

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋА ЗА СТУДИЈЕ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТУ
Београд
Студентски трг 1

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ			
Примљено:	20 FEB 2012		
Орг. јед.	Број	Датум	Вредност
00	012-17344/2-12		

Предмет: Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације и испуњености услова кандидата Стеве Лукића

ВЕЋУ ЗА СТУДИЈЕ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТУ У БЕОГРАДУ

Одлуком Већа за студије при Универзитету у Београду, донетој на седници 26.12.2011. године, именовани смо у комисију за оцену научне заснованости докторске дисертације под насловом **„ПРЕДИКЦИЈА КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНИХ ИСХОДА КОД НЕУРОЛОШКИХ БОЛЕСТИ ПРИМЕНОМ МЕТОДА ВЕШТАЧКИХ НЕУРОНСКИХ МРЕЖА И РЕГРЕСИОНЕ АНАЛИЗЕ“**, кандидата Стеве Лукића, специјалисте неурологије.

Комисија је прегледала пријаву докторске дисертације **Стеве Лукића**, специјалисте неурологије, и Већу за студије Универзитета у Београду подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ КАНДИДАТА

Стево Лукић, специјалиста неурологије, рођен је 11.12.1968. године у Нишу. Завршио је основну школу „Ратко Вукићевић“ и Гимназију „Светозар Марковић“ у Нишу, као носилац диплома “Вук Караџић”. Медицински факултет у Нишу уписао је школске 1988/89 године и дипломирао 1995. године са просечном оценом оценом 9.55 (девет и педесет пет). Положио је специјалистички испит из неурологије на Медицинском факултету у Нишу 2002. године са оценом одличан (5). Завршио је последипломске студије „Diploma in clinical neurology“ на Institute of neurology, University College London, школске 2002/2003 године, као стипендиста European Federation of Neurology Societies, као победник отвореног међународног конкурса за младе неурологе Европе. Уписао је докторске студије на Универзитету у Београду, одсек Неуронауке и положио све испите са просечном оценом 10 (десет).

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

Досадашње публикације кандидата, у вези са темом која се обрађује у докторској дисертацији су следеће:

1. Bjelakovic B, Ilic S, Dimitrijevic L, Milovanovic B, Kostic G, Bjelakovic Lj, Lukic S. Heart rate variability in infants with central coordination disturbance. Early Hum Dev 2010;86(2):77-81. [M22; IF 1.587]

2. Tomson T, Lukic S, Ohman I. Are lamotrigine kinetics altered in menopause? Observations from a drug monitoring database. *Epilepsy Behav* 2010;19(1):86-8. [M22; IF 1.994]
3. Lukic S, Spasic M, Peric Z, Savic D, Vojinovic S, Stojanov D, Ljubisavljevic S. A case of complex arteriovenous malformation with skull destruction presented in sixth decade of life. *Neurol Sci* 2011;32(3):479-82. [M23; IF₂₀₁₀ 1.22]
4. Peric Z, Lukic S, Spasic M, Savic D. Evaluation of prognostic parameters in patients with Intracerebral Hemorrhage at admission to hospital. *HealthMED* 2011;5(2):274-80. [M23; IF₂₀₁₀ 0.331]
5. Спасић М, Лукић С. Епилептички напади код болесника са цереброваскуларним инзултом. *Acta Fac. Med. Naiss.* 1999;16(3):173-6. [M52]
6. Ракић-Џопалић Б, Лукић С, Џопалић Т. Корелација антиепилептичких лекова и нежељених ефеката. *Медицинска пракса* 2007;25(28):47-50. [M53]
7. Спасић М, Лукић С. Фармакотерапија епилепсија. У: Величковић-Радовановић Р. (уредник). *Фармакотерапија. Медицински факултет Универзитета у Нишу, Галаксија Ниш* 2011: 311- 328. (ISBN: 978-86-6233-004-8). [M44]
8. Zivkovic M, Lukic D, Lukic S. Early predictors for outcome of intracerebral haemorrhage. *Mak. med. pregled* 1997; Suppl. 26:62. [M34]
9. Lukic S, Cojbasic Z, Spasic M. Clinical decision making regard therapy adjusment using systematic screening of adverse antiepileptic drug effects. *Epilepsia* 2006;47(Supl.3):117. [M34]
10. Лукић С, Спасић М, Ћојбашевић Ж. Примена фазе логике у клиничкој евалуацији болесника са комплексном парцијалном епилепсијом – приказ случајева. XVI Југословенски Симпозијум о епилепсијама са међународним учешћем. Београд 1.-3. 11. 2001. Зборник сажетака: 190.[M64]

