

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

Катарина Н. Митровић

**ИНТЕЛИГЕНТНИ СИСТЕМ ЗА АНАЛИЗУ
МИГРЕНЕ СА ТИПИЧНОМ АУРОМ ПРЕКО
ПОДАТАКА СНИМЉЕНИХ СТРУКТУРАЛНОМ
МАГНЕТНОМ РЕЗОНАНЦИЈОМ КОРТЕКСА**

докторска дисертација

Београд, 2024

UNIVERSITY OF BELGRADE

Katarina N. Mitrović

**AN INTELLIGENT SYSTEM FOR ANALYSING
MIGRAINE WITH TYPICAL AURA USING
CORTICAL STRUCTURAL MAGNETIC
RESONANCE DATA**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2024

Ментори:

- др Андреј Савић, виши научни сарадник
Универзитет у Београду – Електротехнички факултет
- др Игор Петрушић, виши научни сарадник
Универзитет у Београду – Факултет за физичку хемију

Чланови комисије:

- др Владан Девеџић, редовни професор
Универзитет у Београду – Факултет организационих наука
- др Данијела Милошевић, редовни професор
Универзитет у Крагујевцу – Факултет техничких наука у Чачку
- др Марко Даковић, ванредни професор
Универзитет у Београду – Факултет за физичку хемију
- др Игор Пантић, ванредни професор
Универзитет у Београду – Медицински факултет
- др Александра Радојичић, доцент
Универзитет у Београду – Медицински факултет

Датум одбране: _____

Наслов докторске дисертације: Интелигентни систем за анализу мигрене са типичном ауром преко података снимљених структуралном магнетном резонанцијом кортекса

Сажетак: Ово истраживање је имало за циљ да тестира технике машинског учења како би се извршило разликовање здравих особа од оних које пате од мигрене са ауром, као и пацијената са једноставном од оних који имају сложени облик ове мигрене. Поред тога, циљ истраживања је тестирање алгоритама машинског учења за предвиђање скорa комплексности мигрене са ауром (МАКС). Подаци добијени магнетном резонанцијом (МР) церебралног кортекса (дебљина, површина, запремина, средња Гаусова кривина и индекс савијања) прикупљени су од испитаника и обухватају 340 различитих обележја кортекса. За сваког испитаника са мигреном са ауром одређен је и просечан МАКС скор. Резултати показују да модел машинског учења заснован на линеарној дискриминантној анализи и структуралним МР подацима церебралног кортекса остварује тачност 97% приликом детекције особа са мигреном са ауром и успешно класификује подтипове мигрене са ауром са тачношћу од 98%. Поред тога, идентификовани су скупови обележја релевантних за ове класификације. За решавање проблема предикције МАКС скорa, најуспешнији модел је постигао коефицијент детерминације од 0,89 и заснива се на методи омотача за селекцију атрибута и методи потпорних вектора. Резултати сугеришу низ кортикалних обележја која показују промене код пацијената са мигреном са ауром у зависности од сложености ауре. Предложени модели показују значајан потенцијал што може да пружи основу за будуће студије и развој дијагнозе и лечења мигрене са ауром.

Кључне речи: мигрена са ауром, машинско учење, магнетна резонанција, вештачка интелигенција, класификација, регресија, предикција, линеарна дискриминантна анализа, метода потпорних вектора

Научна област: Електротехника и рачунарство

Ужа научна област: Интелигентни системи

Title of doctoral dissertation: An Intelligent System for Analysing Migraine with Typical Aura Using Cortical Structural Magnetic Resonance Data

Abstract: This research aimed to test machine learning techniques to distinguish healthy individuals from those suffering from migraine with aura, as well as patients with simple from those who have a complex form of this migraine. Also, the aim of the research is to test machine learning algorithms for predicting the migraine with aura complexity score (MACS). Magnetic resonance (MR) data of the cerebral cortex (thickness, area, volume, mean Gaussian curvature, and bending index) were collected from subjects and included 340 different cortical features. The average MACS score was determined for each subject with migraine with aura. The results show that a machine learning model based on linear discriminant analysis and structural MR data of the cerebral cortex achieves an accuracy of 97% when detecting individuals with migraine with aura and successfully classifies subtypes of migraine with aura with an accuracy of 98%. In addition, sets of features relevant to these classifications were identified. For solving the MACS score prediction problem, the most successful model achieved a coefficient of determination of 0.89 and is based on the wrapper method for feature selection and the support vector machines method. The results suggest a number of cortical features that show changes in patients with migraine with aura depending on the complexity of the aura. The proposed models show significant potential that can provide a basis for future studies and development of diagnosis and treatment of migraine with aura.

Key words: migraine with aura, machine learning, magnetic resonance imaging, artificial intelligence, classification, regression, prediction, linear discriminant analysis, support vector method

Scientific field: Electrical and computer engineering

Scientific subfield: Intelligent systems

Садржај

1. Увод.....	1
1.1. Предмет истраживања.....	1
1.2. Циљеви истраживања.....	2
1.3. Хипотезе.....	3
1.4. Мултидисциплинарност теме.....	4
1.5. Научни допринос истраживања.....	4
1.6. Опис садржаја докторске дисертације.....	5
2. Увод у мигрену: основни концепти и идентификација типова мигрене.....	7
2.1. Преваленција и демографија.....	8
2.2. Окидачи и фактори ризика.....	10
2.3. Типови мигрене.....	12
2.3.1. Мигрена без ауре.....	13
2.3.2. Мигрена са ауром.....	14
2.3.3. Хронична мигрена.....	14
2.3.4. Компликације мигрене.....	14
2.3.5. Вероватна мигрена.....	14
2.3.6. Епизодични симптоми који могу да буду удружени са мигреном.....	15
3. Проучавање феномена мигрене са ауром и савремених приступа у њеној дијагностици и терапији.....	16
3.1. Преваленција и демографија.....	16
3.2. Окидачи и фактори ризика.....	17
3.3. Симптоми и карактеристике мигрене са ауром.....	18
3.4. Типови мигрене са ауром.....	20
3.5. Дијагноза и дијагностички критеријуми.....	21
3.6. Лечење мигрене са ауром.....	23
3.7. Скор комплексности мигрене са ауром.....	24
3.8. Тренутна истраживања и напреси.....	25
4. Методе прикупљања података за истраживање мигрене са ауром.....	27
4.1. Структурални подаци.....	27
4.1.1. Структурална магнетна резонанција.....	28
4.1.2. Дифузиона магнетна резонанција.....	29
4.2. Функционални подаци.....	29

4.2.1.	Функционална магнетна резонанција	30
4.2.2.	Електроенцефалографија.....	31
4.2.3.	Магнетоенцефалографија.....	32
4.2.4.	Блиска инфрацрвена спектроскопија	33
4.2.5.	Позитронска емисиона томографија	34
4.2.6.	Перфузиона магнетна резонанција.....	35
4.3.	Улога структуралне магнетне резонанције у изучавању мигрене.....	36
5.	Мултидисциплинарни приступ истраживању мигрене са ауром коришћењем интелигентних система.....	38
5.1.	Појам машинског учења	39
5.2.	Алгоритми машинског учења	40
5.2.1.	Линерна регресија	41
5.2.2.	Логистичка регресија.....	41
5.2.3.	Линеарна дискриминантна анализа.....	42
5.2.4.	К-најближих суседа	43
5.2.5.	Класификационо и регресионо стабло одлучивања	44
5.2.6.	Наивни Бајес	44
5.2.7.	Метода потпорних вектора	46
5.2.8.	Насумична шума	49
5.2.9.	Мрежа радијалне базне функције	49
5.3.	Селекција атрибута	50
5.4.	Метод евалуације.....	51
5.5.	Метрике перформанси алгоритама.....	52
5.6.	Актуелне примене и изазови машинског учења у истраживању мигрене.....	53
6.	Методологија прикупљања структуралних података снимљених магнетном резонанцијом кортекса.....	55
6.1.	Прикупљање података снимљених магнетном резонанцијом кортекса	55
6.2.	Параметри кортекса добијени на основу података снимљених магнетном резонанцијом кортекса.....	57
6.3.	Обрада података снимљених магнетном резонанцијом кортекса	66
6.4.	Хардверски захтеви за обраду података	66
7.	Детекција мигрене са ауром и класификација њених подтипова коришћењем алгоритама машинског учења и података са морфометријске магнетне резонанције	67
7.1.	Увод	67
7.2.	Методологија	67

7.3. Резултати	70
7.4. Дискусија и закључак	75
8. Предикција скора комплексности мигренске ауре заснована на машинском учењу и подацима магнетне резонанције	79
8.1. Увод	79
8.2. Методологија	79
8.3. Резултати	82
8.4. Дискусија и закључак	88
9. Закључак	91
10. Литература.....	93
11. Биографија.....	107

1. Увод

Кроз историју и у свим деловима света, здравље се увек сматрало централним аспектом живота. Добро здравље је императив за напредак и основа за квалитетан живот. Здравствено стање особе директно утиче на све остале аспекте живота као што су продуктивност, напредовање у каријери, друштвени живот, породични живот и друго. Бројне активности могу имати позитиван утицај на здравље, па их многи људи свакодневно упражњавају како би развили добре навике и побољшали свој живот. Међутим, људски организам је подложен многобројним здравственим проблемима и болестима, које врло често није могуће избећи и поред превентивног деловања на факторе који могу угрозити здравље. У овим случајевима, правовремена и ефикасна дијагноза, праћење и лечење болести су од пресудног значаја за даљи квалитет човековог живота. Дијагностиковање обољења у најранијим фазама може спречити даљи развој болести који може резултовати озбиљним последицама по здравље. Свакодневно праћење болести може помоћи пацијенту да симптоме болести боље контролише и ублажи њене негативне ефекте који могу ометати свакодневни живот и активности. Лечење болести и дефинисање идеалне терапије за сваког пацијента су од кључног значаја за потпуни опоравак оболелих и/или обезбеђивање њиховог нормалног функционисања и напретка током терапије. Модерне технологије и константан развој медицинских метода су од кључног значаја за постизање ефикасне превенције, дијагнозе и лечења обољења. Кроз интеграцију медицине са иновативним рачунарским техникама остварује се стални напредак у медицинским методама што има позитиван утицај на квалитет живота оболелих. Такође, напредни модели за контролу обољења могу пружити корисно друго мишљење лекарима. Технолошки напредак, посебно у домену информационих технологија и вештачке интелигенције, створио је неопходне услове за прелазак са традиционалних на компјутерски потпомогнуте и аутоматизоване системе у медицини.

Вештачка интелигенција је грана рачунарства која је већ годинама у константном развоју и даје значајан допринос у истраживању многих области. Разне области вештачке интелигенције, а посебно машинско учење, имају важну улогу и велики потенцијал у области медицине. Машинско учење је грана вештачке интелигенције која је најчешће базирана на статистичким техникама и тиме омогућава рачунарима да уче и уочавају законитости на основу података (Jakovich & Richards, 2018). Ова област има широк спектар примене и користи се за препознавање образаца и учење у многобројним и разноврсним доменима. Примена машинског учења у области медицине је резултовала многим новим сазнањима, као и олакшаној превенцији, дијагнози и лечењу многих обољења. Модели машинског учења развијени у медицинске сврхе користе различите улазне податке као што су слике, биомаркери и друге врсте података.

1.1. Предмет истраживања

Предмет ове докторске дисертације јесте указивање на потенцијалну применљивост метода машинског учења за валидацију маркера, дијагнозу, класификацију и предикцију комплексности мигрене са ауром коришћењем структуралних података са магнетне резонанције (енг. *Magnetic Resonance*, МР) церебралног кортекса, чиме би се могла стећи значајна нова сазнања у овој области.

Мигрена је један од најчешћих неуролошких поремећаја који погађа преко милијарду људи широм света (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019). Према студији Глобалног терета болести (енг. *Global Burden of Disease*, ГБД), спроведеној за период од 1990. до 2019. године, мигрена је други највећи узрок инвалидитета за особе било ког пола и узраста, док код

особа женског пола старости од 15 до 49 година мигрена заузима прво место. Мигрена се може класификовати у два главна подтипа: мигрена без ауре и мигрена са ауром.

Скоро једна трећина пацијената који болују од мигрене и 5% људи широм света болује од мигрене са ауром (Rasmussen & Olesen, 1992). Мигрена са ауром је врста мигрене која се може манифестовати веома хетерогено (Silberstein & Young, 1995). Током напада појављује се фаза ауре, која представља скуп потпуно реверзибилних неуролошких симптома, као што су визуелни, соматосензорни, говорни, моторички, и сл, који се јављају пре или након фазе главобоље (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018). Поред тога, показало се да сваки напад може имати неке јединствене карактеристике и разликовати се од других напада, тј. мигрену са ауром карактерише интра-варијабилност симптома што означава различитост напада код истог пацијента (Viana и други, 2017; Hansen и други, 2016). Променљивост симптома напада најчешће се одражава кроз трајање, квалитет и степен укључености симптома ауре. Мигрена са ауром се обично дели на једноставну и комплексну мигрену са ауром на основу симптома који се јављају. Ова категоризација се често користи у истраживању комплексности мигрене са ауром и промена у кортексу које се сходно томе дешавају, међутим, развијени су и други системи за дефинисање и испитивање комплексности мигрене са ауром. У циљу стратификације пацијената који болују од мигрене са ауром и истраживања корелације између комплексности мигрене са ауром и промена у структури кортекса, уведен је систем за процену квалитета и квантитета симптома напада мигрене са ауром код пацијената индивидуално. Овај систем за квантификацију комплексности мигрене са ауром заснован је на мерењу скорa комплексности мигрене са ауром (енг. *Migraine Aura Complexity Score*, МАКС) (Petrusic, Viana, Dakovic, Goadsby & Zidverc-Trajkovic, 2019).

Многе студије о мигрени користе МР церебралног кортекса као извор података за проналажење важних доказа о утицају мигрене са ауром на мозак и на тај начин доприносе настојањима да се унапреди ефикасност дијагнозе и лечења мигрене са ауром. Две врсте МР података се обично користе у истраживању мигрене: функционални и структурални подаци МР церебралног кортекса. Испитивање структуралних промена мигрене може пружити увид у патофизиологију мигрене. Применом иновативних метода као што су методе вештачке интелигенције над структуралним подацима може се пружити помоћ у дијагностици мигрене и олакшати процес разликовања различитих подтипова мигрене. Подаци добијени са МР слика церебралног кортекса су често коришћени за обучавање модела машинског учења. У случају истраживања мигрене, МР церебралног кортекса може обезбедити податке за креирање скупа података погодног за примену техника машинског учења.

1.2. Циљеви истраживања

Примарни циљ овог истраживања је развој модела базираног на вештачкој интелигенцији који може допринети дијагнози, праћењу и лечењу мигрене са ауром и њених подтипова, као и откривању нових знања и скривених законитости у овом домену на основу података добијених структуралном МР церебралног кортекса. Ова анализа обухвата развијање модела за детекцију мигрене са ауром, класификацију њених подтипова и предикцију скорa комплексности мигренске ауре коришћењем различитих техника машинског учења. Поред тога, у овом истраживању вршиће се испитивање промена у кортексу ради стицања увида у патофизиологију мигрене која може пружити корисну основу за откривање поузданих маркера за мигрену са ауром и њене подтипове.

Задаци истраживања, с обзиром на постављене циљеве, су:

- Анализа обележја на основу података добијених структуралном МР церебралног кортекса која значајно доприносе класификацији на здраве и особе са мигреном са ауром,
- Анализа обележја на основу података добијених структуралном МР церебралног кортекса која значајно доприносе класификацији на особе са једноставном и комплексном мигреном са ауром,
- Анализа обележја на основу података добијених структуралном МР церебралног кортекса која значајно доприносе предикцији комплексности мигрене са ауром заснованој на скоровању комплексности мигрене са ауром,
- Тестирање модела машинског учења у класификацији пацијената са мигреном са ауром на основу података добијених структуралном МР церебралног кортекса и
- Тестирање модела машинског учења у предикцији скора комплексности мигренске ауре на основу података добијених структуралном МР церебралног кортекса.

1.3. Хипотезе

Главна хипотеза која је тестирана у овој докторској дисертацији гласи:

- **X0.** Применом савремених техника машинског учења у области мигрене са ауром могу се креирати модели који са високом стопом успешности врше класификацију и утврђивање комплексности мигрене са ауром, као и детекцију обележја која значајно доприносе класификацији и утврђивању комплексности мигрене са ауром на основу података добијених структуралном МР церебралног кортекса.

На основу дефинисаног предмета истраживања може се издвојити неколико посебних хипотеза:

- **X0.1.** Применом савремених техника машинског учења у области мигрене са ауром могу се креирати модели који са високом стопом успешности врше детекцију неурорадиолошких обележја која значајно доприносе класификацији и утврђивању комплексности мигрене са ауром на основу података добијених структуралном МР церебралног кортекса.
- **X0.2.** Применом савремених техника машинског учења у области мигрене са ауром могу се креирати модели који са високом стопом успешности врше класификацију и утврђивање комплексности мигрене са ауром на основу података добијених структуралном МР церебралног кортекса.

Даљим прецизирањем наведених посебних хипотеза, формулишу се појединачне које се односе на елементарне чиниоце предмета истраживања:

- **X0.1.1.** Применом савремених техника машинског учења у области мигрене са ауром могу се детектовати неурорадиолошка обележја која значајно доприносе класификацији на здраве и особе са мигреном са ауром на основу података добијених структуралном МР церебралног кортекса.

- **X0.1.2.** Применом савремених техника машинског учења у области мигрене са ауром могу се детектовати неурорадиолошка обележја која значајно доприносе класификацији на особе са једноставном и комплексном мигреном са ауром на основу података добијених структуралном МР церебралног кортекса.
- **X0.1.3.** Применом савремених техника машинског учења у области мигрене са ауром могу се детектовати неурорадиолошка обележја која значајно доприносе предикцији комплексности мигрене са ауром заснованој на скоровању комплексности мигрене са ауром и на основу података добијених структуралном МР церебралног кортекса.
- **X0.2.1.** Применом савремених техника машинског учења у области мигрене са ауром могу се креирати модели који са тачношћу преко 95% врше класификацију пацијената који болују од мигрене са ауром, као и класификацију на пацијенте са једноставном и комплексном мигреном са ауром на основу података добијених структуралном МР церебралног кортекса.
- **X0.2.2.** Применом савремених техника машинског учења у области мигрене са ауром могу се креирати модели који са коефицијентом детерминације преко 0.85 врше предикцију комплексности мигрене са ауром засновану на скоровању комплексности мигрене са ауром и на основу података добијених структуралном МР церебралног кортекса.

1.4. Мултидисциплинарност теме

Мултидисциплинарност је основна компонента ове докторске дисертације и огледа се у остваривању циљева истраживања из комбиноване перспективе различитих дисциплина. Мултидисциплинарност се у овом истраживању односи на проучавање предмета истраживања коришћењем знања из више различитих дисциплина у исто време. Две централне области које у томе учествују су област медицине и рачунарства. Област медицине, са фокусом на изучавање мигрене са ауром, је пружила оквир за дефинисање предмета овог рада. Област рачунарства, а пре свега подобласт интелигентних система, пружа методолошку основу за имплементацију решења посматраног проблема. Комбиновање могућности савремених техника интелигентних система са сталним потребама у области медицине за напреднијим и ефикаснијим решењима има велики потенцијал који може резултовати многобројним новим сазнањима о чему сведоче резултати великог броја истраживања.

1.5. Научни допринос истраживања

Иако су спроведена важна истраживања у оквиру неколико студија, варијабилност резултата и потреба за додатном валидацијом предложених маркера за мигрену са ауром указују на недостатак чврстих закључака. Алгоритми машинског учења коришћени су за идентификацију региона мозга укључених у нападе мигрене и за испитивање промена у мозгу на основу којих се могу разликовати пацијенти са мигреном од здравих особа. Међутим, мањи број студија има за фокус имплементацију таквих модела за решавање проблема дијагнозе и класификације мигрене са ауром. Интеграцијом знања из области медицине у домену истраживања мигрене са ауром и модерних техника вештачке интелигенције, тј. машинског учења, откључава се потенцијал који може учврстити резултате претходних студија и доћи до нових сазнања у овој области. Поред тога, резултати ове докторске дисертације могу имати значајан потенцијал у дијагнози мигрене са ауром и класификацији њених подтипова, што може да унапреди тренутне методе лечења мигрене са ауром.

1.6. Опис садржаја докторске дисертације

У наредном поглављу дат је увод у мигрену и описани су основни концепти који се односе на овај појам. Поред тога, наведени су и укратко описани типови мигрене. Приказана је статистика о мигрени укључујући преваленцију и демографске карактеристике ове болести. Дат је преглед основних окидача и фактора ризика који имају утицај на мигрену.

Треће поглавље посвећено је проучавању феномена мигрене са ауром, као једног од основних подтипова мигрене. Дат је преглед преваленције и демографске статистике која је у вези са мигреном са ауром. Истакнути су окидачи напада овог типа мигрене, као и његови основни симптоми и карактеристике. Наведени су и описани подтипови мигрене са ауром и симптоми којима је сваки од подтипова праћен. Након тога, објашњен је начин успостављања дијагнозе мигрене са ауром и објашњени су дијагностички критеријуми. Даље, наведене су неке од популарних метода лечења мигрене са ауром. Описан је концепт скоро комплексности мигрене са ауром. На крају овог поглавља, наведен је правац истраживања и остварени и потенцијални напреси у области мигрене са ауром.

Четврто поглавље се односи на методе прикупљања података за истраживање мигрене са ауром. Подаци су подељени у две велике групе – структуралне и функционалне податке кортекса, и за сваку групу података наведени су најчешће коришћени начини прикупљања података у контексту изучавања мигрене са ауром. Сваки вид прикупљања података је укратко описан и сликовито приказан. Акцент је стављен на прикупљању структуралних података путем МР снимања церебралног кортекса и описана је улога структуралне МР церебралног кортекса у изучавању мигрене.

У петом поглављу описан је мултидисциплинарни приступ истраживању мигрене са ауром коришћењем интелигентних система. Објашњен је појам машинског учења и дат је преглед коришћених алгоритама машинског учења за проблеме класификације и регресије. Сваки алгоритам је детаљно описан и дата је њихова математичка репрезентација. Поред тога наведени су основни хиперпараметри сваког алгоритма чије се подешавање вршило у оквиру тренирања алгоритама. Затим, описане су методе селекције атрибута имплементираних у оквиру ове докторске дисертације. Наведене су и објашњене коришћене методе евалуације, као и метрике перформанси алгоритама. На крају поглавља наведене су актуелне примене и изазови машинског учења у контексту истраживања мигрене.

Методологија прикупљања структуралних података снимљених МР кортекса примењена у истраживањима ове докторске дисертације описана је у шестом поглављу. Детаљно су описани параметри кортекса добијени на основу података снимљених путем структуралне МР церебралног кортекса. Објашњен је поступак обраде података и наведена је хардверска конфигурација коришћена за обраду података.

У седмом поглављу описано је истраживање у оквиру кога је спроведена детекција мигрене са ауром и класификација њених подтипова коришћењем алгоритама машинског учења и података са структуралне МР церебралног кортекса. Опис обухвата уводну реч, методологију истраживања, резултате истраживања, опсежну дискусију и закључке изведене из студије.

У осмом поглављу описано је истраживање у оквиру кога је спроведена предикција скоро комплексности мигренске ауре заснована на машинском учењу и подацима снимљеним путем структуралне МР церебралног кортекса. Опис обухвата уводну реч, методологију истраживања, резултате истраживања, опсежну дискусију и закључке изведене из студије.

Девето поглавље се односи на закључак докторске дисертације, након чега је наведена коришћена литература и биографија кандидата.

2. Увод у мигрену: основни концепти и идентификација типова мигрене

Мигрена се манифестује као епизодична главобоља често праћена мучнином, повраћањем и осетљивошћу на светлост и/или звук (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018; Goadsby, 2018). Ово здравствено стање значајно утиче на квалитет живота особа које се са њим сусрећу, ограничавајући њихове свакодневне активности и радне могућности. Широка распрострањеност мигрене у свету наглашава њен значај и потребу за ефикасним приступом у лечењу и контролисању симптома.

Проучавање мигрене је од изузетне важности из неколико разлога. Прво, мигрена је један од најчешћих неуролошких поремећаја који значајно утиче на квалитет живота појединаца широм света. Разумевање механизма који леже у основи мигрене омогућава развој ефикаснијих терапијских приступа и стратегија за контролисање симптома мигрене. Осим тога, проучавање мигрене омогућава идентификацију њених окидача и фактора ризика, што је кључно за превенцију и смањење учесталости напада. Друго, мигрена представља значајан терет за здравствене и друге системе широм света због трошкова лечења, изостанка са посла и смањене продуктивности. Због тога је разумевање њених клиничких карактеристика, епидемиолошких трендова и социјалних последица од великог значаја. Треће, проучавање мигрене може допринети и бољем разумевању неуролошких процеса у мозгу. Мигрена не подразумева само главобољу, већ представља комплексан неуролошки поремећај. Разумевање ових механизма не само да помаже у развоју циљаних терапија за мигрену, већ може допринети и разумевању других неуролошких стања. Проучавање мигрене је кључно за унапређење здравља и квалитета живота милиона људи широм света који се суочавају са овим неуролошким поремећајем.

Мигрена има значајан утицај на свакодневни живот особа које се суочавају са овим неуролошким поремећајем. Напади мигрене могу бити изузетно болни и дуготрајни, што често доводи до ограничења у обављању свакодневних активности. Током напада мигрене, особе често не могу да обављају уобичајене дневне задатке, попут бриге о породици или кућних послова. Мигрена може резултирати изостанцима са посла или школе, што може довести до проблема са продуктивношћу и професионалним напретком. Редовно одсуство може утицати и на финансијски и емоционални аспект живота. Поред тога, страх од изненадних напада мигрене до смањења социјалне интеракције и изолације. Мигрена може имати и значајан психички утицај, јер може довести до повећане анксиозности, депресије и стреса. Ови фактори могу додатно отежати управљање болешћу и смањити квалитет живота. Мигрена није само физички проблем већ има и широк спектар емоционалних, социјалних и професионалних последица које могу значајно утицати на свакодневни живот особе која се суочава са овим поремећајем. Због тога је важно да се развијају ефикасне стратегије за управљање мигреном како би се смањили њени негативни утицаји на живот појединца.

Мигрена представља значајан здравствени изазов широм света. Њена распрострањеност и утицај на квалитет живота људи исказује потребу за напредним приступима у дијагностици и лечењу. Савремена медицина приступа мигрени из различитих углова, укључујући истраживање генетских фактора и спољних утицаја, примену нових лекова и терапијских метода, као и коришћење модерне технологије, укључујући вештачку интелигенцију. У сфери дијагностике, модерни приступи укључују коришћење сликовних или имиџинг метода, као што је МР, које могу помоћи у идентификацији структуралних и функционалних промена у мозгу и открити многобројне карактеристике мигренских напада.

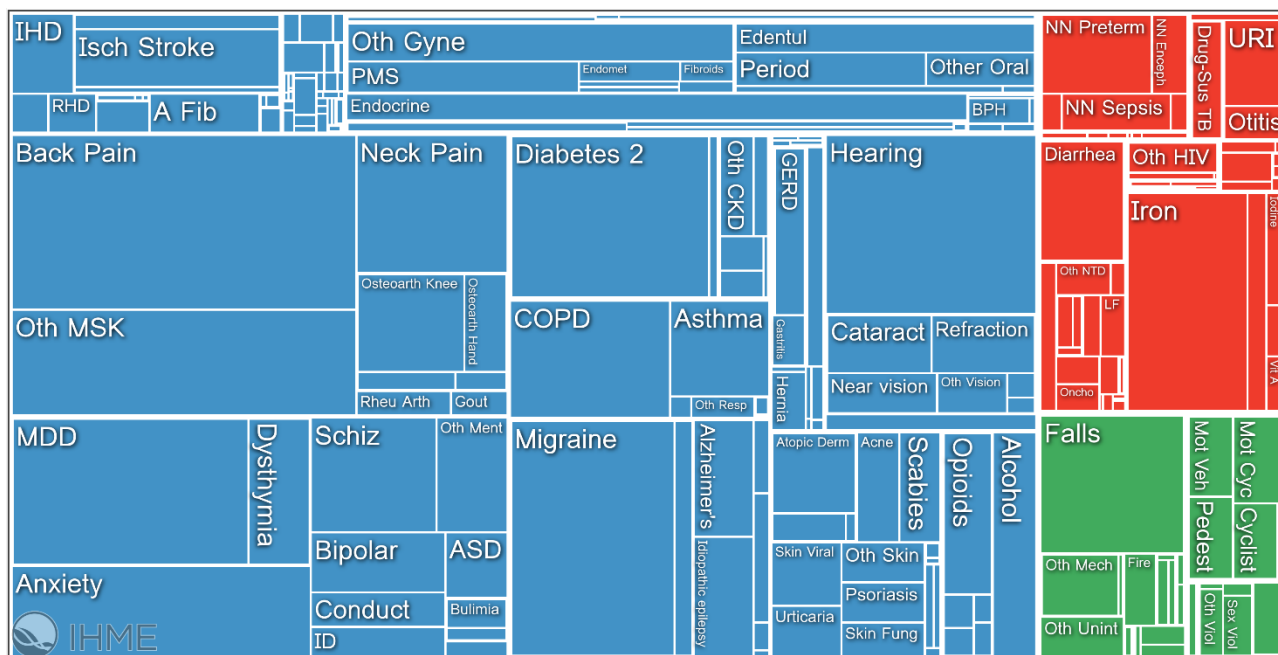
Поред тога, константно се истражују и биомаркери који би могли да помогну у раној дијагностици и праћењу болести. Напредни модели засновани на вештачкој интелигенцији могу се користити у анализи клиничких података и слика да би се идентификовали обрасци и промене које се појављују код пацијената који болују од мигрене. Вештачка интелигенција може да помогне у прецизној дијагностици и персонализованом лечењу, утичући на боље разумевање болести. Интеграција вештачке интелигенције и медицине отвара могућности за поједностављење и убрзање процеса идентификације најефикаснијег лечења за сваког појединачног пацијента, доводећи до значајног побољшања квалитета њиховог живота.

2.1. Преваленција и демографија

Студија ГБД, спроведена од стране Института за здравствене метрике и евалуацију, пружа свеобухватну слику морталитета и инвалидитета према земљама, времену, старости и полу и квантификује утицај стотина болести, повреда и фактора ризика (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019). ГБД дели узроке смрти или повреда на три велике групе:

- **Група 1** – Преносиве болести, болести мајке, новорођенчади и болести исхране;
- **Група 2** – Непреносиве болести;
- **Група 3** – Повреде.

Мигрена се сврстава у групу непреносивих болести, подгрупу неуролошки поремећаји, поремећаји главобоље. Према ГБД студији спроведеној за период од 1990. до 2019. године, мигрена је други највећи узрок инвалидитета на глобалном нивоу за људе било ког пола и узраста, што се може видети на слици 1.



Слика 1 – Глобални узроци инвалидитета за период од 1990 до 2019 године (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019). Инвалидитет се изражава као број година које је особа проживела са инвалидитетом. Подаци су представљени за све регионе,лове и узрасте. Црвена боја означава групу 1, зелена боја означава групу 2, а плава боја означава групу 3 узрока смрти и повреда према ГБП категоризацији. Величина коцки је пропорционална броју година проживљених са инвалидитетом.

Удео мигрене у укупном броју година живота које људи проводе са инвалидитетом је 4,85%. Код мушких особа заузима четврто место и удео је 4,05%, док код женских особа заузима друго место и удео је 5,49%. Код особа у опсегу година од 10 до 24 мигрена

представља главни узрок инвалидитета на глобалном нивоу и за све полове. У табели 1 дат је преглед заступљености и рангирање мигрене као узрока инвалидитета за период од 1990 до 2019 године према половима и старосним групама, а на основу мерења година живота проведених са инвалидитетом. Заступљеност мигрене је представљена као процентуални удео мигрене у укупном броју година живота проведених са инвалидитетом, док је рангирање дато као позиција мигрене у групи 3 и позиција мигрене у заступљености обољења из свих група.

Табела 1 – Заступљеност и рангирање мигрене као узрока инвалидитета за период од 1990 до 2019 године према половима и старосним групама (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019).

