMU postoji statistički značajna ($\chi^2 = 7,536$, df=1, $p = 0,006$) razlika broja prijema u radnim danima i danima vikenda. Statistički značajna razlika između evidentiranih i očekivanih brojeva prijema se evidentira i nakon stratifikacije uzorka i to u grupi muškaraca ($\chi^2 = 6,789$, df=1, $p = 0,009$), starijoj uzrasnoj grupi ($\chi^2 = 9,256$, df=1, $p = 0,002$) i grupi sa više od 8 godina školovanja ($\chi^2 = 4,158$, df=1, $p = 0,041$), za razliku od žena ($\chi^2 = 1,832$, df=1, $p = 0,176$), pacijenata sa nižim obrazovanjem ($\chi^2 = 5,088$, df=1, $p = 0,024$) i mlađoj uzrasnoj grupi ($\chi^2 = 0,010$, df=1, $p = 0,922$).

Dani u nedelji

Kod pacijenata obolelih od MU evidentirano je postojanje statistički značajnog ($\chi^2 = 65,048$, df=6, $p < 0,001$) variranja broja obolelih tokom nedelje, sa minimalnim brojem prijema u nedelju a maksimalnim u petak (Grafikon 5).



Grafikon 5. Odstupanje od očekivanih vrednosti (%) broja hospitalnih prijema pacijenata sa MU u odnosu na dan u nedelji

Statistički značajno variranje broja prijema na nedeljnom nivou je registrovano i u slučaju pacijenata obolelih od SAH ($\chi^2 = 16,514$, df=6, $p = 0,011$), sa minimalnim

brojem registrovanih prijema u nedelju a maksimalnim u utorak (Tabela 7). Nakon stratifikacije uzorka, registrovano je statistički značajno variranje broja prijema na nedeljnom nivou kod žena ($\chi^2=13,217$, $df=6$, $p=0,040$), pacijenata mlađih od 65 godina ($\chi^2=13,052$, $df=6$, $p=0,042$) i pacijenata sa 8 ili više godina školovanja ($\chi^2=20,699$, $df=6$, $p=0,002$). Statistički značajno variranje broja prijema na nedeljnom nivou nije registrovano kod muškaraca ($\chi^2=9,421$, $df=6$, $p=0,151$), u starijoj ($\chi^2=8,011$, $df=6$, $p=0,237$) i niže obrazovanoj ($\chi^2=4,216$, $df=6$, $p=0,647$) grupi pacijenata.

Tabela 7. Broj hospitalnih prijema pacijenata obolelih od SAH prema danu u nedelji

Dan	Pol		Uzrasna grupa		Stručna sprema		Ukupno
	Muški	Ženski	<65 god	≥65 god	≤8 god	>8 god	
Ponedeljak	33	48	55	25	40	38	81
Utorak	40	63	70	33	40	58	103
Sreda	36	58	68	25	47	45	94
Četvrtak	28	55	53	30	42	39	83
Petak	45	48	64	29	35	55	93
Subota	37	40	60	17	43	33	77
Nedelja	23	33	37	19	31	24	56

Analizom broja prijema pacijenata sa dijagnozom ICH nisu registrovane statistički značajne varijacije ($\chi^2=12,296$, $df=6$, $p=0,056$) nedeljnog broja prijema (Tabela 8). Nakon analiza podgrupa pacijenata obolelih od ICH statistički značajno variranje broja prijema na nedeljnom nivou nije evidentirano ni u oba pola (muškarci- $\chi^2=7,936$, $df=6$, $p=0,243$; žene- $\chi^2=6,929$, $df=6$, $p=0,327$), obe uzrasne grupe (<65 godina- $\chi^2=10,526$, $df=6$, $p=0,104$; ≥65 godina- $\chi^2=6,395$, $df=6$, $p=0,380$) i obe obrazovne grupe (≤8godina školovanja- $\chi^2=10,106$, $df=6$, $p=0,120$; >8godina školovanja- $\chi^2=6,677$, $df=6$, $p=0,352$)

Tabela 8. Broj hospitalnih prijema pacijenata obolelih od ICH prema danu u nedelji

Dan	Pol		Uzrasna grupa		Stručna sprema		Ukupno
	Muški	Ženski	<65 god	≥65 god	≤8 god	>8 god	
Ponedeljak	196	179	176	198	217	150	375
Utorak	178	156	151	181	196	132	334
Sreda	166	138	129	174	175	123	304
Četvrtak	172	164	160	176	202	124	336
Petak	167	157	139	183	194	116	324
Subota	153	162	135	175	190	115	315
Nedelja	153	144	145	152	162	129	297

Kod pacijenata obolelih od AIMU, registrovano je statistički značajno nedeljno variranje broja prijema ($\chi^2=52,177$, $df=6$, $p<0,001$). Nakon stratifikacije uzorka, statistički značajne nedeljne varijacije su evidentirane kod oba pola (muškarci- $\chi^2=24,221$, $df=6$, $p<0,001$; žene- $\chi^2=34,862$, $df=6$, $p<0,001$), obe uzrasne grupe (<65 godina- $\chi^2=24,998$, $df=6$, $p<0,001$; ≥ 65 godina- $\chi^2=33,182$, $df=6$, $p<0,001$) i obe grupe prema obrazovanju (≤ 8 godina školovanja- $\chi^2=28,553$, $df=6$, $p<0,001$; >8 godina školovanja- $\chi^2=25,032$, $df=6$, $p<0,001$) (Tabela 9).

Tabela 9. Broj hospitalnih prijema pacijenata obolelih od AIMU prema danu u nedelji

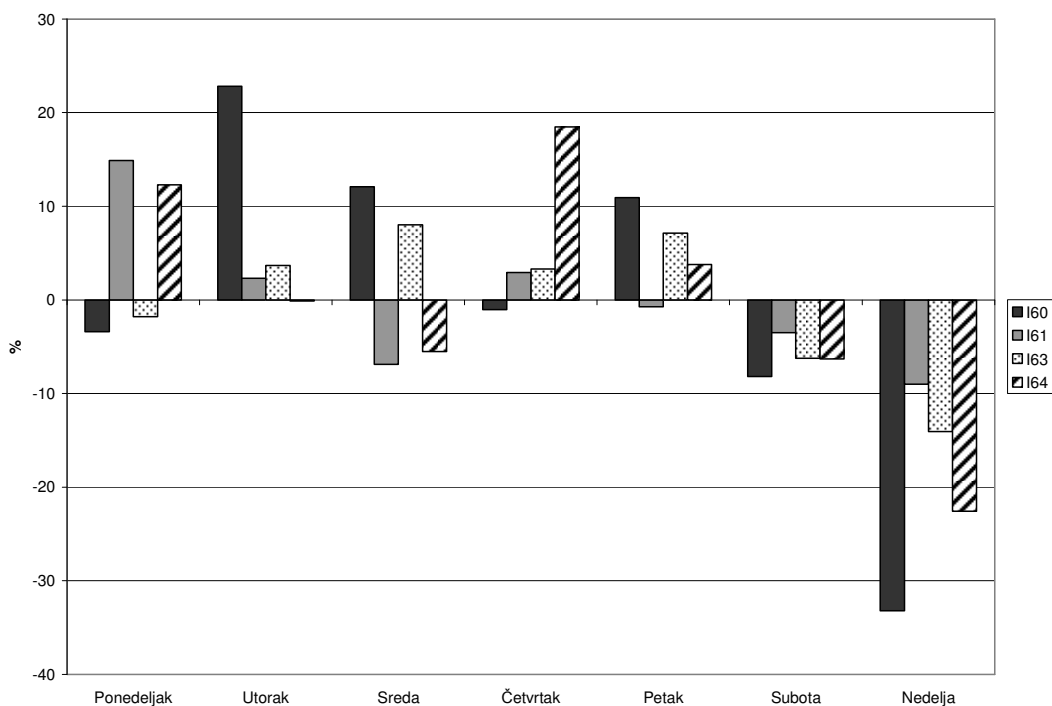
Dan	Pol		Uzrasna grupa		Stručna sprema		Ukupno
	Muški	Ženski	<65 god	≥ 65 god	≤ 8 god	>8 god	
Ponedeljak	711	642	406	944	832	504	1353
Utorak	727	701	409	1015	883	526	1428
Sreda	799	689	460	1023	910	551	1488
Četvrtak	742	681	417	1004	886	511	1423
Petak	732	744	422	1054	913	534	1476
Subota	680	612	352	935	830	439	1292
Nedelja	626	558	343	838	732	435	1184

Statistički značajna nedeljna varijacija broja prijema je registrovana i u slučaju pacijenata sa NMU ($\chi^2=14,022$, $df=6$, $p=0,029$) (Tabela 10). Nakon podele na podgrupe statistički značajno variranje broja prijema na nedeljnom nivou je registrovano kod oba pola (muškarci- $\chi^2=12,628$, $df=6$, $p=0,049$; žene- $\chi^2=15,125$, $df=6$, $p=0,019$) i u starijoj grupi pacijenata ($\chi^2=17,052$, $df=6$, $p=0,009$), dok statistička značajne nedeljne varijacije nisu registrovane u mlađoj grupi ($\chi^2=1,410$, $df=6$, $p=0,965$) i u obe grupe prema obrazovanju (≤ 8 godina školovanja- $\chi^2=10,237$, $df=6$, $p=0,115$; >8 godina školovanja- $\chi^2=6,000$, $df=6$, $p=0,423$).

Na grafikonu 6 prikazana su odstupanja od očekivanih vrednosti broja hospitalnih prijema u odnosu na dan u nedelji za sve analizirane tipove moždanog udara.

Tabela 10. Broj hospitalnih prijema pacijenata obolelih od NMU prema danu u nedelji

Dan	Pol		Uzrasna grupa		Stručna sprema		Ukupno
	Muški	Ženski	<65 god	≥65 god	≤8 god	>8 god	
Ponedeljak	52	93	26	119	105	36	145
Utorak	58	71	23	105	91	34	129
Sreda	65	57	25	97	86	34	122
Četvrtak	76	77	25	127	108	42	153
Petak	59	75	19	115	101	33	134
Subota	44	77	23	98	88	28	121
Nedelja	47	53	25	75	72	24	100



Grafikon 6. Odstupanje od očekivanih vrednosti (%) broja hospitalnih prijema u odnosu na dan u nedelji i tip moždanog udara

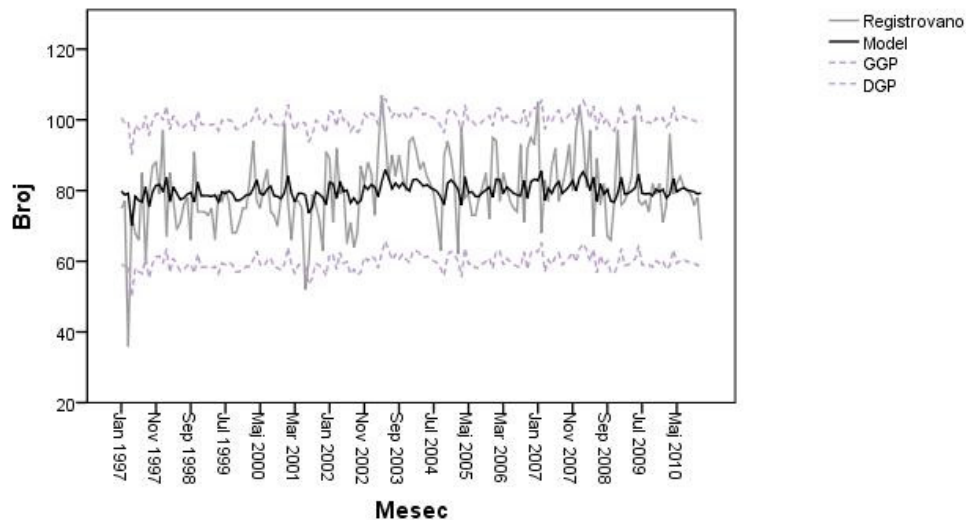
Smrtni ishodi

Analizom broja smrtnih ishoda prema danu u nedelji nije registrovana statistički značajna razlika između registrovanih i očekivanih vrednosti ($\chi^2=5,424$, $df=6$, $p=0,491$). Takođe, analizom broja smrtnih ishoda u toku vikenda i radnim danima nije evidentirana statistički značajna razlika ($\chi^2=0,181$, $df=1$, $p=0,671$).

4.4 Sezonske varijacije

Mesečne vremenske serije

Mesečna vremenska serija broja hospitalnih prijema obolelih od MU je prikazana na grafikonu (Grafikon 7).



Grafikon 7. Registrovana i modelovana mesečna vremenska serija broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od MU

Na osnovu ACF i PACF date vremenske serije i TSMODEL algoritma, kao odgovarajući model je identifikovan ARIMA(1,0,0). Koeficijent determinacije (R^2) ovog modela iznosi 0,05. Korišćenjem Melrad algoritma određeni su parametri modela (Tabela 11).

Tabela 11. Parametri ARIMA modela mesečne vremenske serije broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od MU

Parametar		Ocena	SE	T	p
Konstanta		79,849	1,015	78,684	<0,001
AR	Docnja 1	0,223	0,076	2,936	0,004

Grafičkim prikazom ACF i PACF reziduala je utvrđeno da nema značajne autokorelacije reziduala na svakoj od prvih 13 docnji. Testiranjem autokorelacije

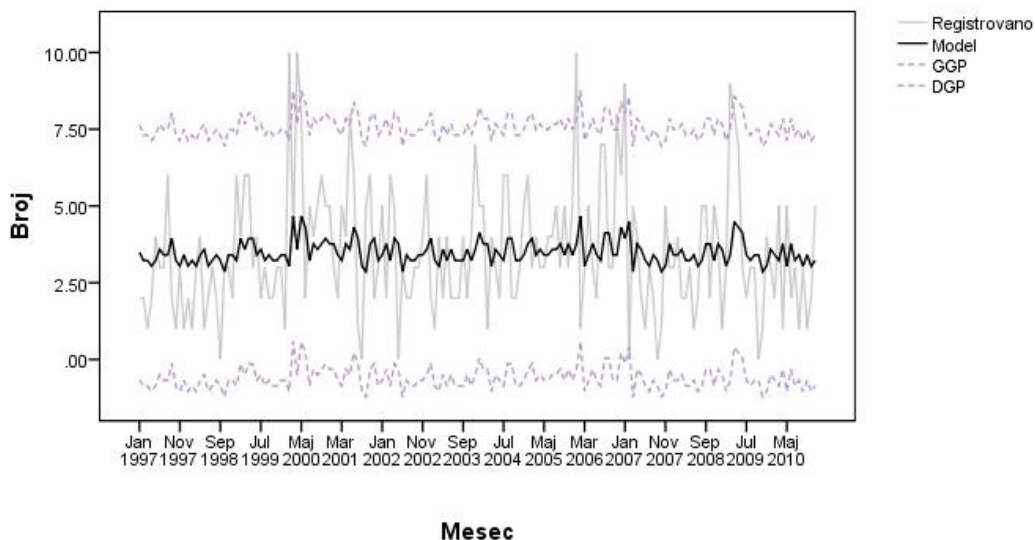
reziduala na osnovu Box Ljung statistike je utvrđeno da ne postoji statistički značajna autokorelacija na prvih 13 docnji (Tabela 12).

Tabela 12. Testiranje autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike

Docnja	Autokorelacija	SE	Box-Ljung statistika		
			Vrednost	df	P
1	-0,029	0,076	0,147	1	0,701
2	0,112	0,076	2,311	2	0,315
3	0,088	0,076	3,657	3	0,301
4	0,050	0,076	4,098	4	0,393
5	0,189	0,076	10,343	5	0,066
6	-0,092	0,075	11,839	6	0,066
7	-0,024	0,075	11,940	7	0,103
8	-0,051	0,075	12,402	8	0,134
9	0,113	0,075	14,708	9	0,099
10	0,080	0,074	15,861	10	0,104
11	0,032	0,074	16,050	11	0,139
12	0,114	0,074	18,423	12	0,103
13	0,111	0,074	20,706	13	0,079

Korišćenjem Kolmogorov Smirnov testa je potvrđena normalnost raspodele reziduala analiziranog modela ($Z=0,728$, $p=0,664$). Proverom statističke značajnosti parametara postepenim proširenjem modela, model nije izdržao proširenja.

Mesečna vremenska serija broja hospitalnih prijema obolelih od SAH je prikazana na grafikonu (Grafikon 8).



Grafikon 8 Registrovana i modelovana mesečna vremenska serija broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od SAH

Na osnovu ACF i PACF date vremenske serije i TSMODEL algoritma, kao odgovarajući model je identifikovan ARIMA(1,0,0). Koeficijent determinacije (R^2) ovog modela iznosi 0,033. Korišćenjem Melrad algoritma određeni su parametri modela (Tabela 13).

Tabela 13. Parametri ARIMA modela mesečne vremenske serije broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od SAH

Parametar	Ocena	SE	t	p	
Konstanta	3,494	0,194	17,975	<0,001	
AR	Docnja 1	0,180	0,076	2,357	0,020

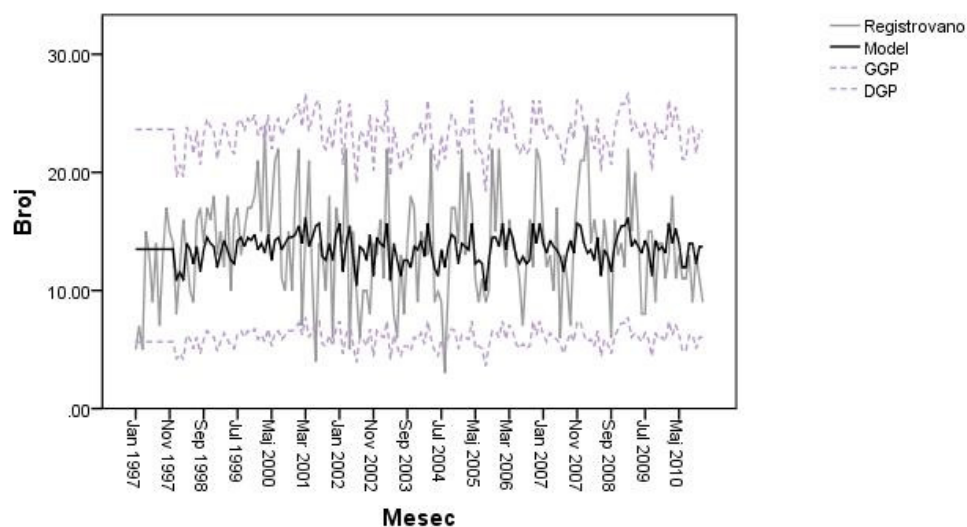
Grafičkim prikazom ACF i PACF reziduala je utvrđeno da nema značajne autokorelacije reziduala na svakoj od prvih 13 docnji. Testiranjem autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike je utvrđeno da ne postoji statistički značajna autokorelacija na prvih 13 docnji (Tabela 14).

Tabela 14. Testiranje autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike

Docnja	Autokorealcija	SE	Box-Ljung statistika		
			Vrednost	df	p
1	-0,002	0,076	0,001	1	0,977
2	-0,006	0,076	0,008	2	0,996
3	0,124	0,076	2,653	3	0,448
4	-0,024	0,076	2,757	4	0,599
5	-0,003	0,076	2,758	5	0,737
6	0,040	0,075	3,047	6	0,803
7	0,020	0,075	3,116	7	0,874
8	0,046	0,075	3,490	8	0,900
9	-0,043	0,075	3,819	9	0,923
10	0,011	0,074	3,841	10	0,954
11	-0,014	0,074	3,875	11	0,973
12	0,150	0,074	7,980	12	0,787
13	0,097	0,074	9,710	13	0,717

Korišćenjem Kolmogorov Smirnov testa je potvrđena normalnost raspodele reziduala analiziranog modela ($Z=1,196$, $p=0,114$). Proverom statističke značajnosti parametara postepenim proširenjem modela, model nije izdržao proširenja.

Mesečna vremenska serija broja hospitalnih prijema obolelih od ICH je prikazana na grafikonu (Grafikon 9). Vremenska serija je transformisana pomoću kvadratnog korena.



Grafikon 9. Registrovana i modelovana mesečna vremenska serija broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od ICH

Na osnovu ACF i PACF date vremenske serije i TSMODEL algoritma, kao odgovarajući model je identifikovan sezonski ARIMA(0,0,0)(1,0,0). Koeficijent determinacije (R^2) ovog modela iznosi 0,07. Korišćenjem Melrad algoritma određeni su parametri modela (Tabela 15).