Осим наведених радова кандидат је објавио још 4 рада у међународним часописима, 8 радова у часописима националног значаја, 5 излагања на скупу националног значаја штампаних у целини, 1 поглавље у књизи, 1 техничко решење (софтвер), 28 радова саопштених на скупу међународног значаја штампаних у изводу и 20 радова саопштених на скупу националног значаја штампаних у изводу.

2. ПРЕДМЕТ ИСТРАЖИВАЊА

Основни предмет истраживања је предикција клинички значајних типова исхода код различитих неуролошких болести. Неуролошке болести имају посебан социјални и економски значај у целом свету. Према подацима Светске здравствене организације болести мозга су одговорне за око једну трећину укупне „оптерећености“ болестима у свету [Olesen, Leonardi 2003].

Истраживање је усмерено на три веома честе неуролошке болести: 1) мождано крварење, 2) деју мождану одузетост (оштећење) и 3) епилепсију. Мождано крварење представља 10-15% свих цереброваскуларних болести и један је од главних узрока смртности или онеспособљености широм света. Дечја мождана одузетост је најчешћи узрок тешког оштећења моторне функције код деце, са преваленцијом од око 1-2/1000 живорођене деце. Епилепсија је једна од најчешћих хроничних неуролошких болести: око 10% опште популације доживи епилептички напад током животног века, од којих једна трећина развија епилепсију.

Многе обсервационе и епидемиолошке студије су идентификовале велики број фактора за предикцију клинички значајног исхода код ових болести, међутим нити једна од њих није постигла одређени степен сигурности неопходан за практичну примену у клиничким ситуацијама. Већина студија је базирана на употреби статистичких метода регресионе или дискриминативне анализе које групишу субјекте у одређене групе на основу линеарне комбинације независних варијабли како би се повећала вероватноћа разликовања субјеката по групама. Међутим, у клиничким условима/стањима многе варијабле су међусобно повезане док селекциони процес који се користи у поменутим статистичким анализама обично искључује одређене варијабле из коначног модела. То може смањити предиктивну вредност статистичких анализа и условљавати мање адекватну класификацију.

Вештачке неуронске мреже се користе више од 25 година као алтернативна методологија линеарном статистичком приступу. Вештачке неуронске мреже су састављене од серија повезаних нелинеарних елемената за обраду информација по узору на биолошку организацију неурона, и њихова употреба је широко распрострањена за проблеме класификације, предикције и препознавања образаца [Bishop 1995]. Током претходних година, предикција клинички значајног исхода применом метода вештачких неуронских мрежа је развијена у многим областима клиничког истраживања, међутим њихова примена код неуролошких болести је недовољно заступљена.

3. ЦИЉ И ХИПОТЕЗА ИСТРАЖИВАЊА:

Примарни циљ истраживања су процена и поређење резултата анализе методом вештачких неуронских мрежа са резултатима статистичке регресионе анализе, за предвиђање клинички значајних исхода код možданог крварења, децје možдане одузетости и епилепсије.

Главна хипотеза истраживања је да примена метода вештачких неуронских мрежа може побољшати предвиђање клинички значајних исхода код неуролошких болести.