Пол	Старост (године)	Удео (%)	Позиција Група 3	Позиција Све групе
Женски	5-14	6,12	1	2
	10-24	9,44	1	1
	15-49	8,01	1	1
	50-69	3,98	6	6
	70+	1,23	>10	>10
	Сви	5,49	2	2
Мушки	5-14	3,93	3	4
	10-24	7,27	1	1
	15-49	6,27	2	2
	50-69	2,67	8	9
	70+	0,83	>10	>10
	Сви	4,05	4	4
Сви	5-14	5,02	2	3
	10-24	8,46	1	1
	15-49	7,26	2	2
	50-69	3,38	5	5
	70+	1,06	>10	>10
	Сви	4,85	2	2

2.2. Окидачи и фактори ризика

Разумевање окидача и фактора ризика повезаних са мигреном је кључно у управљању и спречавању ефеката које имају на живот оболелих. Препознавање ових покретача и фактора ризика оснажује појединце да усвоје проактивне стратегије за ублажавање учесталости и интензитета мигрена, побољшавајући њихов укупни квалитет живота. На тај начин, појединци могу развити планове управљања мигреном који су прилагођени њиховим јединственим физиолошким потребама и њиховом животном стилу, чиме се разорни утицај мигрене на свакодневно функционисање и квалитет живота своди на најмању могућу меру.

Спроведено је више студија у оквиру којих су истражени окидачи и фактори ризика мигрене. У студији која је обухватала 200 пацијената са епизодичном или хроничном мигреном 91% односно 182 пацијента је пријавило најмање један окидач мигрене, а 82,5% односно 165 пацијената је пријавило два или више окидача (Andress-Rothrock и други, 2010). Према овом истраживању, најчешћи окидач је стрес, затим превише или премало сна, мириси и прескакање obroка, док су особе женског пола пријавиле и менструални циклус као значајан окидач. Поред тога, конзумација алкохола, поједине намирнице, временске прилике, конзумација кофеина, јарко светло и гласни звуци запажени су као окидачи мигрене код нешто мањег броја пацијената. Детаљи о резултатима ове студије који обухватају учесталост и дистрибуцију окидача мигрене представљене кроз број и удео пацијената који су пријавили одговарајуће окидаче могу се видети у табели 2.

Табела 2 – Учесталост и дистрибуција окидача мигрене (Andress-Rothrock и други, 2010).

Окидач	Број особа (n = 200)	Удео (%)
Стрес	118	59,00
Превише или премало сна	107	53,50
Мириси	93	46,50
Прескакање obroка	78	39,00
Менструални циклус	53	26,50
Алкохол	41	20,50
Храна	36	18,00
Временске прилике	38	19,00
Кофеин	16	8,00
Јарко светло	14	7,00
Гласан звук	10	5,00
Путовање	3	1,50
Трепћуће светло	2	1,00

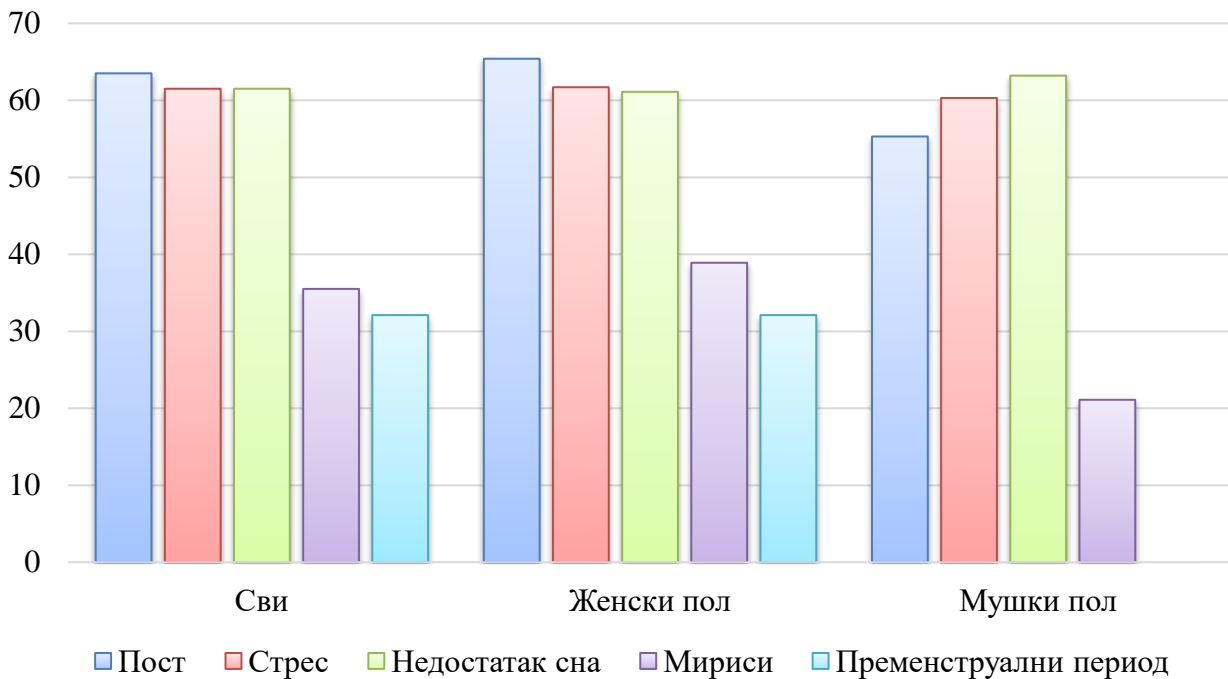
Флуоресцентно светло	2	1,00
Вежбање	1	0,50
Наранцаста боја	1	0,50
Горушица	1	0,50
Ношење шешира	1	0,50
Алергије	1	0,50
Полен	1	0,50

Друга студија која је такође обухватала 200 испитаника спровела је опсежну истрагу окидача мигрене и њихове фреквенције појављивања (Fukui и други, 2008). У табели 3 приказани су главни резултати ове студије. Фактори ризика повезани са сном укључују превише или премало сна, промене у времену спавања и промене у спавању повезане са данима викенда; фактори ризика повезани са окружењем укључују алергије, загађење, ветар, кишу, висину, сунчано или ведро време, хладно или топло време, промене у времену, дувански дим, боравак у климатизованом простору и различите врсте интензивних мириса; стрес укључује стрес на послу, код куће и стрес повезан са породицом, плакање, конфликт, расправе и ситуације повезане са агресивним понашањем; храна обухвата различите врсте намирница и пића где су као кључни фактори ризика идентификовани алкохол, чоколада и кафа; окидачи повезани са хормонским променама обухватају пременструални, менструални и постменструални период, период овулације, хормонске замене, трудноћу и менопаузу; активности обухватају физичку активност, сексуалну активност, кијање, дизање тегова, евакуацију и кашаљ.

Табела 3 – Окидачи мигрене према полу (Fukui и други, 2008).

Окидач	Женски	Мушки	Сви
Сан	75,90	73,60	75,50
Окружење	74,00	44,70	68,50
Стрес	65,40	63,10	65,00
Храна	64,81	60,53	64,00
Пост	64,43	55,26	63,50
Хормони	53,70	0,00	43,50
Активности	12,90	26,30	15,50

На слици 2 графички је представљена дистрибуција окидача високе фреквенности према полу изражена процентуално према подацима из претходно споменуте студије (Fukui и други, 2008). Као најчешћи окидачи идентификовани су пост, стрес, недостатак сна, мириси и пременструални период, при чему се прва три претходно наведена фактора ризика посебно истичу по учесталости појављивања код пацијената оболелих од мигрене.



Слика 2 – Дистрибуција окидача високе фреквентности код особа оболелих од мигрене према полу (Fukui и други, 2008).

Познато је да мигрена има значајну генетску компоненту. Истраживачи су користили различите генетске приступе како би открили генетске факторе који доприносе подложности мигрени (de Voer и други, 2020). Један приступ укључује проучавање ретких облика мигрене који су директно повезани са мутацијама у специфичним генима (Ebahimzadeh и други, 2020). Епигенетске студије мигрене су показале везу између хормонских варијација и промена у метилацији дезоксирибонуклеинске киселине (ДНК) и експресији гена (Bron и други, 2021). Како закључују аутори, прелиминарне генетске и епигенетске студије су идентификовале бројне гене који су потенцијално умешани у мигрену, међутим, неопходне су даље свеобухватне геномске и функционалне анализе да би се боље разумели основни механизми развоја и прогресије мигрене. Такви истраживачки напори могу довести до побољшаних дијагностичких метода и ефикаснијих опција лечења за особе које пате од мигрене.

2.3. Типови мигрене

Мигрена се може класификовати у два главна подтипа: мигрену без ауре и мигрену са ауром (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018; Hansen & Charles, 2019; Kincses и други, 2019). Ова подела је заснована на јасном обрасцу наслеђивања код ова два подтипа, различитим поремећајима и здравственим стањима која изазивају, варијантним структуралним променама у мозгу, различитим нивоима мождане активности и различитим одговорима на терапије и превентивне мере (Hansen & Charles, 2019; Kincses и други, 2019).



Слика 3 – Класификација мигрене према Међународној класификацији поремећаја главобоље, треће издање (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018).

Поред ова два основна типа мигрене, постоје и други подтипови као што су хронична мигрена, компликације мигрене, вероватна мигрена и епизодични симптоми који могу да буду удружени са мигреном. Хијерархијски дијаграм класификације мигрене према Међународној класификацији поремећаја главобоље, треће издање, (енг. *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, ICHD-3*) приказана је на слици 3, при чему је изостављена даља класификација мигрене са ауром, о којој ће бити више речи у наредном поглављу (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018).

2.3.1. Мигрена без ауре

Мигрена без ауре се дефинише као рекурентни поремећај главобоље који се манифестује нападима који трају од 4 до 72 сата са типичним карактеристикама главобоље, као што су једнострана локализација, пулсирање, умерен или јак интензитет бола, погоршање обављањем свакодневне физичке активности и повезаност са мучнином и/или фотофобијом и фонофобијом (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018).

2.3.2. Мигрена са ауром

Мигрена са ауром подразумева понављајуће нападе који трају неколико минута са једностраним и потпуно реверзибилним визуелним, сензорним или другим симптомима централног нервног система, који се развијају постепено и обично су праћени главобољом и другим симптомима мигрене (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018). Обзиром да је истраживање спроведено у сврхе ове докторске дисертације фокусирано на овај подтип мигрене, поглавље 3 је посвећено детаљима симптома, преваленцији, типовима и другим важним карактеристикама мигрене са ауром.

2.3.3. Хронична мигрена

Хронична мигрена је сложено медицинско стање које се карактерише појавом главобоље која се јавља често и дуготрајно (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018). Према *ICHD-3*, хронична мигрена се дијагностикује када особа доживљава главобољу 15 или више дана током сваког месеца, у периоду који траје дуже од три месеца. Такође, кључни елементи дијагнозе су карактеристике које су сличне типичним мигренским главобољама, које су присутне најмање осам дана у месецу. Особе које пате од хроничне мигрене често се суочавају са значајним поремећајима у свакодневном животу, укључујући радне и социјалне активности, због интензитета и учесталости њихових симптома. Такође, ово стање може значајно утицати на квалитет живота пацијента, изазивајући емоционалну и физичку исцрпљеност.

2.3.4. Компликације мигрене

Постоје разноврсне компликације мигрене као што су (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018):

- **Статус мигреносус** (енг. *status migrainosus*) – Исцрпљујући напад мигрене који траје више од 72 сата са симптомима који одговарају симптомима мигрене, тј. пулсирајућим, једностраним болом у глави, осетљивошћу на светлост и мучнином.
- **Перзистентна аура без инфаркта** – Симптоми ауре који трају недељу дана или више без доказа о инфаркту на подацима са неуроимицинга.
- **Мигренски инфаркт** – Један или више симптома мигрене са ауром који се јављају са исхемијским инфарктом у релевантном подручју мозга демонстрираним неуроимаџингом.
- **Епилептички напад изазван мигренском ауром** – Мигрена са ауром понекад може изазвати епилептички напад због електричних промена у мозгу које прате ауре, што је ретка компликација мигрене.

2.3.5. Вероватна мигрена

Вероватна мигрена је карактерисана нападима сличним мигрени којима недостаје једна од карактеристика потребних за испуњавање свих критеријума за одређени тип или подтип мигрене, а да притом нису испуњени критеријуми за неки други поремећај главобоље

(Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018).

Вероватна мигрена се даље може поделити на вероватну мигрену без ауре и вероватну мигрену са ауром, у зависности од тога да ли су напади праћени ауром и да ли су испуњени услови за мигрену без или са ауром (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018).

2.3.6. Епизодични симптоми који могу да буду удружени са мигреном

Епизодични симптоми који могу да буду удружени са мигреном су следећи (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018):

- **Рекурентни гастроинтестинални поремећаји** – Понављајући епизодични напади абдоминалног бола и/или осећај нелагодности, мучнине и/или повраћања, који се јављају ретко, хронично или у предвидљивим интервалима.
 - **Синдром цикличног повраћања** – Понављајући епизодични напади интензивне мучнине и повраћања, обично стереотипни код појединца и са предвидљивим временом појављивања епизоде. Напади могу бити повезани са бледилом и летаргијом. Период између напада карактерише потпуно одсуство симптома.
 - **Абдоминална мигрена** – Идиопатски поремећај који се углавном јавља код деце у виду рекурентних напада умереног до јаког бола у средњем делу стомака, удружених са вазомоторним симптомима, мучнином и повраћањем, који трају од 2 до 72 сата. Главобоља се не јавља током ових епизоде. Период између напада карактерише потпуно одсуство симптома.
- **Бенигни пароксизмални вертиго** – Поремећај који се најчешће јавља код иначе здраве деце и карактерише понављајућим кратким нападима вртоглавице, који се јављају без упозорења и спонтано се решавају.
- **Бенигни пароксизмални тортиколис** – Понављајуће епизоде нагињања главе на једну страну, обично са благом ротацијом, које се спонтано повлаче. Стање се јавља код одојчади и мале деце, са почетком у првој години.

3. Проучавање феномена мигрене са ауром и савремених приступа у њеној дијагностици и терапији

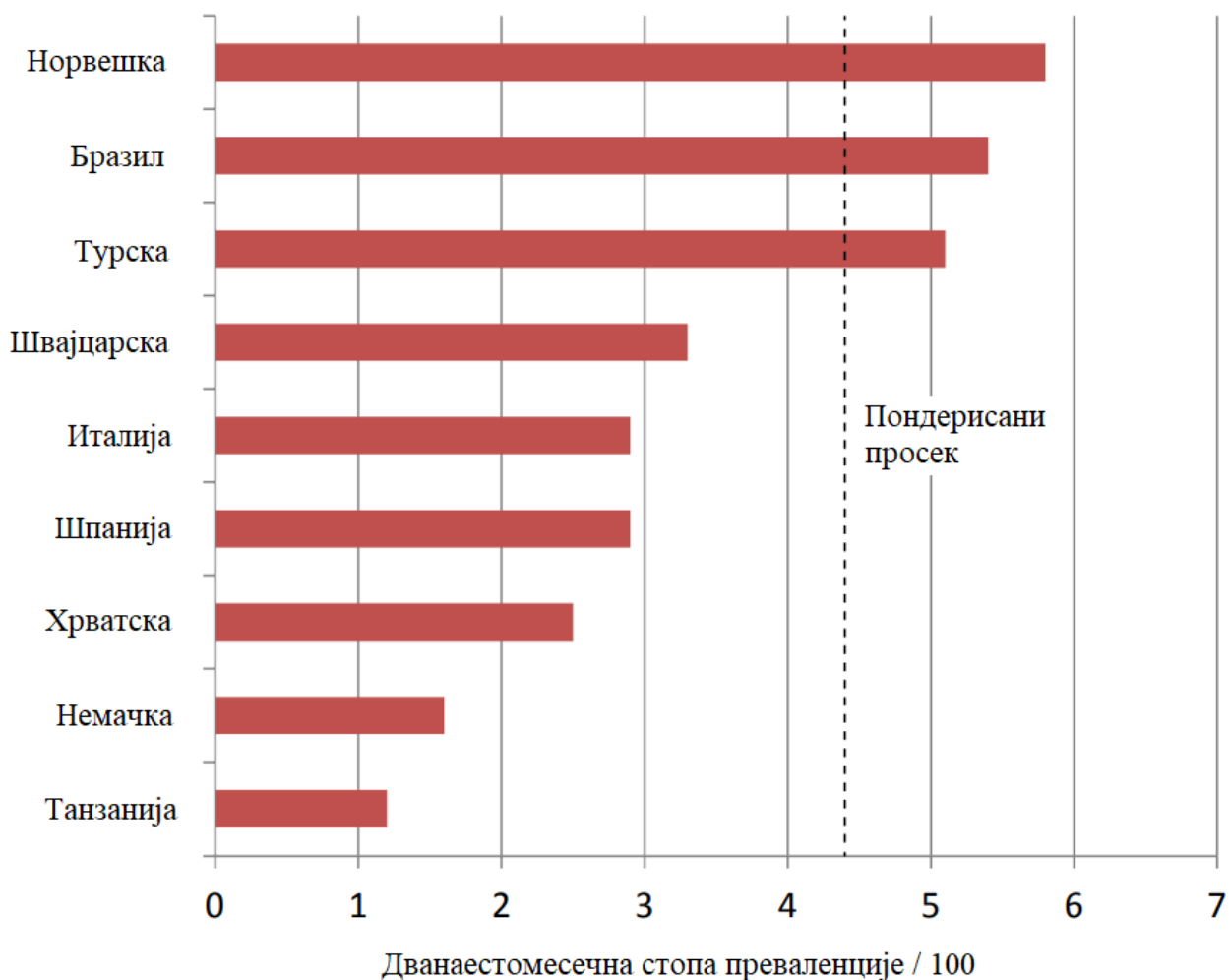
Мигрена са ауром је врста мигрене која се може манифестовати веома хетерогено (Silberstein & Young, 1995). Она обухвата фазу ауре, која се дефинише као комплекс потпуно реверзибилних неуролошких симптома, као што су визуелни, соматосензорни, говорни, моторички, ретинални и/или симптоми можданог стабла, који могу да претходе или прате фазу главобоље (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018). Истраживања су показала да мигрену са ауром карактерише интраваријабилност симптома који се манифестују у различитим нападима истог пацијента, тј. сваки напад мигрене са ауром може имати неке јединствене карактеристике и разликовати се од других напада (Viana и други, 2017; Hansen и други, 2016). Варијабилност симптома током напада најчешће је повезана са трајањем, квалитетом и степеном захватања симптома ауре (Petrusic и други, 2018).

Мигрена са ауром се, према бројним истраживањима, категорише на једноставну и сложену мигрену са ауром у зависности од симптома који се јављају, где једноставна мигрена са ауром укључује само визуелне симптоме, док присуство соматосензорних и/или дисфазичних симптома поред визуелних означава сложену или комплексну мигрену са ауром (Petrusic и други, 2018; Sándor и други, 2005; Silvestro и други, 2022; Abagnale и други, 2023; Coppola, Brasaglia и други, 2015).

3.1. Преваленција и демографија

Мигрена са ауром је присутна код скоро једне трећине пацијената са мигреном и 5% људи широм света (Rasmussen & Olesen, 1992). Студија из 2013. године која је објединила истраживања о преваленцији мигрене са ауром наводи да је пондерисана просечна дванаестомесечна/месечна стопа преваленције у свим студијама 4,4% са распоном од 1,2% до 5,8% (Merikangas, 2013). Резултати ове студије су графички приказани на слици 4, где су дати детаљи о преваленцији мигрене са ауром према државама.

Слично мигрени без ауре, мигрена са ауром је чешћа код жена него код мушкараца. Ово потврђује истраживање чији резултати указују да је 3,4% мушкараца искусило мигрену са ауром у неком тренутку живота, док код особа женског пола тај број је знатно већи – 7,4% (Breslau и други, 1991). Код особа мушког пола, старосна инциденција мигрене са визуелном ауром достиже врхунац током или пре 5 година старости, док се највећа инциденција мигрене без ауре јавља између 10. и 11. године. Међу женама, највећа инциденција мигрене са ауром се јавља између 12. и 13. године, док је највећа инциденција мигрене без ауре између 14. и 17. године (Stewart и други, 1991). Мигрена са ауром може почети у било ком узрасту, али најчешће почиње у раним годинама старости и има тенденцију да се смањује, тако да је мањи број појединаца који имају мигрене са ауром у каснијим годинама. На основу наведеног може се закључити да мигрена са ауром достиже свој врхунац у ранијим годинама живота, поготово у односу на мигрену без ауре.



Слика 4 – Дванаестомесечне стопе преваленције мигрене са ауром у међународним студијама одраслих (Merikangas, 2013). На хоризонталној оси приказана је пондерисана дванаестомесечна просечна вредност преваленције мигрене са ауром, док се на вертикалној оси налазе државе у којима су спроведене студије на тему преваленције мигрене. Испрекидана линија означава пондерисани просек преваленције за све државе и износи 4,4% са распонем од 1,2% до 5,8%.

Визуелна аура је најчешћи тип ауре и јавља се код преко 90% пацијената са мигреном са ауром (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018). Следећи по учесталости, према *ICHD-3*, су сензорни поремећаји, ређи су поремећаји говора, обично афазични, док у неким случајевима, аура може укључивати и моторичке поремећаје.

3.2. Окидачи и фактори ризика

Окидачи и фактори ризика мигрене са ауром се могу веома разликовати међу појединцима, а идентификовање специфичних окидача често укључује пажљиво посматрање и праћење образаца мигрене. Међутим, неколико уобичајених окидача и фактора ризика идентификовано је кроз клиничке студије и извештаје пацијената (Nauge и други, 2010; Ulrich и други, 2000):

- **Хормонске промене** – Флукуације нивоа естрогена, као што су оне које се јављају током менструације, трудноће или менопаузе, могу изазвати мигрене са ауром код неких особа.

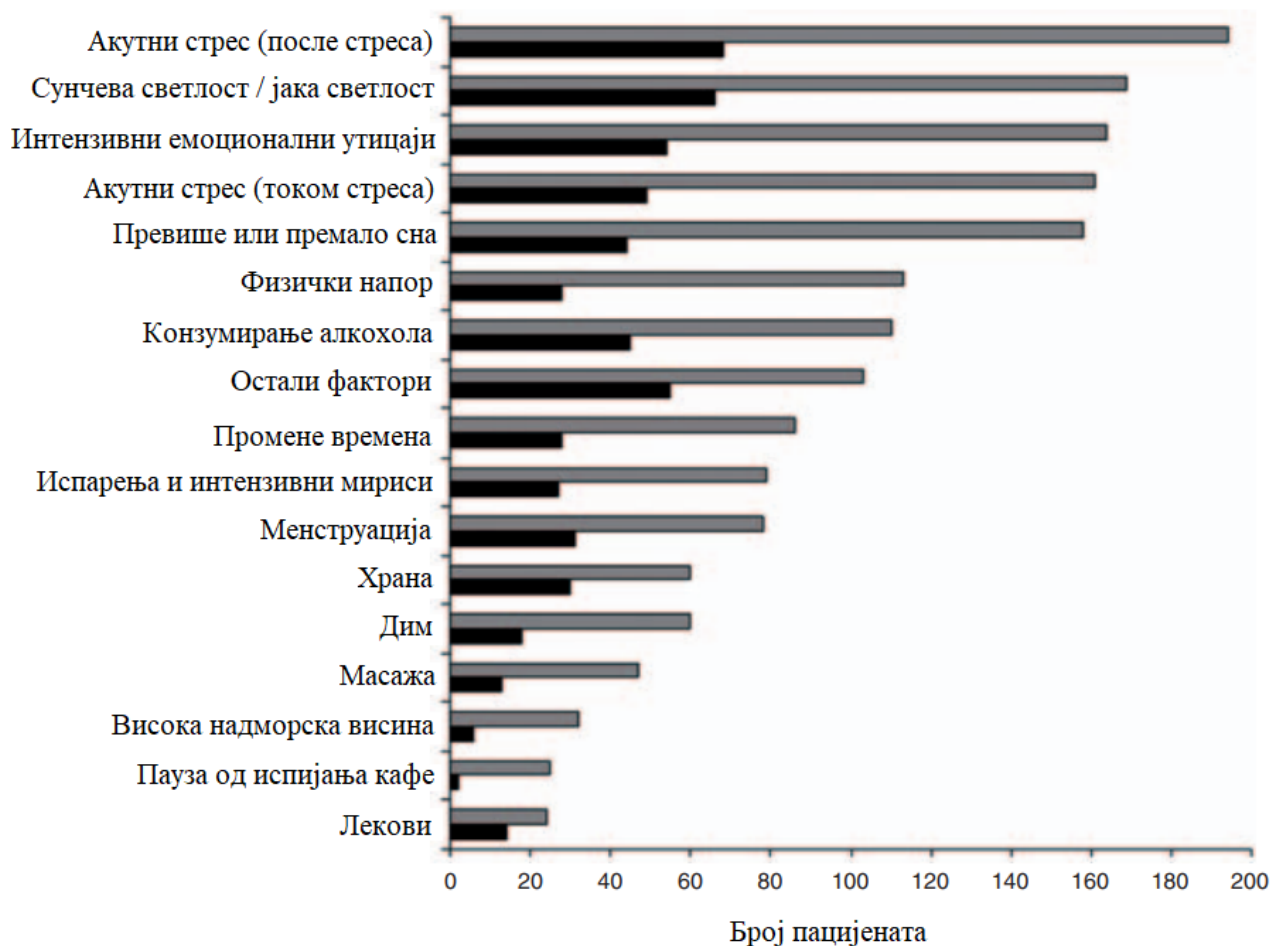
- **Стрес** – Емоционални стрес, анксиозност и напетост могу изазвати мигрене код многих људи, укључујући и оне са ауром.
- **Обрасци спавања** – Промене у обрасцима спавања, укључујући недовољан сан, превише дуг сан или неправилан распоред спавања, могу изазвати мигрене код неких особа.
- **Дијететски фактори** – Одређена храна и пића могу деловати као окидачи за мигрене са ауром, укључујући алкохол, кофеин, прерађено месо и храну која садржи адитиве.
- **Фактори животне средине** – Изложеност одређеним окидачима из околине као што су светлост сунца и промене времена могу изазвати мигрене са ауром код осетљивих особа.
- **Физички фактори** – Интензиван физички напор, као што су напорно вежбање и физички рад, може изазвати мигрене са ауром.
- **Сензорни стимуланси** – Јарка или треперећа светла, јаки мириси и гласни звукови могу код неких људи изазвати мигрене са ауром.
- **Лекови** – Одређени лекови могу изазвати мигрене са ауром код осетљивих особа.
- **Генетска предиспозиција** – Породична историја мигрена, укључујући мигрену са ауром, повећава ризик од мигрене у будућим генерацијама.
- **Остали стимуланси** – Подвргавање масажи, пушење, лет авионом и друго.

На слици 5 приказан је график броја пацијената који су пријавили неке од тригера мигрене са ауром у студији која је спроведена како би се разноликост потенцијалних фактора ризика код мигрене са ауром разјаснила и како би се установили кључни ризични фактори, што може побољшати превенцију и третман обољења (Nauge и други, 2010).

3.3. Симптоми и карактеристике мигрене са ауром

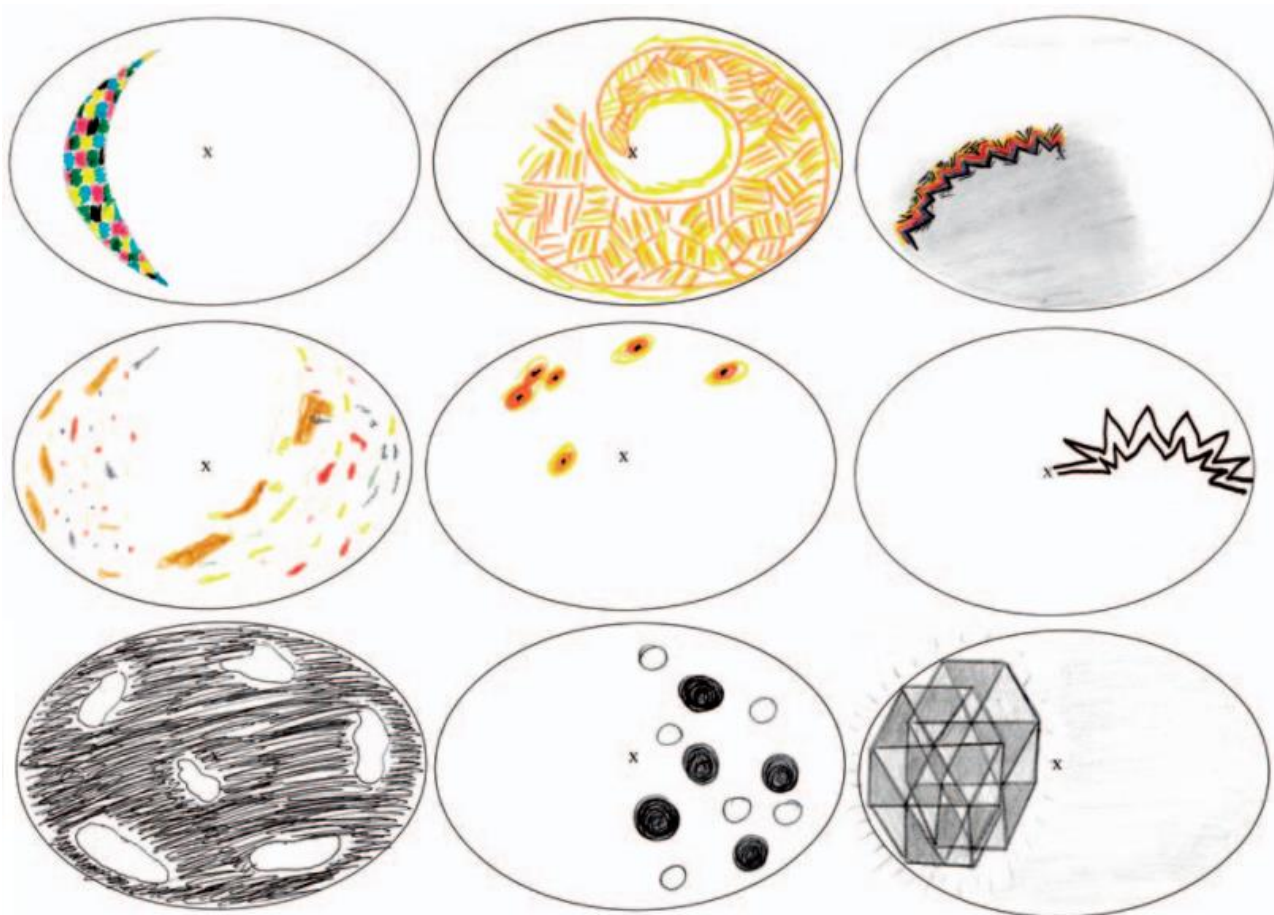
Аура је перцептивни феномен који неки појединци доживљавају пре или током мигренске главобоље. Обично се састоји од сензорних поремећаја који могу утицати на вид, говор, осећај или покрет. Трајање ауре може варирати од особе до особе и траје од неколико минута до сат времена. Након што се аура смири, обично почиње фаза главобоље. Аура се најчешће може манифестовати на следеће начине (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018):

- **Визуелни поремећаји** – Визуелна аура се најчешће манифестује кроз различите визуелне поремећаје као што су трепћућа светла, цик-цак линије, слепе тачке односно скотоме или пресијавајућа светла. Абнормалности углавном почињу од одређене тачке фиксације која се постепено може ширити десно или лево. На слици 6 приказани су примери визуелних поремећаја који су се појавили током фазе ауре нацртани од стране пацијената (Queiroz и други, 2011).



Слика 5 – Број пацијената који су пријавили окидаче мигрене са ауром (n = 278) (Hauge и други, 2010). Сиве траке означавају број пацијената који су пријавили одређени окидач. Црне траке означавају број пацијената који су указали да одређени фактор окидача често или увек изазива напад.

- **Сензитивни поремећаји** – Сензитивни поремећаји се углавном манифестују у виду пецкања или утрнулости које се полако креће од места настанка и шири кроз једну страну тела или неког његовог дела као што су удови или лице.
- **Поремећаји говора** – Поремећаји говора могу укључивати проблеме у проналажењу правих речи, нејасан говор или потешкоће у разумевању говорног језика.
- **Моторички поремећаји** – Поједини пацијенти могу доживети моторичке поремећаје током напада мигрене са ауром, као што су слабост или парализа једне стране тела. Ови поремећаји могу бити слични симптомима možданог удара због чега може доћи до проблема приликом дијагнозе.