Tabela 15. Parametri ARIMA modela mesečne vremenske serije broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od ICH

		Ocena	SE	T	P
Konstanta		3,620	0,063	57,648	<0,001
AR, Sezonska	Docnja 1	0,276	0,075	3,668	<0,001

Grafičkim prikazom ACF i PACF reziduala je utvrđeno da nema značajne autokorelacije reziduala na svakoj od prvih 13 docnji. Testiranjem autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike je utvrđeno da ne postoji statistički značajna autokorelacija na prvih 13 docnji (Tabela 16).

Tabela 16. Testiranje autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike

Docnja	Autokorelacija	SE	Box-Ljung statistika		
			Vrednost	df	p
1	0,086	0,076	1,268	1	0,260
2	0,058	0,076	1,846	2	0,397
3	0,131	0,076	4,825	3	0,185
4	-0,054	0,076	5,329	4	0,255
5	-0,022	0,076	5,413	5	0,368
6	0,033	0,075	5,600	6	0,469
7	-0,058	0,075	6,191	7	0,518
8	-0,069	0,075	7,043	8	0,532
9	0,026	0,075	7,167	9	0,620
10	0,078	0,074	8,255	10	0,604
11	0,099	0,074	10,039	11	0,527
12	-0,029	0,074	10,196	12	0,599
13	0,178	0,074	16,018	13	0,248

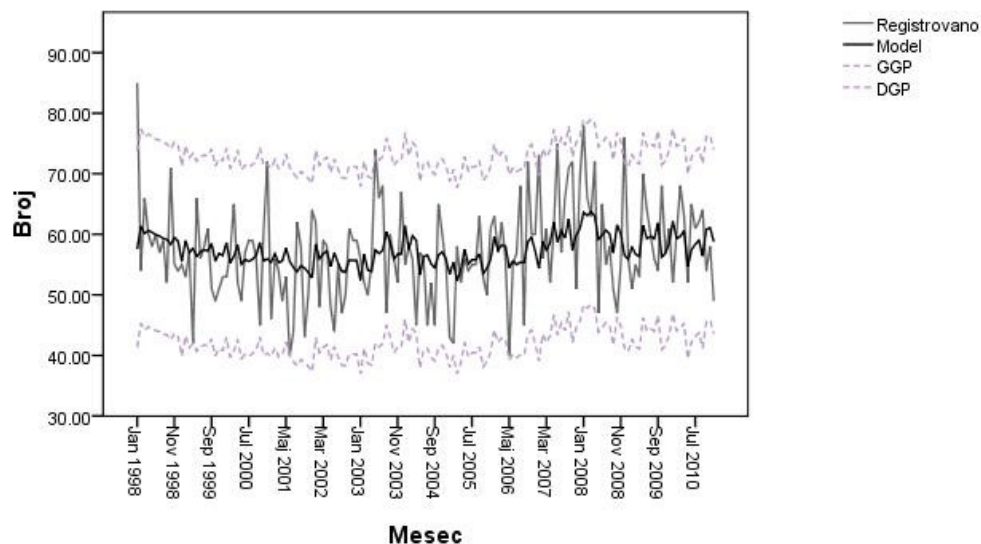
Korišćenjem Kolmogorov Smirnov testa je potvrđena normalnost raspodele reziduala analiziranog modela ($Z=0,963$, $p=0,311$). Proverom statističke značajnosti parametara postepenim proširenjem modela, model nije izdržao proširenja.

Analizom modelovanih vrednosti utvrđeno je da je najveći broj prijema pacijenata obolelih od ICH realizovan u martu, a najmanji u junu i avgustu (Tabela 17).

Tabela 17. Mesečni prosečni broj hospitalizacija sa dijagnozom ICH i procenat u odnosu na srednju vrednost na osnovu ARIMA modela

Mesec	Broj	Procenat
Januar	13,95	102,91
Februar	13,55	99,96
Mart	14,09	103,96
April	13,93	102,78
Maj	13,29	98,07
Jun	12,57	92,73
Jul	13,31	98,20
Avgust	12,82	94,59
Septembar	13,01	96,03
Oktobar	13,99	103,24
Novembar	13,87	102,37
Decembar	14,24	105,06

Mesečna vremenska serija (period od 1998 do 2010. godine) broja hospitalnih prijema obolelih od AIMU je prikazana na grafikonu (Grafikon 10).



Grafikon 10. Registrovana i modelovana mesečna vremenska serija broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od AIMU

Na osnovu ACF i PACF date vremenske serije i TSMODEL algoritma, kao odgovarajući model je identifikovan sezonski $ARIMA(1,0,1)(1,0,1)$. Koeficijent

determinacije (R^2) ovog modela iznosi 0,087. Korišćenjem Melrad algoritma određeni su parametri modela (Tabela 18).

Tabela 18. Parametri ARIMA modela mesečne vremenske serije broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od AIMU

Parametri		Ocena	SE	t	p
Konstanta		57,554	1,395	41,245	<0,001
AR	Docnja 1	0,936	0,065	14,445	<0,001
MA	Docnja 1	0,843	0,101	8,351	<0,001
AR, Sezonska	Docnja 1	-0,998	0,071	-14,004	<0,001
MA, Sezonska	Docnja 1	-0,980	0,423	-2,318	0,022

Grafičkim prikazom ACF i PACF reziduala je utvrđeno da nema značajne autokorelacije reziduala na svakoj od prvih 13 docnji. Testiranjem autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike je utvrđeno da ne postoji statistički značajna autokorelacija na prvih 13 docnji (Tabela 19).

Tabela 19. Testiranje autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike

Docnja	Autokorelacija	SE	Box-Ljung statistika		
			Vrednost	df	p
1	-0,057	0,079	0,520	1	0,471
2	-0,058	0,079	1,056	2	0,590
3	0,025	0,079	1,159	3	0,763
4	0,003	0,079	1,161	4	0,885
5	0,147	0,078	4,666	5	0,458
6	-0,027	0,078	4,784	6	0,572
7	0,015	0,078	4,824	7	0,681
8	-0,058	0,077	5,376	8	0,717
9	0,025	0,077	5,476	9	0,791
10	0,061	0,077	6,113	10	0,806
11	-0,024	0,077	6,213	11	0,859
12	0,052	0,076	6,667	12	0,879
13	-0,076	0,076	7,673	13	0,864

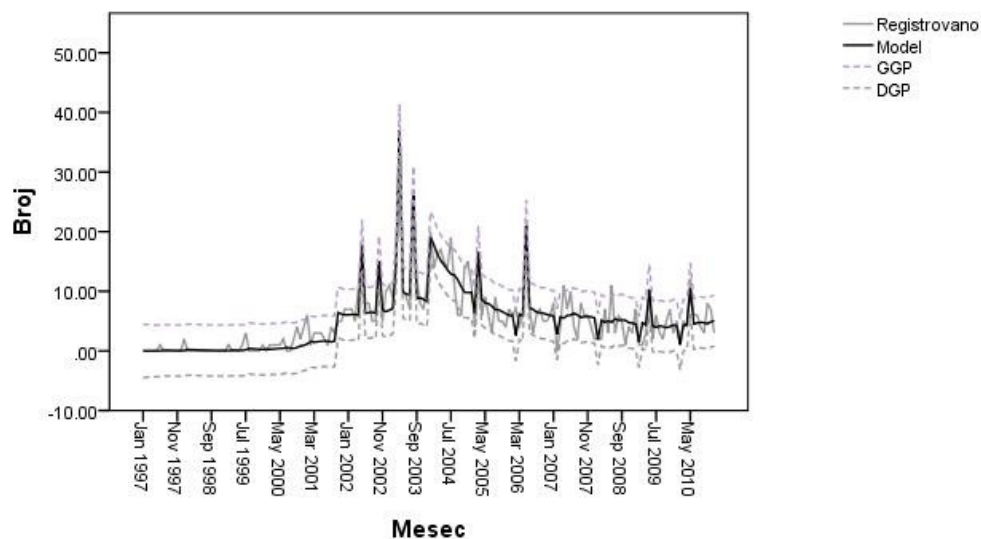
Korišćenjem Kolmogorov Smirnov testa je potvrđena normalnost raspodele reziduala analiziranog modela ($Z=0,782$, $p=0,573$). Proverom statističke značajnosti parametara postepenim proširenjem modela, model nije izdržao proširenja.

Analizom modelovanih vrednosti utvrđeno je da je najmanji broj prijema pacijenata obolelih od AIMU realizovan u decembru a najveći u februaru (Tabela 20).

Tabela 20. Mesečni prosečni broj prijema pacijenata sa ICH i procenat u odnosu na srednju vrednost na osnovu ARIMA modela

	Broj	Procenat
Januar	57,57	100,24
Februar	58,04	101,05
Mart	57,51	100,13
April	57,92	100,85
Maj	57,25	99,67
Jun	57,28	99,72
Jul	57,43	99,98
Avgust	57,28	99,73
Septembar	57,36	99,87
Oktobar	57,21	99,60
Novembar	57,46	100,03
Decembar	56,96	99,17

Mesečna vremenska serija broja hospitalnih prijema obolelih od NMU je prikazana na grafikonu (Grafikon 11).



Grafikon 11. Registrovana i modelovana mesečna vremenska serija broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od NMU

Na osnovu ACF i PACF date vremenske serije i TSMODEL algoritma, a uzimanjem u obzir ekstremnih vrednosti, kao odgovarajući model je identifikovan ARIMA(1,0,1). Koeficijent determinacije (R^2) ovog modela iznosi 0,862. Korišćenjem Melrad algoritma određeni su parametri modela (Tabela 21).

Tabela 21. Parametri ARIMA modela mesečne vremenske serije broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od NMU

Parametri		Ocena	SE	T	p
AR	Docnja 1	0,959	0,036	26,923	<0,001
MA	Docnja 1	0,867	0,057	15,102	<0,001

Identifikovane su ekstremne vrednosti oktobra 2001, maja i oktobra 2002, marta, aprila i avgusta 2003, januara 2004, februara i marta 2005, maja 2006 i maja 2009. Grafičkim prikazom ACF i PACF reziduala je utvrđeno da nema značajne autokorelacije reziduala na svakoj od prvih 13 docnji. Testiranjem autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike je utvrđeno da ne postoji statistički značajna autokorelacija na prvih 13 docnji (Tabela 22).

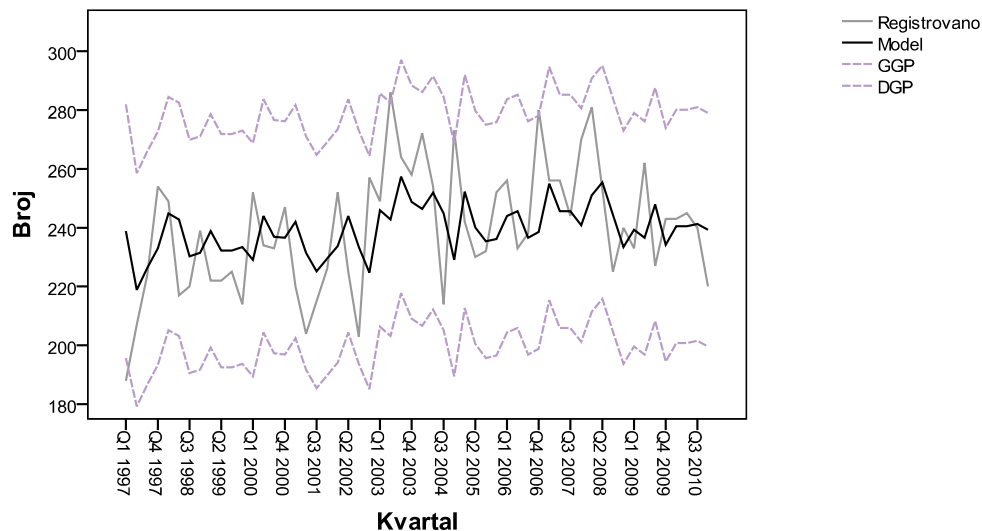
Tabela 22. Testiranje autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike

Docnja	Autokorelacija	SE ^a	Box-Ljung statistika		
			Vrednost	df	p
1	0,032	0,076	0,175	1	0,675
2	-0,131	0,076	3,144	2	0,208
3	-0,072	0,076	4,046	3	0,257
4	0,048	0,076	4,442	4	0,349
5	0,035	0,076	4,660	5	0,459
6	0,001	0,075	4,660	6	0,588
7	0,101	0,075	6,459	7	0,487
8	0,095	0,075	8,055	8	0,428
9	-0,014	0,075	8,093	9	0,525
10	-0,014	0,074	8,128	10	0,616
11	0,011	0,074	8,150	11	0,700
12	0,033	0,074	8,349	12	0,757
13	-0,005	0,074	8,355	13	0,820

Korišćenjem Kolmogorov Smirnov testa je potvrđena normalnost raspodele reziduala analiziranog modela ($Z=1,162$, $p=0,134$). Proverom statističke značajnosti parametara postepenim proširenjem modela, model nije izdržao proširenja.

Kvartalne vremenske serije

Kvartalna vremenska serija broja hospitalnih prijema obolelih od MU je prikazana na grafikonu (Grafikon 12).



Grafikon 12. Registrovana i modelovana kvartalna vremenska serija broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od MU

Na osnovu ACF i PACF date vremenske serije i TSMODEL algoritma, kao odgovarajući model je identifikovan ARIMA(1,0,0). Koeficijent determinacije (R^2) ovog modela iznosi 0,124. Korišćenjem Melrad algoritma određeni su parametri modela (Tabela 23).

Tabela 23. Parametri ARIMA modela kvartalne vremenske serije broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od MU

		Ocena	SE	t	p
Konstanta		238,839	4,305	55,475	<0,001
AR	Docnja 1	0,393	0,126	3,123	0,003

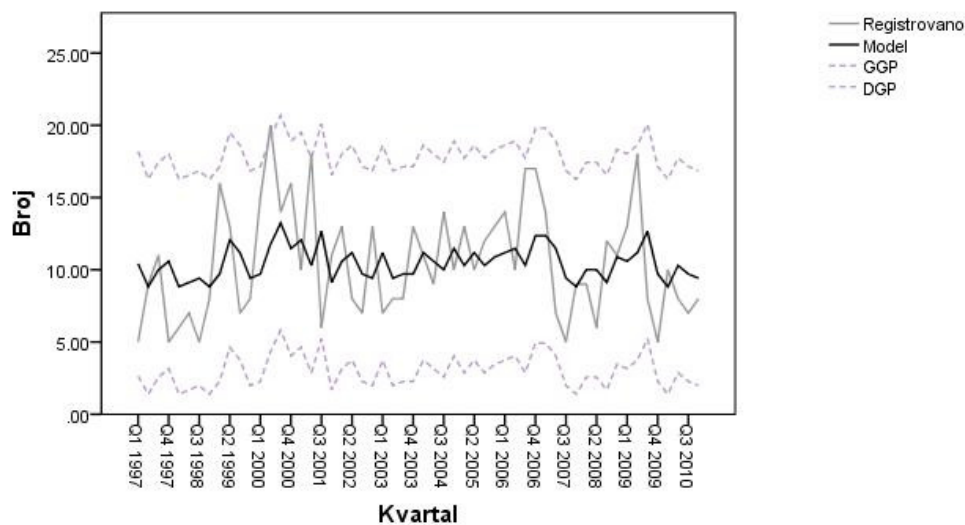
Grafičkim prikazom ACF i PACF reziduala je utvrđeno da nema značajne autokorelacije reziduala na svakoj od prvih osam docnji. Testiranjem autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike je utvrđeno da ne postoji statistički značajna autokorelacija na prvih osam docnji (Tabela 24).

Tabela 24. Testiranje autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike

Docnja	Autokorelacija	SE ^a	Box-Ljung statistika		
			Vrednost	df	p
1	-0,038	0,130	0,086	1	0,770
2	-0,051	0,129	0,240	2	0,887
3	0,036	0,128	0,321	3	0,956
4	0,110	0,127	1,072	4	0,899
5	0,213	0,125	3,960	5	0,555
6	-0,046	0,124	4,099	6	0,663
7	-0,229	0,123	7,570	7	0,372
8	0,350	0,122	15,857	8	0,044

Korišćenjem Kolmogorov Smirnov testa je potvrđena normalnost raspodele reziduala analiziranog modela ($Z=0,544$, $p=0,929$). Proverom statističke značajnosti parametara postepenim proširenjem modela, model nije izdržao proširenja.

Kvartalna vremenska serije broja hospitalnih prijema obolelih od SAH je prikazana na grafikonu (Grafikon 13).



Grafikon 13. Registrovana i modelovana kvartalna vremenska serija broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od SAH

Na osnovu ACF i PACF date vremenske serije i TSMODEL algoritma, kao odgovarajući model je identifikovan ARIMA(1,0,0). Koeficijent determinacije (R^2)

ovog modela iznosi 0,083. Korišćenjem Melrad algoritma određeni su parametri modela (Tabela 25).

Tabela 25. Parametri ARIMA modela kvartalne vremenske serije broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od SAH

Parametri		Ocena	SE	t	p
Konstanta		10,424	0,697	14,953	<0,001
AR	Docnja I	0,294	0,130	2,258	0,028

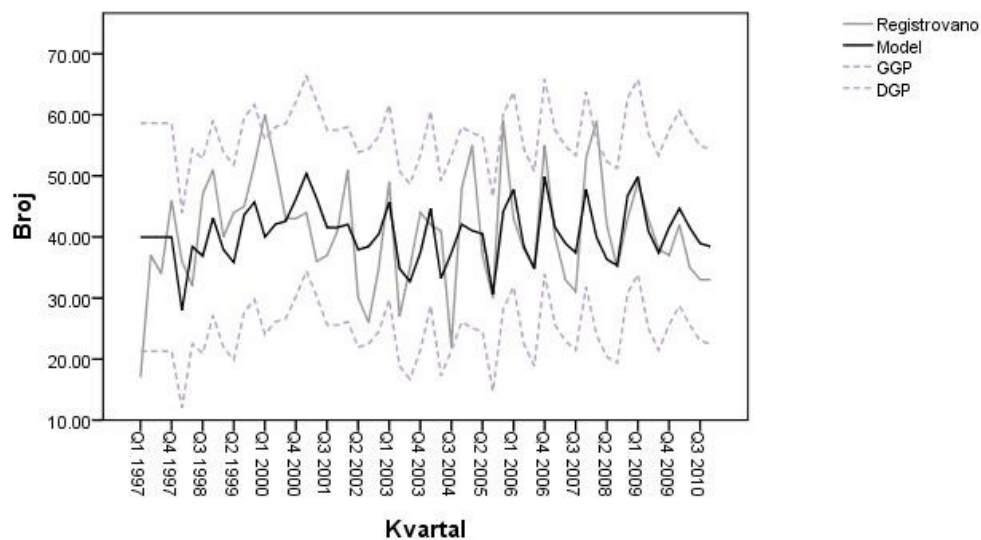
Grafičkim prikazom ACF i PACF reziduala je utvrđeno da nema značajne autokorelacije reziduala na svakoj od prvih osam docnji. Testiranjem autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike je utvrđeno da ne postoji statistički značajna autokorelacija na prvih osam docnji (Tabela 26).

Tabela 26. Testiranje autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike

Docnja	Autokorelacija	SE ^a	Box-Ljung statistika		
			Vrednost	df	p
1	-0,005	0,130	0,001	1	0,972
2	-0,033	0,129	0,065	2	0,968
3	0,067	0,128	0,342	3	0,952
4	0,113	0,127	1,133	4	0,889
5	-0,096	0,125	1,715	5	0,887
6	-0,025	0,124	1,755	6	0,941
7	-0,111	0,123	2,577	7	0,921
8	-0,016	0,122	2,593	8	0,957

Korišćenjem Kolmogorov Smirnov testa je potvrđena normalnost raspodele reziduala analiziranog modela ($Z=0,741$, $p=0,642$). Proverom statističke značajnosti parametara postepenim proširenjem modela, model nije izdržao proširenja.

Kvartalna vremenska serije broja hospitalnih prijema obolelih od ICH je prikazana na grafikonu (Grafikon 14).



Grafikon 14. Registrovana i modelovana kvartalna vremenska serija broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od ICH

Na osnovu ACF i PACF date vremenske serije i TSMODEL algoritma, kao odgovarajući model je identifikovan sezonski ARIMA (0,0,0) (1,0,0). Koeficijent determinacije (R^2) ovog modela iznosi 0,225. Korišćenjem Melrad algoritma određeni su parametri modela (Tabela 27).