4. ЗАДАЦИ ИСТРАЖИВАЊА

А. Предикција смртног исхода код пацијената са možданим крварењем

- A1) Систематско прикупљање клиничких параметара, резултата лабораторијских претрага и неурорадиолошких прегледа код пацијената са дијагнозом možданог крварења
- A2) Праћење клиничког тока и исхода болести током болничког лечења
- A3) Дескриптивна анализа клиничких параметара код пацијената са различитим исходом (преживљавањем)
- A4) Регресиона анализа преживљавања као исходне дихотомне варијабле
- A5) Поставка, тренирање, оцена валидности и тестирање модела вештачких неуронских мрежа за класификацију и/или препознавање образаца преживљавања као исходне варијабле на основу улазних клиничких параметара
- A6) Компаративна анализа дискриминативне снаге модела регресионе анализе и модела вештачких неуронских мрежа за предикцију смртног исхода код пацијената са možданим крварењем

Б. Предикција развоја дечје моздане одузетости код деце са централним поремећајима координације

- Б1) Систематско прикупљање клиничких параметара, лабораторијских анализа и параметара варијабилности срчаног рада и неурорадиолошких прегледа код пацијената са дијагнозом централног поремећаја координације
- Б2) Иницијална почетна процена и клиничко праћење развојних неуролошких параметара
- Б3) Дескриптивна анализа клиничких параметара и параметара варијабилности срчаног рада код пацијената са различитим исходом у смислу развоја дечје церебралне одузетости
- Б4) Регресиона анализа развоја дечје церебралне одузетости као исходне дихотомне варијабле
- Б5) Поставка, тренирање, оцена валидности и тестирање модела вештачких неуронских мрежа за класификацију и/или препознавање образаца развоја дечје моздане одузетости као исходне варијабле на основу улазних клиничких параметара и параметара варијабилности срчаног рада
- Б6) Компаративна анализа дискриминативне снаге модела регресионе анализе и модела вештачких неуронских мрежа за предикцију развоја дечје моздане одузетости код деце са централним поремећајем координације

Ц. Предикција терапијске делотворности антиепилептичких лекова код пацијената са новодијагностикованом сложенom жаришном епилепсијом

- Ц1) Прикупљање клиничких, електрофизиолошких и неурорадиолошких параметара код пацијената са новодијагностикованом сложенom жаришном епилепсијом
- Ц2) Клиничко праћење ефикасности и подношљивости антиепилептичке терапије
- Ц3) Дескриптивна анализа клиничких, електрофизиолошких и радиолошких параметара код пацијената са различитим терапијским одговором након примене антиепилептичких лекова (непотпуна, делимична или потпуна ефикасност)
- Ц4) Регресиона анализа терапијске делотворности примене антиепилептичких лекова као исходне варијабле
- Ц5) Поставка, тренирање, оцена валидности и тестирање модела вештачких неуронских мрежа за класификацију и/или препознавање образаца терапијске ефикасности примене антиепилептичких лекова као исходне варијабле на основу улазних клиничких, електрофизиолошких и неурорадиолошких параметара
- Ц6) Компаративна анализа дискриминативне снаге модела регресионе анализе и модела вештачких неуронских мрежа за предикцију терапијске делотворности дуготрајне примене антиепилептичких лекова код пацијената са новодијагностикованом сложенom жаришном епилепсијом

На основу ових истраживања, дефинисале би се релевантни параметри вредности модела вештачких неуронских мрежа и логистичке регресије у предикцији клинички значајних исхода, на основу чега би се могао донети закључак о степену сигурности њихове евентуалне практичне примене у клиничким ситуацијама.

5. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

Истраживања су проспективна, лонгитудинална и обавиће се у Клиници за неурологију и Клиници за дечије болести, Клиничког центра у Нишу. Испитивања ће бити спроведена по принципима добре клиничке праксе и са одобрењем локалног Етичког одбора. У студију ће бити укључени само испитаници од којих се добије информациони пристанак, а код деце информациони пристанак родитеља или старатеља.