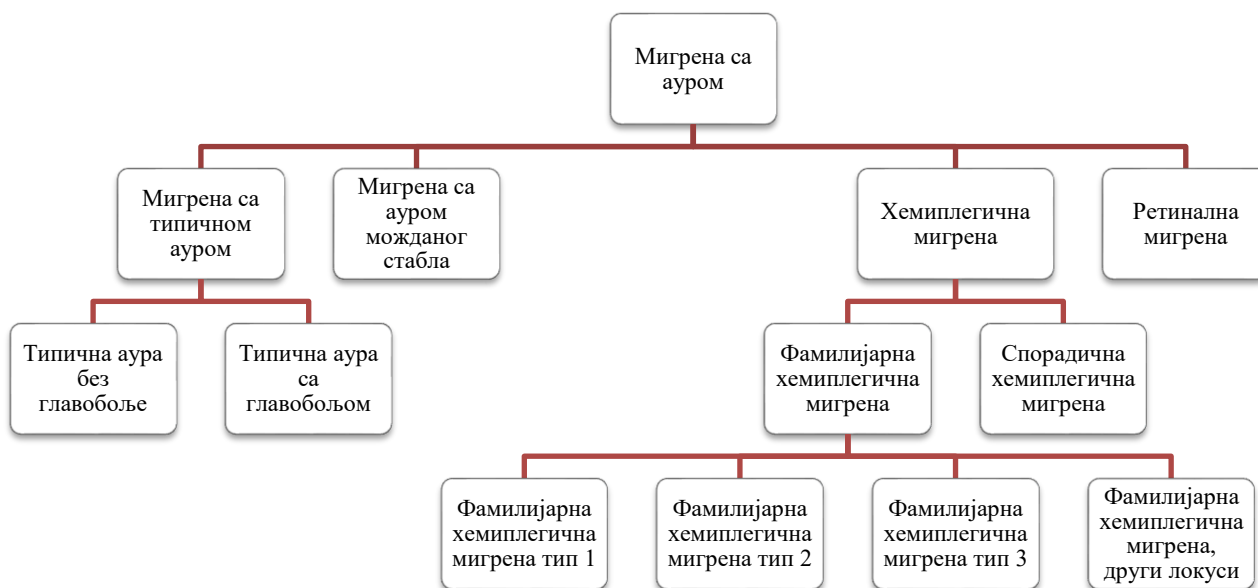
Слика 6 – Примери визуелне ауре нацртани од стране пацијената (Queiroz и други, 2011).

Систематске студије су показале да многи пацијенти са визуелном ауром поред тога повремено имају и симптоме у екстремитетима и/или говорне симптоме. Насупрот томе, пацијенти са симптомима у екстремитетима и/или говорним или језичким симптомима готово увек имају и симптоме визуелне ауре барем током неких напада.

3.4. Типови мигрене са ауром

Постоје различити типови мигрене са ауром у зависности од тога којим симптомима су напади мигрене праћени и чиме је напад карактерисан. Типови мигрене са ауром према *ICHD-3* су дати на слици 7 (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018).

Најчешћи тип мигрене са ауром је мигрена са типичном ауром, која је присутна код скоро једне трећине пацијената који пате од мигрене (Rasmussen & Olesen, 1992). Типичну мигрену са ауром карактеришу потпуно реверзибилни визуелни и соматосензорни симптоми и поремећаји говора, одсуство моторичких, ретиналних и симптома можданог стабла, постепени развој и трајање сваког симптома не дуже од једног сата (Hansen и други, 2016; Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018) . Код неких пацијената, типичну ауру увек прати мигренска главобоља, али многи пацијенти имају нападе ауре праћене мање израженом главобољом или чак и без главобоље.



Слика 7 – Типови мигрене са ауром према Међународној класификацији поремећаја главобоље, треће издање (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018).

Мигрена са ауром можданог стабла подразумева појаву симптома који потичу из можданог стабла као што су вертиго, тинитус, смањен ниво свести и слично (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018). Поред тога овај тип мигрене са ауром је карактерисан одсуством моторичких и ретиналних симптома.

Хемиплегична мигрена се према *ICHD-3* дефинише као врста мигрене са ауром чија је аура праћена потпуно реверзибилним моторичким слабостима, као и потпуно реверзибилним визуелним, сензорним и/или говорним симптомима (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018). Моторички симптоми углавном трају мање од 72 сата, али код неких пацијената моторна слабост може трајати и недељама. Даље, фамилијарна или породична хемиплегична мигрена подразумева да пацијент, поред симптома хемиплегичне мигрене, има бар једног сродника првог или другог степена који болује од мигрене са ауром која обухвата моторичку слабост. Подтипови фамилијарне хемиплегичне мигрене подразумевају присуство односно одсуство мутација одређених гена поред осталих критеријума овог подтипа мигрене са ауром. У случају да пацијент не испуњава додатни предуслов фамилијарне хемиплегичне мигрене, а испуњава остале услове хемиплегичне мигрене, може се категорисати као спорадична хемиплегична мигрена.

Ретинална мигрена са ауром подразумева епизоде са визуелним сметњама које се понављају, као што су треперење светла, слепе тачке или привремено слепило у једном оку, које су повезане са мигренским главобољама (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018).

3.5. Дијагноза и дијагностички критеријуми

Дијагностиковање мигрене са ауром захтева систематски приступ који интегрише клиничку историју, стандардизоване дијагностичке критеријуме, неуролошки преглед и

искључивање алтернативних дијагноза. Правовремена и тачна дијагноза олакшава одговарајуће стратегије управљања које имају за циљ смањење учесталости, тежине и утицаја напада мигрене на квалитет живота пацијената.

Детаљна клиничка историја је од суштинског значаја за дијагностиковање мигрене са ауром. Пацијенти обично описују понављајуће епизоде напада мигрене са ауром које трају сатима до данима пружајући детаљне информације о симптомима, њиховом трајању и интензитету, што се трајно бележи у картон о историји обољења пацијента. Фазу ауре карактерише интерваријабилност и интраваријабилност, што значи да различити пацијенти могу имати значајно различите симптоме ауре, али и да један пацијент може доживети нападе мигрене са ауром који се међусобно знатно разликују. Поред тога, пацијенти који болују од мигрене са ауром могу имати и нападе других врста мигрене, као што је мигрена без ауре. Обзиром на велики број симптома који могу пратити ауру и разноврсност њених подтипова, разумевање учесталости, трајања и карактеристика ових симптома је од суштинског значаја.

Дијагностички критеријуми *ICHD-3* дефинишу стандардизоване смернице за дијагностиковање мигрене са ауром (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018). Ови критеријуми наглашавају присуство и карактеристике симптома ауре, трајање и јачину главобоље, као и искључивање секундарних узрока. Дијагностички критеријуми мигрене са ауром према *ICHD-3* су следећи:

- I. Најмање два напада која испуњавају критеријуме II и III.
- II. Један или више од следећих потпуно реверзибилних симптома ауре:
 - визуелни,
 - чулни,
 - говора и/или језика,
 - мотор,
 - мождано стабло,
 - мрежњаче.
- III. Најмање три од следећих шест карактеристика:
 - најмање један симптом ауре се постепено шири током 5 минута,
 - два или више симптома ауре се јављају узастопно,
 - сваки појединачни симптом ауре траје 5–60 минута (уколико се, на пример, током ауре јаве три симптома, прихватљиво максимално трајање је 360 минута; моторни симптоми могу трајати до 72 сата),
 - бар један симптом ауре је једностран (на пример афазија),
 - најмање један симптом ауре је позитиван (светлуцање и утрнулост),
 - аура је праћена главобољом највише у року од 60 минута.
- IV. Стање се не може боље објаснити ниједном другом дијагнозом према *ICHD-3*.

Дијагностички критеријуми мигрене са типичном ауром према *ICHD-3* су следећи:

- Напади испуњавају критеријуме за мигрену са ауром.
- Аура има потпуно реверзибилне визуелне, сензорне и/или говорне симптоме.
- Аура нема моторичке симптоме, симптоме можданог стабла или ретине.

Дијагностички критеријуми мигрене са типичном ауром са главобољом према *ICHD-3* су следећи:

- Напади испуњавају критеријуме за мигрену са типичном ауром.
- Главобоља, са или без карактеристика мигрене, прати или се појављује након ауре у року од 60 минута.

Дијагностички критеријуми мигрене са типичном ауром без главобоље према *ICHD-3* су следећи:

- Напади испуњавају критеријуме за мигрену са типичном ауром.
- Главобоља не прати и не појављује се након ауре у року од 60 минута.

Детаљи о дијагностичким критеријумима других типова мигрене са ауром који не представљају фокус истраживања спроведених у овој докторској дисертацији могу се пронаћи у оквиру смерница *ICHD-3*.

Мигрена са ауром има карактеристике које се преклапају са неколико других неуролошких стања, укључујући пролазне исхемијске нападе, епилепсију и друге примарне поремећаје главобоље као што су главобоља тензионог типа или кластер главобоља. Пажљиво разматрање и искључивање ових поремећаја су од суштинског значаја за постављање тачне дијагнозе.

Док налази физичког прегледа могу бити нормални између напада мигрене, неуролошки прегледи током епизоде мигрене са ауром могу открити пролазне абнормалности које се дешавају у фази ауре. Методе неуроимицинга могу детектовати атипичне карактеристике неуролошких налаза на основу којих се добијају додатне детаљније информације о обољењу и могу дефинисати алтернативне дијагнозе.

Образовање пацијената о покретачима мигрене, модификацијама начина живота и стратегијама управљања мигрене је саставни део успешне дијагнозе и лечења. Подстицање пацијената да воде дневник главобоље који документује учесталост, трајање и карактеристике њихових главобоља и повезаних симптома може помоћи у дијагнози и планирању лечења.

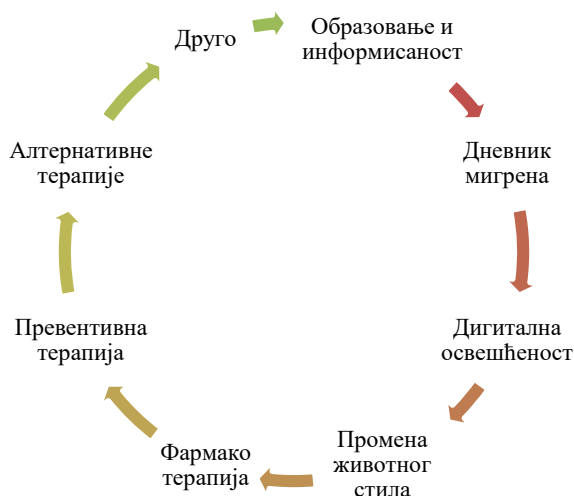
3.6. Лечење мигрене са ауром

Лечење мигрене са ауром има за циљ ублажавање акутних симптома, спречавање понављајућих напада и побољшање укупног квалитета живота пацијента. Оно укључује вишеструки приступ који обухвата модификације животног стила, акутну фармакотерапију, превентивне мере и комплементарне терапије прилагођене индивидуалним потребама пацијента, као што је приказано на слици 8. Заједничко доношење одлука између здравствених радника и пацијената је од суштинског значаја за оптимизацију исхода лечења и побољшање управљања симптомима повезаним са мигреном.

Обезбеђивање адекватног образовања пацијената представља једну од метода за ефикасно лечење мигрене (Antonaci и други, 2016). Лекари морају пружити детаљне информације пацијенту чим се обољење дијагностикује. Због тога, дневници главобоље које састављају пацијенти могу бити веома драгоцени алати за планирање и процену лечења. Дневник главобоље може садржати информације попут евиденције дана када је дошло до напада, окидача, јачине бола, симптома који су пратили напад, употребе лекова и исхода (Antonaci и други, 2016). Интеграција дигиталних здравствених технологија, укључујући апликације за паметне телефоне, носиве уређаје и платформе за даљинско праћење, обећава побољшање откривања, праћења и управљања мигреном са ауром. Ове технологије омогућавају праћење симптома мигрене, покретача и одговора на лечење у реалном времену, оснажујући пацијенте и здравствене раднике да доносе информисане одлуке и оптимизују исходе лечења.

Подстицање пацијената да идентификују и избегавају окидаче који изазивају нападе мигрене је суштински аспект управљања мигреном. Уобичајени окидачи укључују стрес, недостатак сна, одређене намирнице, хормонске флукуације и факторе животне средине.

Успостављање редовних образаца спавања, одржавање уравнотежене дијете, редовна хидратација и управљање стресом кроз технике опуштања могу помоћи у смањењу учесталости и тежине епизода мигрене.



Слика 8 – Вишеструки приступ лечењу мигрене.

Примарни циљ акутног лечења је да се напад мигрене прекине што је пре могуће, са секундарним циљем да се спречи понављање мигрене током дана. У многим случајевима један лек је довољно ефикасан, међутим код неких пацијената може бити потребна комбинација акутних лекова са различитим механизмима (Fraser и други, 2019). Међутим, постоји велики ризик од прекомерне употребе лекова код мигрене. Честа употреба појединих лекова против мигрене може довести до развоја онеспособљавајућег стања које се назива главобоља због прекомерне употребе лекова (Antonaci и други, 2016). Опције фармаколошког лечења акутних напада мигрене укључују нестероидне антиинфламаторне лекове као што су ибупрофен, диклофенак или напроксен, као и лекове који су посебно дизајнирани да циљају симптоме мигрене попут триптана (Fraser и други, 2019). Даље, избор лека зависи од тежине симптома, повезаних коморбидитета и индивидуалног одговора на лечење. Поред тога, транскранијална магнетна стимулација је неинвазивна терапија која се користи код мигрене у циљу ефикасног акутног лечења мигрене са ауром (Lan и други, 2017).

За пацијенте који имају честе или исцрпљујуће нападе мигрене, може се препоручити превентивна терапија за смањење учесталости, тежине и трајања епизода. Обично прописани превентивни лекови укључују антихипертензиве (нпр. пропранолол), антиконвулзанте (нпр. топирамат) и антидепресиве (нпр. амитриптилин) (Fraser и други, 2019).

Неки пацијенти проналазе олакшање од симптома мигрене кроз алтернативне и комплементарне терапије, као што су јога, релаксација техникама дисања, акупунктура, когнитивно-бихејвиорална терапија и биљни суплементи. Докази који подржавају ефикасност ових третмана се разликују.

3.7. Скор комплексности мигрене са ауром

У циљу стратификације пацијената са мигреном са ауром и истраживања корелације између сложености мигрене са ауром и промена у структури кортекса уведен је систем за процену квалитета и квантитета симптома напада код појединачних пацијената (Petrušić,

Viana, Dakovic, Goadsby & Zidverc-Trajkovic, 2019). Овај систем за квантификацију комплексности мигрене са ауром заснован је на мерењу МАКС скорa (Petrusic, Viana, Dakovic, Goadsby & Zidverc-Trajkovic 2019; Petrusic, Viana, Dakovic & Zidverc-Trajkovic, 2019). Како је наведено у студији која предлаже ову метрику комплексности мигрене, МАКС одражава присуство и квалитет визуелних, соматосензорних, дисфазичних и других виших кортикалних симптома, и развијен је да процени сложеност ауре и изврши стратификацију подтипова мигрене са ауром, што може значајно да побољша истраживање патофизиологије мигрене са ауром и укаже на нове циљеве и решења за индивидуални и прецизни медицински третман пацијената (Petrusic, Viana, Dakovic, Goadsby & Zidverc-Trajkovic, 2019). Даље, МАКС се мери за сваки напад појединачно и даје увид у сложеност напада. Усредњавањем вишеструких резултата код једног пацијента, може се добити квантитативна вредност просечне комплексности мигрене са ауром за изабраног пацијента.

МАКС скор се одређује на основу упитника који се попуњава након сваког напада мигрене са ауром, а који је дефинисан у студијама посвећеним овом скору (Petrusic, Viana, Dakovic, Goadsby & Zidverc-Trajkovic, 2019; Petrusic, Viana, Dakovic & Zidverc-Trajkovic, 2019). Упитник се састоји од питања која се односе на симптоме које је пацијент потенцијално искусио током напада. Поред тога, пацијенти који су имали визуелне сметње су пружали информацију о нивоу укључености видног поља, док су пацијенти који су имали соматосензорне симптоме извештавали о броју региона тела који су били укључени. Такође, пацијенти су наводили да ли су искусили неку врсту виших кортикалних дисфункција, укључујући више кортикалне поремећаје вида (микропсија, макропсија, дисморфија, прелом вида и просопангозија) и соматосензорних симптома (астереогноза, диспраксија и несвесност делова сопственог тела), као и поремећаје дисфазичне и памћења. Детаљније информације о упитнику могу се наћи у другим студијама (Petrusic, Viana, Dakovic, Goadsby & Zidverc-Trajkovic, 2019; Petrusic, Viana, Dakovic & Zidverc-Trajkovic, 2019). Опсег просечног МАКС скорa може бити од 0 до 9, при чему вредност 0 указује на присуство мигрене са ауром са благим облицима ауре, а веће вредности указују на сложену ауру.

3.8. Тренутна истраживања и напреди

Истраживања и напредак у области мигрене са ауром напредују вођени дубљим разумевањем основне патофизиологије и развојем иновативних терапијских приступа. Истраживачи активно истражују потенцијалне биомаркере и дијагностичке алате како би побољшали тачност и ефикасност дијагнозе мигрене, посебно у разликовању различитих подтипова мигрене са ауром (Demartini и други, 2023). Ово укључује идентификацију генетских маркера, технике снимања попут МР и напредне неурофизиолошке процене за карактеризацију патологије мигрене и предвиђање одговора на лечење.

Концепт прецизне медицине има за циљ да прилагоди стратегије лечења на основу индивидуалних карактеристика пацијента, укључујући генетску предиспозицију, коморбидитете и фенотип мигрене (Juhász и други, 2023). Напредак у генетском тестирању и молекуларном профилисању омогућава истраживачима да идентификују нове терапеутске циљеве и развију циљане терапије прилагођене специфичним подтипovima мигрене и профилима пацијената.

Студије неуроимицинга, укључујући структуралне и функционалне модалитете снимања, пружају увид у основну неуробиологију мигрене са ауром и усмеравају развој нових терапијских интервенција (Karsan и други, 2023). Комбиновањем неуроимицинга и напредних техника вештачке интелигенције може се доћи до значајних сазнања о мигрени са ауром и тиме побољшати процес дијагнозе и лечења пацијената (Torrente и други, 2024). Ови напредни

модалитети снимања и примена вештачке интелигенције омогућавају истраживачима да идентификују биомаркере који указују на прогресију болести, одговор на лечење и прогнозу, утирући пут прецизнијој дијагнози и циљаним интервенцијама.

Вештачка интелигенција, а посебно алгоритми машинског учења, игра кључну улогу у анализи огромних количина неуроимицинг података и издвајању смислених образаца који другачије не могу бити препознати (Torrente и други, 2024). Применом модела машинског учења, могу се детектовати биомаркери мигрене са ауром, идентификовати различите подтипови и предвидети исходи лечења на основу индивидуалних карактеристика пацијента и снимљених обележја (Росса и други, 2020; Torrente и други, 2024). Дијагностички алати вођени вештачком интелигенцијом имају потенцијал да поједноставе дијагностички процес, смање дијагностичке грешке и олакшају ранију интервенцију, што може довести до бољег квалитета живота пацијената (Росса и други, 2020).

Комбиновањем неуроимицинг података са клиничким параметрима и генетским информацијама и њиховом интеграцијом са технологијама вештачке интелигенције, а пре свега машинског учења, омогућава се развој предиктивних модела, усмеравајући лекаре у одабиру најприкладнијих терапијских интервенција и оптимизујући ефикасност лечења (Torrente и други, 2024; Woldeamanuel & Cowan, 2022). Како поља неуроимицинга и вештачке интелигенције бележе константан напредак, текући истраживачки напори имају за циљ да разоткрију сложеност мигрене са ауром и откључају нове путеве за прецизну медицину и циљане терапијске интервенције, отварајући нову еру персонализованог управљања мигреном (Gazerani, 2023). Мултидисциплинарни приступи који укључују лекаре, истраживаче и пацијенте су од суштинског значаја за трансформацију истраживачког рада у ефикасне клиничке интервенције и унапређење квалитета живота појединаца који пате од мигрене са ауром.

4. Методе прикупљања података за истраживање мигрене са ауром

Многе студије користе МР церебралног кортекса као извор података за проналажење важних информација о утицају мигрене са ауром на мозак и на тај начин доприносе настојањима да се пронађе најефикаснији систем за дијагнозу и лечење мигрене са ауром. Ове студије су дошле до значајних открића о абнормалностима у одређеним регионима мозга и можданим мрежама повезаним са мигреном (Schwedt & Chong, 2015). Налази неуроимицинга код пацијената са мигреном са ауром умногоме су допринели бољем разумевању ове болести, али многи истраживачи и даље покушавају да пронађу поуздане маркере за дијагнозу и лечење мигрене са ауром (Cutrer & Black, 2006; Росса и други, 2020).

Технике неуроимицинга које се типично примењују у истраживањима мигрене са ауром су (Schwedt & Chong, 2015; Cutrer & Black, 2006):

- структурална магнетна резонанција,
- функционална магнетна резонанција,
- перфузиона магнетна резонанција,
- дифузиона магнетна резонанција и
- позитронска емисиона томографија.

Поред тога, значајан допринос у овој области дале су и студије базиране на подацима добијеним електроенцефалографијом (Frid и други, 2020; Riederer и други, 2023), магнетоенцефалографијом (Wu и други, 2016; Bowyer и други, 2001; Hall и други, 2004) и блиском инфрацрвеном спектроскопијом (Liboni W. и други, 2009; Viola и други, 2010; Liboni W. и други, 2008). Поред наведених врста података који су веома заступљени и значајни у истраживању мигрене и њених подтипова, постоје и друге врсте података који се користе у ове сврхе у оквиру многих истраживања.

Подаци се могу сврстати у две основне групе према томе на који начин представљају мозак и које информације о мозгу прикупљају, а то су структурални и функционални подаци. У наредним секцијама овог поглавља биће детаљније описане ове две врсте података, а биће приказан и кратак преглед појединих подврста структуралних и функционалних података који су претходно споменути као значајни при изучавању мигрене са ауром.

4.1. Структурални подаци

Структурални неуроимицинг се односи на приступе који су специјализовани за визуелизацију и анализу анатомских својстава мозга (Hirsch и други, 2015). Структурални подаци мозга обухватају широк спектар информација о његовој анатомији, организацији и саставу. Ови подаци укључују детаљне описе региона мозга, њихове повезаности, морфологије и просторних односа, што доприноси разумевању структуре мозга.

Структурални приступи су посебно корисни за откривање оштећења и абнормалности мозга (Hirsch и други, 2015). Они служе као основа за унапређење нашег разумевања нормалног развоја мозга, старења и неуролошких поремећаја. Разјашњавајући структуралне основе мождане функције и дисфункције, истраживачи могу развити циљане интервенције и терапијске стратегије за неуролошка и психијатријска стања.

На макроскопском нивоу технике структуралног снимања нуде неинвазиван приступ за визуелизацију анатомије мозга са високом просторном резолуцијом. Оне омогућавају

разграничење различитих структура мозга, укључујући сиву материју, белу материју и остале субкортикалне структуре, омогућавајући креирање детаљних анатомских мапа и атласа. Структурални подаци добијени овим модалитетима снимања пружају кључни увид у организацију мозга на различитим скалама. На пример, неуроанатомске студије су, коришћењем ових података, идентификовале кључне кортикалне и субкортикалне регионе одговорне за чулну обраду, контролу кретања, процесирање језика, памћење, емоционалну регулацију и друго.

4.1.1. Структурална магнетна резонанција

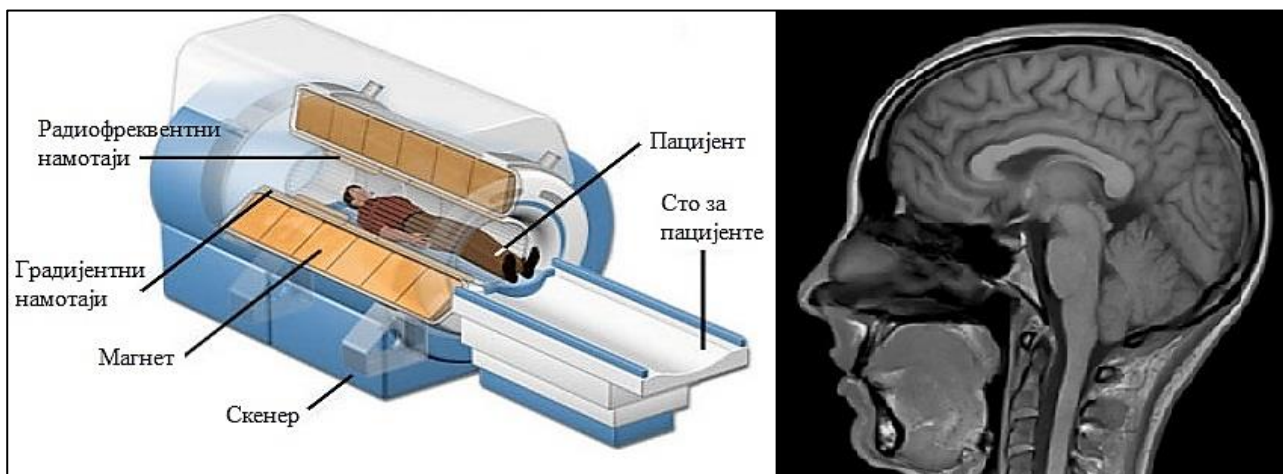
Структурална магнетна резонанција (*Structural Magnetic Resonance*, структурална МР) се дефинише као безбедна и неинвазивна метода снимања која је погодна за испитивање анатомије и патологије мозга (Raquette и други, 2020). Структурална МР церебралног кортекса нуди огроман потенцијал за повећање нашег разумевања како је анатомски развој мозга повезан са клиничким симптомима и функционисањем код неуроразвојних поремећаја (Backhausen и други, 2022). Он може помоћи у идентификацији неуробиолошких фактора ризика или маркера који нам могу помоћи у дијагнози и лечењу различитих стања.

Студија која врши детаљну анализу софтвера, техника, препорука и предуслова за коришћење МР наводи структуралну МР церебралног кортекса као основну методу за испитивање макроскопске неуроанатомије *in vivo* због одличног нивоа резолуције слике и контраста између ткива (Keller & Roberts, 2009). Она може извршити квантификацију запремине можданих региона и има многе примене у когнитивној, клиничкој и компаративној неуронауци. Поред тога, могу се одредити подаци и о површини кортекса, његовој дебљини и друго.

Структурални МР церебралног кортекса обезбеђује слике све веће резолуције. Структуре мозга сиве и беле материје могу се визуализовати коришћењем T1 и T2 пондерисаних структуралних слика (Raquette и други, 2020). Аутори наводе да обе секвенце снимања структуралне МР церебралног кортекса мере промене у магнетном пољу молекула воде или протона меких ткива да би се генерисали интензитети слике који се разликују између типова ткива, као што су сива материја, бела материја, цереброспинална течност, масти и кости. Карактеришу их временске константе T1 или T2, које имају специфичне вредности за сваки од типова ткива и производе различите контрасте интензитета између њих.

На слици 9 са леве стране може се видети пресек МР скенера, његове основне компоненте, као и позиција пацијента током скенирања (Stuart, 2010). Детаљан начин функционисања МР скенера, који ће укратко бити описан у следећем тексту, може се наћи у другој литератури (Davis & Kenny, 2015). Структурална МР се ослања на чињеницу да неки атоми у људском телу поседују неупарени протон. Ова језгра делују као мали магнети и реагују на примену спољашњег магнетног поља. Распоред ових језгара је обично насумичан, међутим, када се на тело примени јако електромагнетно поље, они се поравнавају са тим пољем. Њихово поравнање се, затим, може пореметити применом кратких таласа радиофреквентне енергије, стварајући додатно електромагнетно поље. Када се ово електромагнетно поље уклони, радиофреквентна енергија у језгрима се полако ослобађа док се враћају у претходни положај. Брзина којом се одвија престојавање зависи од типа језгра, елемента који се мери и молекуларних својстава ткива. Ово ниско радиофреквентно зрачење индукује електрични сигнал унутар сета од три ортогонална градијентна намотаја у МР машини (Peden & Twigg, 2003). Градијентни намотаји су постављени у попречним (X и Y) и уздужним (Z) равнима омогућавајући кодирање просторних информација. Откривени сигнали су стога у стању да формирају тродимензионалну слику тела. На десној страни слике 9

приказан је пример снимка структуралне МР церебралног кортекса помоћу скенера *MAGNETOM Skyra* (MAGNETOM Skyra, 2024).



Слика 9 – *Structural magnetic resonance imaging* (Stuart, 2010; MAGNETOM Skyra, 2024). На левој страни слике може се видети пресек скенера за магнетну резонанцију, његове основне компоненте, као и позиција пацијента током скенирања. На десној страни слике приказан је пример снимка помоћу скенера *MAGNETOM Skyra*.

4.1.2. Дифузиона магнетна резонанција

Дифузиона магнетна резонанција (*Diffusion Magnetic Resonance*, дМР) мери микроскопску покретљивост молекула воде у мозгу (Le Bihan & Johansen-Berg, 2012). Аутори наводе да у оквиру ове врсте снимања мозга молекули воде врше дифузију дуж беле материје мозга, што омогућава мапирање структуре мозга. Они служе као сонда која може открити микроскопске детаље о архитектури ткива, било у нормалном или болесном стању. *Diffusion Tensor Imaging* (ДТИ) је широко распрострањена дМР техника базирана на рачунању тензора који мапирају дифузију воде у можданом ткиву (Mori, 2007).

Коришћење техника за мапирање неуронских веза унутар мозга пружа вредан увид у међусобну повезаност различитих региона мозга. Овај приступ омогућава истраживачима да схвате замршену мрежу веза у мозгу и како различити неуролошки поремећаји утичу на структуру кортекса, доприносећи неуролошким оштећењима и симптомима.

Прегледна студија сугерише појаву микроструктуралних промена у таламусу, *corpus callosum*-у, лонгитудиналном фасцикулусу и цингулуму код пацијената са мигреном у поређењу са здравим особама (Rahimi и други, 2022). Међутим, модели засновани на дМР нису указали на значајне разлике између различитих подтипова мигрене. Резултати студија о мигрени заснованих на ДТИ су веома хетерогени. Додатне студије би могле помоћи у откривању промена у дифузији мозга повезаних са овим поремећајем.

На слици 10 дат је упоредни приказ структуралне МР, дМР и фМР слике, где је пример резултата са дМР снимања дат на слици у средини.

4.2. Функционални подаци

У клиничком контексту, најбитније информације најчешће потичу из структуралних података прикупљених на неки од наведених начина (Blumenfeld, 2010). Међутим, понекад је корисно проценити и физиолошку функцију структура од интереса. Неколико техника се може користити за мерење различитих аспеката функције мозга. Истраживачке примене функционалног неуроимицинга су забележиле изузетан раст последњих година и све више се

сматра да постоји потенцијал да се помоћу ових техника стекне увид у мисли поједница (Blumenfeld, 2010).

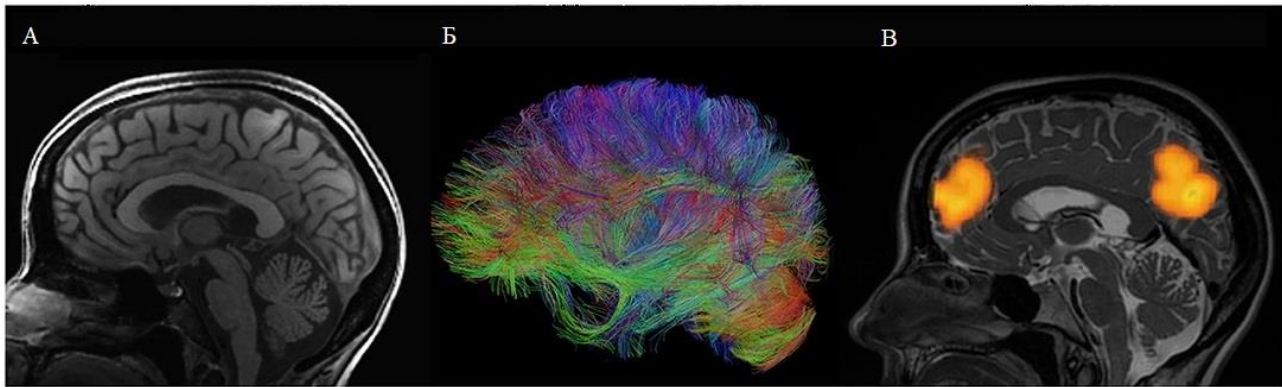
Функционални подаци о мозгу се односе на информације добијене различитим техникама неуроимицинга које обухватају динамичку активност и обрасце повезивања унутар мозга. Разумевање функционалних података о мозгу је од суштинског значаја за откривање сложеног рада људског мозга, као и откривање абнормалности које су повезане са различитим неуролошким поремећајима. Анализа функционалних података о мозгу укључује имплементацију софистицираних рачунарских техника и статистичких метода за препознавање смислених образаца и односа из сложених неуронских сигнала. Напредак у технологији неуроимицинга и методама анализе података константно мотивишу нова истраживања и покрећу открића у неуронауци, нудећи иновативне увиде у рад људског мозга и потенцијалне путеве за развој нових дијагностичких алата и терапијских система.