Tabela 27. Parametri ARIMA modela kvartalne vremenske serije broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od ICH

Parametri	Ocena	SE	T	p	
Konstanta	39,975	2,065	19,355	<0,001	
AR, Sezonska	Docnja 1	0,520	0,116	4,492	<0,001

Grafičkim prikazom ACF i PACF reziduala je utvrđeno da nema značajne autokorelacije reziduala na svakoj od prvih osam docnji. Testiranjem autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike je utvrđeno da ne postoji statistički značajna autokorelacija na prvih osam docnji (Tabela 28).

Tabela 28. Testiranje autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike

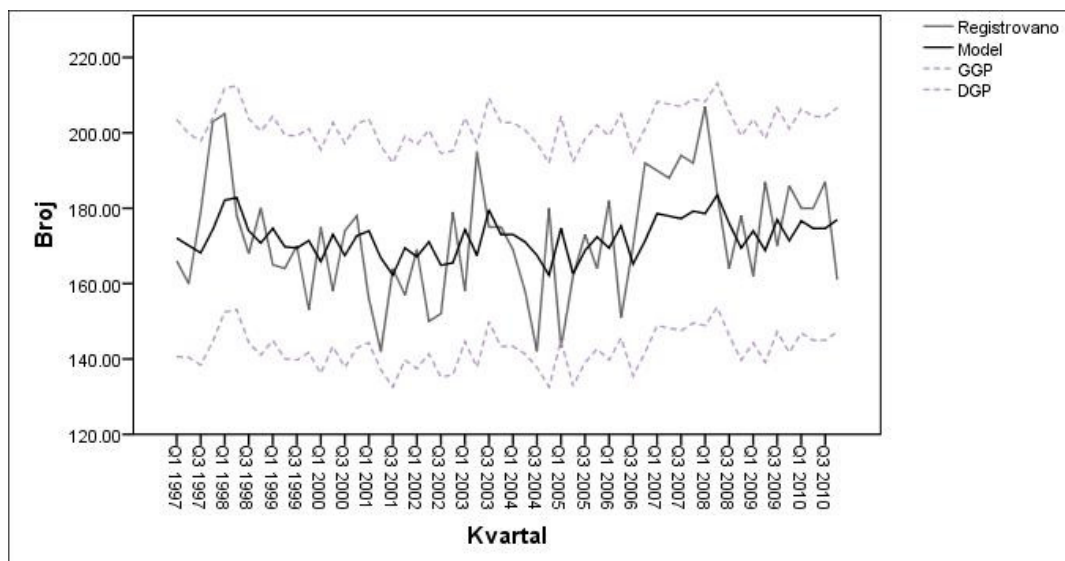
Docnja	Autokorelacija	SE ^a	Box-Ljung statistika		
			Vrednost	df	p ^b
1	0,177	0,130	1,851	1	0,174
2	-0,029	0,129	1,901	2	0,387
3	0,049	0,128	2,045	3	0,563
4	-0,063	0,127	2,290	4	0,683
5	0,068	0,125	2,588	5	0,763
6	0,010	0,124	2,595	6	0,858
7	-0,108	0,123	3,369	7	0,849
8	0,060	0,122	3,615	8	0,890

Korišćenjem Kolmogorov Smirnov testa je potvrđena normalnost raspodele reziduala analiziranog modela ($Z=0,696$, $p=0,718$). Proverom statističke značajnosti parametara postepenim proširenjem modela, model nije izdržao proširenja. Analizom modelovanih vrednosti utvrđeno je da je najveći broj prijema pacijenata obolelih od ICH realizovan u četvrtom kvartalu (oktobar-decembar), a najmanji u trećem kvartalu (Jul-Septembar) (Tabela 29).

Tabela 29. Kvartalni prosečni broj prijema ICH i procenat u odnosu na srednju vrednost na osnovu ARIMA modela

Kvartal	Broj	Procenat
Januar-Mart	42,40	104,53
April-Jun	38,95	96,02
Jul-Septembar	37,69	92,91
Oktobar-Decembar	43,22	106,54

Kvartalna vremenska serija broja hospitalnih prijema obolelih od AIMU je prikazana na grafikonu (Grafikon 15).



Grafikon 15. Registrovana i modelovana kvartalna vremenska serija broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od AIMU

Na osnovu ACF i PACF date vremenske serije i TSMODEL algoritma, kao model je identifikovan ARIMA(1,0,0). Koeficijent determinacije (R^2) ovog modela iznosi 0,109. Korišćenjem Melrad algoritma određeni su parametri modela (Tabela 30).

Tabela 30. Parametri ARIMA modela kvartalne vremenske serije broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od AIMU

Parametri		Ocena	SE	T	p
Konstanta		172,066	2,913	59,060	<0,001
AR	Docnja 1	0,326	0,129	2,528	0,014

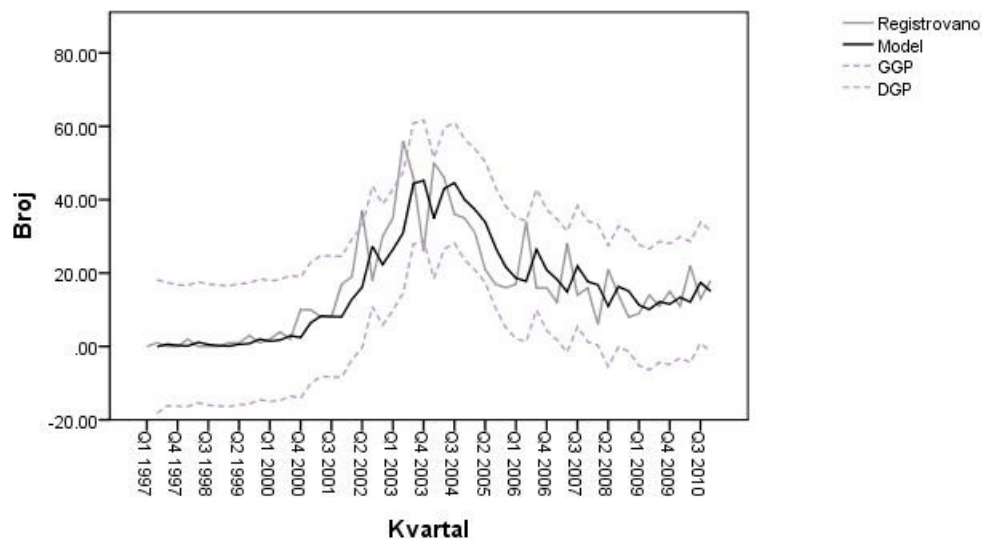
Grafičkim prikazom ACF i PACF reziduala je utvrđeno da nema značajne autokorelacije reziduala na svakoj od prvih osam docnji. Testiranjem autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike je utvrđeno da ne postoji statistički značajna autokorelacija na prvih osam docnji (Tabela 31).

Tabela 31. Testiranje autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike

Docnja	Autokorelacija	SE	Box-Ljung statistika		
			Vrednost	df	p
1	-0,068	0,130	0,276	1	0,599
2	0,200	0,129	2,684	2	0,261
3	0,093	0,128	3,210	3	0,360
4	-0,095	0,127	3,773	4	0,438
5	0,209	0,125	6,557	5	0,256
6	-0,086	0,124	7,034	6	0,318
7	-0,147	0,123	8,463	7	0,294
8	0,180	0,122	10,660	8	0,222

Korišćenjem Kolmogorov Smirnov testa je potvrđena normalnost raspodele reziduala analiziranog modela ($Z=0,456$, $p=0,986$). Proverom statističke značajnosti parametara postepenim proširenjem modela, model nije izdržao proširenja.

Kvartalna vremenska serije broja hospitalnih prijema obolelih od NMU je prikazana na grafikonu (Grafikon 16).



Grafikon 16. Registrovana i modelovana kvartalna vremenska serija broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od NMU

Na osnovu ACF i PACF date vremenske serije i TSMODEL algoritma, kao odgovarajući model je identifikovan ARIMA (0,1,1). Koeficijent determinacije (R^2) ovog modela iznosi 0,205. Korišćenjem Melrad algoritma određeni su parametri modela (Tabela 32).

Tabela 32. Parametri ARIMA modela kvartalne vremenske serije broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od NMU

		Ocena	SE	t	P
Diferenca		1			
MA	Docnja 1	0,465	0,121	3,836	<0,001

Grafičkim prikazom ACF i PACF reziduala je utvrđeno da nema značajne autokorelacije reziduala na svakoj od prvih osam docnji. Testiranjem autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike je utvrđeno da ne postoji statistički značajna autokorelacija na prvih osam docnji (Tabela 33).

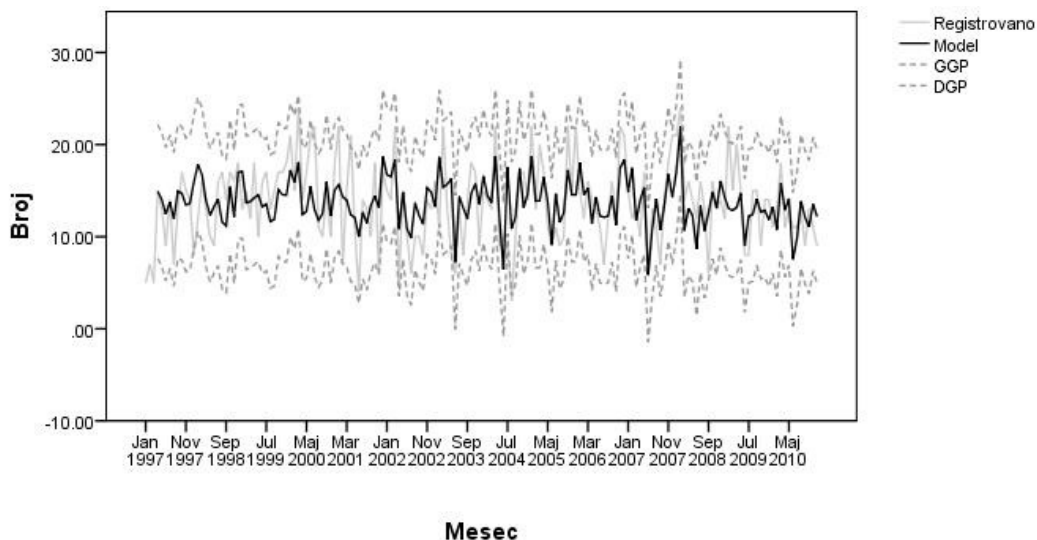
Tabela 33. Testiranje autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike

Docnja	Autokorelacija	SE ^a	Box-Ljung statistika		
			Vrednost	df	p ^b
1	-0,052	0,131	0,159	1	0,690
2	-0,005	0,130	0,160	2	0,923
3	-0,012	0,129	0,169	3	0,982
4	0,382	0,128	9,121	4	0,058
5	0,094	0,126	9,676	5	0,085
6	-0,067	0,125	9,959	6	0,126
7	-0,128	0,124	11,036	7	0,137
8	0,103	0,122	11,746	8	0,163

Korišćenjem Kolmogorov Smirnov testa je potvrđena normalnost raspodele reziduala analiziranog modela ($Z=0,913$, $p=0,375$). Proverom statističke značajnosti parametara postepenim proširenjem modela, model nije izdržao proširenja.

Modeli funkcije prenosa

Mesečna vremenska serija broja hospitalnih prijema obolelih od ICH je prikazana na grafikonu (Grafikon 17).



Grafikon 17. Registrovana i modelovana (multivarijatna ARIMA) mesečna vremenska serija broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od ICH

Kao prediktorne varijable su korišćene mesečne vremenske serije minimalne dnevne temperature, srednje dnevne temperature, vlažnosti vazduha, maksimalne dnevne temperature, vazdušnog pritiska, precipitacije, insolacije i oblačnosti. Na osnovu TSMODEL algoritma, identifikovan je odgovarajući multivarijatni ARIMA model. Koeficijent determinacije (R^2) ovog modela iznosi 0,324. Korišćenjem Melrad algoritma određeni su parametri modela (Tabela 34).

Tabela 34. Parametri multivarijatnog ARIMA modela mesečne vremenske serije broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od ICH

			Ocena	SE	t	p
ICH	Konstanta		-441,240	79,673	-5,538	<0,001
Minimalna temperatura	Kašnjenje		3			
	Numerator	Docnja 0	-0,009	0,004	-2,051	0,042
Pritisak	Numerator	Docnja 0	0,034	0,008	4,195	<0,001
		Docnja 1	-0,043	0,009	-4,895	<0,001
		Docnja 2	-0,055	0,008	-6,817	<0,001
	Denominator	Docnja 1	-1,074	0,046	-23,500	<0,001
		Docnja 2	-0,867	0,046	-18,724	<0,001

Grafičkim prikazom ACF i PACF reziduala je utvrđeno da nema značajne autokorelacije reziduala na svakoj od prvih 13 docnji. Testiranjem autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike je utvrđeno da ne postoji statistički značajna autokorelacija na prvih 13 docnji (Tabela 35).

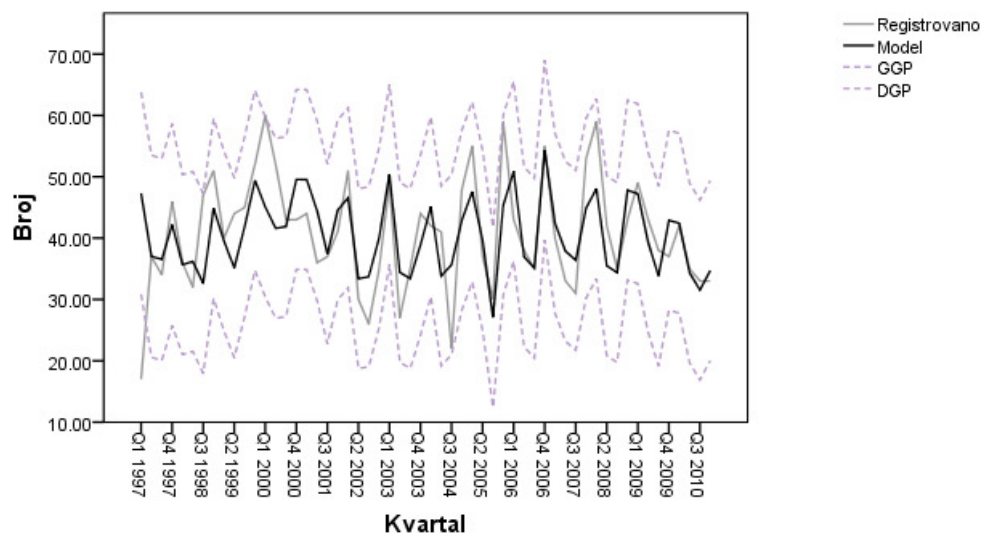
Tabela 35. Testiranje autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike

Docnja	Autokorelacija	SE	Box-Ljung statistika		
			vrednost	df	P
1	0,078	0,077	1,025	1	0,311
2	0,054	0,077	1,516	2	0,469
3	0,063	0,077	2,194	3	0,533
4	0,038	0,076	2,439	4	0,656
5	-0,048	0,076	2,832	5	0,726
6	0,072	0,076	3,724	6	0,714
7	0,085	0,076	4,997	7	0,660
8	-0,009	0,075	5,011	8	0,756
9	0,119	0,075	7,493	9	0,586
10	0,091	0,075	8,962	10	0,536
11	0,032	0,075	9,149	11	0,608
12	0,136	0,075	12,459	12	0,410
13	0,167	0,074	17,492	13	0,178

Korišćenjem Kolmogorov Smirnov testa je potvrđena normalnost raspodele reziduala analiziranog modela ($Z=0,626$, $p=0,829$).

Modelovana vremenska serija je prikazana na grafikonu (Grafikon 17). Prema identifikovanom multivarijatom ARIMA modelu statistički značajni prediktori mesečne ICH vremenske serije su minimalna dnevna temperatura vazduha i pritisak vazduha.

Kvartalna vremenska serija broja hospitalnih prijema obolelih od ICH je prikazana na grafikonu (Grafikon 18).



Grafikon 18. Registrovana i modelovana (multivarijatna ARIMA) kvartalna vremenska serija broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od ICH

Kao prediktorne varijable su korišćene kvartalne vremenske serije dnevne maksimalne temperature, dnevne minimalne temperature, dnevne srednje temperature, vlažnosti vazduha, precipitacije (količine padavina), oblačnosti i insolacije (osunčanosti). Na osnovu TSMODEL algoritma, identifikovan je odgovarajući multivarijatni sezonski ARIMA model: ARIMA (0,0,0)(1,0,0). Korišćenjem Melrad algoritma određeni su parametri modela (Tabela 36).

Tabela 36. Parametri multivarijatnog ARIMA modela kvartalne vremenske serije broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od ICH

			Ocena	SE	t	P
ICH	Konstanta		28,616	8,617	3,321	0,002
	AR, sezonska	Docnja 1	0,455	0,123	3,698	0,001
Maksimalna temperatura	Numerator	Docnja 0	0,422	0,176	2,396	0,020
Srednja temperatura	Numerator	Docnja 0	-0,540	0,201	-2,683	0,010

Grafičkim prikazom ACF i PACF reziduala je utvrđeno da nema značajne autokorelacije reziduala na svakoj od prvih osam docnji. Testiranjem autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike je utvrđeno da ne postoji statistički značajna autokorelacija na prvih osam docnji (Tabela 37)

Tabela 37. Testiranje autokorelacije reziduala na osnovu Box Ljung statistike

Docnja	Autokorelacija	SE ^a	Box-Ljung statistika		
			Vrednost	df	p
1	0,086	0,130	0,439	1	0,508
2	0,031	0,129	0,499	2	0,779
3	0,039	0,128	0,590	3	0,899
4	-0,056	0,127	0,783	4	0,941
5	0,036	0,125	0,868	5	0,973
6	0,011	0,124	0,876	6	0,990
7	-0,141	0,123	2,203	7	0,948
8	0,008	0,122	2,207	8	0,974

Korišćenjem Kolmogorov Smirnov testa je potvrđena normalnost raspodele reziduala analiziranog modela ($Z=0,610$, $p=0,851$). Modelovana vremenska serija je prikazana na grafikonu 2.

Prema identifikovanom multivarijatom sezonskom ARIMA modelu statistički značajni prediktori kvartalne ICH vremenske serije su dnevna srednja i dnevna maksimalna temperatura vazduha.

5 DISKUSIJA

Elektronski registar pacijenata Klinike za Neurologiju, Kliničkog centra u Nišu je u Srbiji jedinstven primer elektronske baze podataka pacijenata obolelih od moždanog udara koja bez prekida funkcioniše više od 15 godina. U ovom istraživanju smo koristili podatke iz četrnaestogodišnjeg perioda (1997-2010) tokom kojeg je registrovano više od 31 000 hospitalnih prijema. Kvalitet podataka u bazi ovog tipa zavisi od mnogo faktora. Tačnost unosa varira u zavisnosti od lekara ili medicinskog tehničara koji obavlja popunjavanje elektronskog obrasca. Činjenica da se elektronska baza popunjava i na prijemu i na otpustu sa hospitalnog lečenja smanjuje mogućnost da greške ostanu neuočene. Pored toga, zbog različitih razloga (nestanak električne energije, kvar računara itd.), tokom funkcionisanja ovog bolničkog registra su postojali kratki vremenski intervali kada nije bilo moguće unositi podatke. Ovi intervali nisu beleženi ali analiza podataka je pokazala da je tokom 14 godina registrovano samo 36 dana (0,7% ukupnog broja dana) kada nije bilo unosa podataka u bolnički registar. Procenat nedostajućih brojeva istorija bolesti u elektronskom registru je sličan (1,1%). Postoji mogućnost da su nedostajući podaci posledica brisanja pacijenata iz baze zbog havarije ili drugih uzroka. Ipak, kako su procenti nedostajućih podataka mali smatrali smo da oni ne utiču značajno na rezultate ovog istraživanja.

Od 1997. do 2010. godine je registrovano ukupno 13 420 hospitalnih prijema pacijenata sa dijagnozom moždanog udara što čini 42,77% ukupnog broja pacijenata koji su bolnički lečeni u ovoj ustanovi. Za svaki od prijema je automatski registrovano tačno vreme početka elektronskog unosa podatka koje se po pravilu obavlja pre transporta pacijenta iz prijemne ambulante u bolničku sobu. Ovi relativno pouzdani podaci su omogućili ispitivanje dnevnih, nedeljnih i sezonskih varijacija u broju prijema, kao i formiranje mesečnih i kvartalnih vremenskih serija i njihovu analizu.