А) Предикција смртног исхода код пацијената са можданим крварењем

Испитивану групу представљаће узастопна (консекутивна) група пацијената, оба пола, старијих од 18 година, који ће бити примљени у Клинику за неурологију са дијагнозом можданог крварења (дијагноза I63 по 10. верзији Међународне класификације болести- МКБ 10).

Свим пацијентима ће бити извршено комплетно соматско и неуролошко испитивање, рутинске лабораторијске анализе (стандардни хематолошки, биохемијски и уринарни тестови) и неурорадиолошко испитивање (компјутеризована томографија- КТ или нуклеарна магнетна резонанција- НМР мозга).

У студију ће бити укључене само особе који су прегледани унутар 12 сати од почетка болести. У студију неће бити укључиване особе које имају било који од искључујућих критеријума: 1) несигурни подаци о почетку болести, 2) мождано крварење настало као последица повреде главе или других узрока крварења (нпр. крварење испод паучинасте мрежнице), 3) особе са хематолошким поремећајима, 4) особе које користе лекове са потенцијалним ефектом на хемостазу (нпр. антикоагулатна терапија)

Пацијенти ће бити праћени током периода хоспитализације. Дијагноза можданог крварења ће бити потврђена применом КТ или НМР мозга унутар 24 часа од пријема.

Примарни клинички значајан исход који ће се пратити као резултујућа варијабла је преживљавање током периода хоспитализације дефинисана по дихотомној скали: 1) преживео или 2) није преживео.

Потенцијални предиктори за предвиђање клинички значајног исхода (преживљавања) ће бити анализирани из скупа клиничких параметара доступних током почетне клиничке и дијагностичке процене. Потенцијални предиктори могу укључивати клиничке факторе (демографске, анамнестичке и параметре објективног налаза; нпр. старост, пол, подаци о претходним болестима, стање свести, крвни притисак и сл.), лабораторијске параметре (нпр. хемоглобин, ниво шећера у крви) и радиолошке варијабле (нпр. запремина хематома, присуство крварења у можданим коморама, локализација крварења, присуство хидроцефалуса, померање пинеалне жлезде).

Подаци о претходним болестима (нпр. хипертензија, шећерна болест, анемија, хронична бубрежна слабост, претходне цереброваскуларне болести, исхемијска болест срца) ће бити дефинисани на основу анамнестичких података и медицинске документације. Пулсни притисак на пријему ће се дефинисати као разлика између систолног и дијастолног артеријског притиска. Стање свести ће бити процењивано

Глазговском Кома Скалом [Teasdale, Jennett 1974]. Потенцијална предикторна вредност параметара објективног налаза ће бити процељивана индивидуално и у оквиру клиничких скала и скорова.

Б) Предикција развоја дечје моздане одузетости код деце са централним поремећајима координације

Испитивану групу представљаће узастопна (консекутивна) група деце, оба пола, старости 2-6 месеци, који ће бити примљени у Клинику за педијатрију са дијагнозом централног поремећаја координације. Свим пацијентима ће бити извршено комплетно педијатријско и неуролошко испитивање, рутинске лабораторијске анализе (стандардни хематолошки, биохемијски и уринарни тестови) и метабилички тестови. Контролну групу представљаће здрава деца, спарена по полу и старости са испитиванима, који долазе због рутинског ехокардиографског испитивања у периоду од 3. до 6. месеца живота.

Примарни клинички значајан исход који ће се пратити као резултујућа варијабла је развој дечје моздане одузетости дефинисано на дихотомној скали као: 1) присуство или 2) одсуство дечје моздане одузетости у 18. месецу живота. Постигнућа на тестовима процене неуроразвојних карактеристика као и параметри варијабилности срчаног рада ће бити анализирани као потенцијално важне варијабле за предвиђање клинички значајног исхода (развоја дечје моздане одузетости).