4.2.1. Функционална магнетна резонанција

Функционална магнетна резонанција (*Functional Magnetic Resonance*, фМР) је техника снимања функционалног аспекта мозга која је својом појавом изазвала велику пажњу у области неуронауке и која непрестано унапређује наше знање о локализованој функцији мозга (Blumenfeld, 2010). Ова техника може открити промене у протоку крви и нивоу кисеоника које су резултат активности мозга и на тај начин може детектовати активност у појединим деловима мозга приликом извршавања различитих задатака. Визуелизација протока крви, тј. активности мозга се добија помоћу скенера са магнетним пољем. Једна од предности ове технике је да је неинвазивна и да не излаже појединца штетним супстанцама или зрачењу.

У клиничкој пракси се фМР користи за идентификацију абнормалности мозга, креирање хируршких мапа мозга и процену функционисања мозга пацијената са неуролошким обољењима. Студије засноване на фМР значајно су допринеле разумевању можданих механизма који леже у основи симптома мигрене и процеса у мозгу током и између напада мигрене (Schwedt & Chong, 2015; Cutrer & Black, 2006; Chong и други, 2017). Претходне студије које су истраживале разлике између пацијената који имају симптоме једноставне и сложене мигрене са ауром користећи фМР откриле су значајне промене у више региона мозга као што су визуелни кортекс, лингвални гирус, предња инсула и сензомоторни кортекс (Sándor и други, 2005; Silvestro и други, 2022; Tedeschi и други, 2016).

На слици 10 приказана су три основна модалитета МР: структурални, дифузиони и функционални (Tumofiyeva & Gaschler, 2021). Структурални МР, дМР и фМР користе технологију МР, међутим, постоје разлике у протоколима и секвенцама које се користе за сваку врсту снимања. Као резултат тога, конфигурације и параметри скенера могу да варирају у зависности од типа МР који се изводи. Протоколи аквизиције, секвенце и конфигурације скенера могу се разликовати како би се оптимизовало снимање за сваку специфичну примену. Структурална МР се фокусира на анатомске детаље, дМР испитује микроструктуру ткива, а фМР истражује функцију мозга. Стога, скенер мора бити опремљен неопходним хардверским и софтверским могућностима да би се прилагодио захтевима сваког модалитета снимања.

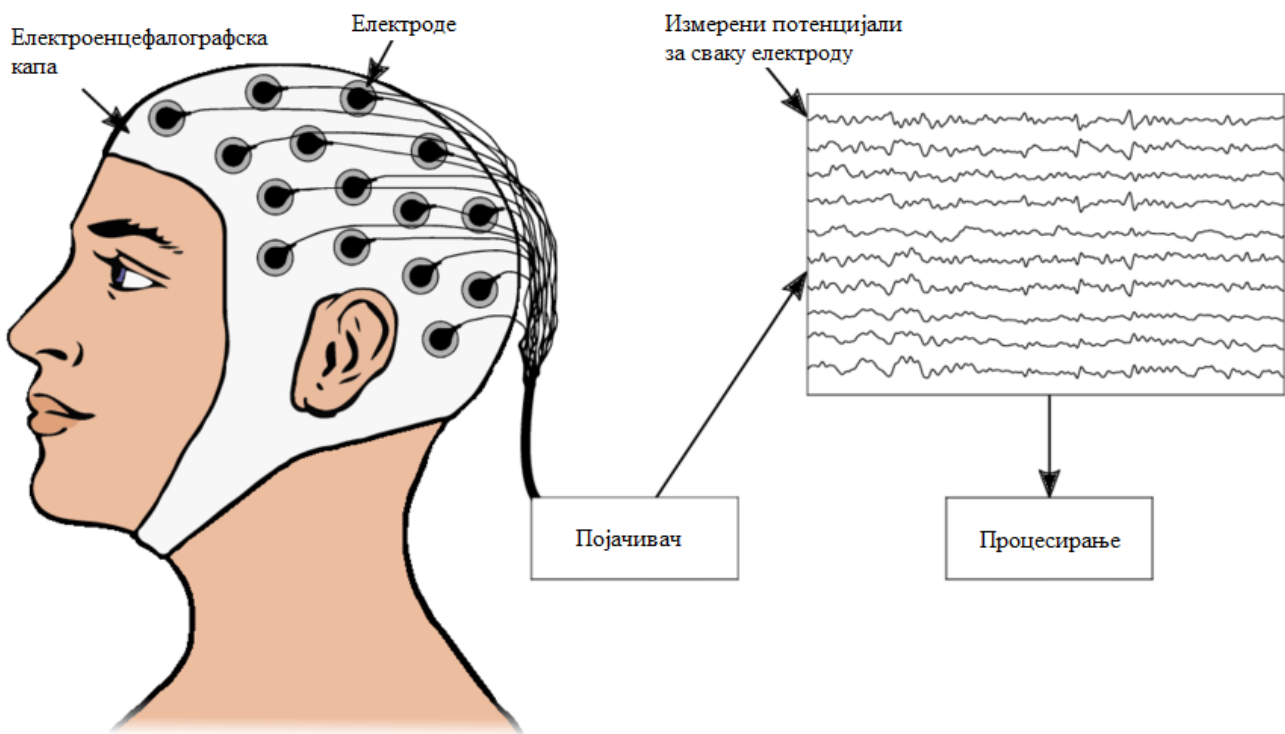


Слика 10 – Основни модалитети магнетне резонанције – *structural, diffusion* и *functional magnetic resonance imaging* (Тумофијева & Gaschler, 2021). У левом делу слике (панел А) приказан је пример слике добијене техником *structural magnetic resonance imaging*; у средњем делу слике (панел Б) приказан је пример слике добијене техником *diffusion magnetic resonance imaging*; у десном делу слике (панел В) приказан је пример слике добијене техником *functional magnetic resonance imaging*.

4.2.2. Електроенцефалографија

Електроенцефалографија (*Electroencephalography*, ЕЕГ) снима електричне сигнале из кортикалног слоја мозга, тј. мери флукуације напона које су резултат протока јонске струје унутар неурона мозга (Blumenfeld, 2010). У овој техници низ електрода се поставља на скалп, које се затим повезују са појачавачима за откривање слабих електричних сигнала који се преносе из мозга кроз лобању. Испитивање се врши у више итерација, а затим се сигнал усредњује и као резултат се добија потенцијал везан за догађаје (енг. *Event-Related Potential*, ЕРП). ЕРП показује промене електричне активности мозга које су се десиле као одговор на одређене стимулусе. На слици 11 приказан је пример процеса ЕЕГ снимања.

У студији која се бави прегледом радова из домена повезаности ЕЕГ и МР података са мигреном са ауром, ЕЕГ није показао конзистентне абнормалности повезане са ауром током визуелне ауре, иако је у квантитативним студијама примећено пролазно фокално успоравање у окципиталним регионима (Riederer и други, 2023). Насупрот томе, код мигрене са ауром можданог стабла, уочене су значајне ЕЕГ абнормалности, укључујући билатерално успоравање, успоравање преко захваћене хемисфере или супресију ЕЕГ активности. Такође, резултати показују да метрика функционалне повезаности ЕЕГ података добијених током стања мировања може послужити као биомаркер за разликовање мигрене са ауром и мигрене без ауре (Frid и други, 2020).

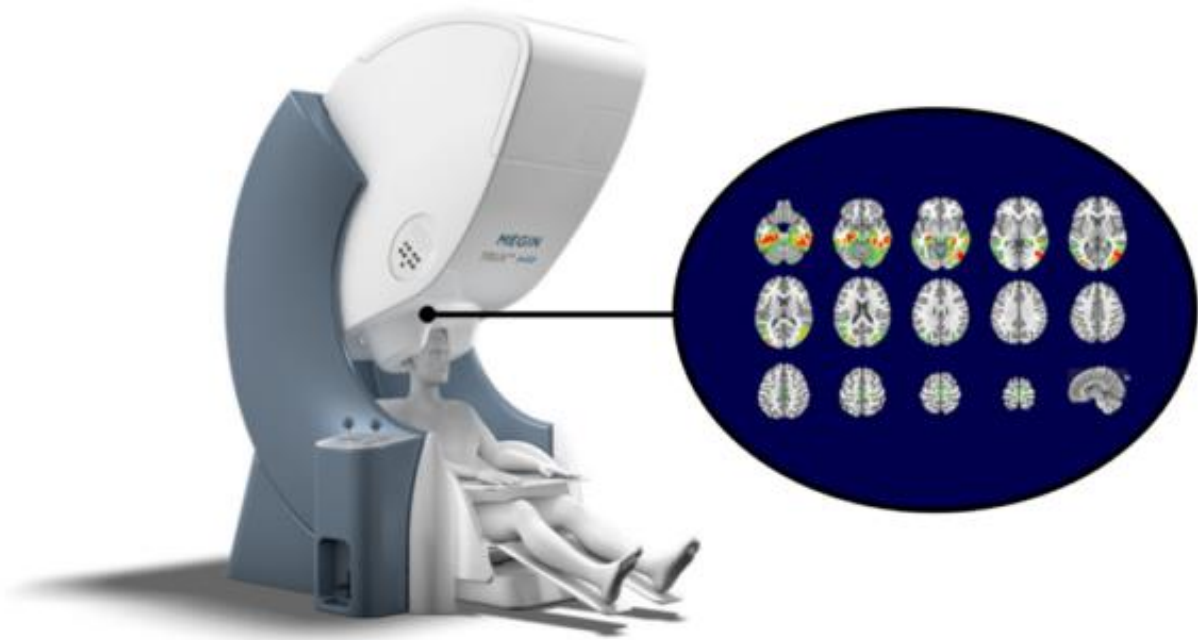


Слика 11 – Електроенцефалографија (Nagel, 2019). На овој слици је представљен процес снимања електроенцефалограма. Електроенцефалографија омогућава мерење електричне активности на скалпу помоћу електрода које су најчешће постављене на електроенцефалографску капу. За сваку електроду сигнали се појачавају и могу се користити за жељену обраду.

4.2.3. Магнетоенцефалографија

Магнетоенцефалографија (*Magnetoencephalography*, МЕГ) снима веома слабе магнетне сигнале у мозгу (Blumenfeld, 2010). Ова врста скенирања може лоцирати и идентификовати неисправне неуроне, а користи се и за процену спонтане моздане активности, као и неуронских одговора изазваних стимулансима. На слици 12 приказан је МЕГ уређај модела *MEGIN TRIUX™ neo*, као и примери МЕГ снимака.

Студија која је за циљ имала испитивање промена функционалне повезаности неуронске мреже и њихове фреквенцијске специфичности код пацијената са мигреном (са и без ауре) у поређењу са здравим контролама коришћењем МЕГ и теорије графова је показала да је функционална повезаност неуронске мреже код мигрене значајно нарушена како у опсегу ниских, тако и у опсегу високих фреквенција (Wu и други, 2016). У другој студији, комплексни МЕГ помаци једносмерне струје сличног таласног облика примећени су код пацијената са спонтаном и визуелно индукованом мигреном, али не и код групе здравих контрола (Bowyer и други, 2001). Поред тога, дводимензионално инверзно снимање показало је вишеструка кортикална подручја активираниа код пацијената са спонтаном и визуелно индукованом мигренском ауром. Даље, истраживање засновано на МЕГ указује на абнормалности екстрастријатног и темпоралног кортекса у мигрени са ауром (Hall и други, 2004).

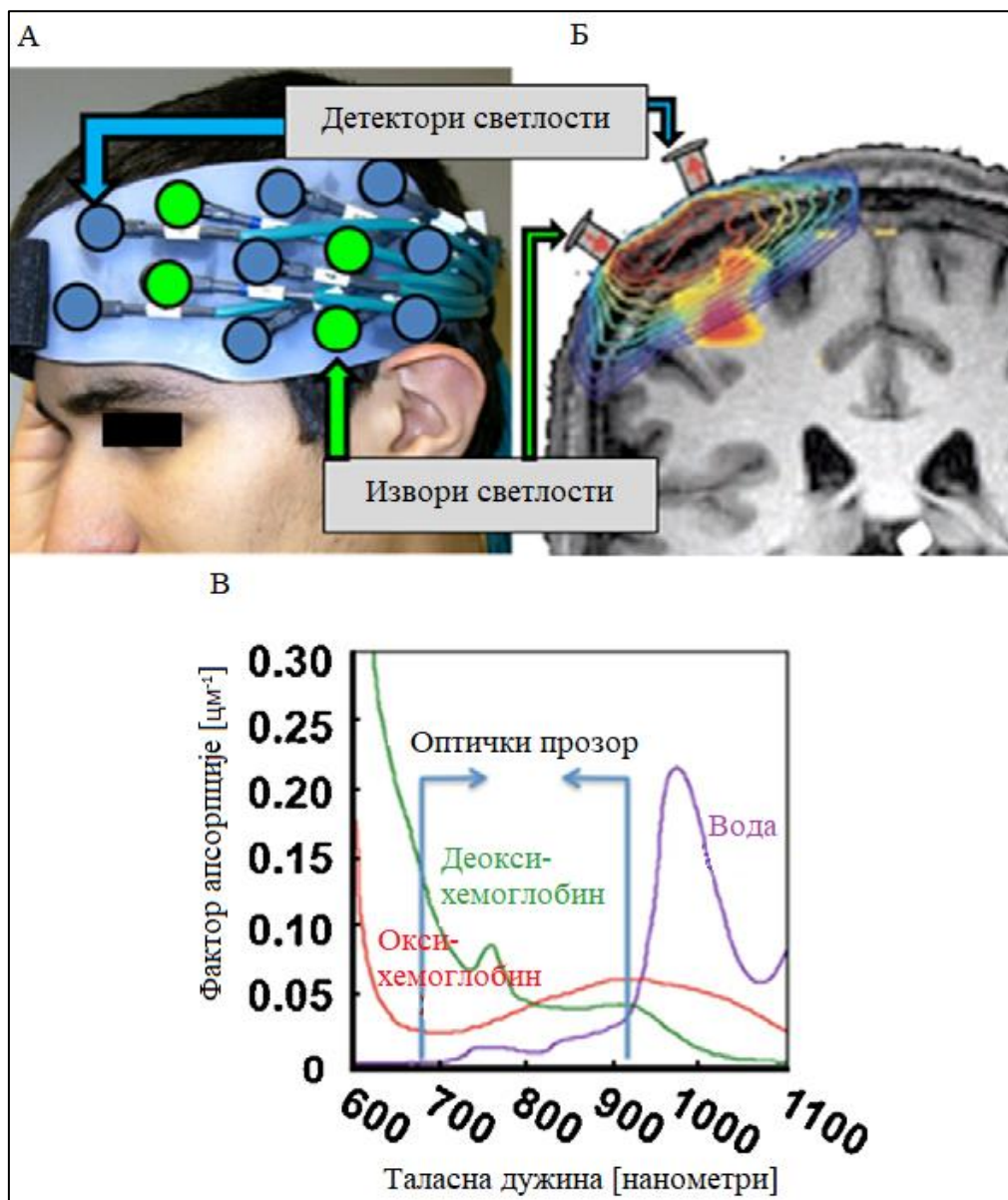


Слика 12 – Магнетоенцефалографија (Geneva at the heart of the human brain, 2023; MEGIN TRIUX™ neo, 2023). На слици је приказана платформа за магнетоенцефалографију *MEGIN TRIUX™ neo* која омогућава неинвазивно снимање електромагнетне активности мозга у реалном времену. У плавом кругу са десне стране слике приказани су примери резултата снимања магнетоенцефалографијом.

4.2.4. Блиска инфрацрвена спектроскопија

Блиска инфрацрвена спектроскопија (*Near-Infrared Spectroscopy*, НИРС) омогућава процену потребе за кисеоником у možданом ткиву мерењем концентрације оксигенисаног и смањеног хемоглобина (Liboni W. и други, 2008). Ова техника користи инфрацрвено светло помоћу кога прати засићеност мозга кисеоником. Пошто је кисеоник кључан за правилно функционисање мозга, НИРС може помоћи лекарима у било ком клиничком окружењу где ниво кисеоника у мозгу може да варира. На слици 13 приказан је процес прикупљања података помоћу НИРС снимања.

Резултати засновани на подацима прикупљених помоћу НИРС технике су открили могуће оштећење механизма регулације угљен-диоксида код субјеката који болују од мигрене са ауром (Liboni W. и други, 2008). Поред тога, аутори наводе да је НИРС ефикасан у идентификацији присуства отвореног форамен отвора (енг. *patent foramen ovale*) у популацији особа са мигреном са ауром. Током напада продужене мигренске ауре пронађене су значајне абнормалности у параметрима мереним коришћењем НИРС у окципиталном, темпоралном, паријеталном и фронталном кортексу у поређењу са периодима без главобоље (Viola и други, 2010).



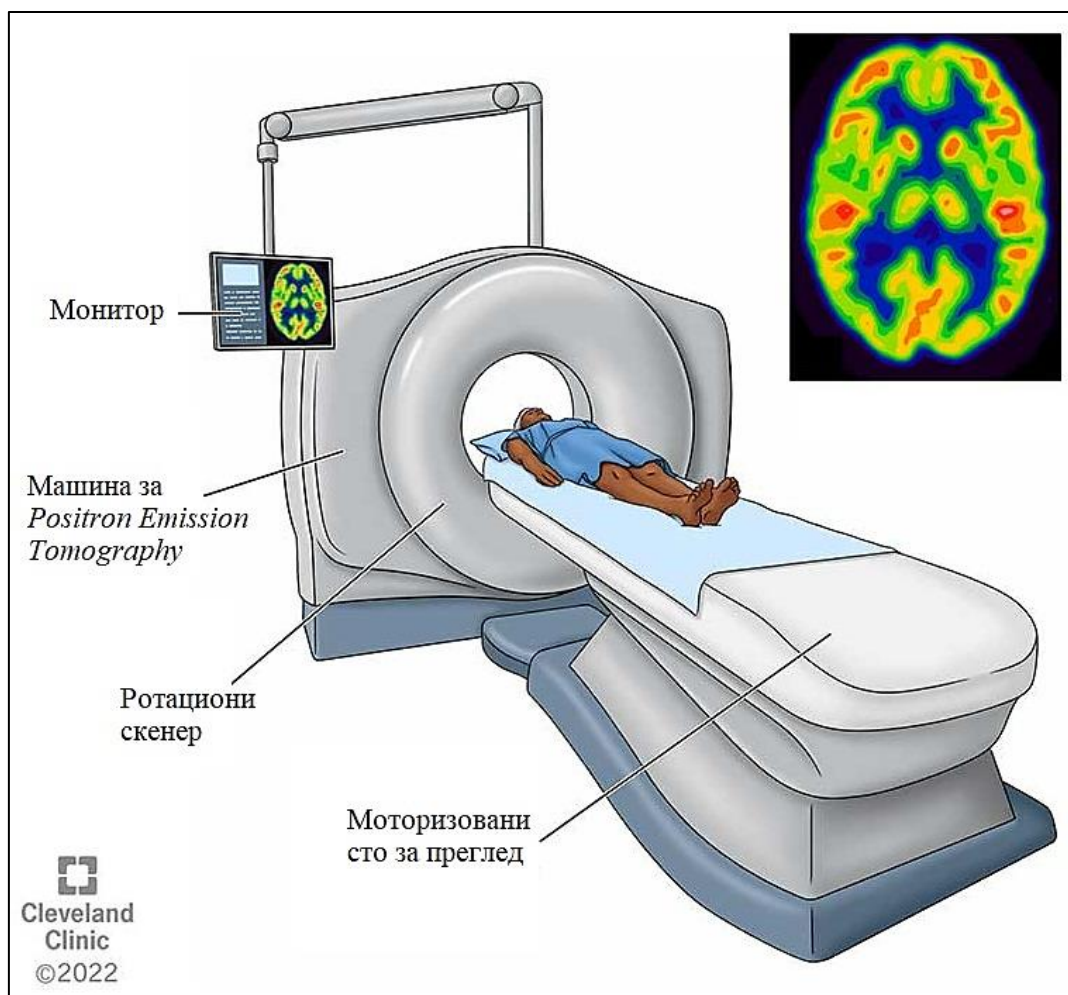
Слика 13 – *Near-Infrared Spectroscopy* (Karim и други, 2012). Функционална *Near-Infrared Spectroscopy* се користи за неинвазивно мерење промена у окси- и деокси-хемоглобину у мозгу. На панелу А приказана је мрежа извора и детектора светлости заснованих на оптичким влакнима причвршћена за флексибилну капу за главу коју носи учесник. Сваки од парова извор-детектор мери светлост из дифузне запремине ткива испод пара као што је приказано у моделу ширења светлости на панелу Б. Светлост на две таласне дужине (690 нанометара и 830 нанометара) се користи за реконструкцију промена у окси-хемоглобину и деокси-хемоглобину, као што је приказано на панелу Ц.

4.2.5. Позитронска емисиона томографија

Позитронска емисиона томографија (*Positron Emission Tomography*, ПЕТ) је још једна техника која мери метаболичку активност мозга на основу праћења накупљања радиофармака у мозгу (Blumenfeld, 2010). У тело пацијента се убризгава радиоактивна супстанца, а затим се њено кретање прати помоћу ПЕТ скенера. То омогућава лекарима да виде проблематична места где се глукоза не накупља правилно. На слици 14 приказан је ПЕТ скенер, његове основне компоненте и пример резултата ПЕТ скенирања мозга.

ПЕТ подаци су коришћени за проучавање почетних тренутака случајно ухваћеног, спонтаног напада мигрене и примећена је промена протока крви убрзо након појаве фазе

главобоље (Cutrer & Black, 2006). Међутим, у овој студији не постоји довољно доказа да је посматрана класична визуелна аура. Поред тога, аутори су идентификовали резултате засноване на ПЕТ подацима који указују на активацију у окципиталном режњу субјекта након индукције напада мигрене са ауром. Ови налази указују на позитивне симптоме ауре, док пад протока крви указује на негативну фазу ауре.



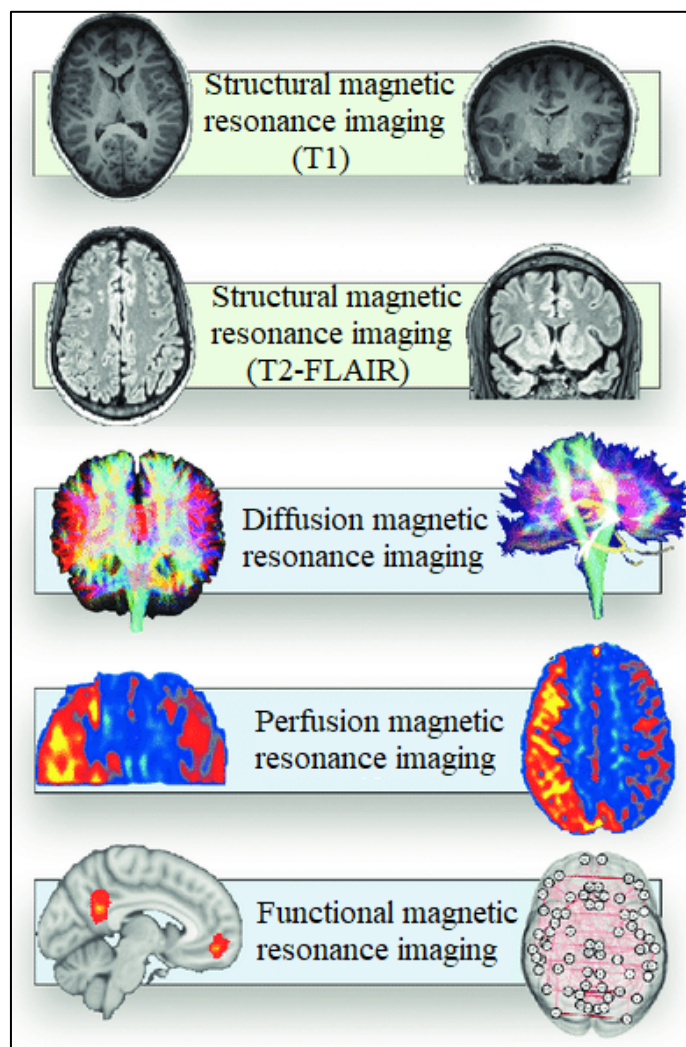
Слика 14 – *Positron Emission Tomography* (PET Scan, 2022). *Positron Emission Tomography* користи радиоактивну хемикалију која се убризгава путем инјекције и уређај који се зове *Positron Emission Tomography* скенер да прикаже слике рада органа и ткива. Током процедуре, потребно је да пацијент мирно лежи на столу за преглед који улази и излази кроз отвор ротационог скенера.

4.2.6. Перфузиона магнетна резонанција

Перфузиона магнетна резонанција (*Perfusion magnetic resonance imaging*, пМР) је техника фМР која прати релативну запремину церебралне крви, релативни церебрални проток крви и средње време транзита на основу смањења сигнала изазваног првим пролазом ињекције гадолинијума (Cutrer & Black, 2006). Даље, пМР је посебно осетљива на микроваскуларне промене, минимално инвазивна и има већу просторну резолуцију од техника заснованих на радионуклидима. На слици 15 дати су примери резултата различитих модалитета МР снимања мозга. У четвртом сегменту слике приказан је пример пМР снимка.

Постоје резултати који указују на смањене вредности релативне запремине и релативног протока церебралне крви и повећано средње време транзита у сивој маси окципиталног кортекса код пацијената са мигреном са ауром, а на основу пМР (Cutrer и други,

1998). Старије студије базиране на пМР о упорним визуелним симптомима код пацијената са мигреном откривају да промене примећене током акутне мигрене са ауром нису биле присутне (Schwedt & Chong, 2015). Насупрот томе, истраживање које обухвата преглед студија базираних на пМР и њеној улози у изучавању мигрене са ауром наводи резултате који указују на значајну међусобну повезаност и утицај перфузије и мигрене са ауром (Riederer и други, 2023).



Слика 15 – Магнетна резонанција – различити модалитети (Stotesbury и други, 2021). Детекција абнормалности код болести српастих ћелија помоћу података снимљених различитим модалитетима магнетне резонанције. Приказане су структуралне и функционалне технике које су дале увид у неуролошке компликације код пацијената укључујући структуралну, дифузиону, перфузиону и функционалну магнетну резонанцију.

4.3. Улога структуралне магнетне резонанције у изучавању мигрене

Развој структуралних студија заснованих на МР церебралног кортекса настао је паралелно са напретком у технологији имиџинга и патофизиолошком разумевању мигрене (Cutrer & Black, 2006). Стога су истраживања у овој области допринела сазнањима о структуралним променама у белој и сивој материји код особа које болују од мигрене и пружила увид у патофизиологију мигрене која може обезбедити корисну основу за откривање поузданог биомаркера за мигрену са ауром и њене подтипове (Petrusic, Dakovic & Zidverc-Trajkovic, 2019; Abagnale и други, 2023). Поред тога, подаци добијени структуралном МР

церебралног кортекса су коришћени у ограниченом скупу истраживања са циљем да се разјасни корелација између сложености мигрене са ауром и промена у структури кортекса (Petrusic и други, 2018; Petrusic, Viana, Dakovic, Goadsby & Zidverc-Trajkovic, 2019; Petrusic, Viana, Dakovic & Zidverc-Trajkovic, 2019; Sándor и други, 2005; Silvestro и други, 2022; Tedeschi и други, 2016; Abagnale и други, 2023).

У групи пацијената са сложенем мигреном са ауром, показало се да постоји значајно смањена површина и запремина левог ростралног средњег фронталног кортекса, као и повећана сулкална дубина левог темпоралног пола у односу на једноставну мигрену са ауром, што потврђује мишљење да се структуралне мере кортикалних региона могу користити као потенцијални биомаркери за детекцију подтипова мигрене са ауром у зависности од сложености (Petrusic и други, 2018).

Претходна истраживања прилажу доказе о повезаности између МАКС скорa и података добијених структуралном МР церебралног кортекса (Petrusic, Viana, Dakovic, Goadsby & Zidverc-Trajkovic, 2019; Petrusic, Viana, Dakovic & Zidverc-Trajkovic, 2019). Тачније, пронађен је дебљи леви примарни визуелни кортекс у групама пацијената који болују од мигрене са ауром са вишим МАКС вредностима, као и дебљи кортекс у неколико визуелних и соматосензорних кортикалних региона код пацијената са високим МАКС скором у односу на пацијенте са ниским МАКС вредностима (Petrusic, Viana, Dakovic & Zidverc-Trajkovic, 2019). Штавише, МАКС је показао позитивну корелацију са дебљином кортекса вишеструких региона мозга, где су леви и десни латерални окципитални, десни кунеусни, десни прекунеусни, леви постцентрални и леви и десни горњи паријетални кортекс показали највећи значај (Petrusic, Viana, Dakovic, Goadsby & Zidverc-Trajkovic, 2019). Један од циљева ове докторске дисертације проширује ово истраживање фокусирањем на просечан МАКС резултат и проучавањем његове корелације са свеобухватним скупом кортикалних обележја изведених из података добијених структуралном МР церебралног кортекса.

Обзиром да су везе између сложености мигрене са ауром и потенцијалних модификација кортекса веома комплексне, постоји потреба за ширим и свеобухватнијим истраживањима. Проширење ове теме истраживања би могло дати бољи увид у неуропатолошке основе мигрене са ауром и разјаснити интеракцију између кортикалних промена и манифестација мигрене. Проширењем употребе података добијених структуралном МР церебралног кортекса и имплементацијом напредних аналитичких техника попут техника вештачке интелигенције будуће студије имају потенцијал да разоткрију сложеност патофизиологије мигрене са ауром, омогућавајући тиме креирање циљаних терапијских интервенција и побољшање неге пацијената.

5. Мултидисциплинарни приступ истраживању мигрене са ауром коришћењем интелигентних система

Традиционалне методе рада на рачунару које су развијане још од настанка првог рачунарског уређаја су од велике помоћи човеку приликом решавања проблема који су логични, могу се објаснити и математички представити. Ове методе су прецизне, брзе, детерминистичке и базирају се на бинарној логици. Међутим, многи проблеми који се свакодневно појављују у реалном свету немају овакве одлике, већ представљају хеуристичке моделе у којима се не може добити потпуно тачно решење. Оваквим проблемима, који подразумевају непрецизност, неизвесност, делимичну истину и апроксимацију, се бави област која се назива вештачка интелигенција.

Вештачка интелигенција представља област информатике која се бави креирањем рачунарских система који обухватају различите методе у циљу омогућавања рачунару да изводи активности које обично захтевају употребу разума, као што су учење, закључивање, решавање проблема, распознавање облика, распознавање говора и језика, схватање природних језика и слично (Russell & Norvig, 2012). Аутори наводе да су радови у области вештачке интелигенције почели четрдесетих година 20. века, а сам назив је смишљен 1956. године. Са развојем компјутера и информатике ова област је добила посебан значај. У раној фази развоја, фокус је био на симулирању људске интелигенције кроз програме који су могли да изведу одређене задатке, као што је шах или решавање алгебарских проблема. Касније, фокус је премештен на учење и адаптацију, уз коришћење техника како би рачунари били способни да врше процене и доносе одлуке на основу великог обима података.

Вештачка интелигенција је последњих деценија у константном развоју и број њених подобласти, као и могућности примене, се повећавају. Неке од најдоминантнијих области вештачке интелигенције су:

- **Машинско учење** (енг. *Machine Learning*) – Ова област обухвата методе које омогућавају рачунару да учи из података и да примењује стечено знање на нове податке.
- **Неуронске мреже** (енг. *Neural Networks*) – Инспириране радом људског мозга, неуронске мреже су системи који користе низ везаних јединица (неурона) за обраду и превођење података.
- **Обрада природног језика** (енг. *Natural Language Processing*) – Област која се бави интерпретацијом и генерисањем језика, што укључује распознавање говора, превођење текста, анализу смисла текста и много других задатака.
- **Рачунарска визија** (енг. *Computer Vision*) – Област која се бави тиме како рачунари могу анализирати и тумачити слике и видео записе, укључујући распознавање објеката, лица и тумачење сцена.
- **Роботика** (енг. *Robotics*) – Интеграција различитих аспеката вештачке интелигенције у физичке ситуације, што укључује развој алгоритама за контролу робота, сензоре и учење из околине.

5.1. Појам машинског учења

Машинско учење је грана вештачке интелигенције која користи статистичке технике како би омогућила рачунарима да уче помоћу података без програмирања, тј. у циљу препознавања законитости у датим подацима (Jackovich & Richards, 2018). Аутори објашњавају да је главна идеја машинског учења да рачунари могу аутоматски научити да изводе одређене задатке или да праве предвиђања на основу података. На основу тога се закључује да машинско учење представља моћан алат за обраду и анализу података, што га чини једним од најзначајнијих аспеката вештачке интелигенције.