5.1 Dnevne varijacije

Dnevne varijacije broja prijema pacijenata obolelih od različitih tipova moždanog udara smo analizirali podelivši dan u četiri šestočasovna perioda. Varijacije broja prijema korišćene su kao indikator cirkadijalnih ritmova u obolevanju od

moždanog udara. Naši rezultati pokazuju da u svim tipovima moždanog udara (SAH, ICH, AIMU, NMU) najmanji broj prijema se registruje u intervalu 24:00-05:59h, a najveći u intervalu 12:00-17:59h. Ovaj obrazac se beleži i nakon stratifikacije uzorka prema polu, starosti i obrazovanju.

Važno ograničenje našeg istraživanja je činjenica da vreme prijema nije najbolji indikator vremena nastanka simptoma. Nažalost, u našoj bazi ne postoje sistematizovani i pouzdani podaci koji se odnose na trenutak pojave simptoma bolesti. Variranje broja prijema tokom dana verovatno zavisi od brojnih faktora koji uključuju i organizaciju rada medicinske ustanove. Pored toga, može se pretpostaviti da i dnevne varijacije u broju obolelih imaju svoj odloženi efekat na broj hospitalnih prijema. U okviru SETIS studije je utvrđeno da pacijenti oboleli od AIMU, koji su lečeni fibrinolitičkom terapijom, u bolnicu bivaju transportovani u proseku oko sat vremena nakon pojave simptoma moždanog udara (27). U ovom istraživanju se podaci odnose na grupu obolelih gde je brz transport jedan od inkluzionih kriterijuma. U slučaju ostalih pacijenata sa simptomima moždanog udara, transport do medicinske ustanove najčešće traje značajno duže. Iako ne postoje pouzdani podaci, može se pretpostaviti da broj hospitalizovanih pacijenata u datom šestočasovnom intervalu odlikava broj obolelih iz prethodnog, odnosno prethodnih intervala. Dakle, najveći broj hospitalizacija u periodu od 12:00 do 17:59h može biti posledica porasta broja obolelih u prethodnom periodu (od 06:00h do 11:59h). Ovakav nalaz bi bio u saglasnosti sa ranijim istraživanjima koja su registrovala jutarnji maksimum u broju pacijenata obolelih od različitih tipova moždanog udara.

Nagli nastanak simptoma moždanog udara omogućava određivanje tačnog vremena početka bolesti što je preduslov za precizno ispitivanje dnevnih varijacija u broju obolelih (81).

Prethodna istraživanja se međusobno razlikuju prema metodu uzorkovanja, dužini analiziranog perioda dana (1 sat, 3 sata, 6 sati), broja pacijenata i korišćene dijagnostike. Ipak, i pored razlika u primenjenom metodu, studije najčešće potvrđuju postojanje jutarnjeg maksimuma broja obolelih od moždanog udara (6, 81, 83, 85, 87, 88, 95, 128-134). Ovaj obrazac je registrovan u slučaju AIMU, ICH i SAH (81). Pored jutarnjeg, u jednom broju studija je registrovan i manji popodnevni maksimum (6, 81).

Bifazični obrazac javljanja je uočen i u slučaju ishemijske bolesti srca, te se zbog toga smatra da slični faktori igraju ulogu u cirkadijalnim ritmovima javljanja ove dve grupe bolesti (6).

Cirkadijalni ritmovi javljanja moždanog udara su posledica uticaja endogenih i egzogenih faktora (81). Jedan od važnih endogenih faktora koji pokazuju sopstveni cirkadijalni ritam je i tonus krvnih sudova (81). Simpatička aktivnost je najveća u jutarnjim satima kada i vaskularni receptori imaju najveću senzitivnost. Zbog toga tokom jutra nastaje povišen tonus arterija koji povećava verovatnoću javljanja smanjenog cerebralnog protoka krvi, naročito u slučaju već postojeće stenozе. Cirkadijalne varijacije su registrovane i u slučaju vazodilatatorne rezerve koja je značajno snižena u jutarnjim satima (135).

Jutarnja povišena simpatička aktivnost i aktivnost renin-angiotenzin-aldosteron sistema dovode do porasta krvnog pritiska i frekvencije srčanog rada. Pored toga, na porast krvnog pritiska utiču i egzogeni faktori kao što je prelazak iz horizontalnog u uspravan položaj, fizička aktivnost i emocionalni stres. Ovi faktori dodatno povećavaju lučenje kateholamina i simpatičku aktivnost (81, 136).

Hipertenzija je jedan od najznačajnijih faktora rizika za nastanak svih tipova moždanog udara. Sistolni i dijastolni krvni pritisak normalno opadnu 10 do 20% tokom sna u odnosu na dnevne vrednosti. Kod osoba sa hipertenzijom ovo smanjenje je ispod 10% (81). Istraživanje Pringle i sar. pokazuje da u toku spavanja prosečno povišenje sistolnog pritiska od 5mmHg dovodi do povišenja rizika za nastanak moždanog udara od čak 80% (137).

Cirkadijalni ritmovi se registruju i u slučaju procesa koagulacije krvi. Broj trombocita pokazuje dnevne varijacije i najveći je u popodnevnim satima. Agregabilnost i adhezivnost trombocita se povećava pod uticajem ADP-a i adrenalina sa maksimalnim vrednostima u jutarnjim satima (138). Najveća aktivnost trombocita je registrovana između 5 i 9 sati ujutru i smatra se da može značajno povećati rizik od tromboembolije (81).

Koncentracija faktora koagulacije takođe pokazuje cirkadijalne ritmove. U jutarnjim satima je registrovana najveća koncentracija fibrinogena, koncentracija protrombina i aktivnost faktora VII kod starijih osoba i aktivnost faktora VIII (138).

Fibrinolitička aktivnost kod zdravih osoba prati aktivaciju koagulacione kaskade. Najviša fibrinolitička aktivnost se registruje u popodnevnim satima. Cirkadijalni ritmovi fibrinolitičke aktivnosti nastaju kao posledica interakcije tkivnog aktivatora plazminogena i inhibitora aktivatora plazminogena (PAI). Najvažniju ulogu ima varijacija aktivnosti PAI koja nastaje kao posledica endogenih ritmova u aktivnosti

vaskularnih endotelnih ćelija. Visoka fibrinolitička aktivnost tokom večeri i noći je predisponirajući faktor za nastanak hemoragijskog moždanog udara (81).

Pored endogenih faktora na pojavu cirkadianih ritmova u obolevanju od moždanog udara važnu ulogu igraju i već pomenuti egzogeni faktori. U istraživanju koje su sprovedi Stergiou i sar. (139) evidentirano je da javljanje moždanog udara ima identične dnevne varijacije kao i krvni pritisak i frekvencija srčanog rada a varijacije svih ovih parametra su bile paralelne ritmu fizičkih aktivnosti. U sva tri slučaja je evidentiran jutarnji i večernji maksimum. Smatra se da nagli porast fizičke aktivnosti nakon jutarnjeg buđenja i nakon popodnevnog odmora igra važnu ulogu u pojavi bifazičnog dnevnog obrasca u javljanju moždanog udara.

Emocionalni stres je još jedan egzogeni faktor za koji se smatra da ima važnu ulogu u cirkadijalnom javljanju moždanog udara. Stres utiče na kardiovaskularni sistem na različite načine. U prethodnim studijama je dokazan uticaj stresa na frekvenciju srčanog rada, sistolni i dijastolni krvni pritisak, volumen krvi, viskoznost krvi, udarni volumen srca, koagulabilnost krvi (agregaciju trombocita, cirkulišuće aggregate trombocita i tromboksan) (81). Ove promene koje nastaju kao odgovor organizma na stres mogu biti okidač cerebrovaskularnih događaja. Smatra se i da uticaj stresa na kardiovaskularni sistem i hemostatski status pokazuje cirkadijalnu ritmičnost sa najvećim efektom u jutarnjim satima. Nivo kortizola između ostalog zavisi i od nivoa stresa. Ahmed i sar. su pokazali da su nivoi kortizola pozitivno korelisani sa vrednostima krvnog pritiska kod pacijenata obolelih od moždanog udara (140).

Popodnevni odmor je još jedan egzogeni faktor koji se smatra odgovornim za drugi dnevni maksimum u broju obolelih od moždanog udara. Spavanje u popodnevnim satima je veoma čest obrazac ponašanja i predstavlja običaj u mediteranskim i latinoameričkim zemljama (tzv. *siesta*). Već opisane promene koje nastaju nakon jutarnjeg buđenja i koje povećavaju verovatnoću nastanka moždanog udara, se registruju i nakon poslepodnevnog odmora i sna (81).

Najzad, uzimanje antihipertenzivnih lekova u dve dnevne doze dovodi do slabije kontrole hipertenzije u jutarnjim satima. Najniže koncentracije leka u krvi se beleže od 8 do 12 sati nakon njegovog oralnog uzimanja (81). Gubitak antihipertenzivnog dejstva lekova u jutarnjim satima omogućava nagli skok sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i povećava rizik od nastanka moždanog udara u ovom periodu dana. Iako nije poznato u kojoj su meri lekovi sa nedovoljnom dužinom trajanja antihipertenzivnog efekta

odgovorni za povećanje rizika, istraživanje koje su sproveli Chonan i sar. pokazuje da ovi lekovi loše kontrolišu jutarnje vrednosti krvnog pritiska (141).

5.2 Nedeljne varijacije

Za razliku od dana, meseca i godine, sedmodnevna nedelja se smatra socijalno uslovljenom jedinicom vremena. Tome u prilog govori činjenica da su u nekim delovima sveta u upotrebi i nedelje drugačije dužine. Najstariji zapisi o upotrebi sedmodnevne nedelje se mogu naći u Starom zavetu i potiču iz XIV veka p.n.e. Zahvaljujući širenju hrišćanstva, sedmodnevna nedelja je potisla druge tradicije i postala globalno prihvaćena jedinica vremena (3).

Biološki ritmovi koji imaju period od 7 ± 3 dana se nazivaju cirkaseptanim. Treba ukazati na činjenicu da su neki cirkaseptani ritmovi registrovani i u prirodi. Ipak, ne postoje dokazi da ovi prirodni ritmovi na bilo koji način utiču na aktivnost čoveka(3).

Rezultati našeg istraživanja pokazuju jasan nedeljni obrazac broja hospitalizovanih pacijenata sa moždanim udarom, sa najmanjim brojem hospitalnih prijema u danima vikenda. Dan sa najnižim brojem prijema je nedelja. Sličan obrazac sa minimalnim brojem hospitalnih prijema nedeljom i tokom vikenda je ustanovljen i u slučaju pacijenata obolelih od SAH, AIMU i NMU. Najveći broj prijema je registrovan u utorak (za pacijente sa SAH), sredu (za pacijente sa AIMU) i četvrtak (za pacijente sa NMU). U slučaju ICH nisu registrovane značajne nedeljne varijacije u broju hospitalizovanih pacijenata.

Ranija istraživanja pokazuju postojanje nedeljnih varijacija u broju obolelih od moždanog udara (82, 95, 96, 142-144). Brackenridge i sar. (1981) (142) u populacionom delu svoje studije nisu pronašli značajno variranje broja obolelih u odnosu na dan u nedelji. Na osnovu bolničkog registra najveći broj obolelih od moždanog udara je registrovan u sredu (35%) a najniži tokom vikenda (14%). U ovoj studiji uzorak nije bio stratifikovan.

U okviru Framingamske studije, Kelly-Hayes i sar. (1995) (95) su pokazali postojanje nedeljnih varijacija i značajno većeg broja obolelih pacijenata ponedeljkom (17,2%). U slučaju ICH, ponedeljkom je registrivana trećina obolelih. Kod pacijenata muškog pola obolelih od SAH značajno veći broj slučajeva je registrovan u nedelju i ponedeljak. U istom istraživanju, pacijenti koji su ponedeljkom imali moždani udar su

značajno češće bili pušači, konzumirali alkohol i imali nešto viši arterijski pritisak. Najveći broj obolelih ponedeljkom je registrovan i kod pacijenata sa AIMU, međutim taj broj nije bio i statistički značajan.

Wang i sar. (2002) (143) su sproveli populacionu studiju u prefekturi Tajama u Japanu, u kojoj je analizirano 10 729 pacijenata. I u ovom istraživanju je ponedeljkom registrovan najveći broj moždanih udara, AIMU kod muškaraca i ICH kod žena. Broj moždanih udara ponedeljkom je bio veći kod pacijenata mlađih od 60 godina u odnosu na stariju uzrasnu grupu (20,6 prema 18,7%).

Istraživanje Jakovljevića i sar. (2004) (96) se zasniva na populacionom registru FINMONICA (finski deo MONICA studije) gde je registrovan 12 801 slučaj AIMU u periodu od 1982. do 1992. godine. Ova studija je pokazala postojanje značajnih nedeljnih varijacija broja obolelih od AIMU, sa najvećim registrovanim brojem slučajeva ponedeljkom kod muškaraca i utorkom kod žena. Najmanji broj obolelih je registrovan nedeljom kod oba pola. Nakon stratifikacije uzorka, značajne nedeljna varijacije broja obolelih su registrovane u starijoj grupi (od 60 do 74 godine). Karakteristika ove studije je korišćenje poreskih podataka za određivanje visine prihoda i socio-ekonomskog statusa. Maksimalni broj obolelih ponedeljkom je registrovan kod osoba sa nižim prihodima ali ne i u grupi obolelih sa višim prihodima.

U istraživanju koje su sproveli Lin i sar. (2008) (144) korišćena je nacionalna baza podataka tajvanskog zdravstvenog osiguranja koja je obuhvatila 42 779 slučajeva moždanog udara tokom 2002. godine na teritoriji Tajvana. Uzorak je stratifikovan prema tipu moždanog udara, polu i starosti. Značajne nedeljne varijacije su registrovane u oba pola i obe starosne grupe i u slučaju AIMU i NMU, dok nisu registrovane u slučaju ICH i SAH. Najveći broj registrovanih slučajeva u svim podgrupama je registrovan u ponedeljak.

Prethodno objavljene studije kao dan sa najvećim brojem slučajeva moždanog udara obično označavaju ponedeljak. Ovaj fenomen se smatra značajnim za javno zdravlje, i najčešće se objašnjava naglom promenom aktivnosti i životnog stila između nedelje kao neradnog dana i prvog radnog dana-ponedeljka. Naše istraživanje nije pokazalo postojanje maksimalnog broja prijema ponedeljkom. Međutim, kako su registrovani događaji hospitalni prijemi a ne broj obolelih u populaciji, kasniji maksimum (utorak ili sreda) se može objasniti vremenom koje protekne između pojave simptoma i hospitalizacije.

Naši rezultati su u skladu ranijim istraživanjima koja su registrovala minimalan broj moždanih udara nedeljom. Jakovljević i sar. (96) smatraju da je minimalan broj pacijenata nedeljom konzistentniji nalaz od maksimalnog broja pacijenata ponedeljkom.

Razlike u radnoj aktivnosti između dana vikenda i radnih dana predstavlja izvor emocionalnog i fizičkog stresa (143, 145). Istraživanja pokazuju različit jutarnji nivo kortizola tokom radnih dana i dana vikenda (146). Fiziološki odgovor na stres se odvija putem simpatičkog sistema. Njegova aktivacija utiče na faktore rizika za obolevanje od moždanog udara. Povećano lučenje adrenalina dovodi do povećane agregacije trombocita što pak povećava verovatnoću tromboze cerebralnih arterija. Takođe, adrenalin dovodi i do ubrzanja frekvencije srčanog rada, iritabilnosti miokarda i povećanog rizika od srčanih aritmija i posledično, kardiogenog embolizma. Povišeni nivoi adrenalina i kortizola u stresu dovode i do povećanja perifernog vaskularnog otpora i hipertenzije (97, 147).

Na osnovu podataka iz literature pretpostavljen je i značajan uticaj promene životnog stila tokom dana vikenda. Pacijenti koji prve simptome moždanog udara dobiju ponedeljkom su značajno češće bili pušači, konzumirali alkohol i imali nešto viši arterijski pritisak (95). Konzumacija alkohola je češća tokom dana vikenda. Pored toga, radno aktivna populacija je i u većoj meri izložena klimatskim faktorima tokom radnih dana.

Naši rezultati pokazuju da je u slučaju SAH registrovano postojanje statistički značajnih nedeljnih varijacija u mlađoj za razliku od starije grupe pacijenata. Ovaj nalaz bi se mogao objasniti činjenicom da je populacija mlađa od 65 godina radno aktivna. Sličan nalaz je registrovan i u ranijim studijama. Međutim, u našem istraživanju ovakav obrazac nije pokazan i u drugim tipovima moždanog udara.

Razlika u broju slučajeva moždanog udara radnim danima i danima vikenda se može objasniti i razlikom u organizaciji medicinske službe (147). U danima vikenda u zdravstvenim ustanovama radi manji broj medicinskih profesionalaca i dostupnost dijagnostičkih procedura je smanjena. Može se pretpostaviti da je zbog toga smanjena i verovatnoća prepoznavanja pacijenata obolelih od moždanog udara i njihovog upućivanja u odgovarajuću hospitalnu ustanovu.

Nepostojanje statistički značajnih nedeljnih varijacija broja obolelih od ICH se može objasniti razlikama u težini kliničke slike između ICH i ostalih tipova moždanog udara. Pacijenti sa ICH češće imaju težu i dramatičnu kliničku sliku (7) što povećava verovatnoću da budu prepoznati i upućeni na hospitalno lečenje.

Hipoteza o smanjenoj efikasnosti medicinske službe se odnosi na prehospitalni i hospitalni nivo. Međutim, u našem uzorku nije registrovana statistički značajna razlika u broju smrtnih ishoda pacijenata sa moždanim udarom između dana vikenda i radnih dana, što ne govori u prilog smanjene efikasnosti tretmana pacijenata u hospitalnim uslovima tokom neradnih dana. Za razliku od naših rezultata, istraživanje Saposnika i sar (2007) (94) je pokazalo postojanje značajno većeg mortaliteta AIMU u danima vikenda (8,5% prema 7,4%). Kao uzorak su korišćeni bolnički registri 606 bolnica u Kanadi, u periodu od godinu dana. Ovi rezultati se mogu objasniti činjenicom da je uzorak kanadske studije obuhvatio i manje medicinske centre. Od 606 analiziranih bolnica, 19,4% se nalazi u ruralnim područjima dok u 16,9% slučajeva ordinirajući lekar nije bio specijalista već lekar opšte prakse. Izvor podataka u našem istraživanju je bolnički registar tercijalne zdravstvene ustanove gde postoji stalna specijalistička služba. Uticaj organizacije medicinske službe na prehospitalnom nivou na efikasnost zbrinjavanja pacijenata sa moždanim udarom mogao bi biti interesantan predmet budućih istraživanja.

5.3 Sezonske varijacije

Godina i godišnja doba su prirodni fenomen. Kako je osa oko koje zemlje rotira nagnuta 23,5 stepeni u odnosu na liniju koje je perpendikularna na njenu orbitu, severna i južna polulopta su nejednako izložene suncu u različitim delovima godine, što za posledicu ima pojavu godišnjih doba koja su najizraženija u regionima sa umerenom klimom (3).

Ranija istraživanja često pokazuju da obolevanje od moždanog udara nije pojava slučajno raspoređena tokom godine, već da postoji jasan sezonski obrazac javljanja sa najvećim brojem obolelih tokom zime (6, 99).

U našem uzorku hospitalnih prijema pacijenata obolelih od MU bez stratifikacije, identifikovani ARIMA model nije bio sezonski. Međutim, sezonski obrazac je registrovan u slučaju pojedinih tipova moždanog udara. Ovi rezultati su u skladu sa stavom da je za analizu sezonskog javljanja moždanog udara istraživačke napore potrebno usmeriti na etiopatogenetski homogene grupe (99).

Ispitivanje sezonskih varijacija podrazumeva organizaciju podataka u vidu vremenskih serija. Za analizu vremenskih serija neophodno je obazrivo odabrati statistički metod. Najprikladnije statističke metode su: analiza vremenskih serija u

vremenskom domenu (ARIMA modelovanje), analiza vremenskih serija u frekventnom domenu (spektralna analiza), sezonska dekompozicija i strukturna analiza vremenskih serija. ARIMA modelovanje vremenskih serija se smatra superiornijim od ostalih metoda. Prednost ove metode leži u činjenici da je pođednako kvalitetna u modelovanju, kao i u prognoziranju vremenske serije. ARIMA je zbog toga stekla veliku popularnost u mnogim oblastima istraživanja (124).