Неуроразвојне карактеристике ће бити процењене на основу седам постуралних одговора по методи Војте [Vojta 2000; Zafeiriou 2004], и биће иницијално спроведене на дан пријема, као и једном месечно током клиничког праћења. На основу постигнућа на тестовима постуралних одговора на првом испитивању деца ће бити класификована у две групе: 1) деца са благим/ умереним централним поремећајем координације (1-5 абнормалних одговора) и 2) деца са тешким централним поремећајем координације (6-7 абнормалних одговора). За абнормалне одговоре ће се сматрати јасни патолошки обрасци (нпр. опистотонус, ретракција лопатица са адукцијом руке, улнарна девијација руке са пронацијом и флексијом шаке, адукција кука са екстензијом колена у унутрашњом ротацијом ноге, еверзија и/или супинација стопала, атетоидни покрети и/или положај шака, тортиколис итд.) или одговори који указују на развојне поремећаје у односу на старост детета.

Варијабилност срчаног рада ће бити процењивана на основу 24 часовног ЕКГ холтер мониторинга [Sztajzel 2004]. Испитивање ће бити спроведено за контролну групу истог дана када и ехокардиографско испитивање, док ће за испитивану групу бити спроведено унутар недељу дана од иницијалног прегледа.

Биће коришћен холтер монитор Cardiolight FMC.A (Medset & Medizintechnik, Немачка) са софтверском подршком за одређивање варијабилности срчаног рада. Иницијални резултати аутоматске анализе софтвера неће се користити, већ ће бити извршена поновљена анализа након ручне модификације артефаката, анализе аритмија и класификације QRS комплекса. Комплетан сигнал ће бити детаљно уређен визуелном провером и ручном корекцијом сваког појединачног RR интервала и класификацијом QRS комплекса, у складу са препорукама Европског друштва за кардиологију (European Society of Cardiology) и Северноамеричког друштва за електрофизиологију (North American Society of Pacing and Electrophysiology) [ESC-NASPE 1996]. Анализа ће бити учињена искључиво на основу растојања између синусних сигнала (RR) и само код особа код којих постоји најмање 18 сати сигнала погодног за анализу. Анализа

варијабилности срчаног рада ће бити извршена од стране испитивача који нема увид у неуролошки налаз испитаника.

Пратиће се следећи параметри фреквенцијског и временског домена варијабилности срчаног рада:

1) Параметри фреквенцијске анализе: тотални спектар, 0.0033–0.40 Hz (ms^2), спектар веома ниских фреквенција, 0.0033–0.04 Hz (ms^2); спектар ниских фреквенција 0.04–0.15 Hz (ms^2), спектар високих фреквенција 0.15–0.40 Hz (ms^2) и

2) Параметри временске анализе (статистичка метода): SDNN (стандардна девијација свих NN интервала), SDANN (стандардна девијација усредњених NN интервала у свим 5-мин сегментима целог записа), RMSD (квадратни корен средње вредности квадрата разлике између усредњених NN интервала)

За дефинитивну потврду присуства или одсуства дечје церебралне одузетости, сва деца ће бити прегледана у 18. месецу живота стандардним неуролошким прегледом. Дечија церебрална одузетост ће бити дефинисана као непрогресивно обољење централног нервног система које се карактерише поремећајем мишићног тонуса у најмање једном од екстремитета и абнормална контрола покрета и држања који узрокује поремећај моторне функције.

В) Предикција терапијске делотворности антиепилептичких лекова код пацијената са новодијагностикованом сложенom жаришном епилепсијом

Испитивану групу представљаће узастопна (консекутивна) група одраслих особа, оба пола, старијих од 18 година, који ће бити амбулатно и хоспитално лечени у Клиници за неурологију са новодијагностикованом жаришном епилепсијом. Свим пацијентима ће бити извршено комплетно соматско и неуролошко испитивање, рутинске лабораторијске анализе (стандардни хематолошки, биохемијски и уринарни тестови), електроенцефалографско испитивање (ЕЕГ) и неурорадиолошко испитивање (компјутеризована томографија и/или нуклеарна магнетна резонанција мозга).