Машинско учење захтева велике количине података на којима системи могу да уче. Подаци могу бити структурирани, као у табеларном облику, или неструктурирани, као што су текстови, слике или аудио записи. Машинско учење користи различите алгоритме и технике за анализу и учење из података. Процес учења укључује оцењивање перформанси модела на основу задатих критеријума или метрика. На основу резултата, модели се унапређују коришћењем различитих техника.

Ова област има широк спектар примене и користи се за препознавање образаца и учење у многобројним доменима. Бројне студије у којима се користе алгоритми машинског учења су спроведене за предвиђање излаза на основу нових улаза или учења о структури података и њиховим односима.

Постоји неколико основних врста машинског учења (James и други, 2023):

- **Надгледано учење** (енг. *Supervised Learning*) – У овом типу учења, модел се обучава на паровима улазних података и одговарајућих излазних вредности. Циљ је научити модел како да мапира улазне податке на одговарајуће излазне вредности, односно како да предвиди излазне вредности за нове улазне податке. Примери надгледаног учења укључују класификацију и регресију.
- **Ненадгледано учење** (енг. *Unsupervised Learning*) – У ненадгледаном учењу, модел се обучава на улазним подацима без придружених излазних вредности. Циљ је пронаћи обрасце, структуре или скривене информације у подацима. Примери ненадгледаног учења укључују кластеризацију (груписање података) и редукцију димензионалности.
- **Полу-надгледано учење** (енг. *Semi-supervised Learning*) – У полу-надгледаном учењу, модел се обучава на скупу података који садржи мали број ознака, а већина података нема ознаке. Циљ је искористити обе врсте података како би се побољшала тачност модела. Модел се обучава да предвиђа излазне вредности за непознате улазне податке.
- **Учење са подстицајем** (енг. *Reinforcement Learning*) – У овом типу учења, интелигентни агент учи како да доноси одлуке како би максимизирао дефинисани облик награде. Овај процес укључује итеративно учење путем интеракције са окружењем и примање повратних информација у виду награде или казне за акције које интелигентни агент предузима. Неки од важних видова примене овог учења су роботски агенти, препоручивање садржаја, управљање залихама и логистиком и друго.

Поред наведених постоје и друге врсте машинског учења, као што су хибридни приступи и специјализоване технике машинског учења попут самонадгледаног учења, трансферног учења, ансамбл учења и др.

Друга категоризација машинског учења се базира на задацима које машинско учење решава. Основни типови су (James и други, 2023):

- **Регресија** – Регресија је метод машинског учења који се користи за предвиђање континуалних вредности на основу улазних података. Основни циљ регресије је да пронађе функционалну везу између независних улазних променљивих и зависне циљне променљиве.
- **Класификација** – Класификација је метод машинског учења који се користи за класификацију улазних података у предефинисане категорије или класе. Циљ класификације је обучавање модела који прави разлику између различитих класа на основу улазних карактеристика.
- **Кластеризација** – Кластеризација је метод машинског учења који се користи за груписање сличних инстанци у кластере, где су инстанце унутар истог кластера сличне једна другој, док су инстанце из различитих кластера различите. Циљ кластеризације је пронаћи природну структуру или груписање у подацима.

Регресија резултује континуалним, тј. квантитативним излазом, класификација категоричким или квалитативним излазом, док кластеризација нема излаз већ идентификује кластере у подацима на основу њихових карактеристика (James и други, 2023).

Машинско учење има широк спектар примена у различитим областима као што су препоручивање садржаја, обрада природног језика, рачунарска визија, генерисање садржаја, аутоматизација процеса, медицинска дијагностика и сл. Ово су само неки од примера како се машинско учење користи за решавање различитих проблема и унапређење различитих области живота и индустрије. Машинско учење се константно развија у циљу решавања сложених проблема и нових изазова.

5.2. Алгоритми машинског учења

Примена алгоритама машинског учења може се разликовати у зависности од специфичних захтева и проблема који се решавају, као и природе података који су доступни. Сваки проблем захтева јединствени приступ који укључује анализу контекста, идентификацију циљева и разумевање података. Разноврсност примена алгоритама машинског учења одражава комплексност проблема које се решавају и потребе за прилагођеним приступима који одговарају конкретним околностима и захтевима. У домену медицинске дијагностике, где су подаци често ограничени и важност тачности одлука критична, алгоритми машинског учења морају бити посебно прилагођени како би се осигурала прецизност и поузданост.

За потребе истраживања која су реализована у оквиру ове докторске дисертације, примењено је више различитих алгоритама машинског учења и за сваки алгоритам је извршено подешавање хиперпараметара. Да би се дизајнирала одговарајућа конфигурација алгоритама машинског учења за одређену сврху и прецизирала за примену на одређени скуп података, неопходно је подесити хиперпараметре и истражити низ функција и вредности. Хиперпараметарско подешавање изведено у овој студији заснива се на свеобухватном истраживању најсавременијих правила оптимизације хиперпараметара и њиховој примени на различите моделе машинског учења (Yang & Shami, 2020). У наредним поглављима приказане су генералне информације о имплементираним алгоритмима и њиховим основним хиперпараметрима.

5.2.1. Линерна регресија

Линеарна регресија (енг. *Linear Regression*, ЛР) је један од основних алгоритама у статистици и машинском учењу и користи се за моделирање односа између једне или више независних променљивих и континуиране зависне променљиве. Идеја је пронаћи линеарну функцију која најбоље описује везу између улазних података и циљне варијабле, тако да минимизира разлику између стварних и предвиђених вредности. Техника претпоставља да постоји линеарна веза између варијабли, што је чини једноставним, али моћним алатом за разумевање корелација и предвиђања. Кроз процес оптимизације, линеарна регресија процењује коефицијенте линије која најбоље одговара подацима, све док се не приметити стагнација у смањењу процењене грешке.

Основни ЛР алгоритам се математички може представити на следећи начин:

$$Y = X\beta + \varepsilon \quad (1)$$

где је Y излазни вектор, X је улазна матрица, β је вектор непознатог параметра, а ε је вектор грешака (Гроф, 2003). Као једна од најчешће коришћених метода у анализи података и машинском учењу, линеарна регресија служи као темељни блок за сложеније технике моделирања.

5.2.2. Логистичка регресија

Логистичка регресија (енг. *Logistic Regression*, ЛогР) је показала велики потенцијал када је у питању предвиђање ризика од важних хроничних болести са малим бројем догађаја кроз које се манифестују и једноставним клиничким предикторима користећи узорак умерене величине (Nusinović и други, 2020). Основна једначина ЛогР је следећа:

$$\hat{y} = \frac{e^{\beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i x_i}}{1 + e^{\beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i x_i}} \quad (2)$$

где \hat{y} приказује предвиђени излаз, x_i означава узорак података, β_0 је пресек или константна вредност у којој линија регресије пресеца вертикалну осу, β_i је тежински коефицијент за улазни атрибут x_i који одређује допринос одговарајућег улаза у тачној предикцији излаза, и n је број примерака у узорку података (Hosmer Jr. и други, 2013). Може се приметити да једначина:

$$\hat{y} = \beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i x_i \quad (3)$$

представља ЛР која је у основи алгоритма ЛогР. Главни хиперпараметар ЛогР је функција трошка која зависи од метода регуларизације, као што је Л1 регуларизација (енг. *Lasso regularization*), Л2 регуларизација (енг. *Ridge regularization*) и друге методе регуларизације које обично комбинују Л1 и Л2 (Yang & Shami, 2020). Једначине за Л1 и Л2 регуларизацију су следеће:

$$L1 = \lambda \sum_{i=1}^n |\beta_i| \quad (4)$$

$$L2 = \lambda \sum_{i=1}^n \beta_i^2 \quad (5)$$

где λ означава јачину регуларизације, n је број примерака, а β_i представља тежински коефицијент (Owen, 2006).

5.2.3. Линеарна дискриминантна анализа

Линеарна дискриминантна анализа (енг. *Linear Discriminant Analysis*, ЛДА) се често примењује на скупе података са високом димензионалношћу и великим бројем атрибута да би се смањила димензионалност и одредио подскуп атрибута у коме су узорци података одвојиви (Xanthopoulos и други, 2012). Циљ ЛДА је да минимизира варијансу унутар сваке класе и максимизира варијансу између различитих класа користећи једначину максимизације Фишеровог критеријума (Fisher's criterion):

$$\max_{\varphi} J(\varphi) = \max_{\varphi} \frac{\varphi^T S_{bc} \varphi}{\varphi^T S_{wc} \varphi} \quad (6)$$

где је φ оријентациона матрица која се одређује као решење проблема сопствених вредности (енг. *eigenvalues*), S_{bc} подразумева матрице које садрже варијансе између класа:

$$S_{bc} = \sum_{i=1}^c n_i (\bar{x}_i - \bar{x})(\bar{x}_i - \bar{x})^T \quad (7)$$

док S_{wc} подразумева матрице које садрже варијансе унутар класе:

$$S_{wc} = \sum_{i=1}^c \sum_{x \in X_i} (x - \bar{x}_i)(x - \bar{x}_i)^T \quad (8)$$

Ознака c представља број класа у скупу података, n_i је број примерака у класи i , \bar{x}_i је средња вредност класе i , \bar{x} је средња вредност за n примерака, X_i је подскуп података који се састоји од улазних података који припадају класи i , а x је примерак података (Xanthopoulos и други, 2012; Sharma & Paliwal, 2015). ЛДА може да се интерпретира и као додељивање x_i класи i , $i \in \{1, \dots, c\}$, чија је средња вредност најближа на основу Махаланобисове раздаљине (енг. *Mahalanobis distance*), док се притом узима у обзир и вероватноћа припадности класи, коришћењем једначине:

$$\log P(i|x) = -\frac{1}{2}(x - \bar{x}_i)^T S^{-1}(x - \bar{x}_i) + \log P(i) + C \quad (9)$$

где \bar{x}_i представља средњу вредност класе i , S је матрица коваријансе заснована на претпоставци да све класе деле исту матрицу коваријансе, $P(i)$ је вероватноћа припадности класи, а C је константни израз (Ghojogh & Crowley, 2019). Може се приметити да $(x - \bar{x}_i)^T S^{-1}(x - \bar{x}_i)$ представља Махаланобисову раздаљину.

Први хиперпараметар који се може подесити у оквиру ЛДА алгоритма је број атрибута за редукацију димензионалности приликом трансформације улазне матрице, а који се најчешће израчунава на следећи начин:

$$\min(c - 1, f) \quad (10)$$

где је s број класа, док f представља број атрибута у скупу података (Yang & Shami, 2020). Три типа алгоритама за декомпоновање матрица су често коришћена: декомпозиција матрице на сингуларне вредности (енг. *Singular Value Decomposition*, СВД), метода најмањих квадрата и декомпозиција сопствених вредности. СВД представља проширење оригиналних података у координатном систему где је матрица коваријансе дијагонална (Wall и други, 2001). СВД се заснива на претпоставци да се дијагонална коваријансна матрица сингуларне вредности може одредити као:

$$S = U^T X V \quad (11)$$

где редови матрице U представљају сопствене вредности од $X^T X$, а колоне матрице V сопствене вредности од XX^T (Golub & Van Loan, 2013). Стога се вероватноће припадности класи могу добити без експлицитног израчунавања матрице коваријансе. СВД ЛДА је најпогоднији алгоритам за обуку података високе димензионалности. ЛДА са методом најмањих квадрата рачуна матрицу коваријансе као $Sw = \bar{x}_i$, где је w тежински вектор. Декомпозиција сопствених вредности је базирана на оптимизацији једначина (7) и (8).

Сваки алгоритам за декомпоновање матрица се може користити без параметра смањења (енг. *shrinkage*) матрице коваријансе, што подразумева коришћење емпиријске матрице коваријансе, а као параметар смањења се може користити и Ледоит-Волфова лема (енг. *Ledoit-Wolf lemma*) (Ledoit & Wolf, 2003). Смањена коваријансна матрица се помоћу Ледоит-Волфове леме израчунава на следећи начин:

$$\hat{S} = \delta F + (1 - \delta)S \quad (12)$$

где је S коваријансна матрица, F је естиматор смањења, а δ је оптимална константа смањења која може имати вредности од 0 до 1. Више информација о проналажењу оптималне константе смањења се може пронаћи у оригиналном раду о Ледоит-Волфовој леми (Ledoit & Wolf, 2003). Параметар смањења се обично примењује на проблеме високе димензионалности, где је број узорка значајно већи од броја атрибута, и може довести до побољшане процене матрица коваријансе. Треба напоменути да СВД не израчунава матрицу коваријансе, па се због тога уз овај алгоритам не користи параметар смањења.

5.2.4. *K*-најближих суседа

Зачеци алгоритма *k*-најближих суседа (енг. *K-Nearest Neighbor*, КНН) датирају још од 1951. године, када су, у необјављеном извештају америчке школе за ваздухопловну медицину, професори статистике Фикс и Хоџес представили непараметарску методу за класификацију (Peterson, 2009). Након тога, ова метода је допуњавана и примењивана у различитим доменима од стране многих истраживача.

КНН алгоритам се базира на рачунању растојања између узорака и излазна класа се предвиђа на основу већине гласова најближих k узорака (Cover & Hart, 1967). У овој студији, растојање је мерено према Еуклидској једначини удаљености. Еуклидска раздаљина између тачака $P = (p_1, p_2, \dots, p_n)$ и $Q = (q_1, q_2, \dots, q_n)$, у Еуклидском n -простору, се дефинише као:

$$D = \sqrt{\sum_{i=1}^n (p_i - q_i)^2} \quad (13)$$

где n представља број примерака, док су p_i и q_i два примерка чија се удаљеност мери (Danielsson, 1980). Еуклидско растојање представља најкраће праволинијско растојање између

две тачке. Поред Еуклидске раздаљине, могу се користити и Чебишевљево растојање, Хамингово растојање, Менхетн растојање, Минковски растојање и сличне метрике. Најважнији хиперпараметар алгоритма КНН је број најближих суседа k (Yang & Shami, 2020). Најбољи избор за вредност k зависи од података, а опште правило је да веће вредности k смањују ефекат шума, али су зато границе међу класама мање јасне (Everitt и други, 2011).

5.2.5. Класификационо и регресионо стабло одлучивања

Стабло одлучивања имплементирано у овом истраживању је оптимизована верзија алгоритма Класификационо и Регресионо Стабло (енг. *Classification and Regression Tree*, CART). CART се заснива на бинарним стаблима где сваки тестни чвор садржи тачно два могућа исхода теста, а лисни чворови представљају предвиђени исход (Breiman и други, 1984). На сваком чвору, скуп података се партиционише рекурзивно стварајући два подскупа:

$$x_{left_i} = \{(x, y) | x_j \leq t_i\} \quad (14)$$

$$x_{right_i} = x_i \setminus x_{left_i} \quad (15)$$

где је x_i подскуп у чвору i , x је улазни вектор, y је излаз, j представља атрибут, а t_i је праг за чвор i . Погодност сваке опције поделе се утврђује коришћењем критеријума раздвајања, који мери нечистоћу чворова (енг. *node impurity*) (Breiman, 1996). Џини нечистоћа (енг. *Gini impurity*) и Шенонова теорија информација (енг. *Shannon information gain*) су две главне врсте функција нечистоћа (Yang & Shami, 2020). Џини нечистоћа се израчунава на следећи начин:

$$G = \sum_{i=1}^c x_i(1 - x_i) \quad (16)$$

где c означава број класа у скупу података, а x_i означава фракцију примерака које припадају класи i у одређеном чвору (Breiman, 1996). Шенонова теорија информација или ентропија се може израчунати помоћу следеће формуле:

$$E = - \sum_{i=1}^c x_i \log_2 x_i \quad (17)$$

где c означава број класа, а x_i означава фракцију примерака које припадају класи i у одређеном чвору (Breiman, 1996). Поред тога, може се изабрати стратегија која се користи за одабир поделе у сваком чвору. Уобичајене стратегије су најбоља подела и најбоља насумична подела (Yang & Shami, 2020). Још један важан хиперпараметар који се може подесити у оквиру CART алгоритма је број атрибута које треба узети у обзир приликом тражења најбоље поделе (Yang & Shami, 2020). Коришћење укупног броја атрибута, израчунавање квадратног корена или израчунавање бинарног логаритма укупног броја атрибута су три примера за израчунавање овог хиперпараметра.

5.2.6. Наивни Бајес

Наивни Бајес (енг. *Naive Bayes*, НБ) је техника класификације заснована на Бајесовој теорему (Mitchell, 1997). Бајесова теорема описује вероватноћу догађаја базирану на претходном знању о условима под којима се догађај дешавао. У оквиру овог алгоритма уводе се две претпоставке (Mitchell, 1997):

- Сви атрибути су подједнако важни.

– Сви атрибути су међусобно независни.

Ове претпоставке су у реалности углавном нетачне, али без обзира на то алгоритам пружа добре резултате. Прво је потребно конструисати за сваки атрибут табелу са фреквенцијама појављивања сваке вредности тог атрибута за сваки могући исход, тј. класу. Шаблон за израчунавање ових фреквенција дат је у табели 4.

Табела 4 – Табела фреквенција појављивања сваке вредности атрибута за сваку класу.

Табела фреквенција		Класе			
		Класа 1	Класа 2	...	Класа с
Атрибут 1	Вредност 1				
	Вредност 2				
	...				
	Вредност n				

Следећи корак у овом алгоритму је трансформација сваке од табела са фреквенцијама у табелу веродостојности која садржи односе појављивања сваке вредности посматраног атрибута за сваки могући исход, тј. класу и укупног појављивања посматране класе – *likelihood*. Шаблон за израчунавање ових вредности дат је у табели 5. На основу ових вредности се рачунају *class priori* вероватноће које су у табели 5 представљене осенченим пољима.

Табела 5 – Табела веродостојности за рачунање *class priori* вероватноћа.

Табела веродостојности		Класе				
		Класа 1	Класа 2	...	Класа с	
Атрибут 1	Вредност 1	$P(B_1 K_1)$	$P(B_1 K_2)$...	$P(B_1 K_c)$	$P(B_1)$
	Вредност 2	$P(B_2 K_1)$	$P(B_2 K_2)$...	$P(B_2 K_c)$	$P(B_2)$

	Вредност n	$P(B_n K_1)$	$P(B_n K_2)$...	$P(B_n K_c)$	$P(B_n)$
		$P(K_1)$	$P(K_2)$...	$P(K_c)$	

Након креирања ових табела за све атрибуте, може се израчунати *posterior* вероватноћа за сваку нову инстанцу помоћу следеће формуле (Mitchell, 1997):

$$P(y_j|x) = \frac{P(y_j) \prod_{i=1}^n P(x_i|y_j)}{P(x)} \quad (18)$$

где је y_j хипотеза, тј. посматрана класа излаза, $j \in \{1, \dots, c\}$, а c је број класа, x тест тачка у којој треба да се врши предикција (предиктор), тј. улаз, x_i одређена вредност посматраног улаза, $i \in \{1, \dots, n\}$, а n је број вредности улаза, $P(y_j)$ је вероватноћа хипотезе, тј. вероватноћа да је y_j питању одређена класа (енг. *class prior probability*), $P(x)$ вероватноћа стања на које указује

предиктор, тј. вероватноћа појављивања одређеног улаза (енг. *predictor prior probability*), $P(x_i|y_j)$ веродостојност или условна вероватноћа предиктора уколико важи хипотеза, тј. вероватноћа појављивања одређене вредности улаза у посматраној класи (енг. *likelihood*) и $P(y_j|x)$ условна вероватноћа хипотезе за дати предиктор, тј. вероватноћа да улаз припада посматраној класи (енг. *posterior probability*). Када се ова формула примени за сваку класу, може се извршити поређење резултата и избор класе са највећом вероватноћом.

Типови НБ класификатора углавном се разликују по претпоставкама које праве у вези са дистрибуцијом вероватноће. У овом раду је имплементиран Гаусов НБ класификатор, где се вероватноћа израчунава на следећи начин:

$$P(x_i|y_j) = \frac{1}{\sqrt{2\pi s_{y_j}^2}} e^{-\frac{(x_i - \bar{y}_j)^2}{2s_{y_j}^2}} \quad (19)$$

где $s_{y_j}^2$ означава варијансу, а \bar{y}_j је средња вредност за посматрану класу j (Moler и други, 2000). За НБ алгоритам, није потребно подешавати хиперпараметре (Yang & Shami, 2020).

5.2.7. Метода потпорних вектора

Основна идеја методе потпорних вектора (енг. *Support Vector Machines*, SVM) је проналажење раздвајајуће хиперравни у векторском простору у коме су подаци представљени, тако да су сви подаци из дате класе са исте стране равни (Cortes & Vapnik, 1995). Најчешће постоји више хиперравни или скупова хиперравни које могу поделити податке, али потребно је изабрати ону која има највећу маргину, тј. ону која има највеће растојање до тачки у свакој класи. Хиперраван са максималном маргином је модел који се затим примењује тако што се за нове податке израчунава растојање од хиперравни. Постоје многи алгоритми који одређују раздвајајућу раван, али SVM алгоритам служи за проналажење оптималне хиперравни. Ово се постиже коришћењем потпорних вектора (енг. *support vector*) помоћу којих се врши максимизација маргина.

Циљ имплементације SVM-а који се користи у овој студији је да се пронађе решење за следећи проблем минимизације:

$$\min_{\alpha} \frac{1}{2} \alpha^T Q \alpha - \vec{1}^T \alpha \quad (20)$$

тако да је $0 \leq \alpha_i \leq C, i = 1, \dots, n$

$$y^T \alpha = 0$$

где је $\vec{1}$ вектор јединица, α_i су дуални коефицијенти, C је горња граница, n је број примерака, а Q је позитивна полуодређена матрица $Q_{ij} \equiv y_i y_j K(x_i, x_j)$, где $K(x_i, x_j)$ представља кернел или језгро (Cortes & Vapnik, 1995). Функције кернела имају за циљ мерење сличности између узорака података x_i и x_j , а тип кернела је један од кључних SVM хиперпараметара (Yang & Shami, 2020). Радијална базна функција (РБФ), полиномско и сигмоидно језгро су најзаступљеније функције, а њихове једначине су (Vapnik, 2000):

$$K(x_i, x_j) = e^{-\gamma \|x_i - x_j\|^2}, \gamma > 0 \quad (21)$$

$$K(x_i, x_j) = (\gamma x_i^T x_j + r)^d, \gamma > 0 \quad (22)$$

$$K(x_i, x_j) = \tanh(\gamma x_i^T x_j + r) \quad (23)$$

Променљиве γ – гама (енг. *gamma*), r – независан израз (енг. *coef0*) и d – степен (енг. *degree*) су хиперпараметри кернела. Гама дефинише дубину хиперравни и може се подесити у свим горе наведеним језгрима. Независан израз се може користити у полиномским и сигмоидним функцијама. Хиперпараметар степена полиномских језгара одређује флексибилност линије раздвајања.

$$\gamma = 0.001 \quad (24)$$

$$\gamma = \frac{1}{f * s_x^2} \quad (25)$$

$$\gamma = \frac{1}{f} \quad (26)$$

где f означава број атрибута, а s_x^2 је варијанса улаза.

Поред примене на проблеме класификације, SVM алгоритам се може применити и на проблеме регресије (енг. *Support Vector Regression*, СВР). Основна идеја СВР алгоритма је проналажење функције која има мало одступање од излазних вредности уз одржавање што је могуће равнијег облика да би се очувала способност генерализације (Smola & Schölkopf, 2004). СВР модел се може написати као:

$$f(x) = \sum_{i=1}^N (\alpha_i - \alpha_i^*) \langle x_i, x \rangle + b \quad (27)$$

где x означава улазне податке, i је индекс података $i \in 1, \dots, N$), α је Лагранжов множилац (енг. *Lagrange multiplier*), b је пристрасност (енг. *bias*), а $\langle x_i, x \rangle$ је тачкасти производ елемената (Smola & Schölkopf, 2004). Оптимално решење СВР мора да задовољи Каруш-Кун-Такерове услове (енг. *Karush-Kuhn-Tucker conditions*):

$$\alpha_i(\varepsilon + \xi_i - y_i + \langle w, x_i \rangle + b) = 0 \quad (28)$$

$$\alpha_i^*(\varepsilon + \xi_i^* + y_i - \langle w, x_i \rangle - b) = 0 \quad (29)$$

као и услове:

$$(C - \alpha_i)\xi_i = 0 \quad (30)$$

$$(C - \alpha_i^*)\xi_i^* = 0 \quad (31)$$

где је y излазни податак, w је вектор нормалан на хиперраван, ε је праг до којег се толеришу одступања, C је параметар сложености који креира баланс између тога колико је модел раван и толеранције модела на грешку, а ξ и ξ^* су варијабле које чине проблем оптимизације изводљивим (Smola & Schölkopf, 2004).

За решавање проблема регресије са SVM алгоритмом, користи се итеративни модел који се зове секвенцијална минимална оптимизација (енг. *Sequential Minimal Optimization*, СМО). Ово истраживање користи модификовани СМО алгоритам где се користе два параметра прага (Shevade и други, 2000):

$$\tilde{F}_{i_{low}} = b_{low} = \max\{\tilde{F}_i: i \in I_0 \cup I_1 \cup I_2\} \quad (32)$$

$$\bar{F}_{i_{up}} = b_{up} = \min\{\bar{F}_i: i \in I_0 \cup I_1 \cup I_3\} \quad (33)$$

Следеће формуле представљају \tilde{F}_i и \bar{F}_i :

$$\tilde{F}_i = \begin{cases} y_i - \langle w, x_i \rangle + \epsilon & \text{if } i \in I_{0b} \cup I_2 \\ y_i - \langle w, x_i \rangle - \epsilon & \text{if } i \in I_{0a} \cup I_1 \end{cases} \quad (34)$$

$$\bar{F}_i = \begin{cases} y_i - \langle w, x_i \rangle + \epsilon & \text{if } i \in I_{0b} \cup I_1 \\ y_i - \langle w, x_i \rangle - \epsilon & \text{if } i \in I_{0a} \cup I_3 \end{cases} \quad (35)$$

Скупови индекса за α су дефинисани на следећи начин:

$$I_{0a} = \{i: 0 < \alpha_i < C\} \quad (36)$$

$$I_{0b} = \{i: 0 < \alpha_i^* < C\} \quad (37)$$

$$I_1 = \{i: \alpha_i = 0, \alpha_i^* = 0\} \quad (38)$$

$$I_2 = \{i: \alpha_i = 0, \alpha_i^* = C\} \quad (39)$$

$$I_3 = \{i: \alpha_i = C, \alpha_i^* = 0\} \quad (40)$$

Следећи услов се користи за проверу оптималности:

$$b_{low} \leq b_{up} + 2\tau \quad (41)$$

где је τ позитиван параметар толеранције (Shevade и други, 2000). Функција кернела која се типично користи са SVM алгоритмом је линеарно језгро, које се математички може представити на следећи начин (Ben-Hur и други, 2008):

$$K(x_i, x_j) = x_i x_j \quad (42)$$

где су x_i и x_j узорци података.

5.2.8. Насумична шума

Насумична шума (енг. *Random Forest*, РФ) је врста алгоритма који креира скуп стабала одлучивања, мери перформансе сваког од њих и као крајњи резултат враћа средњу вредност, модус или неку другу заједничку вредност (James и други, 2023). Пошто појединачна стабла одлучивања имају тенденцију ка преобучавању података (енг. *overfitting*), РФ алгоритам омогућава да се добију боље перформансе и избегава се проблем преобучавања.

РФ у основи користи просту агрегацију (енг. *bootstrap aggregation, bagging*). Овај алгоритам функционише тако што из датог тренинг сета узима произвољан узорак и креира стабло одлучивања за тај узорак (James и други, 2023). Овај процес се понавља у више итерација, при чему се један елемент може користити више пута. Овим путем избегава се стварање корелације између појединачних стабала одлучивања, које би се догодило када би се свако стабло обучавало над истим скупом података, а што би довело до лоших резултата или преобучавања података. Након проласка кроз све итерације, коначан резултат се добија рачунањем просека индивидуалних резултата, избором класе која се појавила у већини итерација у случају класификације или неком другом методом.

РФ се од општег алгоритма прости агрегације какав је описан у тексту изнад разликује по томе што користи и произвољан подскуп атрибута у итерацијама.

Главни хиперпараметар РФ алгоритма је број естиматора или стабала које треба генерисати чији се резултати комбинују у коначно предвиђање (Yang & Shami, 2020). Други важан хиперпараметар је максималан број атрибута које треба узети у обзир у сваком стаблу. Најчешће се вредност овог хиперпараметра израчунава на следећи начин:

$$m = \sqrt{f} \quad (43)$$

где је f број атрибута (James и други, 2023).

5.2.9. Мрежа радијалне базне функције

Мрежа радијалне базне функције (енг. *Radial Basis Function Network*, РБФН) је трослојна неуронска мрежа са преносом унапред (енг. *feed-forward*) која користи Гаусову РБФ као функцију активације и може се израчунати на следећи начин:

$$h(x) = e^{-\frac{\|x-c\|^2}{s^2}} \quad (44)$$

где је c центар, а s^2 варијанса (Wettschereck & Dietterich, 1991). Центар је фиксна тачка која представља централну тачку сваког чвора, чија је почетна вредност одређена коришћењем алгоритма k -средњих вредности (енг. *k-means*) за груписање. Прорачун излаза је заснован на Еуклидској раздаљини између одређене тачке података и скупа центара. Израчунавање излаза је засновано на активационим функцијама скривених јединица (44) и тежинама функције:

$$f(x) = \sum_{i=1}^N w_i h_i(x) \quad (45)$$

Пенализована квадратна грешка се може минимизирати коришћењем квази-Њутнове методе засноване на Бројден-Флечер-Голдфарб-Шано (енг. *Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno*, БФГС) ажурирањима. Више о БФГС оптимизацији се може прочитати у другим радовима (Fletcher, 1987). Основни хиперпараметри РБФ алгоритма су гребен функције грешке и број

РБФ функција. Гребен функције грешке утиче на тежину казне, тј. пенализације и контролише преобучавање.

5.3. Селекција атрибута

Већина алгоритама машинског учења функционише на основу претпоставке да у скупу података има више узорака него предиктора. У случајевима када је број предиктора већи од броја узорака, може доћи до проблема димензионалности скупа података. Ово може довести до велике варијансе и преобучавања, што може учинити да резултати предвиђања не буду реални (Hastie и други, 2009). Скупови података који су коришћени за обуку алгорита машинског учења у овој студији укључује значано већи број атрибута у односу на број примерака, што указује на проблем димензионалности. Због тога, пре обуке алгорита, потребно је извршити селекцију атрибута, чиме се смањује димензионалност скупа података. Селекција атрибута доприноси поједностављењу модела смањењем броја атрибута, смањује време обуке, смањује преобучавање, побољшава генерализацију и помаже у решавању проблема проклетства димензионалности (енг. *dimensionality curse*) (Chen и други, 2020).

У оквиру истраживања обухваћених овом докторском дисертацијом, коришћене су три методе селекције атрибута:

- Селекција заснована на корелацији,
- Метода омотача (енг. *Wrapper Method*) и
- Екстремно насумична стабла (енг. *Extremely Randomized Trees*, ЕРТ).

Селекција атрибута заснована на корелацији се базира на алгоритму *Fast correlation-based filter* (ФКБФ) (Yu & Liu, 2003). Он подразумева израчунавање корелације између континуалних променљивих и излаза, извођење статистички значајног подскупа атрибута, а затим уклањање сувишних атрибута на основу корелације између атрибута. Последњи корак се врши тако што се проверава међусобна корелација за сваки пар атрибута и у случајевима где је она значајна, врши се елиминација једног атрибута из посматраног корелисаног пара. Најчешће се елиминише оно обележје које има мањи ниво значајности корелације са излазном варијаблом. Овај вид селекције атрибута омогућава ефикасно филтрирање тако што се идентификују само атрибути који су релевантни за анализу или предвиђање. Селекција атрибута заснована на корелацији представља приступ који је усмерен на атрибута индивидуално и не разматра потенцијални допринос и значај комбинације различитих атрибута.