Bez obzira na primenjeni statistički metod, postoje dva važna ograničenja vezana za analizu sezonalnosti vremenskih serija koja smo imali u vidu (99). Najpre, da bi se vremenska serija mogla na odgovarajući način analizirati neophodno je da ona bude dovoljno dugačka, odnosno da je čini najmanje 50 opservacija. Naše vremenske serije je činilo 168 opservacija na mesečnom nivou i 56 na kvartalnom. Drugo, da bi se ispitivali sezonski obrasci poželjno je da period istraživanja obuhvati najmanje pet godina. Analizirani period u našem istraživanju je obuhvatio 14 godina.

Naše istraživanje je sprovedeno u umerenoj klimatskoj zoni u kojoj se prepoznaju četiri godišnja doba. Ispitivanja sezonalnosti mogu dati potpuno druge rezultate u oblastima sa pustinjskom, subtropskom ili tropskom klimom (6). Već pomenuta studija sprovedena u Izraelu (105) je pokazala da je u delu sveta sa ekstremno toplom klimom (pustinja Negev) broj obolelih gotovo dvostruko veći tokom dana sa visokom temperaturom u odnosu na dane sa relativno niskom temperaturom.

Ispitivanjem pacijenata obolelih od SAH nismo pokazali postojanje sezonskih varijacija broja hospitalizacija. Identifikovan je ARIMA model vremenske serije mesečnog broja obolelih od SAH koji nije bio sezonski.

Rezultati prethodnih istraživanja sezonskih varijacija obolevanja od SAH su kontradiktorni.

U studiji Feigina i sar (2001) (148) je analizirano 783 slučaja SAH iz tri prethodne velike populacione studije sprovedene u Australiji i Novom Zelandu. Ovo istraživanje je pokazalo postojanje sezonskog javljanja SAH sa najvećim brojem obolelih tokom zime i proleća. U okviru meta-analize Feigina i sar (2002)(91) je analizirano sedam prethodnih istraživanja. Rezultati su ukazali na postojanje statistički značajno većeg broja obolelih od SAH tokom zime i proleća. Nyquist i sar (2001) su analizirali 193 pacijenta obolelih od SAH i registrovali veći broj obolelih u toku zimskih meseci (149).

Međutim, u istraživanjima koje su sproveli Jakovljević i sar (150), Rothwell i sar (151), Ricci i sar (83), Feigin i Nikitin (152) i Kelly Hayes i sar (95) nije

registrovano postojanje statistički značajnog obrasca javljanja SAH, što je u saglasnosti i sa našim rezultatima. Kontradiktorni podaci se mogu objasniti i relativno malim brojem pacijenata obolelih od SAH koji su u našem istraživanju činili 4,4% uzorka.

Rezultati ranijih studija sezonskih varijacija u obolevanju od ICH su heterogeni. Razloge treba tražiti u činjenici da su istraživači ispitivali populacije pacijenata iz različitih klimatskih regiona i koristili različite metododološke pristupe koji često nisu bili adekvatni za ispitivanje vremenskih serija (99).

Rezultati nekoliko studija su govorili protiv postojanja sezonskih obrazaca u obolevanju od moždanog udara (99, 115-117).

U jednoj od najopsežnijih studija sezonskih varijacija u obolevanju od moždanog udara, Oberg i sar. (2000) (99) su koristeći analizu vremenskih serija u frekventnom domenu (spektralna analiza) ispitivali sezonske obrasce različitih tipova moždanog udara. Za razliku od ishemijskog moždanog udara, ovi istraživači nisu uspjeli da u potpunosti modeluju podatke vezane za oboljevanje od ICH, i nisu uspjeli da potvrde postojanje sezonskog obrasca. Nauprot tome, u našem istraživanju je korišćeno ARIMA modelovanje kao metod koji je adekvatan za ispitivanje vremenskih serija. ARIMA modelovanje je bilo uspešno i ukazalo je na postojanje jasnog sezonskog obrasca u analiziranim podacima.

U našem istraživanju su nakon analize podataka ocenjenih ARIMA metodom izdvojeni meseci sa maksimalnim i minimalnim brojem obolelih od ICH. Nalazi su pokazali postojanje maksimalnog broja prijema pacijenata sa moždanim udarom u mesecu martu a minimalnog u mesecu junu. Analizom modelovanih vrednosti kvartalnih vremenskih serija utvrđeno je da je najveći broj prijema pacijenata obolelih od ICH realizovan u četvrtom kvartalu (oktobar-decembar), a najmanji u trećem kvartalu (Jul-Septembar).

U ranijim studijama u kojima je sezonski obrazac obolevanja od ICH registrovan, postoje razlike vezane za period godine sa maksimalnim i minimalnim brojem obolelih (82, 83, 104, 108-114).

Jedan od mogućih uzroka ovih razlika je period opservacije koji je korišćen, a koji se kretao od jedne nedelje preko dvonedeljnog perioda, meseca do kvartala godine. U našoj studiji su kao periodi posmatranja odabrani mesec i kvartal.

Naši rezultati su u saglasnosti sa onim studijama koje maksimum obolevanja od ICH smeštaju u hladniji deo godine a minimum u topliji deo godine (153). Prvi su

hipotezu o većoj učestalosti ICH u toku zime postavili Aring i Merrit još 1935. godine (101) što je kasnije potvrđeno u više studija (82, 83, 108, 109, 111, 113, 114).

Ovakvi nalazi bi se mogli objasniti činjenicom da niske temperature aktivacijom simpatikusa, vazokonstrikcijom i posleđično hipertenzivnim delovanjem mogu dovesti i do povećanja rizika za oboljevanje od ICH, dok visoke temperature, tokom toplijih meseci, dovode do hipotenzije i smanjenja rizika za obolevanje od ove bolesti (6).

Pored toga, evidentirano je da tokom zimskih meseci i zbog niskih temperatura dolazi do pada koncentracije faktora VIII i povećanja koncentracije tkivnog aktivatora plazminogena (154). Ovi podaci govore u prilog uticaja niskih temperatura na povećanu fibrinolitičku aktivnost krvi (6). Ipak, u literaturi postoje i suprotni nalazi koji govore u prilog postojanja protrombotičkog stanja tokom zime (155).

Rezultati našeg istraživanja su pokazali postojanje sezonskog obrasca broja obolelih od AIMU na mesečnom, ali ne i na kvartalnom nivou. Naši rezultati su u saglasnosti sa većinom prethodnih studija, koje su idenitifikovale postojanje sezonskih varijacija i maksimalnog broja obolelih tokom hladnijeg dela godine.

Sezonske varijacije u javljanju AIMU su primećene još krajem XIX veka. U studijama sprovedenim u SAD, Velikoj Britaniji, Kanadi, Japanu i Australiji registrovan je veći broj pacijenata u toku zime i jeseni(6).

Ove nalaze su potvrdila i skorašnja istraživanja koja su sproveli Christies i sar (1981) (103), Sobel i sar (1987) (115), Gill i sar (1988) (116), Giroud i sar (1989) (156), Shinkawa i sar (1990) (110), Pasqualetti i sar (1990) (82), Ricci i sar (1992) (83) i Jakovljević i sar (1996) (150).

Već pomenuta studija Oberg i sar. (2000) je potvrdila postojanje sezonskog obrasca u javljanju AIMU sa najvećim brojem obolelih sredinom maja meseca (99). U ovoj studiji je analizirano 72 779 pacijenata hospitalno lečenih u bolnicama za vojne veterane širom SAD. Korišćene su metode za analizu vremenskih serija u frekventnom domenu te se rezultati ove velike studije mogu smatrati pouzdanim.

Nasuprot tome, istraživanja Kelly-Hayes i sar. (1995) (95) i Rothwell i sar. (1996) (151) nisu registrovala postojanje sezonskih obrazaca u javljanju AIMU. Istraživanje Kelly-Hayes i sar. je deo Framnghamske studije. U ovom prospektivnom istraživanju je praćeno 637 osoba tokom 40 godina. Značajno veći broj obolelih tokom zime je registrovan samo u slučaju embolijskog AIMU (34% slučajeva). U studiji Rothwella i sar. je analizirano 675 slučajeva tokom četiri godine. Zaključci ovog

istraživanja se zasnivaju na modelovanim podacima korišćenjem Walter i Edwoodovog metoda(151).

U pokušaju da objasne evidentirane sezonske obrasce u javljanju AIMU, istraživači su ponudili više hipoteza.

Razmatrana je uloga infekcije i inflamacije. Fibrinogen kao protein akutne faze ima veću koncentraciju u slučaju infekcije i posledične inflamacije. Koncentracija fibrinogena u plazmi se smatra nezavisnim faktorom rizika za ishemijsku bolest srca i cerebrovaskularne bolesti (6). Kod starijih ljudi je tokom hladnih meseci evidentirana 23% veća koncentracija fibrinogena nego u letnjim mesecima. Sezonske varijacije koncentracije fibrinogena u plazmi odgovaraju sezonskom javljanju respiratornih infekcija (6). Prema istraživanju Woodhousea i sar. (1994) infekcije gornjeg dela respiratornog trakta tokom zime dovode do porasta fibrinogena u plazmi što povećava verovatnoću nastanka tromboze cerebralnih arterija (157).

Postoje brojni dokazi da akutne infekcije mogu dovesti do moždanog udara (158). I virusne i bakterijske infekcije predstavljaju nezavisne faktore rizika i rizik je posebno povećan kod mlađih osoba (159). Kako je više različitih uzročnika registrovano kod pacijenata koji su imali moždani udar nakon infekcije, smatra se da rizik raste ne zbog prisustva mikrobiološkog uzročnika već zbog sistemskog inflamatornog odgovora (158).

Postoji više hipoteza o uticaju infekcije na nastanak moždanog udara. Istraživanja pokazuju da je koncentracija aktiviranog proteina C (antikoagulans) snižena kod obolelih od moždanog udara, dok su njegove najniže vrednosti registrovane kod pacijenata koji su pre moždanog udara imali infekciju. Takođe je u ovoj grupi pacijenata registrovan i viši nivo C4b vezujućeg proteina koji se vezuje za protein S. Kod ove grupe obolelih registrovan je i smanjen odnos aktiviranog aktivatora tkivnog plazminogena i inhibitora aktivatora plazminogena kao i povišen D dimer (160).

Septička stanja imaju izraženo prokoagulantno dejstvo. Kod pacijenata u sepsi, povišeni su nivoi sistemskog TNF- α koji je korelisan sa antitrombinom III i inhibitorom aktivatora plazminogena (161). Pored septikemije i u slučaju blažih infekcija se može izmeriti aktivacija koagulacije. Infekcije kao dodatni faktor mogu da pogoršaju rizik od tromboze i kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom ili drugim srčanim obolenjem i time povećaju verovatnoću kardioembolizma (158).

Ova saznanja omogućavaju i nove preventivne strategije. Npr, ustanovljeno je da vakcina protiv virusa influence između ostalog smanjuje i rizik za nastanak moždanog udara (158).

Sezonsko javljanje AIMU se može objasniti sezonalnošću gripa ili drugih infekcija gornjeg respiratornog trakta. Ispitivanje korelacije broja obolelih od AIMU i drugih tipova moždanog udara sa podacima o broju obolelih od respiratornih infekcija može biti predmet daljih istraživanja.

Sezonski obrasci u javljanju različitih tipova moždanog udara su objašnjavani i direktnim uticajem klimatskih faktora. U ranijim studijama je identifikovana povezanost javljanja moždanog udara sa temperaturom vazduha, atmosferskim pritiskom, precipitacijom i insolacijom.

U našem istraživanju je korišćenjem funkcije modela prenosa (multivarijantna ARIMA) ispitana povezanost broja hospitalizovanih pacijenata obolelih od ICH i meteoroloških faktora na mesečnom i kvartalnom nivou. Koristeći mesečne vremenske serije, identifikovan je model gde su statistički značajni prediktori bili dnevna minimalna temperatura vazduha i vazdušni pritisak. Na kvartalnom nivou, statistički značajni prediktori su bili dnevna srednja temperatura i dnevna maksimalna temperatura vazduha. U slučaju AIMU, nismo uspeli da pomoću modela funkcije prenosa identifikujemo meteorološke faktore kao značajne prediktore. Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa većim brojem prethodnih studija.

Istraživanje sprovedeno u Novosibirsku u Rusiji (152) je obuhvatilo 1929 pacijenata obolelih od AIMU, 215 pacijenata sa ICH i 64 pacijenata obolelih od SAH. Rezultati ove studije pokazuju da su niske temperature vazduha ($<-2^{\circ}\text{C}$) i vazdušni pritisak značajni prediktori javljanja AIMU. Prema istraživanju Feigina i sar. blaga temperatura vazduha predstavlja značajan prediktor ICH. Nije registrovana povezanost meteoroloških parametara i javljanja SAH.

Populaciona studija Rothwella i sar. (1996), sprovedena u Engleskoj, je u periodu od četiri godine, obuhvatila 675 pacijenata obolelih od moždanog udara (151). Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je incidenca ICH bila značajno veća na niskim temperaturama. Nije registrovana povezanost temperature i AIMU ili SAH što je delimično u skladu sa rezultatima našeg istraživanja.

Istraživanje Honga i sar. (2003) sprovedeno u Koreji na uzorku od 545 pacijenata obolelih od moždanog udara je pokazalo da postoji značajna veza između

niske temperature i obolevanja od moždanog udara (162). U ovoj studiji nije vršena stratifikacija uzorka prema tipu moždanog udara.

U studiji sprovedenoj na Tajvanu, Lee i sar. (2008) su koristeći bazu podataka lokalne službe za zdravstveno osiguranje, analizirali 168 977 pacijenata obolelih od AIMU u trogodišnjem periodu (163). Koristeći ARIMA metod nije pokazano postojanje sezonalnosti ispitivane vremenske serije. Ipak, ova velika studija je pokazala da postoji značajan uticaj atmosferskog pritiska na obolevanje od AIMU.

U istraživanju Cowperthwaitea i sar. (2011), koje je obuhvatilo bolničke registre 155 bolnica u SAD, analizirano je 98 930 hospitalnih prijema pacijenata obolelih od AIMU i 18 960 obolelih od ICH u periodu od 2004. do 2008. godine (164). Ova studija nije pokazala značajan uticaj bilo kog meteorološkog faktora na pojavu AIMU ili ICH. Za ispitivanje povezanosti meteoroloških faktora i broja pacijenata korišćen je Spearmanov koeficijent korelacije. Dobijeni rezultati mogu biti posledica činjenice da nije korišćen adekvatan metod za ispitivanje vremenskih serija.

Smatra se da najznačajniji uticaj na sezonske varijacije u obolevanju od moždanog udara ima temperatura vazduha (112). Kao što je već pomenuto, Manfredini smatra da niska temperatura vazduha utiče na incidencu moždanog udara tako što dovodi do aktivacije simpatikusa i vazokonstrikcije. (6). Vazokonstrikcija kao posledicu ima porast krvnog pritiska. Hipertenzija predstavlja značajan faktor rizika za obolevanje od cerebrovaskularnih bolesti. Pored toga, izlaganje niskim temperaturama dovodi do porasta broja i zapremine trombocita, broj eritrocita i viskoznosti krvi. Ovi faktori povećavaju mogućnost tromboze i razvoja AIMU(6).

Muller (128) postavlja sličnu hipotezu koja u originalnoj verziji pokušava da objasni mehanizam okidanja cerebrovaskularnih bolesti i cirkadijalne ritmove javljanja ove bolesti. Međutim, ista hipoteza bi se mogla primeniti i na sezonske varijacije u obolevanju od AIMU (90).

Dakle, prema Mullerovoj hipotezi jutarnje buđenje (128) ili niska temperatura tokom zime (90) dovode do naglog porasta simpatičke aktivnosti koja utiče na povišenje arterijskog pritiska i frekvencije srčanog rada. Istovremeno nastaje i porast agregabilnosti trombocita i pad fibrinolitičke aktivnosti. Ove simultane promene dovode do vazokonstrikcije i trombogeneze i veće verovatnoće nastanka moždanog udara.

Neke eksperimentalne studije pokazuju da promene u temperaturi vazduha mogu da utiču na vaskularnu funkciju tako što deluju na azot oksid sintazu (NOS). Kod pacova, izlaganje povišenoj temperaturi dovodi do povećane ekspresije NOS u endotelu

i veće raspoloživosti azot monoksida. Nasuprot tome, izlaganje niskim temperaturama dovodi do smanjene sinteze azot monoksida i poremećaja vazodilatatorne funkcije što rezultuje hipertenzijom (4, 165). Pored toga, izlaganje hladnoći dovodi i do aktivacije NF-kapa B, proinflamatornog transkripcionog faktora (166).

Na kraju, ne sme se zanemariti mogućnost da i endogeni, genetski uslovljeni cirkularni ritmovi krvnog pritiska, koagulacije krvi, koncentracije lipida i drugih faktora mogu uticati na varijacije rizika za obolevanje od moždanog udara. Takođe, endogeni faktori mogu biti u kompleksnoj interakciji sa egzogenim uticajima poput temperature, promene osvetljenosti ili promena u ishrani (4). Razlikovanje uticaja endogenih i egzogenih faktora može biti predmet nekih budućih studija.

6 ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata sprovedenog istraživanja može se zaključiti:

1. Elektronski registar pacijenata Klinike za neurologiju, Kliničkog centra u Nišu je validna baza podataka koja može predstavljati izvor podataka za istraživanje vremenskih serija obolevanja od moždanog udara i dnevnih, nedeljnih i sezonskih varijacija u broju hospitalnih prijema.
2. U periodu od 1997. do 2010. godine u Klinici za neurologiju, Kliničkog centra u Nišu registrovano je 13 420 hospitalnih prijema pacijenata sa dijagnozom moždanog udara od kojih je bilo 51% muškaraca i 49% žena. Prosečan uzrast hospitalizovanih pacijenata je bio $67,76 \pm 11,30$ godina. Od ukupnog broja pacijenata 61,5% su sa 8 ili manje godina školovanja dok je 36,6% pacijenata imalo više od 8 godina školovanja. U toku hospitalizacije registrovano je 4087 (30,5%) smrtnih ishoda.
3. Analizom dnevnih varijacija registrovana je statistički značajna razlika broja hospitalnih prijema pacijenata obolelih od moždanog udara. Najmanji broj prijema je registrovan u intervalu 24:00-05:59h, a najveći u intervalu 12:00-17:59h. Isti obrazac je evidentiran kod svih tipova moždanog udara (SAH, ICH, AIMU i NMU).
4. Rezultati našeg istraživanja pokazuju jasan nedeljni obrazac broja hospitalizovanih pacijenata sa moždanim udarom, sa najmanjim brojem hospitalnih prijema u danima vikenda. Dan sa najmanjim brojem prijema je nedelja. Sličan obrazac sa minimalnim brojem hospitalnih prijema nedeljom i tokom vikenda je ustanovljen i u slučaju pacijenata obolelih od SAH, AIMU i NMU. Najveći broj prijema je registrovan u utorak (za pacijente sa SAH), sredu (za pacijente sa AIMU) i četvrtak (za pacijente sa NMU). U slučaju ICH nisu registrovane značajne nedeljne varijacije u broju hospitalizovanih pacijenata.

5. Korišćenjem Box Jenkins metoda identifikovani su sezonski ARIMA modeli mesečnih vremenskih serija broja hospitalizovanih pacijenata obolelih od ICH (sezonski ARIMA(0,0,0) (1,0,0)) i AIMU (sezonski ARIMA(1,0,1) (1,0,1)) i kvartalne vremenske serija broja hospitalizovanih pacijenata obolelih od ICH (sezonski ARIMA (0,0,0) (1,0,0)). Nisu registrovani sezonski ARIMA modeli u slučaju mesečnih vremenskih serija broja hospitalizovanih pacijenata obolelih od MU (ARIMA(1,0,0)), SAH (ARIMA(1,0,0)), AIMU (ARIMA(1,0,0)) i NMU (ARIMA(1,0,1)), kao i kvartalnih vremenskih serija broja hospitalizovanih pacijenata obolelih od MU (ARIMA(1,0,0)), SAH (ARIMA(1,0,0)), i NMU (ARIMA (0,1,1)). Na ovaj način je pokazano postojanje sezonskog karaktera broja hospitalizacija pacijenata obolelih od ICH i AIMU.
6. Analizom modelovanih vrednosti mesečne vremenske serije utvrđeno je da je najveći broj prijema pacijenata obolelih od ICH realizovan u martu a najmanji u junu. Analizom modelovanih vrednosti kvartalnih vremenskih serija utvrđeno je da je najveći broj prijema pacijenata obolelih od ICH realizovan u četvrtom kvartalu (oktobar-decembar), a najmanji u trećem kvartalu (Jul-Septembar). Analizom modelovanih vrednosti mesečne vremenske serije utvrđeno je da je najveći broj prijema pacijenata obolelih od AIMU realizovan u februaru a najmanji u decembru. Nalazi pokazuju veću učestalost obolevanja od ICH u hladnijem delu godine.
7. Uticaj meteoroloških faktora je ispitan korišćenjem modela funkcije prenosa (multivarijatna ARIMA) i na ovaj način su identifikovani modeli gde su statistički značajni prediktori broja hospitalizacija pacijenata obolelih od ICH bili dnevna minimalna temperatura i vazdušni pritisak na mesečnom nivou, odnosno dnevna srednja temperatura i dnevna maksimalna temperatura na kvartalnom nivou. U slučaju AIMU, nismo uspeli da identifikujemo meteorološke faktore kao značajne prediktore broja hospitalnih prijema. Rezultati govore u prilog postojanja značajnog uticaja temperature vazduha i vazdušnog pritiska na učestalost obolevanja od ICH.