У студију ће бити укључене само особе које задовољавају све критеријуме за укључивање: 1) особе са нелеченом, новодијагностикованом епилепсијом, које су имали најмање два добро документована, непровоцирана, клинички процењена и класификована сложена жаришна напада (са или без секундарне генерализације) у претходних 12 месеци, 2) особе које нису раније користиле антиепилептичке лекове (АЕЛ), 3) електроенцефалографски (ЕЕГ) налаз, урађен у последњих 12 месеци, у сагласности са типом записа код локализованих епилепсија (искључује примарно генерализоване тј. генетске системске епилепсије), 4) компјутеризована томографија (КТ) или нуклеарна магнетна резонанција (НМР) мозга, урађени у последњих 12 месеци, који искључују прогресивно неуролошко обољење, 5) особе које су способне и вољне да поштују протокол студије, разумеју и попуне упитнике, уписују и воде дневник напада и извештавају о појави евентуалних нежељених дејстава /догађаја, 6) особе које су способне и желе да потпишу информациони пристајак, 7) планиран почетак терапије применом АЕЛ.

У студију неће бити укључиване особе које имају било који од искључујућих критеријума: 1) клиничка испитивања, укључујући и ЕЕГ налаз, која сугеришу идиопатску генерализовану тј. генетску системску епилепсију, дефинисану по критеријумима Интернационалне Лиге за борбу против епилепсије [ILAE 1981; ILAE 1989], 2) историја о апсансним, миоклоничким, примарним клоничким, тоничким или атоничким нападима, 3) историја о епилептичким статусу или о не-епилептичким нападима (нпр. метаболички провоцирани напади, психогени не-епилептички,

дисоцијативни напади), 4) историја о нападима повезаних са употребом лекова, алкохола, акутним медицинским болестима, или акутним симптомским нападима, 5) особе са менталном ретардацијом, 6) особе са прогресивном енцефалопатијом или налазом конзистентним са прогресивном болешћу или лезијом ЦНС-а (нпр. инфекција, демјелинизација, тумор, неуродегенеративне болести, урођене метаболопатије) 7) особе са прогресивним малигнитетом током последњих 5 година, 8) историја о психијатријским болестима или поремећајима расположења (који су захтевали електроконвулзивну терапију или фармакотерапију у задњих 6 месеци), покушајима самоубиства, злоупотреби алкохола или лекова, или хронични третман бензодиазепинима, барбитуратима или неуролептицима.

Пацијенти ће бити праћени најмање годину дана од почетка терапије АЕЛ.

Примарни клинички значајан исход који ће се пратити као резултујућа варијабла ће бити терапијска делотворност АЕЛ дефинисана на дихотомној скали (без напада/ са нападима) или скали: 1) потпуна контрола напада, 2) делимична контрола напада (више од 50% смањења напада) или 3) неповољна контрола напада (мање од 50% смањења напада)

Потенцијални предиктори за предвиђање клинички значајног исхода (терапијске делотворности) ће бити анализирани из скупа клиничких параметара доступних током иницијалне процене. Потенцијални предиктори могу укључивати демографске податке (старост у време почетка напада, пол), анамнестичке ризик факторе (број напада пре почетка третмана, фебрилне нападе, трауматске повреде главе, заостајање у развоју, употреба психофармака, породична историја епилепсија и сл.), параметре објективног налаза (абнормалности неуролошког налаза), параметре неурорадиолошких и ЕЕГ налаза (етиологија и синдром), као и карактеристике примењене антиепилептичке терапије (механизам дејства АЕЛ, дозирање, титрација, фармаколошка формулација).

Методe анализе

У анализи ће бити коришћене статистичке методе за процену и анализу података, моделовање односа и контролу придружених фактора [Morrison 2004].

Статистички значајност ће бити дефинисана за $p < 0.05$.