Селекција атрибута методом омотача врши опсежну претрагу простора атрибута и враћа подкуп који постиже најбоље резултате коришћењем модела машинског учења (Kohavi & John, 1997). Процена перформанси алгорита се најчешће одређује коришћењем унакрсне валидације. Постоје разне врсте селекције атрибута које су засноване на методи омотача, као што су селекција k -најбољих (енг. *Select K-Best*), селекција унапред (енг. *Forward Selection*), елиминација уназад (енг. *Backward Elimination*), рекурзивна елиминација атрибута (енг. *Recursive Feature Elimination*) и друге. Једна од често коришћених метода, а уједно и метода која је имплементирана за потребе ове докторске дисертације, је метода селекције k -најбољих атрибута. Код ове селекције атрибута дефинише се број k који представља жељену величину подскупа података. Затим се врши евалуација комбинација подскупова атрибута одабране величине и као резултат се враћа онај подкуп који остварује најбоље перформансе, тј. k атрибута са најбољим резултатима. Селекција унапред врши претрагу унапред простора подскупова атрибута где почетна тачка укључује празан скуп атрибута. Затим се у подкуп података додаје обележје са најбољим перформансама. У свакој следећој итерацији, најбољи од преосталих атрибута се додаје скупу. Елиминација уназад врши селекцију тако што почиње

са свим атрибутима скупа података, а затим у свакој итерацији уклања по једно обележје које има најмањи допринос за перформансе модела. Рекурзивна елиминација атрибута је заснована на истом принципу, али је оптимизирана у циљу убрзавања процеса селекције атрибута.

Алгоритам ЕРТ креира вишеструка некорелисана стабла одлучивања преко различитих подзорака скупа података, комбинује њихова предвиђања и враћа резултат (Geurts и други, 2006). Оно што чини ЕРТ посебним јесте способност процене важности сваког улазног атрибута у скупу података. Ова процена омогућава корисницима да боље разумеју који атрибути имају највећи утицај на резултат модела. Такође, ЕРТ је отпорнији на преобучавање у поређењу са стандардним стаблима одлучивања, што га чини ефикасним алатом у различитим сценаријима машинског учења. ЕРТ представља снажан алгоритам који комбинује предности стабла одлучивања са стратегијом случајном одабира атрибута, тј. комбинује квалитете метода филтера и метода омотача, што га чини корисним и ефикасним решењем за широк спектар проблема машинског учења.

Метод филтера не укључују модел машинског учења како би се утврдило да ли је обележје погодно за предикцију, већ користе стандардне статистичке метрике као што је коефицијент корелације, док методе омотача користе модел машинског учења и обучавају га како би могао да процени да ли је обележје важно за коначни модел или не. Методе филтера су много брже у поређењу са методама омотача јер не укључују опсежну претрагу подскупова атрибута, као ни тренирање алгоритама машинског учења. Методе омотача су рачунски скупе, па у случају масивних скупова података оне често нису најефикаснији метод избора атрибута. Поред тога, методе филтера не могу увек да пронађу најбољи подскуп атрибута, док методе омотача увек могу да обезбеде најбољи подскуп атрибута, јер врше опсежну претрагу. Једна негативна страна метода омотача је потенцијално преобучавање до кога може доћи услед коришћења истог алгоритма машинског учења приликом селекције атрибута и у коначном моделу. Обзиром да не постоји универзална најбоља метода селекције атрибута пожељно је тестирати различите методе и пронаћи онај приступ који најбоље одговара специфичним карактеристикама скупа података који се користи у истраживању.

5.4. Методе евалуације

У машинском учењу, робусна евалуација перформанси модела је од суштинског значаја за изградњу поузданих модела који се могу генерализовати. Унакрсна валидација са k -слојева је једна од основних техника за постизање овог циља. Ова метода се базира на принципу итеративног партиционисања скупа података на k подскупова, или слојева, где сваки слој служи наизменично као скуп за валидацију док се остали користе за обуку (Hastie и други, 2009). Процес унакрсне валидације са k -слојева почиње дељењем скупа података на k делова једнаке величине. Пре поделе, подаци у скупу се насумично мешају како би се осигурало да је дистрибуција података конзистентна у свим слојевима. Након тога, модел се обучава k пута, сваки пут користећи другачији слој као скуп за валидацију, а преосталих $k-1$ слојева се користи као скуп за обучавање. Овакво итеративно вршење валидације осигурава да се свака тачка података користи и за обуку и за валидацију тачно једном током процеса.

Кључна предност k -слојне унакрсне валидације лежи у њеној способности да обезбеди робуснију процену перформанси модела у поређењу са поделом скупа података на тест и тренинг подскуп података. Усредњавањем метрике перформанси у свим k итерацијама, евалуација постаје мање зависна од специфичних тачака података у једном раздвајању, нудећи на тај начин репрезентативнију процену способности генерализације модела. Штавише, k -слојна унакрсна валидација омогућава истраживачима да ефикасније користе ограничене количине података. У сценаријима где је скуп података релативно мали, свака тачка података

има значајну вредност. K -слојна унакрсна валидација осигурава да свака тачка података доприноси и обуци и валидацији, максимизирајући информације извучене из скупа података уз смањење ризика од преобучавања.

Још једна предност k -слојне унакрсне валидације је њена свестраност у различитим задацима и алгоритмима машинског учења. Без обзира да ли се користи у класификацији, регресији или другим задацима, k -слојна унакрсна валидација пружа стандардизовани приступ за процену перформанси модела, што га чини широко прихваћеном техником у заједници машинског учења.

Међутим, од суштинске је важности да се уваже трошкови извршавања повезани са k -слојном унакрсном валидацијом, посебно када се ради о великим скуповима података или сложеним моделима. Извођење k итерација обуке и евалуације модела може бити временски неисплативо и захтевати значајне ресурсе и велику рачунарску снагу. Упркос овом ограничењу, предности робусне евалуације модела и побољшане генерализације превазилазе наведене трошкове у многим практичним сценаријима.

Унакрсна валидација са изостављањем једног примерка (енг. *Leave-one-out cross-validation*) је посебан случај k -слојне унакрсне валидације која се обично примењује на скупове података са малим бројем инстанци, где је број слојева једнак броју инстанци (Wong T.-T. , 2015). У свакој итерацији, један примерак података се задржава као скуп за валидацију, а модел се обучава на преосталим тачкама података. Процес се понавља k пута, сваки пут користећи други примерак података као скуп за валидацију. Ова техника пружа свеобухватну процену перформанси модела, јер користи све доступне податке за обуку и валидацију. Међутим, може бити рачунарски скупа, посебно за велике скупове података, због великог броја потребних итерација. Упркос својим рачунским трошковима, она нуди поуздану процену генерализације модела и посебно је корисна у ситуацијама где се користи скуп података са веома малим бројем примерака, где је допринос сваке тачке података евалуацији модела кључан.

K -слојна унакрсна валидација је техника која је од изузетног значаја у машинском учењу за процену перформанси модела, ублажавање преобучавања и максимизирање корисности доступних података. Широка примена ове технике доказује њен значај у обезбеђивању развоја поузданих и ефикасних модела машинског учења у различитим доменима и апликацијама.

5.5. Метрике перформанси алгоритама

Тачност класификације је основна метрика која се користи за процену перформанси модела класификације у машинском учењу. Она представља удео исправно класификованих инстанци међу укупним инстанцама које је модел проценио. Математички, тачност се израчунава као однос броја тачних предвиђања и укупног броја предвиђања направљених од стране модела:

$$A = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (46)$$

Метрике квалитета које се најчешће користе за одређивање успеха предвиђања у задацима регресије су коефицијент детерминације или R^2 скор (енг. *coefficient of determination*, R^2), средња апсолутна грешка (енг. *mean absolute error*, MAE) и средња квадратна грешка (енг. *root mean squared error*, RMSE). R^2 се заснива на израчунавању збира квадрата резидуалних грешака и укупног збира грешака:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (47)$$

где је n величина узорка, y је стварна излазна вредност, \hat{y} је предвиђена вредност, а \bar{y} је средња вредност за y (Kvålseth, 1985). Вредност R^2 се креће између 0 и 1 где више вредности указују на боље перформансе модела. MAE се може дефинисати на следећи начин:

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |y_i - \hat{y}_i| \quad (48)$$

док је RMSE дефинисан као:

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2} \quad (49)$$

где је n величина узорка, y је стварна излазна вредност, \hat{y} је предвиђена вредност (Qi и други, 2020).

5.6. Актуелне примене и изазови машинског учења у истраживању мигрене

Последњих година, вештачка интелигенција је све присутнија у различитим доменима неуролошких истраживања. Многи важни резултати су откривени у проучавању мигрене коришћењем техника машинског учења са применом над МР подацима. У последње време ова методологија се широко примењује за класификацију мигрене, као и идентификацију региона мозга који су важни за дијагнозу и лечење мигрене (Росса и други, 2020; Chong и други, 2017; Messina & Filippi, 2020; Schwedt, Chong, Wu и други, 2015). Десни средњи темпорални кортекс, задња инсула, средњи цингулатни кортекс, лева венстромедијална префронтална регија и билатерална амигдала су најбоље разликовали мозак мигреничара од здравих контрола, а 97% тачност класификације је постигнута за фМР податке у стању мировања мозга пацијената са мигреном са трајањем болести преко 14 година (Chong и други, 2017). Студија која је користила дебљину, површину и запремину кортекса добијених са фМР података постигла је тачност од 68% за класификацију особа са мигреном и здравих особа, 67% за класификацију особа са епизодичном мигреном и здравих особа, 86% за класификацију особа са хроничном мигреном и здравих особа и 84% за класификацију особа са хроничном и епизодичном мигреном (Schwedt, Chong, Wu и други, 2015). Аутори наводе темпорални пол, предњи цингулатни кортекс, горњи темпорални режањ, енторинални кортекс, медијални орбитални фронтални гирус и *pars triangularis* као одабране регије за задатке класификације. Главни потенцијал примене машинског учења у овој области је пружање помоћи у дијагностици мигрене и олакшавање процеса разликовања различитих подтипова мигрене (Росса и други, 2020). Овај напредак и развој техника вештачке интелигенције и њених примена су један од главних мотива за наше истраживање. Алгоритми машинског учења засновани на фМР у стању мировања мозга и структуралној МР церебралног кортекса коришћени су за идентификацију региона мозга и мрежа укључених у нападе мигрене, и/или специфичних можданих обележја која разликују пацијенте са мигреном од здравих контрола (Schwedt &

Chong, 2015; Chong и други, 2017; Messina & Filippi, 2020; Schwedt, Chong, Wu и други, 2015), а неколицина студија се фокусирао на имплементацију таквих модела за решавање проблема класификације мигрене са ауром. Поред тога, неколико студија је користило МР податке да би истражило везу између комплексности мигрене са ауром и промена у кортексу (Petrusic и други, 2018; Petrusic, Viana, Dakovic, Goadsby & Zidverc-Trajkovic, 2019; Petrusic, Viana, Dakovic & Zidverc-Trajkovic, 2019; Sándor и други, 2005; Silvestro и други, 2022; Tedeschi и други, 2016; Abagnale и други, 2023). Иако су спроведена важна истраживања у оквиру неколико студија, присутна је варијабилност резултата и недостатак валидације предложених маркера неуроимидинга за мигрену са ауром. То мотивише даља истраживања ове теме и примену вештачке интелигенције као моћног алата за откривање скривеног знања и уочавање образаца у подацима.

6. Методологија прикупљања структуралних података снимљених магнетном резонанцијом кортекса

За истраживања обухваћена овом докторском дисертацијом коришћени су подаци снимљени структуралном МР церебралног кортекса. Све процедуре прикупљања података су у складу са етичким стандардима институционалног и/или националног истраживачког комитета и са Хелсиншком декларацијом из 1964. године, као и њеним каснијим изменама или упоредивим етичким стандардима. Протокол за прикупљање података одобрен је од стране Ревизорског одбора Клинике за неурологију. Поред тога, пристанак свих испитаника за учешће у истраживањима био је обавезан.

Сирови подаци добијени структуралном МР церебралног кортекса су потом обрађени у више етапа како би се прилагодили формату погодном за примену модела заснованих на машинском учењу. Сувишни подаци су елиминисани, а подаци о обележјима кортекса су преформатирани и креирани су скупови података потребни за спровођене ове студије.

У даљим секцијама овог поглавља описан је начин прикупљања података, описана је процедура снимања података, као и коришћени уређаји, протоколи и анализе. Описани су подаци на основу којих су креирани скупови података за даље истраживање који подразумевају различите регионе кортекса и њихова обележја. Наведен је поступак обраде података којим се врши њихова трансформација у облик погодан за примену алгоритама селекције атрибута, а затим и машинског учења. На крају, наведен је хардверски капацитет који је коришћен за истраживања која су вршена у склопу ове докторске дисертације.

6.1. Прикупљање података снимљених магнетном резонанцијом кортекса

МР преглед је обављен на 3T скенеру *MAGNETOM Skyra* (*Siemens*, Ерланген, Немачка) (*MAGNETOM Skyra*, 2024). Растући издаци за здравствену заштиту и константне промене структуре популације пацијената доводе до повећане потражње за стандардизацијом и већом ефикасношћу у области медицине. *MAGNETOM Skyra* скенер, приказан на слици 16, обухвата низ рутинских и напредних апликација чиме одговара на изазове које постављају захтеви данашњице. Процес прикупљања података помоћу овог скенера се реализује кроз већу стандардизацију и омогућава веома брзе клинички потврђене прегледе мозга. Ово се остварује са *Tim 4G* ултра-високом густиним елемената намотаја што резултује изузетним квалитетом и брзином. *MAGNETOM Skyra* скенер је стандардизовани скенер који пружа висок ниво прилагодљивости протокола, као и њихово управљање и прилагођавање специфичним захтевима. Кориснички интерфејс омогућава интуитивно управљање, пружа адекватно корисничко упутство, и интегрише технике паметне аутоматизације попут аутоматизованог позиционирања пацијента, прикупљања слика, реконструкције слика (означавање слика и сл) и дистрибуције резултата до картона пацијената, стручњака за проверу квалитета и сл. Активна заједница и комуникационе платформе пружају константну подршку корисницима скенера, од инсталације уређаја, до коришћења и надоградње.



Слика 16 – MAGNETOM Skyra 3Т скенер за магнетну резонанцију (MAGNETOM Skyra, 2024)

Протокол за МР преглед је обухватао следеће:

1) *3D T1*:

- време понављања (енг. *repetition time*, ТР) = 2300 мс,
- време еха (енг. *echo time*, ТЕ) = 2,98 мс,
- угао преокрета (енг. *flip angle*, ФА) = 9°,
- 130 резова са величином воксела $1 \times 1 \times 1 \text{ мм}^3$,
- матрица аквизиције (енг. *acquisition matrix*, АМ) = 512×512 ,
- видно поље (енг. *field of view*, ФОВ) = $256 \times 256 \text{ мм}^2$.

2) *3D FLAIR*:

- ТР = 5000 мс,
- ТЕ = 398 мс,
- време инверзије = 1800 мс,
- ФА = 120°,
- МА = 256×256 ,
- ФОВ = $256 \times 256 \text{ мм}^2$.

3) *T2 weighted spin echo (T2W)* у аксијалној равни:

- ТР = 4800 мс,
- ТЕ = 92 мс,
- ФА = 90°,
- МА = 384×265 ,
- ФОВ = $256 \times 256 \text{ мм}^2$,
- дебљина пресека = 5 мм.

T2W слике су коришћене да би се искључило присуство лезија на мозгу.

Freesurfer v6.0 анализа је извршена на *HP DL850* серверу (*Intel Xeon 3,2* МХз са осам језгара и 16 ГБ меморије са случајним приступом (енг. *random-access memory*, RAM)) коришћењем *recon-all* скрипте *Freesurfer-a*, комбинујући *3D T1* и *FLAIR* слике, за аутоматску кортикалну реконструкцију и сегментацију можданих структура. Просечно време рада (са коришћеном опцијом паралелизације) је било шест сати. *Freesurfer* је скуп моћних алата за анализу неуроимицинг података који обухватају низ алгоритама за квантификацију функционалних, конекционих и структуралних својстава људског мозга. Конструкција модела кортикалних површина била је основна мотивација за развој овог софтвера који пружа опсежну и аутоматизовану анализу кључних обележја у људском мозгу. Детаљи о *Freesurfer*-у, његовом настанку, развоју и примени могу се пронаћи у другим студијама (Fischl, 2012).

6.2. Параметри кортекса добијени на основу података снимљених магнетном резонанцијом кортекса

Кортикална парцелација је урађена према *Desikan-Killiany* атласу (Desikan и други, 2006). Овај систем парцелације кортекса служи за поделу људског церебралног кортекса на стандардне неуроанатомске регионе засноване на гирусу и показано је да је ова процедура анатомски валидна и веома поуздана. Ова метода је корисна и за морфометријске и за функционалне студије мождане коре, као и за клиничка испитивања која имају за циљ праћење еволуције промена изазваних болешћу током времена, укључујући и клиничка испитивања у којима се мере засноване на МР користе за испитивање одговора на лечење. Овим путем идентификована су 34 кортикална региона од интереса у свакој хемисфери. Ове информације су затим кодиране у облику атласа који се користи за аутоматско означавање региона од интереса.

На слици 17 је приказан *Desikan-Killiany* атлас и кортикални региони од интереса. Помоћу овог принципа хемисфере мозга су подељене на следеће регије (Desikan и други, 2006):

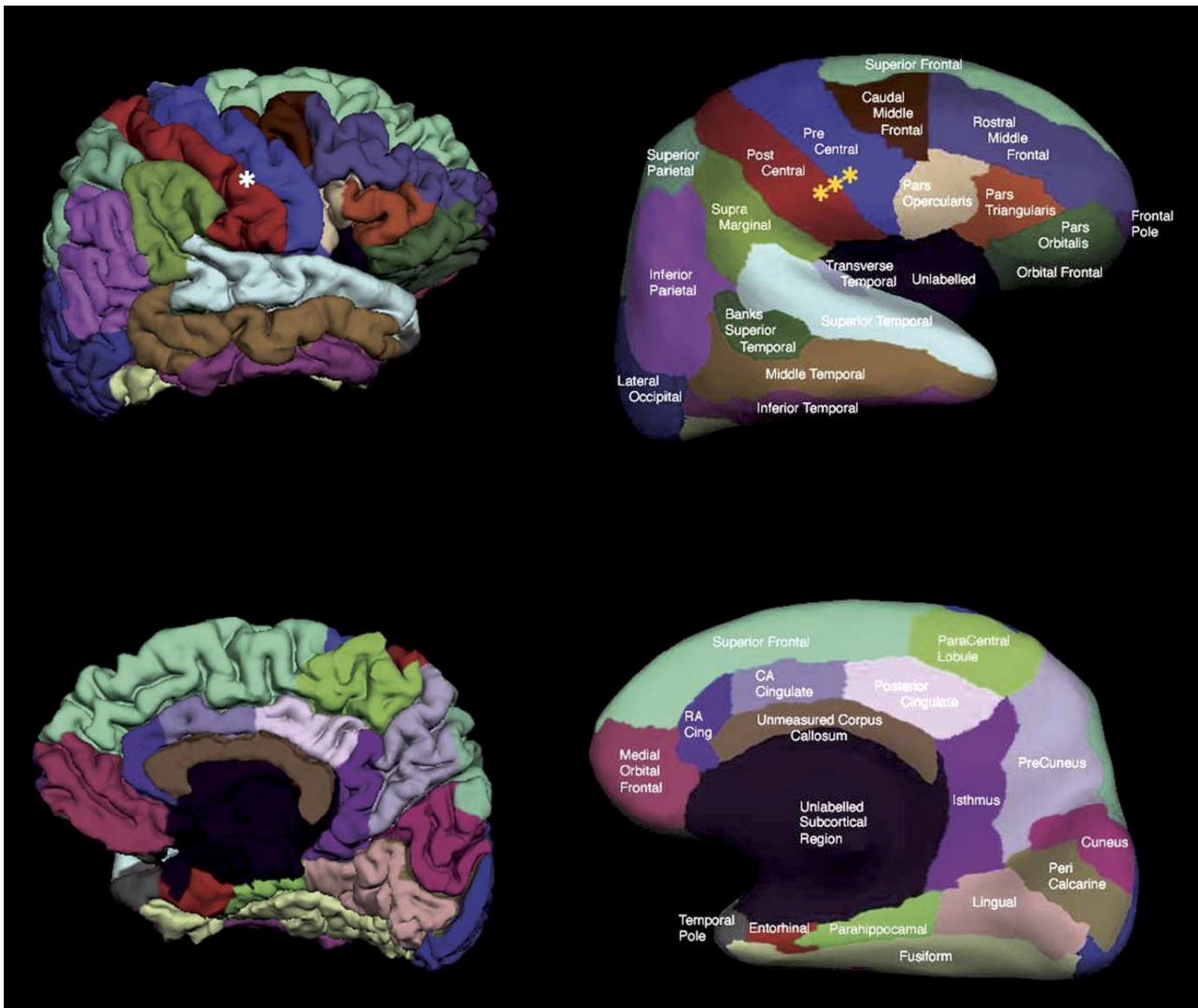
- Слепоочни или темпорални режањ – средњи аспект (енг. *Temporal lobe – medial aspect*):
 - енторинални кортекс (енг. *entorhinal cortex*)
 - парахипокамбални гирус (енг. *parahippocampal gyrus*)
 - темпорални пол (енг. *temporal pole*)
 - фузиформни гирус (енг. *fusiform gyrus*)
- Слепоочни или темпорални режањ – бочни аспект (енг. *Temporal lobe – lateral aspect*):
 - горњи темпорални гирус (енг. *superior temporal gyrus*)
 - средњи темпорални гирус (енг. *middle temporal gyrus*)
 - доњи темпорални гирус (енг. *inferior temporal gyrus*)
 - трансверзални темпорални гирус (енг. *transverse temporal cortex*)
 - *banks of the superior temporal sulcus*
- Чеони или фронтални режањ (енг. *Frontal lobe*):
 - горњи фронтални гирус (енг. *superior frontal gyrus*)
 - средњи фронтални гирус (енг. *middle frontal gyrus*)
 - рострални регион (енг. *rostral division*)

- каудални регион (енг. *caudal division*)
 - доњи фронтални гирус (енг. *inferior frontal gyrus*)
 - *pars opercularis*
 - *pars triangularis*
 - *pars orbitalis*
 - орбитофронтални кортекс (енг. *orbitofrontal cortex*)
 - латерални регион (енг. *lateral division*)
 - медијални регион (енг. *medial division*)
 - фронтални пол (енг. *frontal pole*)
 - прецентрални гирус (енг. *precentral gyrus*)
 - парацентрална лобула (енг. *paracentral lobule*)
- Темени или паријетални режањ (енг. *Parietal lobe*):
 - постцентрални гирус (енг. *postcentral gyrus*)
 - супрамаргинални гирус (енг. *supramarginal gyrus*)
 - горњи паријетални кортекс (енг. *superior parietal cortex*)
 - доњи паријетални кортекс (енг. *inferior parietal cortex*)
 - прекунеусни кортекс (енг. *precuneus cortex*)
- Потилјачни или окципитални режањ (енг. *Occipital lobe*):
 - лингвални гирус (енг. *lingual gyrus*)
 - перикалкарински кортекс (енг. *pericalcarine cortex*)
 - кунеусни кортекс (енг. *cuneus cortex*)
 - бочни окципитални кортекс (енг. *lateral occipital cortex*)
- Цингулатни кортекс (енг. *Cingulate cortex*)
 - рострални предњи регион (енг. *rostral anterior division*)
 - каудални предњи регион (енг. *caudal anterior division*)
 - задњи регион (енг. *posterior division*)
 - истмусни регион (енг. *isthmus division*)
 - *corpus callosum*

Подаци коришћени за потребе истраживања ове докторске дисертације добијени су структуралним МР снимањем церебралног кортекса и обухватају леву и десну хемисферу мозга. За сваку хемисферу прикупљени су подаци за 34 региона кортекса према *Desikan-Killiany* атласу:

1. енторинални кортекс,
2. парахипокамбални гирус,
3. темпорални пол,
4. фузиформни гирус,
5. горњи темпорални гирус,
6. средњи темпорални гирус,
7. доњи темпорални гирус,
8. трансверзални темпорални гирус,
9. *banks of the superior temporal sulcus*,
10. горњи фронтални гирус,

11. рострални регион средњег фронталног гируса,
12. каудални регион средњег фронталног гируса,
13. *pars opercularis*,
14. *pars triangularis*,
15. *pars orbitalis*,
16. латерални регион орбитофронталног кортекса,
17. медијални регион орбитофронталног кортекса,
18. фронтални пол,
19. прецентрални гирус,
20. парацентрална лобула,
21. постцентрални гирус,
22. супрамаргинални гирус,
23. горњи паријетални кортекс,
24. доњи паријетални кортекс,
25. прекунеусни кортекс,
26. лингвални гирус,



Слика 17 - *Desikan-Killiany* атлас (Desikan и други, 2006). Са леве стране представљени су пијални, док су са десне стране представљени глатки кортикални региони од интереса. Горњи ред илуструје латерални поглед на хемисферу, док доњи ред приказује медијални поглед на хемисферу. Звездицама је означен кортекс око периметра централног сулкуса који није видљив из пијалне перспективе.

27. перикалкарински кортекс,
28. кунеусни кортекс,
29. бочни окципитални кортекс,
30. рострални предњи регион цингулатног кортекса,
31. каудални предњи регион цингулатног кортекса,
32. задњи регион цингулатног кортекса,
33. истмусни регион цингулатног кортекса и
34. *corpus callosum*.

Енторинални кортекс је област кортекса смештена у средњем темпоралном режњу која има улогу у памћењу, перцепцији простора и перцепцији времена (Fyhn и други, 2004; Tsao и други, 2018). Ова област је есенцијална за функционисање хипокампуса и представља путању којом неокортекс врши интеракцију са хипокампусом (Insausti и други, 1995). Разумевање начина на који се информације обрађују у енториналном кортексу је од суштинског значаја за објашњавање интеракције између хипокампуса и неокортекса током кодирања, консолидације, складиштења и преузимања меморије (Fyhn и други, 2004). Енторинални кортекс игра важну улогу у декларативној меморији, као и у просторној димензији меморије која обухвата формирање меморије, консолидацију меморије и оптимизацију меморије у сну (Наам и други, 2023). Налази сугеришу да популације неурона латералног енториналног кортекса представљају време кроз кодирање искуства (Tsao и други, 2018). Ова репрезентација епизодног времена може бити интегрисана са просторним улазима из медијалног енториналног кортекса омогућавајући хипокампусу да складишти јединствену представу о томе шта, где и када.

Парахипокампусни гирус је област кортекса смештена у средњем темпоралном режњу која окружује хипокампус (Aguirre и други, 1996). Парахипокампус има важну улогу у навигацији, визуелној меморији и перцепцији простора чиме доприноси мрежи која се односи на просторно вођено понашање (Aguirre и други, 1996; Epstein & Kanwisher, 1998).

Темпорални пол је област кортекса смештена у средњем темпоралном режњу задужена за неколико когнитивних процеса високог нивоа као што су визуелна обрада сложених објеката и препознавање лица, аутобиографско памћење, именовање и означавање објеката речима, семантичка обрада у свим модалитетима и социјално-емоционална обрада информација која обухвата процесе резумевања понашања других особа и дефинисање одговарајућих реакција (Herlin и други, 2021).

Фузиформни гирус, такође познат као окципитално темпорални гирус, је структура која обухвата базалну површину темпоралног и окципиталног режња и представља највећу компоненту људског вентралног темпоралног кортекса, региона од критичног значаја за визуелну категоризацију (Palejwala и други, 2020). Сматра се да је фузиформни гирус укључен у обраду визуелних информација високог реда, као што су перцепција лица, препознавање објеката, читање и стимулуси које карактеришу високе просторне фреквенције (Palejwala и други, 2020; Weiner & Zilles, 2016).

Горњи темпорални гирус је област кортекса смештена у бочном темпоралном режњу и представља место интеграције дорзалног и вентралног тока обраде визуелног уноса како би омогућио просторну свест и истраживање информација које се односе на објекте и простор (Karnath, 2001). Овим путем се креирају референтни системи за сопствену позицију и позицију објеката. Поред тога, горњи темпорални гирус је укључен у обраду вокализација специфичних за врсту што обухвата процесирање гласа и перцепцију говора, као и активацију услед одговарајуће емоционалне врсте аудио-визуелних улаза (Karnath, 2001; Pourtois и други, 2005).

Средњи темпорални гирус је област кортекса смештена у бочном темпоралном режњу и преваходно је намењена процесима за аудио-визуелну обраду, а посебно емоционално препознавање аудио-визуелних улаза (Pourtois и други, 2005). Поред тога, студије су показале да има улогу и у селекцији и интеграцији лексичко-синтаксичких информација, односно разумевању речи и реченица током читања (Acheson & Nagoort, 2013).

Доњи темпорални гирус је област кортекса смештена у бочном темпоралном режњу и заједно са средњим темпоралним гирусом представља критичан елемент у кортикалној мрежи за процесирање језика, обраду семантичке меморије, визуелну перцепцију и мултимодалну сензорну интеграцију (Pourtois и други, 2005; Onitsuka и други, 2004). Познато је да је инфериорни темпорални гирус укључен у висококогнитивне функције, укључујући визуелно и језичко разумевање, доношење одлука, импулсивност и регулацију емоција (Lin и други, 2020).

Трансверзални темпорални гирус, познат и под називом *Heschl's gyrus*, је област кортекса смештена у бочном темпоралном режњу и представља део мозга који учествује у аудиторним функцијама (Yue & Martin, 2022). Овај кортекс врши препознавање различитих фреквенција звука и доприноси разумевању говора у раним фазама процесирања. Поред тога, аутори наводе да се овај регион активира услед опажања говора без звука.

Banks of the superior temporal sulcus је област кортекса смештена у бочном темпоралном режњу која је укључена у процесе који прате социјалну интеракцију (Beauchamp, 2015). Ова регија кортекса је повезана са областима које се односе на теорију ума и симулирање менталних процеса других особа, а поред тога горњи темпорални сулкус је центар друштвене спознаје и перцепције и у њему се одвија опажање лица, праћење покрета других људи, разумевање њиховог говора, акција и менталних стања (Deen и други, 2015).

Горњи фронтални гирус је област кортекса смештена у фронталном режњу. Истраживања су показала да је доминантни (леви) горњи фронтални гирус кључна компонента у неуронској мрежи радне меморије и процесирања простора, док је недоминантни (десни) горњи фронтални гирус укључен у контролу импулса и његова активација модулира инхибиторну контролу и моторичку ургентност (El-Baba & Schury, 2023). Детектована је мала површина у левом сегменту горњег фронталног гируса чија стимулација изазива смех (Fried и други, 1998). Поред тога, овај регион показује активност током процеса везаних за самосвесност и интроспекцију (Goldberg и други, 2006).

Рострални регион средњег фронталног гируса је део кортекса од есенцијалног значаја за извршне функције, као што су регулација емоција и радна меморија (Michalski, 2016). Промене у дебљини овог дела кортекса су повезане са симптомима депресије и са субјективном перцепцијом стреса.

Каудални регион средњег фронталног гируса је област кортекса смештена у фронталном режњу унутар које се налазе предња очна поља која контролишу сакадичне, брзе, коњуговане покрете очију који омогућавају централном виду да скенира бројне детаље унутар одређене сцене или слике (El-Baba & Schury, 2023).

Pars opercularis се односи на вертикално оријентисан набор доњег фронталног гируса у фронталном режњу мозга и заједно са *pars triangularis*-ом сачињава Брокину област (енг. *Broka's area*) која је задужена за продукцију говора (Smith, 2021a). *Pars opercularis* показује укљученост у поједине моторичке функције због интеракције са суседним премоторним областима, а у својој недоминантној хемисфери *pars opercularis* је укључен у невербалну комуникацију, што обухвата гестикулацију, израз лица и модулацију времена и интонације говора.

Pars triangularis се односи на троугласто обликовани кортикални регион доњег фронталног гируса у фронталном режњу мозга (Smith, 2021б). Као што је претходно споменуто, повезан је са Брокином облашћу и задужен за продукцију говора. Познато је да је Брокино подручје укључено у изражајне аспекте говорног и писаног језика (Flinker и други, 2015). *Pars triangularis* је укључен у семантичку обраду језика, а поред тога, као и *pars opercularis*, и овај регион кортекса је у својој недоминантној хемисфери укључен у невербалну комуникацију (Smith, 2021б).

Pars orbitalis је део доњег фронталног гируса у фронталном режњу мозга. Студије сугеришу да у доминантној хемисфери игра значајну улогу у обради језика јер учествује у семантичкој обради, фонолошкој обради и разумевању синтаксе (De Carli и други, 2007). Функција овог кортикалног региона у недоминантној хемисфери је укључена у бихејвиоралне и моторичке инхибиције и дедуктивно закључивање (Wildgruber и други, 2005).