7 LITERATURA

1. Scheving LE, Halberg F. Chronobiology: Principles and applications to shifts in schedules. New York: Springer; 1980.
2. Erren TC, Reiter RJ, Piekarski C. Light, timing of biological rhythms, and chronodisruption in man. *Naturwissenschaften* 2003;90(11):485-94.
3. Koukkari WL, Sothorn RB. Introducing biological rhythms: a primer on the temporal organization of life, with implications for health, society, reproduction and the natural environment. New York: Springer; 2006.
4. Manfredini R, Manfredini F, Malagoni AM, Boari B, Salmi R, Dentali F, i sar. Chronobiology of Vascular Disorders: a Seasonal Link between Arterial and Venous Thrombotic Diseases? *J Coagul Disord* 2010;2:61-7.
5. Guyton AC. Medicinska fiziologija. Beograd: Savremena administracija; 1996.
6. Manfredini R, Gallerani M, Portaluppi F, Salmi R, Fersini C. Chronobiological patterns of onset of acute cerebrovascular diseases. *Thromb Res* 1997;88(6):451-63.
7. Ropper A, Samuels M. Adams & Victor's Principles of Neurology, 9th Edition: McGraw-Hill; 2010.
8. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bulletin of the World Health Organization (WHO)* 1976;54(5):541-3.
9. Živković M, Šternić N, Kostić V. Ishemička bolest mozga. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000.
10. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijskog moždanog udara. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2011.
11. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research: WHO; 1993.
12. Adams H, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love B, Gordon D, i sar. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24(1):35-41.

13. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke. *Stroke* 2006;37(5):1334-9.
14. Lizasoain I, Cardenas A, Hurtado O, Romera C, Mallolas J, Lorenzo P, i sar. Targets of cytoprotection in acute ischemic stroke: present and future. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(2):1-8.
15. Sugawara T, Fujimura M, Noshita N, Kim GW, Saito A, Hayashi T, i sar. Neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia. *Neurorx* 2004;1(1):17-25.
16. Hartman RE, Lee JM, Zipfel GJ, Wozniak DF. Characterizing learning deficits and hippocampal neuron loss following transient global cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 2005;1043(1-2):48-56.
17. Lipton SA. Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *Neurorx* 2004;1(1):101-10.
18. Jordan J, Segura T, Brea D, Galindo MF, Castillo J. Inflammation as therapeutic objective in stroke. *Curr Pharm Des* 2008;14(33):3549-64.
19. Aggarwal A, Aggarwal P, Khatak M, Khatak S. Cerebral Ischemic Stroke: Sequels Of Cascade. *Int J Pharm Bio Sci* 2010;1(3):1-24.
20. Sharma SS. Emerging neuroprotective approaches in stroke treatment. *Current Research & Information on Pharmaceutical Sciences* 2003;4:8-12.
21. Nikonenko AG, Radenovic L, Andus PR, Skibo GG. Structural features of ischemic damage in the hippocampus. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology* 2009;292(12):1914-21.
22. Kostic V. *Neurologija*. Beograd: Medicinski fakultet; 2007.
23. Brott T, Adams H, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, i sar. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20(7):864-70.
24. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke* 1999;30(8):1538-41.
25. Adams HP, Del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, i sar. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Circulation* 2007;115(20):e478-e534.

26. Donnan G, Fisher M, Macleod M, Davis S. Stroke. *Lancet Infect Dis* 2008;371:1612-23.
27. Jovanovic D, Beslac-Bumbasirevic L, Budimkic M, Pekmezovic T, Zivkovic M, Kostic V. Do women benefit more from systemic thrombolysis in acute ischemic stroke? A Serbian experience with thrombolysis in ischemic stroke (SETIS) study. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111(9):729-32.
28. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, i sar. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359(13):1317-29.
29. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, i sar. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2011;42(1):227-76.
30. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet* 2007;369(9558):306-18.
31. Ruigrok YM, Rinkel GJE, Wijmenga C. Genetics of intracranial aneurysms. *The Lancet Neurology* 2005;4(3):179-89.
32. Gieteling EW, Rinkel GJE. Characteristics of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage in patients with polycystic kidney disease. *J Neurol* 2003;250(4):418-23.
33. Anderson C, Ni Mhurchu C, Scott D, Bennett D, Jamrozik K, Hankey G. Triggers of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2003;34(7):1771-6.
34. Schwartz TH, Solomon RA. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of the literature. *Neurosurgery* 1996;39(3):433-40.
35. Linn F, Rinkel G, Algra A, Van Gijn J. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Ps* 1998;65(5):791-3.
36. Brilstra EH, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J. Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000;55(11):1656-60.
37. McCarron M, Alberts M, McCarron P. A systematic review of Terson's syndrome: frequency and prognosis after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Ps* 2004;75(3):491-3.
38. Boesiger BM, Shiber JR. Subarachnoid hemorrhage diagnosis by computed tomography and lumbar puncture: are fifth generation CT scanners better at identifying subarachnoid hemorrhage? *J Emerg Med* 2005;29(1):23-7.

39. Sidman R, Connolly E, Lemke T. Subarachnoid hemorrhage diagnosis: lumbar puncture is still needed when the computed tomography scan is normal. *Acad Emerg Med* 1996;3(9):827-31.
40. Chappell ET, Moure FC, Good MC. Comparison of computed tomographic angiography with digital subtraction angiography in the diagnosis of cerebral aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery* 2003;52(3):624-31.
41. Bederson JB, Connolly ES, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, i sar. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2009;40(3):994-1025.
42. Brilstra EH, Algra A, Rinkel GJE, Tulleken CAF, van Gijn J. Effectiveness of neurosurgical clip application in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2002;97(5):1036-41.
43. Roos Y, De Haan R, Beenen L, Groen R, Albrecht K, Vermeulen M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Ps* 2000;68(3):337-41.
44. Arbutina M. Cerebrovaskularne bolesti. Banja Luka: Medicinski fakultet Univerziteta u Banja Luci; 2007.
45. Sutherland GR, Auer RN. Primary intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci* 2006;13(5):511-7.
46. Campbell GJ, Roach M. Fenestrations in the internal elastic lamina at bifurcations of human cerebral arteries. *Stroke* 1981;12(4):489-96.
47. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001;344(19):1450-60.
48. Vinters H, Gilbert J. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain. II. The distribution of amyloid vascular changes. *Stroke* 1983;14(6):924-8.
49. Gilbert J, Vinters H. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain. I. Cerebral hemorrhage. *Stroke* 1983;14(6):915-23.
50. Gudmundsson G, Hallgrímsson J, Jonasson T, Bjarnason O. Hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis. *Brain: a journal of neurology* 1972;95(2):387-404.
51. Morgenstern LB, Hemphill JC, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES, i sar. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*;41(9):2108-29.

52. Guyot L, Dowling C, Diaz F, Michael D. Cerebral monitoring devices: analysis of complications. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;71:47-9.
53. Messe SR, Sansing LH, Cucchiara BL, Herman ST, Lyden PD, Kasner SE. Prophylactic antiepileptic drug use is associated with poor outcome following ICH. *Neurocrit Care* 2009;11(1):38-44.
54. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, i sar. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *The Lancet* 2005;365(9457):387-97.
55. MacMahon S. Introduction: The global burden of stroke. U: Chalmers J, urednik. *Clinician`s Manual on Blood Pressure and Stroke Prevention* London: Science Press 2002. p. 1-6.
56. Pekmezovic T, Kistic Tepavcevic D, Jarebinski M, Kostic M, Bumbasirevic L. Stroke Mortality in Belgrade, Serbia: Age, Period and Cohort Analysis. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:191-5.
57. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. *Stroke* 1995;26(3):361-7.
58. Thorvaldsen P, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Rastenyte D, Sarti C, Wilhelmsen L. Stroke trends in the WHO MONICA project. *Stroke* 1997;28(3):500-6.
59. Sudlow C, Warlow C. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *Stroke* 1997;28(3):491-9.
60. Feigin V, Lawes C, Bennett D, Anderson C. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *The Lancet Neurology* 2003;2(1):43-53.
61. Pekmezović T, Vlajinac H, Šipetić-Grujičić S, Kocev N, Tepavčević D, Bumbasirević L. Burden of Cerebrovascular diseases (Stroke) in Serbia. U: Preedy V, Watson R, urednici. *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures*. New York: Springer; 2010. p. 950-64.
62. Truelsen T, Bonita R, Jamrozik K. Surveillance of stroke: a global perspective. *Int J Epidemiol* 2001;30(suppl 1):S11.

63. Guilhaume C, Saragoussi D, Cochran J, Francois C, Toumi M. Modeling stroke management: a qualitative review of cost-effectiveness analyses. *Eu J Health Econ* 2010;11(4):419-26.
64. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurol Clin* 2008;26(4):871-95.
65. Menotti A, Jacobs DR, Blackburn H, Kromhout D, Nissinen A, Nedeljkovic S, i sar. Twenty-five-year prediction of stroke deaths in the seven countries study: the role of blood pressure and its changes. *Stroke* 1996;27(3):381-7.
66. Bonita R, Stewart A, Beaglehole R. International trends in stroke mortality: 1970-1985. *Stroke* 1990;21(7):989-92.
67. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, Wang CH, McGovern PG, Howard G, i sar. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke* 1999;30(4):736-43.
68. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JRD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 2000;31(5):1062-8.
69. Woo D, Broderick JP. Spontaneous intracerebral hemorrhage: epidemiology and clinical presentation. *Neurosurg Clin N Am* 2002;13(3):265.
70. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993;78(2):188-91.
71. Brown R, Whisnant JP, Sicks J, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996;27(3):373.
72. Kittner S, Stern B, Feaser B, Hebel J, Nagey D, Buchholz D, i sar. Pregnancy and the risk of stroke. *Int J Gynecol Obstet* 1997;56(1):103.
73. Broderick J, Brott T, Kothari R, Miller R, Khoury J, Pancioli A, i sar. The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. *Stroke* 1998;29(2):415-21.
74. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser A, Myers R. Familial aggregation of stroke. The Framingham study. *Stroke* 1993;24(9):1366-71.
75. Boden-Albala B, Sacco R. Stroke. U: Nelson LM, urednik. *Neuroepidemiology: from principles to practice*. New York: Oxford University Press; 2004.

76. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, i sar. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke* 1992;23(11):1551-5.
77. Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD, Kagan A, Burchfiel CM, Yano K, i sar. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study. *Stroke* 2002;33(1):230-6.
78. Sacco R, Ellenberg J, Mohr J, Tatemichi T, Hier D, Price T, i sar. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989;25(4):382-90.
79. Juvela S, Hillbom M, Numminen H, Koskinen P. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1993;24(5):639-46.
80. Vagaonescu T, Phillips R. Seasonal, Weekly, and Circadian Variability of Ischemic and Hemorrhagic Stroke. U: White W, urednik. *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics*. New York: Humana Press; 2007. p. 293-308.
81. Manfredini R, Boari B, Smolensky M, Salmi R, la Cecilia O, Maria Malagoni A, i sar. Circadian variation in stroke onset: identical temporal pattern in ischemic and hemorrhagic events. *Chronobiol Int* 2005;22(3):417-53.
82. Pasqualetti P, Natali G, Casale R, Colantonio D. Epidemiological chronorisk of stroke. *Acta Neurol Scand* 1990;81(1):71-4.
83. Ricci S, Celani M, Vitali R, La Rosa F, Righetti E, Duca E. Diurnal and seasonal variations in the occurrence of stroke: a community-based study. *Neuroepidemiology* 1992;11:59-64.
84. Turin T, Kita Y, Rumana N, Nakamura Y, Takashima N, Ichikawa M, i sar. Is there any circadian variation consequence on acute case fatality of stroke? Takashima Stroke Registry, Japan (1990-2003). *Acta Neurol Scand* 2012;125(3):206-12.
85. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998;29(5):992-6.
86. Spengos K, Vemmos K, Tsivgoulis G, Synetos A, Zakopoulos N, Zis V, i sar. Two-Peak Temporal Distribution of Stroke Onset in Greek Patients. *Cerebrovasc Dis* 2003;15(1-2):70-7.
87. Wroe SJ, Sandercock P, Bamford J, Dennis M, Slattery J, Warlow C. Diurnal variation in incidence of stroke: Oxfordshire community stroke project. *Br Med J* 1992;304(6820):155-7.

88. Marsh III EE, Biller J, Adams Jr HP, Marler JR, Hulbert JR, Love BB, i sar. Circadian variation in onset of acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 1990;47(11):1178.
89. Hayashi S, Toyoshima H, Tanabe N, Miyanishi K. Daily peaks in the incidence of sudden cardiac death and fatal stroke in Niigata Prefecture. *Jpn Circ J* 1996;60(4):193-200.
90. Stergiou GS. Chronobiology and Stroke. *Hellenic J Cardiol* 2004;45:242-5.
91. Feigin V, Anderson C, Rodgers A, Bennett D. Subarachnoid haemorrhage occurrence exhibits a temporal pattern-evidence from meta-analysis. *Eur J Neurol* 2002;9(5):511-6.
92. Johansson B, Norrving B, Widner H, Wu J, Halberg F. Stroke incidence: circadian and circaseptan (about weekly) variations in onset. *Prog Clin Biol Res* 1990;341:427-36.
93. Manfredini R, Boari B, Salmi R. Higher Stroke Mortality on Weekends: Are All Strokes the Same? *Stroke* 2007;38(10):e112.
94. Saposnik G, Baibergenova A, Bayer N, Hachinski V. Weekends: A Dangerous Time for Having a Stroke? *Stroke* 2007;38(4):1211-5.
95. Kelly-Hayes M, Wolf P, Kase C, Brand F, McGuirk J, D'Agostino R. Temporal Patterns of Stroke Onset The Framingham Study. *Stroke* 1995;26(8):1343-7.
96. Jakovljevic D. Day of the Week and Ischemic Stroke Is It Monday High or Sunday Low? *Stroke* 2004;35(9):2089-93.
97. VanItallie T. Stress: a risk factor for serious illness. *Metabolism* 2002;51(6PB):40-5.
98. Manfredini R, Casetta I, Paolino E, la Cecilia O, Boari B, Fallica E, i sar. Monday preference in onset of ischemic stroke. *Am J Med* 2001;111(5):401-3.
99. Oberg A, Ferguson J, McIntyre L, Horner R. Incidence of stroke and season of the year: evidence of an association. *Am J Epidemiol* 2000;152(6):558-64.
100. Gowers SWR. A manual of diseases of the nervous system: P. Blakiston's Sons & Co.; 1896.
101. Aring C, Merritt H. Differential diagnosis between cerebral hemorrhage and cerebral thrombosis: a clinical and pathologic study of 245 cases. *Arch Intern Med* 1935;56(3):182-96.
102. Rogot E, Padgett S. Associations of coronary and stroke mortality with temperature and snowfall in selected areas of the United States, 1962-1966. *Am J Epidemiol* 1976;103(6):565-75.

103. Christie D. Stroke in Melbourne, Australia: an epidemiological study. *Stroke* 1981;12(4):467-9.
104. Turin T, Kita Y, Murakami Y, Rumana N, Sugihara H, Morita Y, i sar. Higher Stroke Incidence in the Spring Season Regardless of Conventional Risk Factors: Takashima Stroke Registry, Japan, 1988-2001. *Stroke* 2008;39(3):745.
105. Berginer VM, Goldsmith J, Batz U, Vardi H, Shapiro Y. Clustering of strokes in association with meteorologic factors in the Negev Desert of Israel: 1981-1983. *Stroke* 1989;20(1):65-9.
106. Lessa I, Bastos C. Epidemiology of cerebrovascular accidents in the city of Salvador, Bahia, Brazil. *Bull Pan Am Health Organ* 1983;17(3):292-303.
107. Bokonjic R, Zec N. Strokes and the weather:: A quantitative statistical study. *J Neurol Sci* 1968;6(3):483-91.
108. Ramirez-Lassepas M, Haus E, Lakatua D, Sackett L, Swoyer J. Seasonal (circannual) periodicity of spontaneous intracerebral hemorrhage in Minnesota. *Ann Neurol* 1980;8(5):539-41.
109. Suzuki K, Kutsuzawa T, Takita K, Ito M, Sakamoto T, Hirayama A, i sar. Clinico-epidemiologic study of stroke in Akita, Japan. *Stroke* 1987;18(2):402-6.
110. Shinkawa A, Ueda K, Hasuo Y, Kiyohara Y, Fujishima M. Seasonal variation in stroke incidence in Hisayama, Japan. *Stroke* 1990;21(9):1262-7.
111. Capon A, Demeurisse G, Zheng L. Seasonal variation of cerebral hemorrhage in 236 consecutive cases in Brussels. *Stroke* 1992;23(1):24-7.
112. Anlar O, Tombul T, Unal O, Kayan M. Seasonal and environmental temperature variation in the occurrence of ischemic strokes and intracerebral hemorrhages in a Turkish adult population. *Int J Neurosci* 2002;112(8):959-63.
113. Park H, Kang M, Huh J. Recent epidemiological trends of stroke. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 2008;43(1):16-20.
114. Passero S, Reale F, Ciacci G, Zei E. Differing temporal patterns of onset in subgroups of patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2000;31(7):1538-44.
115. Sobel E, Zhang Z, Alter M, Lai S, Davanipour Z, Friday G, i sar. Stroke in the Lehigh Valley: seasonal variation in incidence rates. *Stroke* 1987;18(1):38-42.
116. Gill J, Davies P, Gill S, Beevers D. Wind-chill and the seasonal variation of cerebrovascular disease. *J Clin Epidemiol* 1988;41(3):225-30.

117. Khan F, Engstrom G, Jerntorp I, Pessah-Rasmussen H, Janzon L. Seasonal patterns of incidence and case fatality of stroke in Malmo, Sweden: the STROMA study. *Neuroepidemiology* 2005;24(1-2):26-31.
118. Lominadze D, Dean W, Tyagi S, Roberts A. Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease. *Acta Physiol* 2010;198(1):1-13.
119. Kovačić Z. Analiza vremenskih serija. Beograd: Ekonomski fakultet; 1998.
120. Diggle P. Time series: a biostatistical introduction. Oxford: Oxford University Press; 1990.
121. Makridakis S, Wheelwright SC, McGee VE. Forecasting: Methods and applications. . New York: John Wiley and Sons; 1983.
122. Vidyamurthy G. Pairs Trading: quantitative methods and analysis: Wiley; 2004.
123. Box GEP, Jenkins GM. Time series analysis. San Francisco: Holden-day 1970.
124. Box GEP, Jenkins GM, Reinsel GC. Time Series Analysis, Forecasting and Control, 3rd ed. New Jersey: Prentice Hall; 1994.
125. Klein Tank A, Wijngaard J, Konnen G, Bohm R, Demaree G, Gocheva A, i sar. Daily dataset of 20th-century surface air temperature and precipitation series for the European Climate Assessment. *Int J Climat* 2002;22(12):1441-53.
126. Republički hidrometeorološki zavod. Meteorološki godišnjak 1., Klimatološki podaci, 2010. Beograd 2011.
127. IBM. IBM SPSS Statistics 19 Algorithms 2010.
128. Muller JE, Tofler G, Stone P. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79(4):733-43.
129. Haapaniemi H, Hillbom M, Numminen H, Juvela S, Palomaki H, Kaste M. Early-morning increase in the onset of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1992;2(5):282-6.
130. Gallerani M, Manfredini R, Ricci L, Cocurullo A, Goldoni C, Bigoni M, i sar. Chronobiological aspects of acute cerebrovascular diseases. *Acta Neurol Scand* 1993;87(6):482-7.
131. Gallerani M, Portaluppi F, Maida G, Chierigato A, Calzolari F, Trapella G, i sar. Circadian and circannual rhythmicity in the occurrence of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1996;27(10):1793-7.
132. Lago A, Geffner D, Tembl J, Landete L, Valero C, Baquero M. Circadian variation in acute ischemic stroke: a hospital-based study. *Stroke* 1998;29(9):1873-5.