Модел логистичке регресије

Униваријатна логистичка регресија биће примењена за сваку потенцијалну предикторну варијаблу. Варијабле ће бити укључене у мултиваријациону анализу уколико p вредност у униваријационом моделу износи ≤ 0.25 . За укључивање варијабли у мултиваријациону анализу примењиваће се методи селекције засновани на постепеном додавању и/ или избацивању коваријаната. Улазне варијабле модела представљаће потенцијални предиктори, док ће зависна варијабла бити дефинисани клинички значајни исход.

Модел вештачких неуронских мрежа

Користиће се модели вишеслојних вештачких неуронских мрежа (ВНМ) са пропагацијом грешке уназад [Bishop 1995]. Улазни и излазни подаци за ВНМ биће исти парови параметара (предиктори и клинички значајни исход) као код регресионог модела. Избор оптималне топологије мреже (број скривених слојева, број неурона) зависиће од комплексности улазних и излазних података.

Биће примењен метод надгледаног (супервизираног) учења мреже због чега укупни скуп улазних и излазних података биће случајно подељени на групу за

тренирање, валидацију и тестирање. Сет за тренирање неће имати никакавог ефекта на процес тренирања и валидизације, због чега ће постигнућа ВНМ на овом скупу података представљати независну процену особина модела за генерализацију налаза. Вероватноћа од 0.5 ће се користити као тачка пресека за класификацију предвиђеног исхода.

Процена и поређење модела регресионе анализе и вештачких неуронских мрежа

Особине модела биће процељиване у виду дискриминационих и калибрационих потенцијала [Dreiseitl, Ohno-Machado 2002].

Дискриминационе карактеристике представљају способност модела да разликује исходне варијабле, и биће анализиране мерењем површина испод ткз. ROC (receiver operating characteristic) криве [Hanley, McNeil 1983]. ROC криве представљају графички приказ односа сензитивности и лажно позитивних налаза (1- специфичност) резултата модела. Површина испод ROC криве вредности 1 одговара тесту који перфектно разликује популације са различитим исходом, док површина од 0.5 одговара тесту чији резултати предикције нису бољи од случајне вероватноће.

Калибрациона способност одређује степен подударања између исхода предвиђених моделом и стварних исхода, и биће тестирана Hosmer- Lemeshow тестом [Hosmer, Lemeshow 2000].

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

6. НАУЧНА ОПРАВДАНOST

Имајући у виду да су литературни подаци о примени метода вештачких неуронских мрежа за предикцију клинички значајних исхода код неуролошких болести веома ограничени (постоји само неколико радова у светској литератури) [Yardimci 2009; Simic 2011] **научни допринос** ове дисертације огледао би се у процени вредности ове методологије за клиничку процену болесника са испитиваним неуролошким болестима. Евентуална побољшања предвиђања клинички значајних исхода код неуролошких болести имају и велику **практичну вредност** у клиничком одлучивању јер потенцијално могу омогућити примену делотворног лечења путем раније и ефикасније идентификације пацијената са посебним потребама за интензивнијим третманом или оних пацијената који ће повољно реаговати на одговарајућу специфичну терапију.

Мултидисциплинарни карактер ове дисертације се огледа у тесној повезаности неколико научних дисциплина и метода. У истраживању ће бити заступљене следеће научне области: клиничка неурологија, електротехника, статистика, клиничка неурофизиологија, рехабилитација, педијатрија, кардиологија и неурорадиологија.