Орбитофронтални кортекс је регион у фронталним режњевима мозга укључен у различите когнитивне функције, укључујући доношење одлука, обраду емоција и процену награђивања (Rolls и други, 2020). То је кључно за посредовање у одговорима на награде и казне и за процену емоционалног значаја догађаја. Аутори наводе да у депресији постоји дисрегулација у функционисању орбитофронталног кортекса. Ова дисрегулација се манифестује као неравнотежа између латералног и медијалног региона.

Латерални регион орбитофронталног кортекса је повезан са обрадом информација које се односе на казну и одсуство награде и укључен је у процесе доношења одлука, посебно оних који се односе на одбојност и кажњавање (Rolls и други, 2020). Овај регион може бити хиперактиван или преосетљив на негативне стимулусе или искуства која не резултују наградом што може довести до депресије.

Медијални регион орбитофронталног кортекса је повезан са обрадом информација у вези са наградом и он помаже у процени награђивања и природе стимулуса и укључен је у генерисање позитивних емоција и јачање понашања које води ка наградама (Rolls и други, 2020). Недовољно реаговање и недовољна повезаност овог региона током депресије сугерише да област није адекватно активирана награђујућим искуствима или стимулансима.

Фронтални пол игра важну улогу за понашање својствено људима (Bludau и други, 2014). Овај регион кортекса укључен у многе више когнитивне функције као што су планирање будућих акција и способност повлачења аналогија. Способности повлачења аналогија омогућава примену претходних искустава и знања на решавање проблема у новим контекстима. Фронтални кортекс игра кључну улогу у овом процесу, омогућавајући креирање веза између различитих информација и извођење закључака.

Прецентрални гирус, или примарни моторни кортекс, представља део кортекса који игра кључну улогу у извршавању вољних моторичких покрета (Wong C. , 2016). Ова област мозга, лоцирана у фронталним регијама, посебно је одговорна за процесе везане за координирање и извршавање жељених покрета и контролу активности мишића, тј. прецентрални гирус је место где се налазе примарни моторни нервни центри који шаљу сигнале ка мишићима како би се изазвао покрет. Када дође до оштећења или лезија у прецентралном гирусу, горњи моторни неурони могу бити угрожени, што може резултовати смањеном контролом и извршавању моторних функција (Banker & Tadi, 2023).

Парацентрална лобула се налази на медијалној површини мождане хемисфере и обухвата делове фронталног и паријеталног режња и представља медијални наставак прецентралног и постцентралног гируса (Patra и други, 2021). Ова област поседује моторичке

и сензорне функције везане за доње екстремитете, а поред тога је одговорна за кортикалну контролу мокрења и дефекације.

Постцентрални гирус се налази на бочној површини паријеталног кортекса између централног и постцентралног сулкуса (DiGuiseppe & Tadi, 2023). Постцентрални гирус садржи примарни соматосензорни кортекс, значајан регион мозга одговоран за проприоцепцију. Проприоцепција, или кинестезија, је способност тела које омогућава детекцију локације, кретање и реаговање делова тела. Поред тога, аутори сугеришу да овај регион опажа различите соматске сензације из тела, укључујући додир, притисак, температуру и бол.

Супраамгинални гирус је део паријеталног режња мозга који игра улогу у фонолошкој обради језика и емоционалним одговорима (Gai, 2020). Супраамаргинални гирус има битну улогу у обради фонолошких информација, што укључује примање, обраду и разумевање говорног и писаног језика, а поред улоге у фонолошкој обради, супраамаргинални гирус је повезан и са регулисањем емоционалних одговора и има важну улогу у процесирању различитих емоција.

Горњи паријетални кортекс је критично важан за манипулацију информацијама у радној меморији (Koenigs и други, 2009). Налази сугеришу да је ова област веома важна за сензомоторну интеграцију путем одржавања унутрашње репрезентације стања тела (Wolpert и други, 1998). У сензомоторној интеграцији, сензорни улазни и моторни излазни сигнали се комбинују да би се обезбедила интерна процена стања и света и сопственог тела.

Доњи паријетални кортекс је хетеромодална зона конвергенције различитих можданих мрежа која је централна за обављање важних когнитивних операција (Numssen и други, 2021). Ова област се налази у основи различитих менталних процеса, као што су пажња, језик и друштвена спознаја, који дефинишу људске интеракције, па се може рећи да се у овом кортексу обављају различити семантички и друштвени когнитивни задаци. Рострални доњи паријетални кортекс је укључен у моторно планирање и функције везане за акцију, док је леви каудални доњи паријетални кортекс активан током задатака везаних за језик са фокусом на семантичка и фонолошка питања, док је десни каудални доњи паријетални кортекс укључен у просторну и непросторну пажњу, као и на моторичку припрему (Caspers и други, 2013).

Прекунеусни кортекс је структура која заузима задњи медијални део паријеталног режња и има широке кортикалне и субкортикалне везе (Al-Ramadhani и други, 2021). Прекунеусни кортекс игра важну улогу у процесирању визуелних информација које се односе на просторност и менталне слике. Помаже у формирању менталних представа о распореду у простору, објектима у простору и њиховим односима, што је битно за навигацију и разумевање просторних околности. Прекунеални кортекс учествује у реконструкцији епизодичних сећања, омогућавајући људима да се сете специфичних детаља, догађаја и искустава, као и контекста у којем су се одиграли. Поред тога, укључен је у интеграцију сензорних информација и координацију моторних одговора. Доприноси интеграцији сензорних уноса са моторним акцијама, олакшавајући координисане покрете и одговоре на околину. Истраживања сугеришу да прекунеални кортекс такође игра улогу у аспектима свести.

Лингвални гирус је структура у облику језика која се налази на медијалном делу паријеталног режња и укључен је у перцепцију и препознавање познатих обележја и призора, као и идентификацију лица (Palejwala и други, 2021). Постоји и индикација да лингвални гирус има улогу у сањању (Desseilles и други, 2011). Кунеусни и лингвални гирус омогућавају правилно функционисање вентралних и дорзалних области, које учествују и у основној и у визуелној обради вишег реда које су неопходне за орјентацију, као и препознавање правца надражаја, боја и лица (Palejwala и други, 2021). Лингвални и кунеусни гирус су показали

функционалну релевантност у процесима који укључују складиштење визуелне меморије, креативно размишљање и лингвистичку обраду.

Перикалкарински кортекс је област кортекса смештена у паријеталном режњу која је повезана са визуелним системом и визуелном обрадом, посебно раним фазама визуелне перцепције и интерпретације визуелних стимулуса (Jenkins и други, 2011).

Кунеусни кортекс је област кортекса смештена у паријеталном режњу (Palejwala и други, 2021). Као што је претходно споменуто, ова област има значајну улогу у визуелном процесирању и учествује у низу функција које су повезане са оријентацијом, препознавањем правца надражаја, боја, лица и слично, складиштењем визуелне меморије, креативним размишљањем и лингвистичком обрадом.

Бочни окципитални кортекс је област паријеталног режња која игра важну улогу у визуелном препознавању објеката и представља део мреже за процесирање и препознавање лица (Grill-Spector и други, 2001). Истраживања показују да игра улогу у перцепцији лица најмање на нивоу препознавања да ли је стимулус лице или не (Nagy и други, 2012).

Рострални предњи регион цингулатног кортекса игра кључну улогу у регулацији процесирања емоција (Szekely и други, 2017). Овај регион је позициониран између лимбичких и кортикалних структура у циљу интеграције емоција и когниције и на тај начин је припремљен да утиче на учење које је зависно од амигдале (Devinsky и други, 1995). Рострални предњи регион цингулатног кортекса је укључен у консолидацију сећања на инхибиционо избегавање, процес учења избегавања страха и условну аудиторну и визуелну дискриминацију (Bissière и други, 2008).

Каудални предњи регион цингулатног кортекса, важан регион у мозгу, игра суштинску улогу у когнитивној контроли и регулацији пажње (Weissman и други, 2005). Ова област доприноси одржавању фокуса током извршавања задатака, помажући у одбрани од дистракција и одржавању концентрације на битним задацима. Такође, игра кључну улогу у контроли ишчекивања, што укључује способност да се регулише време чекања на одређене стимуле или догађаје. Додатно, каудални предњи регион цингулатног кортекса доприноси оријентацији пажње, помажући у усмеравању пажње ка значајним информацијама у окружењу. Овај регион је од суштинског значаја за целокупну когнитивну функцију и регулацију пажње, доприносећи ефикасном извршавању задатака и адаптацији на различите стимуле у околини.

Задњи регион цингулатног кортекса је високо повезан и метаболички активан регион мозга који има важну когнитивну улогу (Leech & Sharp, 2014). Код овог региона примећује се смањена активност током задатака који захтевају пажњу, попут менталног рада или медитације (Brewer и други, 2013). Задњи регион цингулатног кортекса има централну улогу у подршци интерно усмереној когницији и показује повећану активност када појединци имају аутобиографска сећања или планирају будућност, као и током одмора када је смањена активност ума. Међутим, други докази сугеришу да је овај регион веома хетероген и да може играти директну улогу у регулисању фокуса пажње (Leech & Sharp, 2014). Поред тога, аутори сугеришу да његова активност варира у зависности од стања узбуђења и његове интеракције са другим можданим мрежама могу бити важне за свесност.

Истмусни регион цингулатног кортекса повезује цингулатни гирус са парахипокамбалним гирусом и има улогу у регулацији емоција и процесирању емоционалних информација (McLagen и други, 2016). Дакле, овај регион је укључен у процену емоционалних стимулуса и модулацију емоционалних одговора. Дисфункција у овом региону може бити повезана са поремећајима расположења као што су депресија и анксиозност.

Corpus callosum служи као основна веза за интеграцију и пренос информација између хемисфера мозга, олакшавајући обраду сензорних, моторичких и когнитивних сигнала вишег нивоа (Goldstein и други, 2023). Аутори наводе да се задњи региони ове области баве преносом визуелних, слушних и соматосензорних информација, док предњи региони обрађују више когнитивне функције. Поред тога, са сазревањем мозга и развојем беле материје, *corpus callosum* значајно доприноси усавршавању моторичких покрета и когнитивних способности.

За сваки од 34 региона обе хемисфере кортекса израчунате су следеће мере:

- дебљина кортекса,
- површина кортекса,
- запремина кортекса,
- средња Гаусова кривина кортекса и
- индекс савијања кортекса.

Кортикална дебљина се односи на мерење дебљине мождане коре, која је спољашњи слој сиве материје у мозгу. Мерење дебљине кортекса укључује коришћење техника неуроимџинга као што је структурална МР церебралног кортекса. Промене у дебљини кортекса могу бити повезане са различитим неуролошким и психијатријским стањима, укључујући Алцхајмерову болест, шизофренију, депресију и епилепсију. Проучавање дебљине кортекса може пружити увид у развој мозга, старење и ефекте различитих интервенција, као што су лекови или терапија, на структуру и функцију мозга.

Површина кортекса се односи на укупну површину спољашњег слоја мождане коре. Као и дебљина кортекса, површина кортикалне области се може мерити коришћењем техника неуроимаџинга. Површина кортекса је важан аспект структуре мозга, а промене у површини су повезане са неуроразвојним поремећајима, неуролошким болестима и психијатријским стањима. Такође, може пружити увид у индивидуалне разлике у когнитивним способностима и понашању и друго.

Кортикална запремина или волумен се односи на укупну запремину или количину сиве материје присутне у церебралном кортексу мозга. Кортикални волумен се такође може мерити коришћењем техника неуроимаџинга као што је структурална МР церебралног кортекса. Промене у запремини кортекса могу настати услед различитих фактора, укључујући нормално старење, неуроразвојне процесе, неуролошке болести, психијатријске поремећаје и друго. Проучавање запремине кортекса може пружити вредан увид у развој мозга, старење и ефекте различитих болести, интервенција или третмана на структуру и функцију мозга. Кортикални волумен је важна мера у истраживању неуронауке, помажући научницима да боље разумеју однос између структуре мозга, функције и понашања током животног века.

Средња Гаусова кривина кортекса односи се на геометријско својство мождане коре, посебно повезано са његовом закривљеношћу. Мождани кортекс, спољашњи слој мозга, је веома закривљен и састоји се од бројних гируса (вијуга, гребена) и сулкуса (бразди, жлебова). Гаусова кривина је мера колико је површина закривљена у одређеној тачки. Израчунава се на основу главних кривина површине, које представљају максималну и минималну стопу закривљености у тој тачки. Гаусова закривљеност нам говори да ли је површина локално обликована као сфера, седло или раван. Средња Гаусова кривина пружа информације о укупном облику кортекса и како он варира у различитим регионима мозга. Анализом структуралних МР слика церебралног кортекса и израчунавањем Гаусове кривине, научници могу да проучавају морфологију и геометрију кортекса и истраже у каквом су односу закривљеност кортекса и функција мозга, његов развој, старење и разни неуролошки или психијатријски поремећаји. Разумевање средње Гаусове кривине кортекса је од суштинског

значаја за откривање сложеног односа између структуре и функције мозга и може имати импликације у областима као што су неуронаука, психологија и неурологија.

Индекс савијања кортекса је мера која се користи за квантификацију нивоа савијања или гирификације мождане коре – спољашњег слоја мозга. Гирификација се односи на процес којим кортекс развија своје карактеристичне конволуције, које се састоје од гируса и сулкуса. Индекс савијања пружа увид у сложеност и организацију кортикалне површине. Већи индекс савијања указује на већи степен кортикалног савијања или гирификације, док нижи индекс сугерише глаткију кортикалну површину са мање увијања. Промене у обрасцима гирификације су повезане са неуроразвојним поремећајима, као што је поремећај аутистичног спектра, као и неуродегенеративне болести и психијатријски поремећаји.

6.3. Обрада података снимљених магнетном резонанцијом кортекса

Скупови података који су креирани за потребе истраживања у оквиру ове докторске дисертације се састоје од 340 улазних варијабли нумеричког типа података које представљају претходно описана обележја кортекса, као и од једне излазне варијабле. Димензија улазних података у скупу података може се представити на следећи начин:

$$h \times r \times m = 2 \times 34 \times 5 = 340 \quad (50)$$

где h представља хемисфере мозга, r представља 34 региона, а m се односи на 5 посматраних мера (дебљина, површина, запремина, средња Гаусова кривина и индекс савијања).

Као излазне варијабле коришћени су следећи подаци:

- **Група** – здраве особе и пацијенти са мигреном са ауром,
- **Подгрупа** – пацијенти са једноставном и сложенем мигреном са ауром и
- **МАКС** – вредности просечног МАКС скорa пацијената са мигреном са ауром.

На основу излазних варијабли креирана су три скупа података при чему сваки од њих садржи 340 претходно споменутих улазних варијабли и једну од наведених излазних варијабли. Прва два скупа података, који користе групу и подгрупу као излазне варијабле, се односе на задатак класификације, док се трећи скуп података, који користи просечни МАКС као излаз, односи на задатак регресије. Тако припремљани скупови података се користе за даљу примену алгоритама селекције атрибута и алгоритама машинског учења.

6.4. Хардверски захтеви за обраду података

Алгоритми за селекцију атрибута и алгоритми машинског учења развијени су у програмском језику *Python* (верзија 3.8) у окружењу *Jupyter Notebook*. Имплементирани су функције софтверске библиотеке *Scikit-learn* за машинско учење, *Pandas* библиотеке за манипулацију и анализу података, *NumPy* библиотеке за математичке функције и *Matplotlib* библиотеке за креирање графова. Хардверска конфигурација коришћена у овом истраживању укључивала је *NVIDIA GeForce GTX 1650 Ti* графичку процесорску јединицу (енг. *Graphical Processing Unit*), *AMD Ryzen 5 4600H* 3,00 ГХз централну процесорску јединицу (енг. *Central Processing Unit*) и 8 ГБ РАМ меморије.

7. Детекција мигрене са ауром и класификација њених подтипова коришћењем алгоритама машинског учења и података са морфометријске магнетне резонанције

Засновано на објављеном раду (Mitrović, Petrušić и други, 2023):

Mitrović, K., Petrušić, I., Radojičić, A., Daković, M., & Savić, A. (2023). Migraine with Aura Detection and Subtype Classification Using Machine Learning Algorithms and Morphometric Magnetic Resonance Imaging Data. *Frontiers in Neurology*, 14, 1106612. (doi: 10.3389/fneur.2023.1106612)

7.1. Увод

С обзиром на то да висок проценат светске популације пати од мигрене са ауром која се може манифестовати на много начина и коју могу пратити разнолики симптоми, од велике је важности фокусирати се на проналажење нових и напредних техника за откривање различитих фенотипова, што заузврат може омогућити бољу дијагнозу, класификацију и валидацију биомаркера. Ово истраживање је имало за циљ да тестира различите алгоритме машинског учења и пронађе модел базиран на техникама машинског учења како би се пронашао метод класификације који може са високом тачношћу разликовати здраве особе од оних који пате од мигрене са ауром, што се може посматрати као решавање проблема детекције мигрене са ауром код пацијената. Други задатак овог истраживања је класификација пацијената који болују од мигрене са ауром на оне са једноставном и оне који имају сложену мигрену са ауром. Ова класификација представља класификацију пацијената са мигреном са ауром на подгрупе. Као што је споменуто у поглављу 3, мигрена са ауром се обично категорише на једноставну и сложену мигрену са ауром у зависности од симптома који је прате, где једноставна мигрена са ауром означава присуство искључиво визуелних симптома, док присуство соматосензорних и/или дисфазичних симптома поред визуелних означава сложену или комплексну мигрену са ауром. Подаци који су коришћени за потребе овог истраживања и решавање наведених проблема класификације су прикупљени помоћу структуралне МР церебралног кортекса и обухватају 34 кортикална региона према *Desikan-Killiany* атласу. У истраживању је учествовало 78 испитаника који су здрави или болују од једноставне или комплексне мигрене са ауром. Подаци испитаника добијени структуралном МР церебралног кортекса су процесирани и креирана су два скупа података који обухватају 340 улазних обележја, тј. атрибута, и један излазни податак који се разликује у зависности од проблема класификације који се посматра – детекција мигрене са ауром или класификација подгрупа мигрене са ауром. Подаци су обрађени и прилагођени облику који је погодан за примену метода селекције атрибута, а затим и алгоритама машинског учења. Поред наведеног, значајан циљ овог истраживања био је и идентификација два подскупа кортикалних обележја добијених структуралном МР церебралног кортекса – један који је кључни за детекцију мигрене са ауром, и други који је важан за класификацију њених подтипова.

7.2. Методологија

За потребе овог истраживања извршено је прикупљање структуралних података путем МР снимања церебралног кортекса на начин описан у поглављу 6. Структурални МР подаци церебралног кортекса су прикупљени од 78 учесника међу којима се налазе здраве особе и

особе са типичном епизодичном мигреном са ауром. Дијагноза мигрене са ауром је заснована на критеријумима *ICHD-3*. Пристанак свих испитаника за учешће у студији био је обавезан. Учесници су морали да испуне следеће критеријуме како би били укључени у истраживање, при чему се први и последњи критеријуми односе на све учеснике, док се остали критеријуми односе искључиво на учеснике који болују од мигрене са ауром:

- 18–55 година старости,
- пати од епизодичних мигрена са типичном ауром више од пет година пре учествовања у студији,
- најмање два напада мигрене са ауром годишње,
- одсуство превентивне терапије мигрене и
- доминантна десна страна тела како би се избегле могуће разлике у регионима мозга.

Поред претходно наведених критеријума, пацијенти са мигреном са ауром који су имали мигрену 72 сата пре или после структуралног МР скенирања церебралног кортекса били су искључени из студије. Остали критеријуми искључивања из студије били су следећи:

- присуство других врста главобоља (осим повремене мигрене без ауре или тензионе главобоље),
- присуство било ког другог неуролошког, кардиоваскуларног или метаболичког поремећаја утврђеног кроз историју болести или током физичког прегледа,
- пријављена клаустрофобија или немогућност обављања МР прегледа проузрокована неким другим разлогом и
- појава структуралних абнормалности на резултатима МР скенирања.

На основу структуралних МР података церебралног кортекса прикупљених од учесника студије, креирана су два скупа података за селекцију атрибута и обуку алгоритама машинског учења. Први скуп података обухвата податке за 78 испитаника и садржи 340 улазних обележја која обухватају дебљину, површину, запремину, средњу Гаусову кривину и индекс савијања кортекса за 34 региона према *Desikan-Killiany* атласу и обе хемисфере мозга. Улазни подаци су детаљније описани у поглављу 6. Поред тога, овај скуп података обухвата и један излазни податак који означава да ли је посматрани испитаник здрав или болује од мигрене са ауром, тј. класификује субјекте као здраве особе или пацијенте са мигреном са ауром. Други скуп података обухвата податке о 46 особа оболелих од мигрене са ауром и садржи иста улазна обележја као и први скуп података, док излаз категорише пацијенте у категорије са једноставном или сложеном мигреном са ауром. Измерене вредности свих обележја се налазе у одговарајућим анатомским границама.

Селекција атрибута је извршена коришћењем алгорита ЕРТ. Након примене овог алгорита чиме се квантификује важност сваког улазног атрибута у скупу податка, издвојено је 40 атрибута који највише доприносе тачности класификације. Оптималан број атрибута је утврђен коришћењем комбинаторне претраге са циљем минимизације грешке (Ниа и други, 2005; Somol и други, 2010).

Алгоритми машинског учења за решавање проблема класификације су примењени над скупом података са обележјима која су задржана након селекције. Тестирано је седам алгоритама:

- Логистичка регресија,
- Линеарна дискриминантна анализа,
- К-најближих суседа,
- Класификационо и регресионо стабло одлучивања,

Логистичка регресија

- L2 регуларизација
- Инверзна јачина регуларизације једнака 1

Линеарна дискриминантна анализа

- Декомпозиција матрице на сингуларне вредности
- Без смањења матрице коваријансе
- Без редукције димензионалности за трансформацију улазне матрице

K-најближих суседа

- Три најближа суседа
- Еуклидска раздаљина

Класификационо и регресионо стабло одлучивања

- Цини функција
- Стратегија поделе према најбољој тачки
- Коришћење максималног/укупног броја обележја

Наивни Бајес

- Нема хиперпараметре

Метода потпорних вектора

- Независан израз једнак 0
- Вредност степена 3
- Радијална базна функција језгра
- Горња граница дуалног коефицијента 100
- Квадрирана L2 регуларизација
- Гама вредност је реципрочна броју обележја

Насумична шума

- 300 стабала одлучивања
- Број обележја у стаблу једнак корену укупног броја обележја
- Ентропијска функција за мерење квалитета поделе

Слика 18 – Преглед тестираних алгоритама и хиперпараметара са највећом тачношћу.

- Наивни Бајес,
- Метода потпорних вектора и
- Насумична шума.

У овом истраживању приликом тренирања ЛогР тестиране су L1 и L2 технике регуларизације, при чему је ЛогР са L2 регуларизацијом резутовала већом тачношћу. Приликом коришћења ЛДА алгорита тестирана су три начина декомпозиције матрица: СВД, метода најмањих квадрата и декомпозиција сопствених вредности. Наведени алгоритми су тестирани без параметра смањења матрице коваријансе, као и са смањењем помоћу Ледоит-Волфове леме. Обзиром да се овај параметар односи на израчунавање матрице коваријансе, он

се не користи уз алгоритам СВД. Тренирање ЛДА алгоритма је вршено без трансформације тако да није подешаван хиперпараметар који се односи на број атрибута за редукцију димензионалности. Најбољи резултати су остварени помоћу СВД ЛДА. У алгоритму КНН број суседа је тестиран са вредностима почевши од 2, вредност 3 је имала најбоље резултате, а даље повећавање овог броја је негативно утицало на перформансе алгоритма. За рачунање растојања између инстанци коришћена је једначина Еуклидског растојања. КАРТ алгоритам је тестиран са функцијама нечистоће Џини и ентропијом, дељење чворова је вршено стратегијом најбоље или насумичне тачке, док су се за дефинисање максималног броја атрибута разматрала три начина - коришћење укупног броја атрибута, квадратног корена укупног броја атрибута и бинарног логаритма укупног броја атрибута. Најбољи резултати за овај алгоритам су постигнути коришћењем Џини функције, стратегије поделе према најбољој тачки, као и коришћењем максималног укупног броја атрибута. SVM алгоритам је трениран са различитим функцијама језгра – РБФ, полиномском и сигмоидном функцијом. Хиперпараметар гама је подешен коришћењем једначина (24), (25) и (26). Коefицијент γ је постављен на вредност нула. Хиперпараметар степен је постављен на вредност три. SVM је имао највећу тачност са РБФ кернелом, вредности коefицијента C једнакој 100, квадрираном $L2$ регуларизацијом и гама вредношћу израчунатом према једначини (26). Алгоритам РФ је обучен са 100, 200 и 300 стабала, при чему је повећање броја стабала довело до бољих резултата. Даље повећање броја стабала било је ограничено доступном рачунарском снагом. Стабла одлучивања су тестирана са функцијама нечистоће Џини и ентропијом за мерење квалитета поделе. Ове функције су математички представљене једначинама (16) и (17). РФ са 300 стабала одлучивања и ентропијском функцијом за мерење квалитета поделе има највећу тачност у поређењу са другим вредностима хиперпараметара. Број атрибута у стаблу је дефинисан као корен из укупног броја атрибута у скупу података.

Ова студија је спроведена за детекцију мигрене са ауром и класификацију подгрупа мигрене са ауром одвојено користећи исту методологију. Сви алгоритми су процењени коришћењем методе унакрсне валидације са изостављањем једног примерка. Упоредени су резултати свих алгоритама са различитим вредностима хиперпараметара и издвојени су најбољи модели за сваки алгоритам. На слици 18 приказани су сви тестирани алгоритми са прегледом вредности хиперпараметара помоћу којих је остварена највећа тачност за сваки од алгоритама. Решења која су дала најбоље резултате су представљена у наредном поглављу.

7.3. Резултати

Ова студија је заснована на обрађеним подацима снимљеним структуралном МР церебралног кортекса и обухвата 78 учесника међу којима се налазе 32 здраве особе и 46 особа са типичном епизодичном мигреном са ауром. Група учесника са мигреном са ауром обухвата 22 пацијента са једноставном и 24 са сложеном мигреном са ауром. Групе испитаника су избалансиране према старости и полу. Средња вредност старости испитаника са мигреном са ауром износи 36,56, а стандардна девијација 9,03. Вредности старости испитаника се налазе у опсегу од 21 до 54 године. Средња вредност старости здравих испитаника износи 35,67, а стандардна девијација 8,98. Вредности старости здравих испитаника се налазе у опсегу од 19 до 55 година. У групи испитаника са мигреном са ауром је 72% учесника женског пола, док у групи здравих учесника проценат женских особа износи 70% ($p = 1.000$). Карактеристике испитаника са једноставном и сложеном мигреном са ауром, укључујући њихове демографске податке и карактеристике ауре, приказане су у табели 6.

Табела 6 – Карактеристике учесника за класификацију мигрене са ауром на подгрупе.

Карактеристике учесника	Учесници		Статистика <i>p</i> -вредност
	Једноставна мигрена са ауром (n = 22)	Сложена мигрена са ауром (n = 24)	
Године, средња вредност ± стандардна девијација (опсег)	37,64 ± 8,41 (19-55)	33,88 ± 9,28 (20-55)	0,158
Пол, број женских особа (%)	15 (68)	17 (71)	1,000
Број мигрена годишње, средња вредност ± стандардна девијација (опсег)	4,91 ± 4,33 (2-20)	7,75 ± 8,57 (1-30)	0,160
Визуелни симптоми, број пацијената (%)	22 (100)	24 (100)	/
Соматосензорни симптоми, број пацијената (%)	0 (0)	24 (100)	/
Дисфазични симптоми, број пацијената (%)	0 (0)	24 (100)	/
Просечно трајање ауре (минути), средња вредност ± стандардна девијација (опсег)	30,23 ± 16,65 (10-60)	41,04 ± 14,96 (20-90)	0,025

У оквиру овог истраживања креирана су два скупа података над којима су примењени алгоритми селекције атрибута и алгоритми машинскиг учења. Сваки скуп података се бави једним задатком класификације: класификација на здраве и особе са мигреном са ауром и класификација на подгрупе мигрене са ауром, тј. једноставну и сложену мигрену са ауром. Табела 7 сумира резултате класификације здравих особа и особа оболелих од мигрене са ауром, као и класификацију на подгрупе мигрене са ауром за седам тестираних алгоритама машинског учења. Тачност приказаних резултата заснована је на унакрсној валидацији са изостављањем једног примерка. За оба класификациона проблема, најбоље резултате је остварио ЛДА алгоритама. Приликом класификације на здраве особе и особе оболеле од мигрене са ауром остварена је тачност од 97%, док је у случају класификације мигрене са ауром на подгрупе добијена тачност од 98%. Већина алгоритама, са изузетком алгорита SVM, постигла је боље резултате при класификацији подгрупа.

Табела 7 – Тачности класификације за различите алгоритме машинског учења.

Задатак класификације, %	Алгоритам машинског учења						
	ЛогР	ЛДА	КНН	КАРТ	НБ	СВМ	РФ
Детекција мигрене са ауром	87,18	97,44	78,21	88,46	88,46	89,74	85,90
Класификација на подгрупе мигрене са ауром	87,23	97,87	82,98	91,49	89,36	82,98	89,36

ЛогР – Логистичка регресија; ЛДА – Линеарна дискриминантна анализа; КНН – *K*-најближих суседа; КАРТ – Класификационо и регресионо стабло; НБ – Наивни Бајес; СВМ – Метода потпорних вектора; РФ – Насумична шума

Важност и рангирање 10 најистакнутијих обележја за ЛДА алгоритам у односу на просечну важност истих обележја за све алгоритме приказани су у табели 8 и табели 9 за детекцију мигрене са ауром и класификацију подгрупа мигрене са ауром, респективно. Важност обележја је израчуната коришћењем ЕРТ алгоритма, што је резултовало додељивањем оцене важности сваком од 340 обележја, које у збиру имају вредност 100. Модел који користи ЛДА рангирање важности обележја указује да су дебљина левог темпоралног пола, десног лингвалног гируса и левог *pars opercularis*-а најистакнутији маркери за детекцију мигрене са ауром. Ова обележја су приказана на слици 19. Дебљина левог перикалкарина и левог *pars opercularis*-а се предлажу као два најважнија обележја за класификацију мигрене са ауром на подгрупе. Ова обележја су истакнута на слици 20.

Табела 8 – Важност обележја за детекцију мигрене са ауром.

Регион кортекса	ЛДА		Сви алгоритми	
	Ранг	Важност (%)	Ранг	Важност (%) СВ + СД
Дебљина левог темпоралног пола	1	1,47	4	0,94 ± 0,52
Дебљина десног лингвалног гируса	2	1,23	1	1,31 ± 0,23
Дебљина левог <i>pars opercularis</i> -а	3	1,21	2	1,06 ± 0,56
Запремина левог темпоралног пола	4	1,17	3	0,98 ± 0,21
Дебљина левог парахипокампадног гируса	5	1,06	6	0,91 ± 0,12

Дебљина левог каудалног предњег региона цингулатног кортекса	6	0,97	5	0,92 ± 0,09
Средња Гаусова кривина левог <i>pars opercularis</i> -а	7	0,94	8	0,84 ± 0,40
Дебљина левог средњег темпоралног гируса	8	0,93	9	0,46 ± 0,34
Индекс савијања левог фузиформног гируса	9	0,90	7	0,91 ± 0,25
Индекс савијања доњег паријеталног кортекса	10	0,86	10	0,28 ± 0,37

ЛДА – Линеарна дискриминантна анализа; СВ – Средња вредност; СД – Стандардна девијација

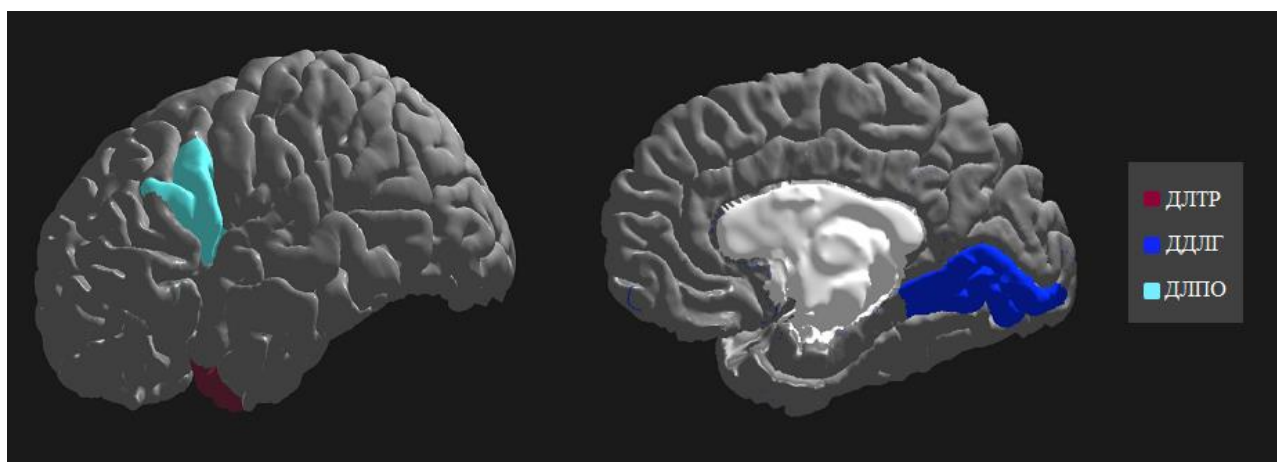
Слике 19 и 20 приказују кортикална обележја која се посебно истичу у поређењу са другим обележјима на основу њихове важности у моделу који користи ЛДА алгоритам, што се може видети у табелама 8 и 9. Дебљина левог темпоралног пола, десног лингвалног гируса и левог *pars opercularis*-а које су препознате као најистакнутији маркери за детекцију мигрене са ауром су имале нивое важности веће од 1,2 (1,47, 1,23 и 1,21 респективно). Дебљина левог перикалкарине и левог *pars opercularis*-а као два најважнија обележја за класификацију подгрупа мигрене са ауром имали су нивое важности који су већи од 0,9 (1,68 и 1,13 респективно).