133. Gur A, Bornstein N. Are there any unique epidemiological and vascular risk factors for ischaemic strokes that occur in the morning hours? *Eur J Neurol* 2000;7(2):179-81.
134. Casetta I, Granieri E, Fallica E, la Cecilia O, Paolino E, Manfredini R. Patient demographic and clinical features and circadian variation in onset of ischemic stroke. *Arch Neurol* 2002;59(1):48-53.
135. Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 1991;325(14):986-90.
136. Singh R, Kartik C, Otsuka K, Pella D, Pella J. Brain-heart connection and the risk of heart attack. *Biomedicine & pharmacotherapy* 2002;56:257s.
137. Pringle E, Phillips C, Thijs L, Davidson C, Staessen JA, de Leeuw PW, i sar. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J Hypertens* 2003;21(12):2251-7.
138. Haus E, Cusulos M, Sackett-Lundeen L, Swoyer J. Circadian variations in blood coagulation parameters, alpha-antitrypsin antigen and platelet aggregation and retention in clinically healthy subjects. *Chronobiol Int* 1990;7(3):203-16.
139. Stergiou GS, Vemmos KN, Pliarchopoulou KM, Synetos AG, Roussias LG, Mountokalakis TD. Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure, and physical activity. *Stroke* 2002;33(6):1480-6.
140. Ahmed N, de la Torre B, Wahlgren NG. Salivary cortisol, a biological marker of stress, is positively associated with 24-hour systolic blood pressure in patients with acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2004;18(3):206-13.
141. Chonan K, Hashimoto J, Ohkubo T, Tsuji I, Nagai K, Kikuya M, i sar. Insufficient duration of action of antihypertensive drugs mediates high blood pressure in the morning in hypertensive population: the Ohasama study. *Clin Exp Hypertens* 2002;24(4):261-75.
142. Brackenridge CJ. Daily variation and other factors affecting the occurrence of cerebrovascular accidents. *J Gerontol* 1981;36(2):176-9.
143. Wang H, Sekine M, Chen X, Kagamimori S. A study of weekly and seasonal variation of stroke onset. *Int J Biometeorol* 2002;47(1):13-20.
144. Lin HC, Lin SY, Lee HC, Hu CJ, Choy CS. Weekly pattern of stroke onset in an Asian country: A nationwide population-based study. *Chronobiol Int* 2008;25(5):788-99.

145. Willich SN, Lowel H, Lewis M, Hormann A, Arntz HR, Keil U. Weekly variation of acute myocardial infarction. Increased Monday risk in the working population. *Circulation* 1994;90(1):87-93.
146. Schlotz W, Hellhammer J, Schulz P, Stone A. Perceived work overload and chronic worrying predict weekend-weekday differences in the cortisol awakening response. *Psychosom Med* 2004;66(2):207-14.
147. Milosevic V, Zivkovic M, Đuric S, Vasic V, Pekmezovic T. Weekly variation of hospital admissions for stroke in Nis (Serbia). *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(6):485-9.
148. Feigin VL, Anderson CS, Anderson NE, Broad JB, Pledger MJ, Bonita R. Is there a temporal pattern in the occurrence of subarachnoid hemorrhage in the southern hemisphere?: pooled data from 3 large, population-based incidence studies in Australasia, 1981 to 1997. *Stroke* 2001;32(3):613-9.
149. Nyquist P, Brown Jr R, Wiebers D, Crowson C, O'Fallon W. Circadian and seasonal occurrence of subarachnoid and intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2001;56(2):190-3.
150. Jakovljevic D, Salomaa V, Sivenius J, Tamminen M, Sarti C, Salmi K, i sar. Seasonal variation in the occurrence of stroke in a Finnish adult population: the FINMONICA Stroke Register. *Stroke* 1996;27(10):1774-9.
151. Rothwell P, Slattery J, Warlow C, Wroe S. Is stroke incidence related to season or temperature? *The Lancet* 1996;347(9006):934-6.
152. Feigin V, Nikitin Y. Seasonal variation in the occurrence of ischemic stroke and subarachnoid hemorrhage in Siberia, Russia. A population-based study. *Eur J Neurol* 1998;5(1):23-7.
153. Milosevic V, Zivkovic M, Đuric S, Vasic V, Tepavcevic DK, Bumbasirevic LB, i sar. Hospitalizations due to spontaneous intracerebral hemorrhage in the region of Nis (Serbia): 11-year time-series analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113:522-55.
154. Ghebre M, Wannamethee S, Rumley A, Whincup P, Lowe G, Morris R. Prospective Study of Seasonal Patterns in Haemostatic Factors in Older Men and their Relation to Excess Winter CHD Deaths. *J Thromb Haemost* 2012;10(3):352-8.
155. Crawford VLS, McNerlan SE, Stout RW. Seasonal changes in platelets, fibrinogen and factor VII in elderly people. *Age Ageing* 2003;32(6):661-5.
156. Giroud M, Beuriat P, Vion P, D'athis P, Dusserre L, Dumas R. Stroke in a French prospective population study. *Neuroepidemiology* 1989;8(2):97-104.

157. Woodhouse P, Khaw KT, Plummer M, Meade T, Foley A. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *The Lancet* 1994;343(8895):435-9.
158. Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke* 2003;34(10):2518-32.
159. Grau A, Buggle F, Becher H, Zimmermann E, Spiel M, Fent T, i sar. Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Neurology* 1998;50(1):196-203.
160. Ameriso SF, Wong V, Quismorio F, Fisher M. Immunohematologic characteristics of infection-associated cerebral infarction. *Stroke* 1991;22(8):1004-9.
161. Martinez MA, Pena JM, Fernandez A, Jimenez M, Juarez S, Madero R, i sar. Time course and prognostic significance of hemostatic changes in sepsis: relation to tumor necrosis factor-alpha. *Crit Care Med* 1999;27(7):1303.
162. Hong YC, Rha JH, Lee JT, Ha EH, Kwon HJ, Kim H. Ischemic stroke associated with decrease in temperature. *Epidemiology* 2003;14(4):473.
163. Lee HC, Hu CJ, Chen CS, Lin HC. Seasonal variation in ischemic stroke incidence and association with climate: A six-year population-based study. *Chronobiol Int* 2008;25(6):938-49.
164. Cowperthwaite MC, Burnett MG. An analysis of admissions from 155 United States hospitals to determine the influence of weather on stroke incidence. *J Clin Neurosci* 2011;18(5):618-23.
165. Zhu Z, Zhu S, Zhu J, van der Giet M, Tepel M. Endothelial dysfunction in cold-induced hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2002;15(2):176-80.
166. Roberts JR, Rowe PA, Demaine AG. Activation of NF-[kappa] B and MAP kinase cascades by hypothermic stress in endothelial cells. *Cryobiology* 2002;44(2):161-9.

BIOGRAFIJA AUTORA

Vuk Milošević je rođen 19. februara 1976. godine u Nišu. Osnovnu školu i gimnaziju završio je u Nišu sa odličnim uspehom. Medicinski fakultet u Nišu upisao je 1995. godine, a diplomirao oktobra 2002. godine sa prosečnom ocenom 9,59. U toku studija, od 1998. do 2002. bio je stipendista Fonda za razvoj naučnog i umetničkog podmlatka, Ministarstva prosvete Republike Srbije. Stipendiju je 2002. godine dobio i od Ambasade Kraljevine Norveške.

Magistarske studije na Medicinskom fakultetu u Nišu završio je 2007. godine sa prosečnom ocenom 10,0 i odbranio magistrsku tezu pod naslovom “Karakteristike radne memorije shizofrenih pacijenata”.

Od 2003. do 2006. godine je kao istraživač-stipendista Ministarstva nauke Republike Srbije učestvovao u tri istraživačka projekata. Pohađao je Međunarodnu letnju školu iz kognitivnih nauka (2003. godine) u organizaciji NBU univerziteta u Sofiji i Letnju školu iz kompleksnih sistema (2005. godine) u organizaciji Santa Fe Instituta (SAD) i Kineske akademije nauka. Na XIV Kongresu neurologa Srbije održanom na Kopaoniku 2011. godine dobio je nagradu za najbolje prezentovano predavanje na sesiji mladih neurologa.

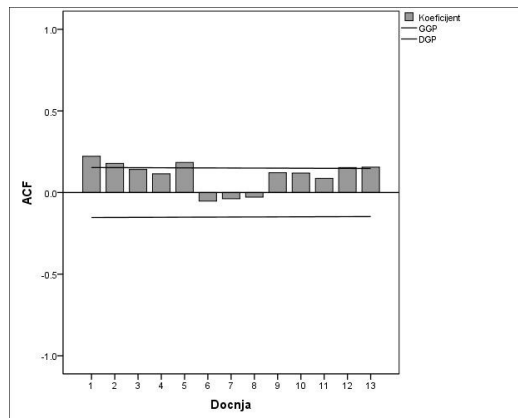
Od 2004. do 2006. godine kao volonter radio je na Prvom kliničkom odeljenju Instituta za neurologiju, Kliničkog centra Srbije u Beogradu.

Od 2006. godine je zaposlen u Klinici za neurologiju, Kliničkog centra u Nišu. Specijalizaciju iz neurologije otpočinj 2009. godine.

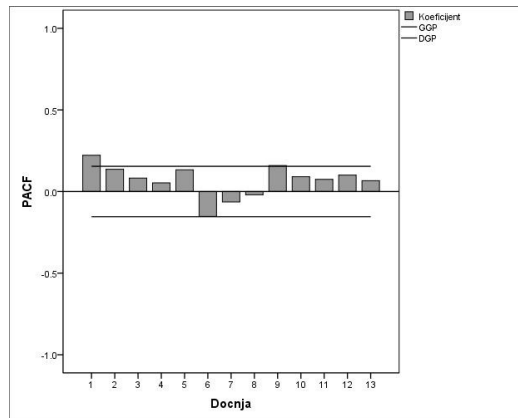
Do sada je objavio ukupno 10 radova štampanih u celini, od kojih je 7 radova na SCI listi, jedan u PubMed bazi podataka, dok su dva rada u časopisima nacionalnog značaja.

PRILOG

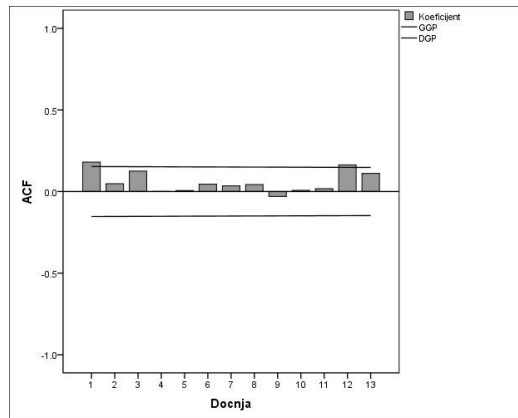
Korelogrami autokorelacione funkcije (ACF) i parcijalne autokorelacione funkcije (PACF) analiziranih vremenskih serija i reziduala nakon ARIMA modelovanja.



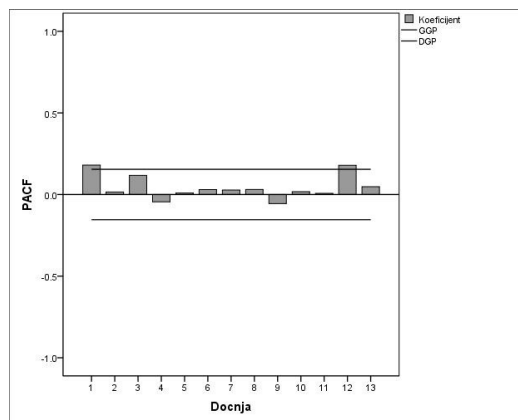
Grafikon (prilog) 1. ACF mesečne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od MU



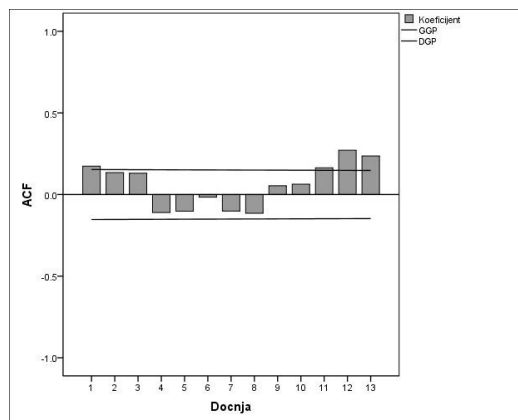
Grafikon (prilog) 2. PACF mesečne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od MU



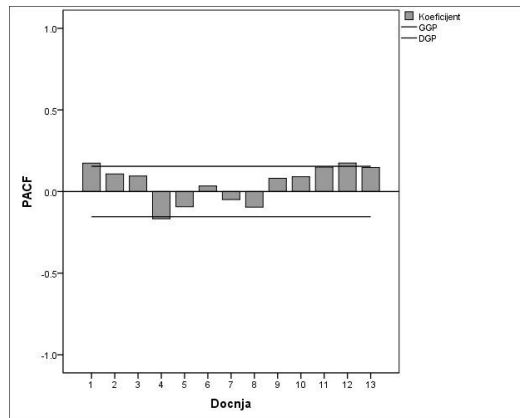
Grafikon (prilog) 3. ACF mesečne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od SAH



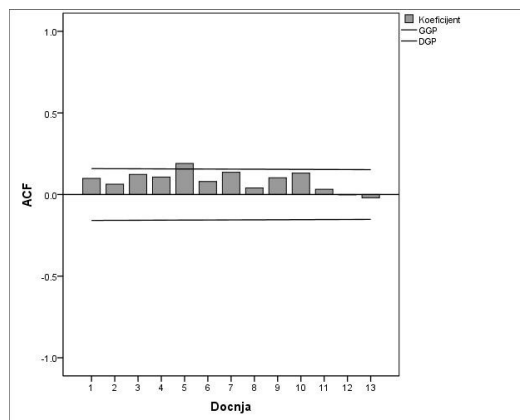
Grafikon (prilog) 4. PACF mesečne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od SAH



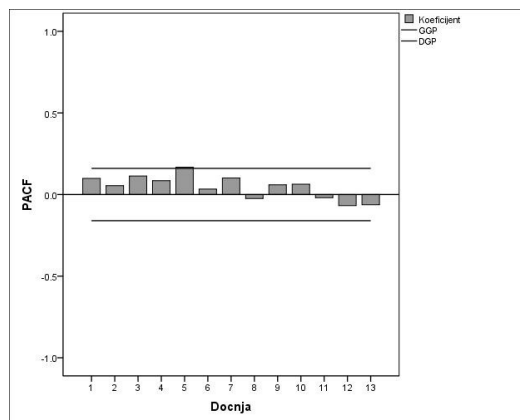
Grafikon (prilog) 5. ACF mesečne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od ICH



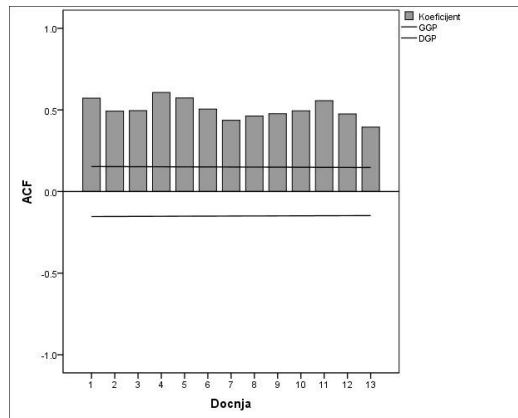
Grafikon (prilog) 6. PACF mesečne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od ICH



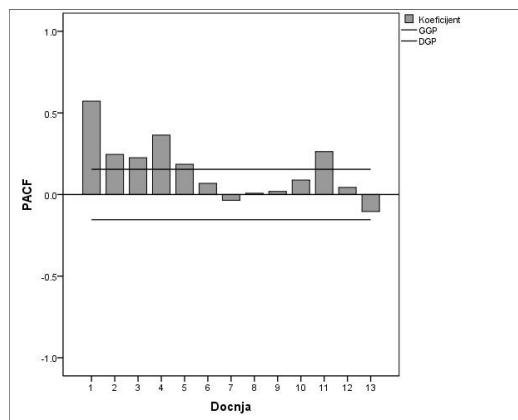
Grafikon (prilog) 7. ACF mesečne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od AIMU



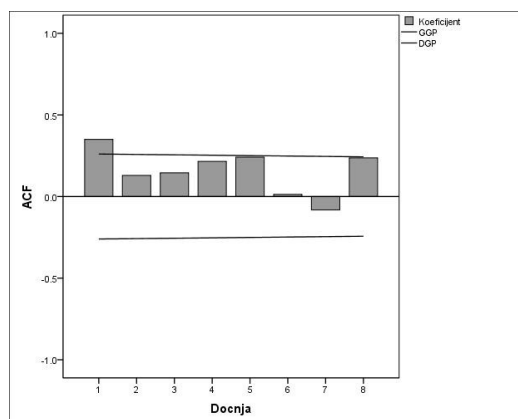
Grafikon (prilog) 8. PACF mesečne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od AIMU



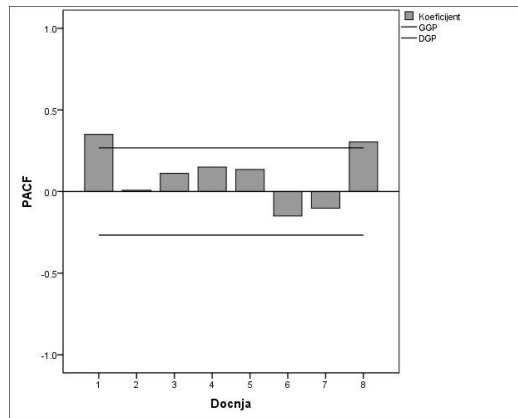
Grafikon (prilog) 9. ACF mesečne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od NMU



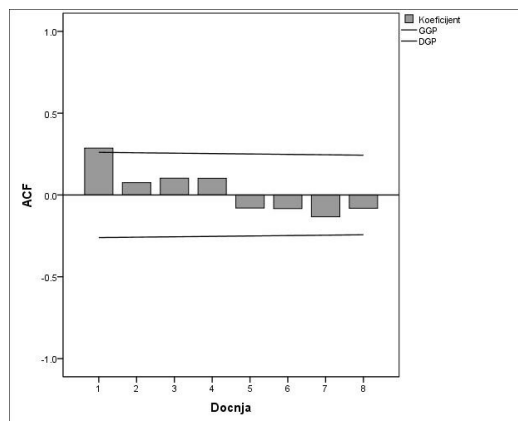
Grafikon (prilog) 10. PACF mesečne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od NMU



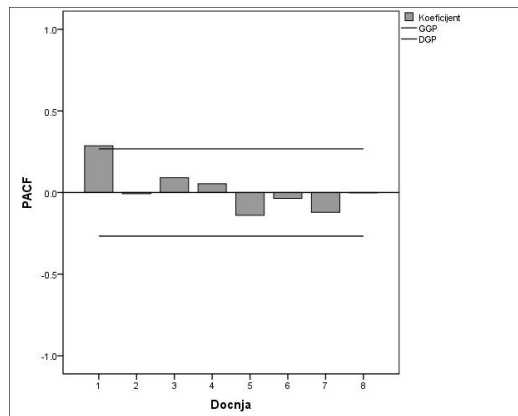
Grafikon (prilog) 11. ACF kvartalne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od MU



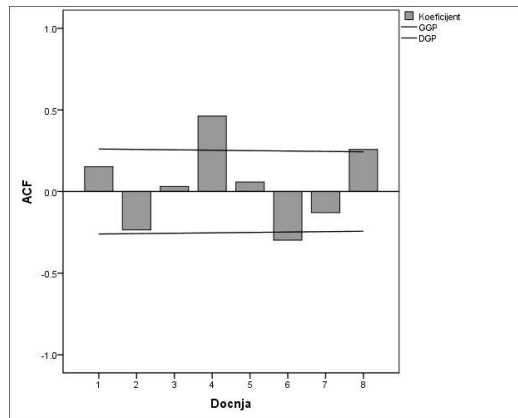
Grafikon (prilog) 12. PACF kvartalne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od MU