7. ЛІТЕРАТУРА

- Bishop C. Neural network for pattern recognition. Oxford University Press 1995.
- Dreiseitl S, Ohno-Machado L. Logistic regression and artificial neural network classification models: a methodology review. *J Biomed Inform.* 2002;35(5-6):352-9.
- ESC-NASPE. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
- Hanley J, McNeil B. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148:839-43.
- Hosmer DW, Lemeshow S: *Applied Logistic Regression*, 2nd ed. New York, USA: John Wiley and Sons; 2000.
- ILAE. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22(4):489-501.
- ILAE. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30(4):389-99.
- Morrison D. *Multivariate statistical methods*. 4 ed. Duxbury Press; 2004.
- Olesen J, Leonardi M. The burden of brain diseases in Europe. *Eur J Neurol.* 2003;10(5):471-7.
- Simic D, Simic S, Tanackov I. An Approach of Soft Computing Applications in Clinical Neurology. In: Corchado E, Kurzynski M, Wozniak M. (eds) *Hybrid Artificial Intelligent Systems: 6th International Conference, HAIS 2011 Proceedings, Part II*. LNAI 6679, Springer 2011; 429-436
- Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly.* 2004;134(35-36):514-22.
- Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2(7872):81-4.
- Vojta V. *Die zerebralen bewegungsstorungen im sauglingsalter- fruhdiagnose und fruhtherapie*. Stuttgart: Verlag GmbH; 2000.
- Yardimci A. Soft computing in medicine. *Applied Soft Computing* 2009;9:1029-43.
- Zafeiriou DI. Primitive reflexes and postural reactions in the neurodevelopmental examination. *Pediatr Neurol* 2004;31:1-8.

8. ЗАКЉУЧАК КОМИСИЈЕ

Комисија је мишљења да би резултати докторске дисертације кандидата Стеве Лукића, специјалисте неурологије, под насловом: „**ПРЕДИКЦИЈА КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНИХ ИСХОДА КОД НЕУРОЛОШКИХ БОЛЕСТИ ПРИМЕНОМ МЕТОДА ВЕШТАЧКИХ НЕУРОНСКИХ МРЕЖА И РЕГРЕСИОНЕ АНАЛИЗЕ**“ представљали изузетан допринос процени вредности методе вештачких неуронских мрежа за предикцију клинички значајних исхода код испитиваних неуролошких болести. Резултати добијени у току овог рада, а који би указали на евентуална побољшања предикције клинички значајних исхода, били би од великог значаја за примену делотворног лечења путем раније и ефикасније идентификације пацијената код којих постоји посебна потреба за примену благовременог, интензивног лечења и/или оних пацијената који ће повољно одговорити на одговарајућу специфичну терапију.

Комисија је, такође, мишљења да наведена докторска дисертација у потпуности испуњава законом предвиђене услове и предлаже Већу за студије при Универзитету у Београду да прихвати овај извештај и одобри израду поменуте докторске дисертације.

9. ПРЕДЛОГ ЗА МЕНТОРЕ

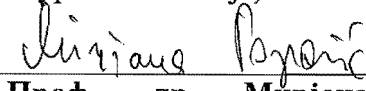
1. **Проф. Др Небојша Јовић**, ванредни професор Медицинског факултета у Београду (неурологија, клиничка неурофизиологија, неуропсихологија)
2. **Проф. Др Мирјана Поповић**, редовни професор Електротехничког факултета Универзитета у Београду и научни саветник Института за мултидисциплинарна истраживања Универзитета у Београду (електротехника, биомедицинско инжењерство, неуронауке)

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

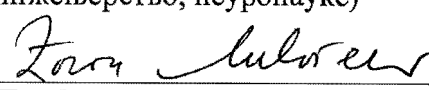
1.


Проф. др Небојша Јовић, ванредни професор Медицинског факултета у Београду (неурологија, клиничка неурофизиологија, неуропсихологија)

2.


Проф. др Мирјана Поповић, редовни професор Електротехничког факултета Универзитета у Београду и научни саветник Института за мултидисциплинарна истраживања Универзитета у Београду (електротехника, биомедицинско инжењерство, неуронауке)

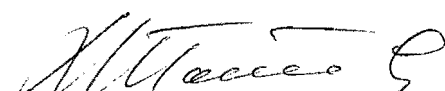
3.


Проф. др Зоран Милошевић, ванредни професор Медицинског факултета у Нишу (медицинска статистика и информатика)

4.


Проф. др Жарко Ђојбашић, ванредни професор Машинског факултета Универзитета у Нишу (интелигентно управљање и роботика)

5.


Проф. др Јагода Потих, редовни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду (неурологија, клиничка неурофизиологија)