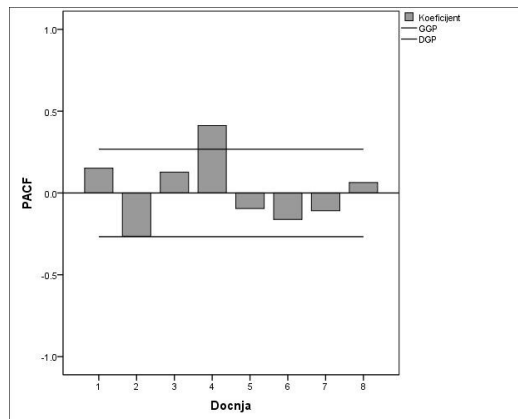
Grafikon (prilog) 13. ACF kvartalne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od SAH



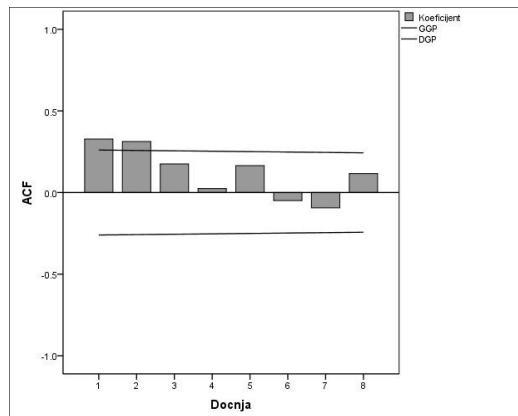
Grafikon (prilog) 14. PACF kvartalne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od SAH



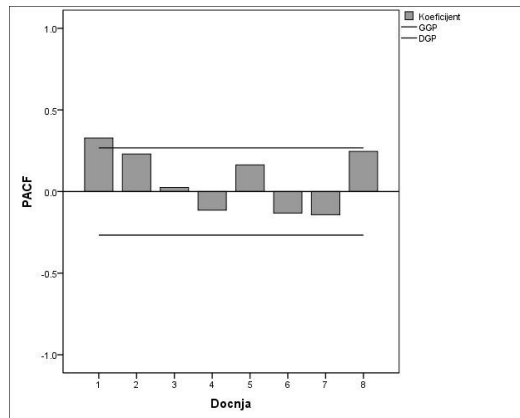
Grafikon (prilog) 15. ACF kvartalne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od ICH



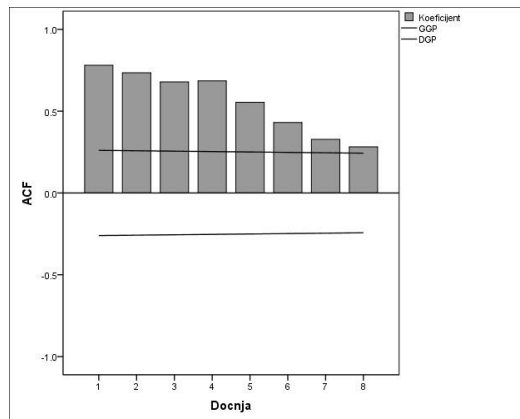
Grafikon (prilog) 16. PACF kvartalne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od ICH



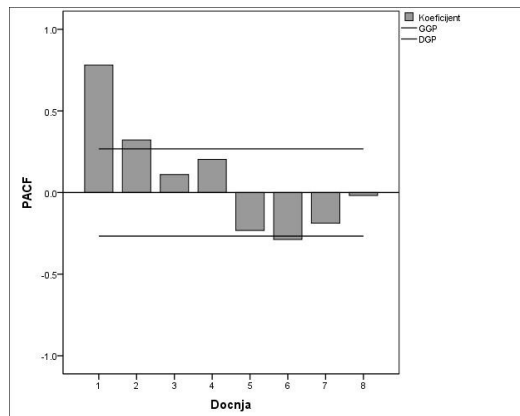
Grafikon (prilog) 17. ACF kvartalne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od AIMU



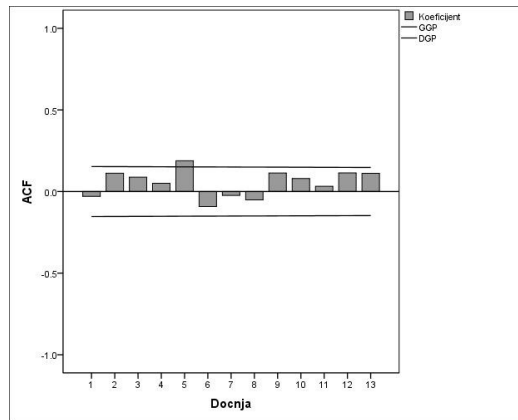
Grafikon (prilog) 18. PACF kvartalne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od AIMU



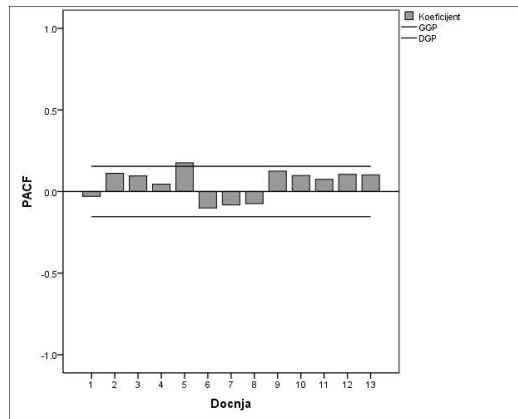
Grafikon (prilog) 19. ACF kvartalne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od NMU



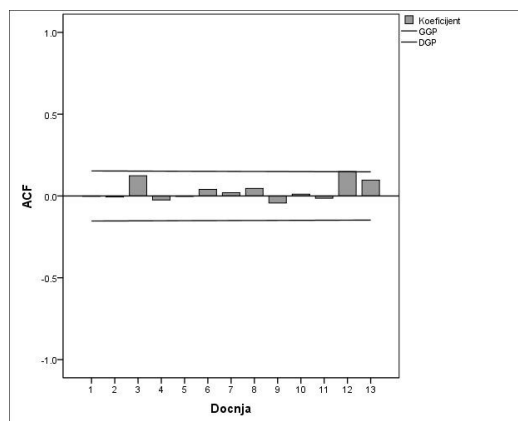
Grafikon (prilog) 20. PACF kvartalne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od NMU



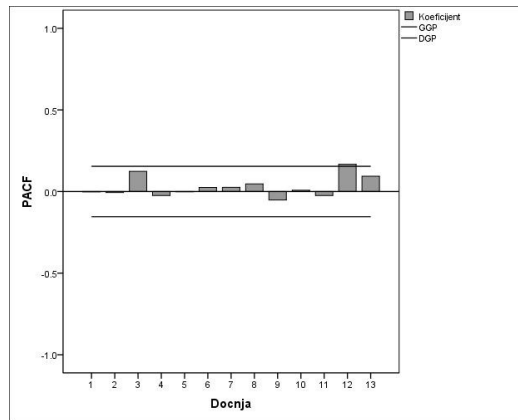
Grafikon (prilog) 21. ACF reziduala ARIMA modela mesečne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od MU



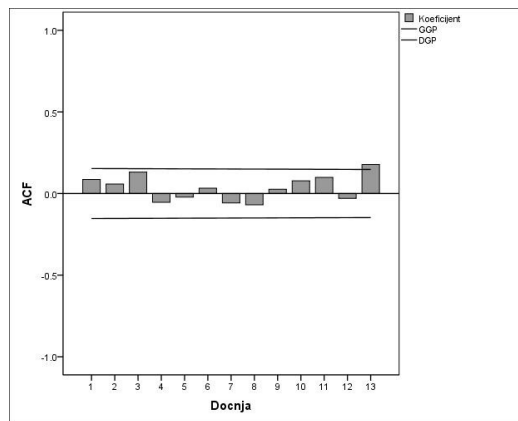
Grafikon (prilog) 22. PACF reziduala ARIMA modela mesečne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od MU



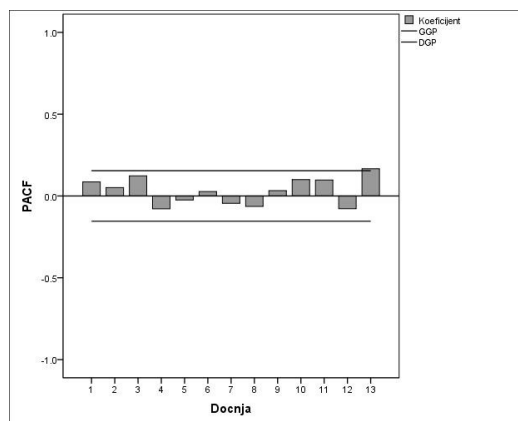
Grafikon (prilog) 23. ACF reziduala ARIMA modela mesečne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od SAH



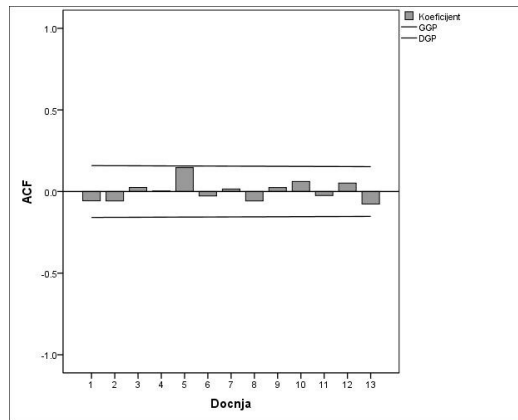
Grafikon (prilog) 24. PACF reziduala ARIMA modela mesečne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od SAH



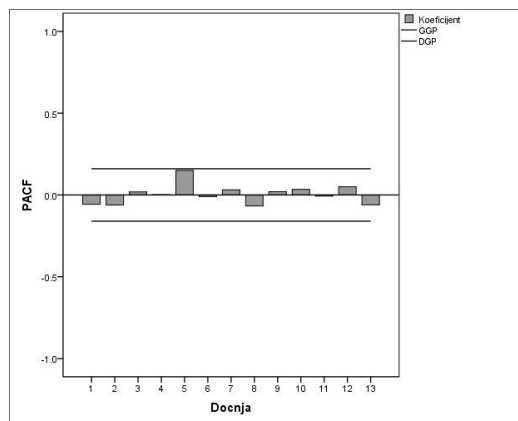
Grafikon (prilog) 25. ACF reziduala ARIMA modela mesečne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od ICH



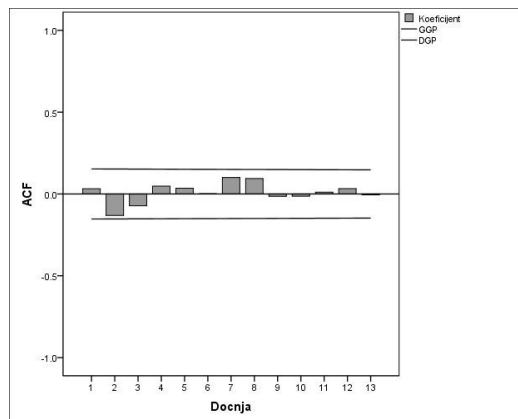
Grafikon (prilog) 26. PACF reziduala ARIMA modela mesečne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od ICH



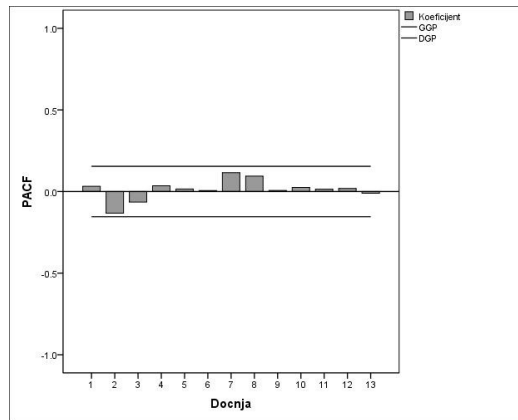
Grafikon (prilog) 27. ACF reziduala ARIMA modela mesečne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od AIMU



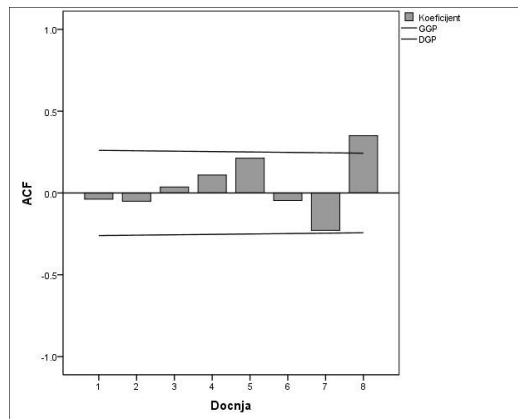
Grafikon (prilog) 28. PACF reziduala ARIMA modela mesečne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od AIMU



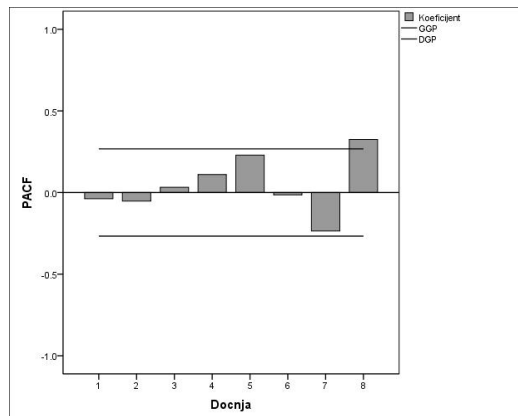
Grafikon (prilog) 29. ACF reziduala ARIMA modela mesečne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od NMU



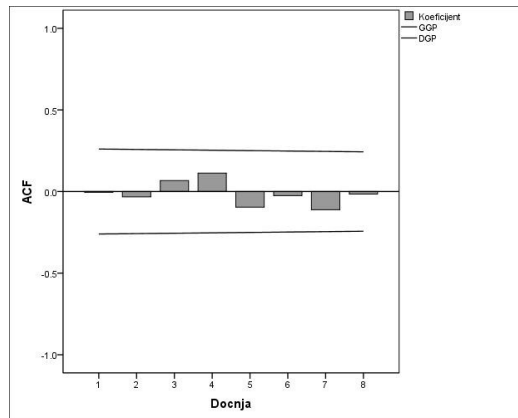
Grafikon (prilog) 30. PACF reziduala ARIMA modela mesečne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od NMU



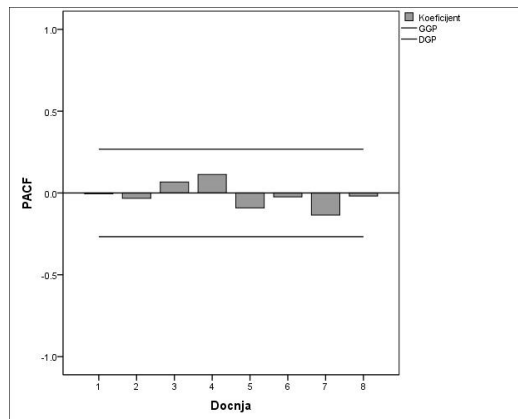
Grafikon (prilog) 31. ACF reziduala ARIMA modela kvartalne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od MU



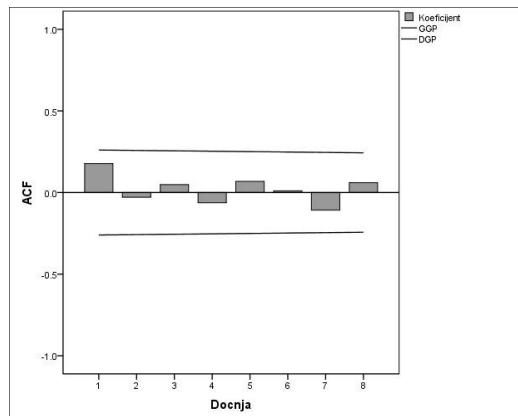
Grafikon (prilog) 32. PACF reziduala ARIMA modela kvartalne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od MU



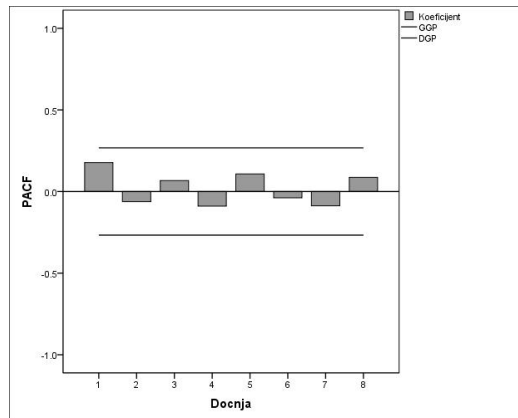
Grafikon (prilog) 33. ACF reziduala ARIMA modela kvartalne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od SAH



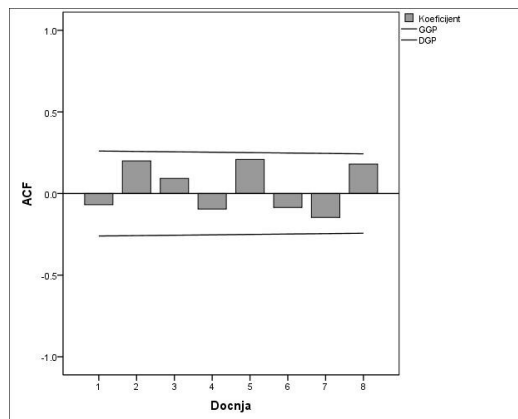
Grafikon (prilog) 34. PACF reziduala ARIMA modela kvartalne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od SAH



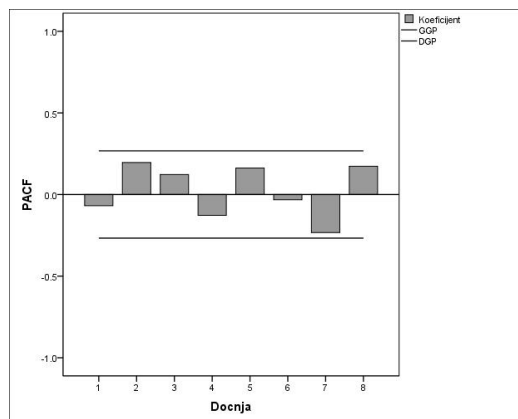
Grafikon (prilog) 35. ACF reziduala ARIMA modela kvartalne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od ICH



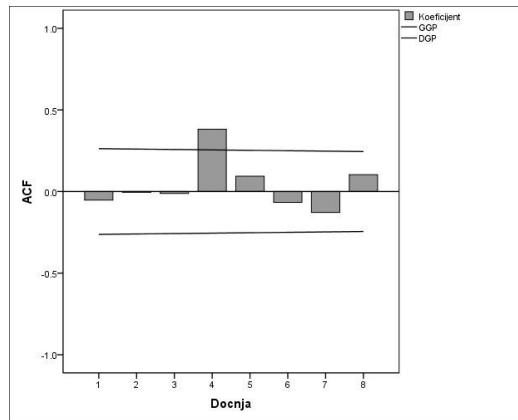
Grafikon (prilog) 36. PACF reziduala ARIMA modela kvartalne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od ICH



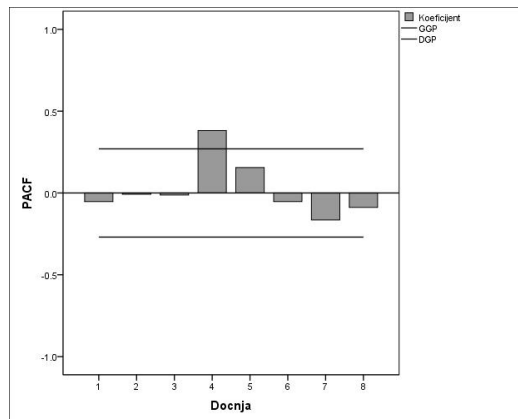
Grafikon (prilog) 37. ACF reziduala ARIMA modela kvartalne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od AIMU



Grafikon (prilog) 38. PACF reziduala ARIMA modela kvartalne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od AIMU



Grafikon (prilog) 39. ACF reziduala ARIMA modela kvartalne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od NMU



Grafikon (prilog) 40. PACF reziduala ARIMA modela kvartalne vremenske serije broja hospitalizacija pacijenata obolelih od NMU

Изјава о ауторству

Потписани-а Вук Милошевић
број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом
Анализа временских серија оболевања од мозданог удара

- 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.

Потпис докторанда

У Београду, 01.06.2012.

Вук Милошевић

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Вук Милошевић
Број уписа _____
Студијски програм _____
Наслов рада Анализа временских серија оболевања од можданог удара
Ментор Проф. др Љиљана Беслаћ Бумбаширевић

Потписани Вук Милошевић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 01.06.2012.

Вук Милошевић

Изјава о коришћењу

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

Анализа временских серија оболевања од možданог удара

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, 01.06.2012.

Вук Милошевић

1. Ауторство - Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. Ауторство – без прераде. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.