Табела 9 – Важност обележја за класификацију мигрене са ауром на подгрупе

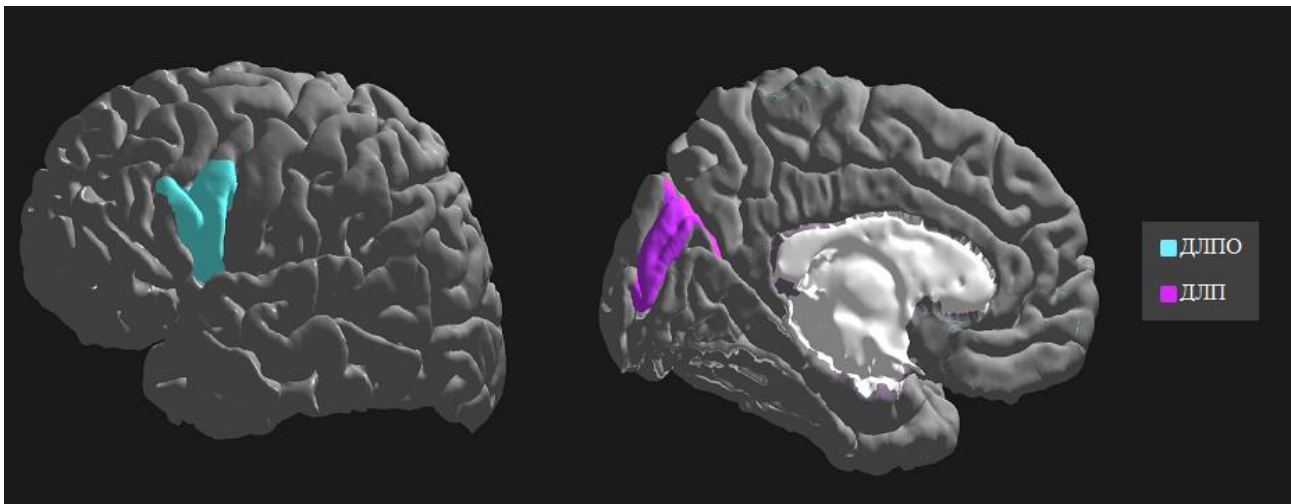
Регион кортекса	ЛДА		Сви алгоритми	
	Ранг	Важност (%)	Ранг	Важност (%) СВ + СД
Дебљина левог перикалкарине	1	1,68	1	1,95 ± 0,30
Дебљина левог <i>pars opercularis</i> -а	2	1,13	7	0,40 ± 0,51
Дебљина десног парахипокампадног гируса	3	0,83	9	0,37 ± 0,48
Површина десног лингвалног гируса	4	0,82	5	0,45 ± 0,43

Дебљина десног трансверзалног темпоралног гируса	5	0,82	6	0,43 ± 0,41
Средња Гаусова кривина десне парацентралне лобуле	6	0,80	8	0,39 ± 0,37
Индекс савијања десног бочног окципиталног кортекса	7	0,80	2	0,69 ± 0,10
Индекс савијања левог парахипокампадног гируса	8	0,75	4	0,53 ± 0,38
Средња Гаусова кривина левог парахипокампадног гируса	9	0,75	10	0,19 ± 0,32
Запремина десног енториналног кортекса	10	0,74	3	0,61 ± 0,42

ЛДА – Линеарна дискриминантна анализа; СВ – Средња вредност; СД – Стандардна девијација



Слика 19 – Најважнија обележја за детекцију мигрене са ауром помоћу линеарне дискриминантне анализе (ДЛТП – дебљина левог темпоралног пола, ДДЛГ – дебљина десног лингвалног гируса, ДЛПО – дебљина левог *pars opercularis-a*). Преузето из рада (Mitrović, Petrušić и други, 2023).

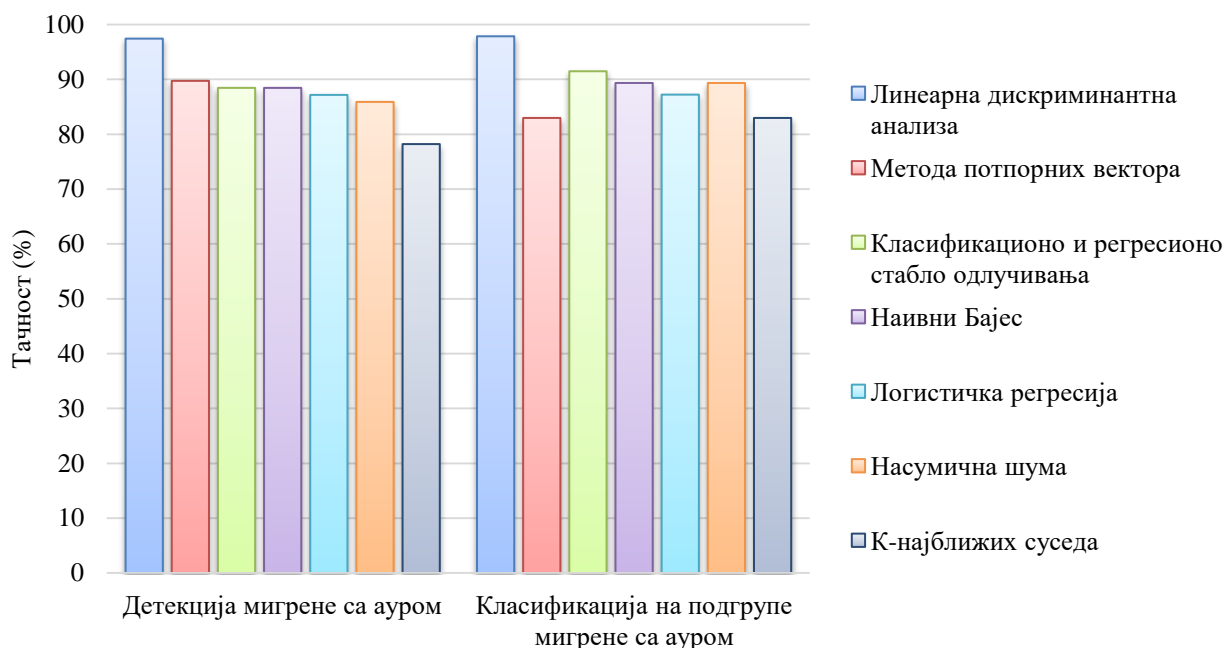


Слика 20 – Најважније карактеристике за мигрену са класификацијом подгрупа ауре користећи алгоритам линеарне дискриминантне анализе (ДЛПО – дебљина левог *pars opercularis*-а, ДЛП – дебљина левог перикалкарина). Преузето из рада (Mitrović, Petrušić и други, 2023).

7.4. Дискусија и закључак

Циљ овог истраживања који представља важан део ове докторске дисертације је откривање обележја добијених структуралном МР церебралног кортекса помоћу којих се може детектовати мигрена са ауром, као и проналажење скупа обележја који ће омогућити бољу класификацију мигрене, а самим тим потпомоћи валидацију маркера и оптимизацију терапије за пацијенте који болују од овог облика мигрене. Ова студија је резултовала креирањем модела заснованог на техникама машинског учења који је способан да ефикасно детектује присуство мигрене са ауром, као и да класификује једноставну и сложену мигрену са ауром са тачношћу од преко 97%. Сумирани резултати су графички представљени на слици 21, на основу чега се може закључити да је ЛДА алгоритам имао најбоље перформансе и код решавања проблема детекције мигрене са ауром и код класификације подтипова ове мигрене. Такође, откривени су и скупови обележја који су најважнији за креирање успешног модела за решавање два наведена задатка ове студије.

Развој техника неуроимицинга константно напредује и пронађена су многобројна функционална и анатомска обележја мозга који могу помоћи у дијагнози мигрене, али се истраживања и даље усмеравају ка проналажењу поузданих биомаркера (Cutrer & Black, 2006). Селекција атрибута, тј. обележја кортекса спроведена у овом истраживању има за циљ да допринесе проналажењу маркера који могу побољшати дијагнозу мигрене са ауром. Претходна истраживања су закључила да је присуство ауре повезано са регионалном дистрибуцијом абнормалности дебљине и површине кортекса (James и други, 2023). И други резултати су потврдили налазе о постојању промена у дебљини појединих делова кортекса код пацијената са мигреном са ауром (Abagnale и други, 2023; DaSilva и други, 2007; Granziera и други, 2006; Petrusic, Viana, Dakovic, Goadsby & Zidverc-Trajkovic, 2019). Ова студија такође подржава претходне налазе који указују на различиту дебљину мождане коре код подгрупа мигрене са ауром и церебрални кортекс се истиче као важно обележје за истраживање комплексне патофизиологије овог типа мигрене, где се предлаже даље истраживање субфенотипова (Petrusic, Viana, Dakovic & Zidverc-Trajkovic, 2019). Штавише, нека друга обележја кортекса, као што је индекс савијања, могу играти значајну улогу у диференцијацији између једноставне и сложене мигрене са ауром (Petrusic и други, 2018).



Слика 21 – Графички приказ перформанси алгоритама машинског учења за оба задатка класификације.

Претходне студије указују на велики потенцијал модела заснованих на машинском учењу у одређивању можданих аберација које су специфичне за мигрену који би се могли развити у компјутерски потпомогнуте дијагностичке алате засноване на МР маркерима (Росса и други, 2020; Messina & Filippi, 2020; Schwedt, Chong, Wu и други, 2015), чиме се бави и ово истраживање. Штавише, претходне студије предлажу алгоритме ЛДА, СВМ и стабла одлучивања са десетослојном унакрсном валидацијом за процену тачности класификације различитих типова мигрене (Chong и други, 2017; Schwedt, Chong, Wu и други, 2015), а споменути алгоритми су имплементирани и тестирани и у овом истраживању. Студије које су се бавиле разликовањем пацијената који пате од мигрене са ауром од оних који болују од мигрене без ауре предложиле су коришћење алгоритма СВМ и постигле тачност од 84% када се користе маркери добијени снимањем церебралног крвотока (Fu и други, 2022), док је тачност од 85% постигнута када се користе подаци са ЕЕГ анализе (Frid и други, 2020). У овом истраживању ЛДА алгоритам је надмашио друге алгоритме за оба задатка класификације, док је КНН постигао најмању тачност. Такође, може се приметити да је СВМ алгоритам резултовао приметно мањом тачношћу у поређењу са ЛДА. Студија је резултовала обећавајућом тачношћу од преко 97% за оба задатка класификације. Такође, резултати показују да је већина алгоритама имала бољу тачност класификације на подгрупе мигрене са ауром у односу на класификацију здравих и оболелих особа. Претходне студије које су користиле неуронске мреже у класификацији мигрене постигле су високу тачност (од 91% до 99%), међутим, ове студије су претежно засноване на класификацији пацијената који болују од мигрене са ауром и мигрене без ауре (Romero de la Hoz & Rúa Ascar, 2014; Yang и други, 2018; Sanchez-Sanchez и други, 2020). Приступ који комбинује фМР податке и конволуционе неуронске мреже засноване на почетним модулима остварује до 99% тачности приликом разликовања здравих особа и пацијената са мигреном, као и подтипова мигрене – мигрене са ауром и без ауре (Yang и други, 2018). Поред тога, реализована је и студија која врши класификацију седам типова мигрене коришћењем вештачке неуронске мреже и која достиже тачност од 98% (Sanchez-Sanchez и други, 2020). Међутим, ове студије се не фокусирају на проблеме разликовања здравих особа и особа које болују од мигрене са ауром или разликовања подтипова мигрене са ауром, што је главни циљ ове студије. Ово истраживање користи унакрсну валидацију са изостављањем једног примерка за евалуацију перформанси класификације, без скалирања

података, што обезбеђује применљивост развијеног модела за клиничку употребу са новим подацима добијеним структуралном МР церебралног кортекса.

У овој студији, дебљина левог темпоралног пола, десног лингвалног гируса и левог *pars opercularis*-а су детектовани као најистакнутији маркери за класификацију здравих особа и пацијената који болују од мигрене са ауром. Леви темпорални пол је означен као важно кортикално обележје особа оболелих од мигрене у неколико претходних студија (Coppola, Di Renzo и други, 2015; Moulton и други, 2011; Demarquay и други, 2008), што указује на могућност да аберантна функција, повезаност и структура темпоралног пола доприносе клиничким абнормалностима које се појављују код пацијената са мигреном (Moulton и други, 2011). Штавише, сугерише се да повећан метаболизам глукозе у левом темпоралном полу код пацијената који болују од мигрене у поређењу са здравим особама током олфакторних стимуланса може одражавати јединствену улогу темпоралног пола у преосетљивости на мирисе и мигрени изазваној мирисима (Demarquay и други, 2008) због чега се може посматрати као потенцијална мета за лечење (Cortese и други, 2017). Такође, претходне студије су демонстрирале важну улогу екстрастриатног визуелног кортекса, укључујући лингвални гирус, у патофизиологији мигрене са ауром и истичу потенцијално присуство митохондријалне дисфункције код пацијената са мигреном са ауром у односу на пацијенте са мигреном без ауре и здраве особе (Sándor и други, 2005). Поред тога, истраживања су дошла до резултата који индицирају да су нивои глутамата повећани, док су нивои гама-аминобутерне киселине смањени у визуелном кортексу код пацијената са мигреном са ауром, што указује на поремећаје у ексцитаторно-инхибиторној равнотежи кортекса, што би могло да предиспонира кортекс ауру (Zielman и други, 2017; Bridge и други, 2015). Друга студија је упоређивала здраве контроле са пацијентима са мигреном са ауром и пронашла резултате који указују на значајне разлике у дебљини неколико регија мозга између здравих особа и особа са једноставном мигреном са ауром, као и између здравих особа и особа са комплексном мигреном са ауром (Abagnale и други, 2023). Уочена је абнормална дебљина кортекса пацијената са мигреном са ауром у поређењу са здравим особама у десним регијама које служе за обраду визуелних информација високог нивоа, укључујући лингвални гирус, што је потврђено и резултатима истраживања ове докторске дисертације.

Што се тиче класификације на пацијенте са једноставном и сложеном мигреном са ауром, дебљина левог перикалкарина и *pars opercularis*-а се предлажу као два најважнија обележја. Њихова улога у комплексности манифестације ауре је непозната и не би се могла означити као специфична за сложеност мигрене са ауром, јер су промене у функцији и структури ових обележја такође примећене у мигрени без ауре (Wei и други, 2019; Amin и други, 2021). Међутим, примећена је већа дебљина левог перикалкарина код пацијената са комплексном мигреном са ауром (Petrusic и други, 2018). У оба подтипа мигрене са ауром откривена је повећана дебљина калкарина леве хемисфере у односу на здраве особе, док између подтипова мигрене са ауром није било значајних разлика овог обележја (Abagnale и други, 2023). У сваком случају, с обзиром да су сва обележја кортекса имала низак ниво значаја у класификацији, како за детекцију мигрене са ауром тако и за класификацију подкласа овог типа мигрене, али је тачност била веома висока, може се сугерисати да мигрена са ауром није болест једног региона мозга, већ функционална болест мреже нервног система са вишеструким структуралним променама коре великог мозга.

Резултати овог истраживања демонстрирају високу тачност ЛДА алгоритма у детекцији мигрене са ауром и класификацији њених подтипова. Резултати указују на абнормалности у различитим параметрима кортекса особа са мигреном у односу на здраве контроле, као и особа са мигреном са ауром различите комплексности, наглашавајући потенцијални утицај ових сазнања на тренутне методе лечења. Ово је прва студија која адресира наведене задатке класификације на основу података снимљених структуралном МР

церебралног кортекса, па би даља истраживања и потврђивање добијених резултата могло унапредити разумевање и лечење мигрене са ауром.

8. Предикција скорa комплексности мигренске ауре заснована на машинском учењу и подацима магнетне резонанције

Засновано на објављеном раду (Mitrović, Savić и други, 2023):

Mitrović, K., Savić, A. M., Radojičić, A., Daković, M., & Petrušić, I. (2023). Machine learning approach for Migraine Aura Complexity Score prediction based on magnetic resonance imaging data. *The journal of headache and pain*, 24(1), 169. (doi: 10.1186/s10194-023-01704-z)

8.1. Увод

Главни циљ ове студије је тестирање изводљивости предвиђања просечне МАКС вредности из структуралних МР података церебралног кортекса коришћењем напредних алгоритама машинског учења и метода селекције атрибута. Штавише, ова студија има за циљ да понуди научне правце истраживања нових приступа машинског учења у комбинацији са свеобухватним структуралним МР подацима церебралног кортекса за истраживање сложености мигрене са ауром. Извршена је анализа различитих параметара и фактора који могу утицати на предвиђање МАКС вредности, који обухватају различите податке са структуралних МР снимака церебралног кортекса. Овим путем се могу истражити потенцијалне везе између структуралних аспеката мозга и мигрене са ауром, што може открити нове увиде у механизме овог неуролошког стања. Резултати овог истраживања могу пружити основу за развој нових терапијских приступа или предвидети ефикасније начине лечења мигрене са ауром, на основу специфичних обележја структуралних МР снимака церебралног кортекса. Ова студија обухвата велики обим података, примену статистичких анализа, као и различитих алгоритама машинског учења у циљу бољег разумевања и интерпретације резултата. Резултати ове студије могу имати значајне импликације за клиничку праксу и даље научне напретке у мултидисциплинарној области истраживања мигрене са ауром и машинског учења.

8.2. Методологија

За потребе овог истраживања извршено је прикупљање структуралних података путем МР снимања церебралног кортекса на начин описан у поглављу 6. Пацијенти са мигреном са ауром укључени у ову студију били су из кохорте пацијената који су учествовали у претходној студији која је спроведена у оквиру ове докторске дисертације. Дијагноза епизодичне мигрене са типичном ауром постављена је на основу *ICHD-3*. Учесници су морали да испуне следеће критеријуме да би били укључени у студију:

- писмени престанак за учешће у студији,
- 21-55 година старости,
- епизодична мигрена са типичном ауром присутна пет година или више,
- два или више напада мигрене са ауром годишње,
- никада нису користили терапију за превенцију мигрене и
- доминантна десна страна тела.

У случају да је у историји болести или током физичког прегледа идентификовано присуство других типова главобоље, неуролошких, кардиоваскуларних или метаболичких поремећаја, учесник је искључен из студије. Дозвољене су повремене мигрене без ауре или

тензионе главобоље. Клаустрофобија или неспособност да се подвргне МР прегледу подразумевала је немогућност учешћа у овој студији. Субјекти са структуралним абнормалностима забележеним на МР су такође повучени из студије. Пацијенти су скенирани током интерикталне фазе циклуса мигрене. Поред структуралних МР података церебралног кортекса, прикупљене су и просечне МАКС вредности за сваког учесника. Процес рачунања овог скорa је описан у поглављу 3. Да би се добио што прецизнији просечни резултат, просечан МАКС је израчунат на основу најмање шест напада мигрене са ауром, који је затим коришћен као коначни резултат.

Величина узорка је заснована на доступним подацима и претходној литератури (Petrusic, Viana, Dakovic, Goadsby & Zidverc-Trajkovic, 2019). Штавише, према препоруци за клиничка истраживања (Hulley и други, 2013), укупна величина узорка потребна да би се утврдило да ли се коефицијент корелације разликује од нуле је 29 учесника, када је α (двострано) 0,05, β (стопа грешке типа II) 0,2, а очекивани коефицијент корелације је 0,5. Сходно томе, 40 пацијената оболелих од мигрене са ауром је укључено у ову студију. Структурални МР подаци церебралног кортекса учесника коришћени су као улазни подаци, док је као излазни податак коришћен МАКС скор. Обзиром да је циљ истраживања предикција овог скорa, задатак модела мапинског учења се може посматрати као решавање проблема регресије.

На основу претпоставке да је сложеност мигрене са ауром повезана са променама у појединим регионима кортекса, извршена је анализа корелације између сваког обележја из скупа података и просечног МАКС скорa. Корелација је извршена 340 пута за свако улазно обележје појединачно, при чему је прва променљива била обележје из улазног скупа, а друга променљива просечни МАКС скор. С обзиром да просечан МАКС нема нормалну дистрибуцију и да учествује у мерењу свих коефицијената корелације, претпоставка о биваријантној нормалној дистрибуцији се не може оправдати. Стога је ова статистичка анализа спроведена коришћењем Спирмановог коефицијента корелације (енг. *Spearman's rank*, *Spearman's ρ*) (Akoglu, 2018; Bonett & Wright, 2000). Спирманов ρ се обично користи са скуповима података који немају нормалну дистрибуцију за процену њиховог односа (Akoglu, 2018). Израчунава се помоћу једначине:

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n d_i^2}{n(n^2 - 1)} \quad (51)$$

где је d_i разлика између два ранга која се рачуна за сваке две опсервације података:

$$d_i = R(U_i) - R(V_i) \quad (52)$$

n је број опсервација, тј. број парова података, а U и V представљају два скупа података који садрже варијабле чија се корелација мери (Spearman, 1987). За праг статистичке значајности (p -вредност) коришћена је вредност 0,05.

Скуп података за обуку алгоритама машинског учења у овој студији укључује податке о 40 испитаника и 340 улазних обележја ($p = 340$, $N = 40$), што указује на постојање проблема са величином скупа података. Због тога, пре тренирања алгоритама за регресију, потребно је извршити селекцију атрибута, чиме се смањује димензионалност скупа података. У овој студији коришћена су два приступа за селекцију атрибута:

- селекција атрибута заснована на корелацији и
- метода омотача.

За приступ који подразумева селекцију атрибута засновану на корелацији користе се два подскупа обележја изведена Спирмановом статистичком анализом. За први подскуп дефинише се $p < 0,05$, док је за други подскуп $p < 0,01$. Након израчунавања коефицијента корелације између свака два обележја, могу се издвојити парови обележја који су у корелацији са коефицијентом већим или једнаким 0,85. У таквим паровима постоји редувантност информација које обележја носе, због чега се једно обележје из пара елиминира, а друго задржава у скупу података. Редувантна обележја су елиминисана на основу њихове корелације са МАКС скором, при чему је обележје које корелира са овим скором на нижем нивоу значајности у односу на друго обележје из датог пара задржано у сваком пару. Обележја преостала након процеса елиминације коришћена су као улаз за обуку алгоритама.

Други метод за селекцију атрибута који је коришћен у овој студији је метод омотача. Он врши претрагу простора подскупова атрибута са селекцијом унапред где почетна тачка укључује празан скуп атрибута. Естимација коефицијента корелације је одређена коришћењем петослојне унакрсне валидације. Метод претраживања коришћен у оквиру овог типа селекције атрибута је алгоритам „први најбољи“.

Алгоритми машинског учења имплементирани у оквиру ове студије за предвиђање просечног МАКС скор су:

- метода потпорних вектора за регресију,
- линеарна регресија и
- вештачка неуронска мрежа заснована на радијалној базној функцији.

Функција кернела која је коришћена са СВМ алгоритмом у овој студији је линеарно језгро. Хиперпараметар комплексности C у СВР алгоритму је постављен на вредност један, док су епсилон и толеранција једнаки вредности 0,001. Пре примене СВР алгоритма извршена је нормализација података.

ЛР је заснована на М5 стаблу и Акаике информационом критеријуму. У свакој итерацији, атрибут са најнижим стандардизованим коефицијентом се елиминира све док се не примети стагнација у смањењу процењене грешке која се рачуна према Акаике информационом критеријуму (Акаике, 1974):

$$AIC = 2k - 2 \ln(L) \quad (53)$$

где је k број параметара, односно варијабли у моделу, а $\ln(L)$ представља *log-likelihood*, односно меру погодности модела и рачуна се помоћу формуле:

$$\ln(L) = \sum_{i=1}^n \ln[f_X(x_i)] \quad (54)$$

где је $f_X(x_i)$ функција густине вероватноће (енг. *probability density function*) за сваку опсервацију (Edge, 2019).

У РБФН алгоритму пенализована квадратна грешка је минимизирана коришћењем квази-Њутнове методе засноване на БФГС ажурирањима. Хиперпараметар гребен у функцији грешке који указује на казну тежине и контролише преобучавање модела је постављен на 0,01. Други хиперпараметар овог алгоритма је број РБФ-ја који је постављен на 4. Пре примене алгоритма извршена је нормализација података. Мере које се користе за одређивање успеха предвиђања су R^2 , МАЕ и РМСЕ. Селекција атрибута и тренирање модела машинског учења су имплементирани у софтверу *Waikato Environment for Knowledge Analysis (Weka)*.

8.3. Резултати

Ова студија обухвата податке 40 пацијената који болују од мигрене са ауром. Главни демографски подаци и карактеристике ауре учесника укључујући пол, старост, просечан МАКС, трајање ауре и учесталост напада представљени су у табели 10. Почетни скуп података у овој студији садржао је 340 улазних обележја добијених структуралним МР скенирањем церебралног кортекса, укључујући дебљину, површину, запремину, средњу Гаусову кривину и индекс савијања кортикалних региона обе хемисфере мозга.

Табела 10 – Карактеристике учесника за предикцију скорa комплексности мигренске ауре

Карактеристике учесника	Учесници ($n = 40$)
Пол, број женских особа (%)	27 (67,50 %)
Године, СВ \pm СД (опсег)	36,20 \pm 8,90 (20 - 55)
МАКС, СВ \pm СД (опсег)	2,86 \pm 2,40 (0 - 7,50)
Просечно трајање ауре (минути), СВ \pm СД (опсег)	36,25 \pm 17,05 (10 - 90)
Број мигрена годишње, СВ \pm СД (опсег)	6,20 \pm 6,75 (1 - 30)

* СВ – средња вредност; СД – стандардна девијација; МАКС – скор комплексности мигренске ауре

Модел за предикцију МАКС је првобитно креиран на основу података селектованих методом базираном на коефицијенту корелације. Корелација обележја са МАКС скором детектовала је 26 обележја са значајном корелацијом са просечним МАКС скором ($p < 0,05$). Ова обележја, њихове корелације са просечним МАКС и p -вредности приказане су у табели 11.

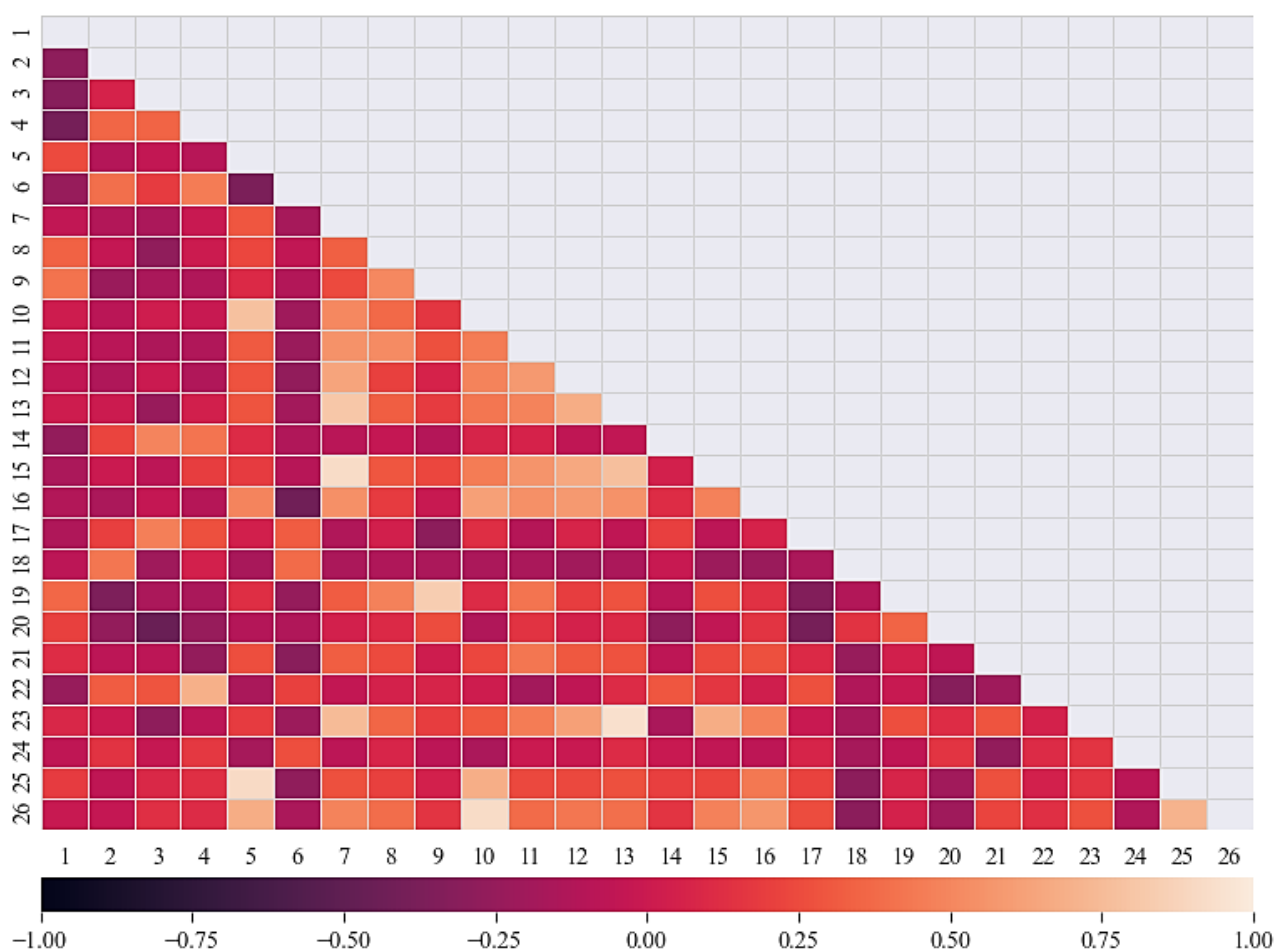
Табела 11 – Обележја са значајном корелацијом са скором комплексности мигренске ауре

Обележје	Корелација	p -вредност
Средња Гаусова кривина левог парахипокампалног гируса	-0.4763	0.0019
Средња Гаусова кривина левог трансверзалног темпоралног гируса	0.4748	0.0020
Дебљина левог трансверзалног темпоралног гируса	0.4693	0.0023
Дебљина левог <i>pars opercularis</i> -а	0.4674	0.0024
Површина левог лингвалног гируса	-0.4191	0.0071

Средња Гаусова кривина десног трансверзалног темпоралног гируса	0.4072	0.0091
Површина левог каудалног средњег фронталног гируса	-0.3964	0.0113
Запремина левог енториналног кортекса	-0.3737	0.0175
Запремина десног енториналног кортекса	-0.3736	0.0176
Површина десног лингвалног гируса	-0.3711	0.0184
Површина левог прекунеусног кортекса	-0.3572	0.0237
Површина левог <i>pars opercularis</i> -а	-0.3545	0.0248
Површина десног каудалног средњег фронталног гируса	-0.3510	0.0264
Дебљина десног трансверзалног темпоралног гируса	0.3480	0.0278
Запремина левог каудалног средњег фронталног гируса	-0.3461	0.0287
Површина левог истмусног региона цингулатног кортекса	-0.3367	0.0336
Дебљина левог перикалкаринског кортекса	0.3286	0.0384
Средња Гаусова кривина левог каудалног предњег региона цингулатног кортекса	0.3284	0.0386
Површина десног енториналног кортекса	-0.3276	0.0391
Средња Гаусова кривина десног перикалкаринског кортекса	-0.3214	0.0431
Индекс савијања левог медијалног региона орбитофронталног кортекса	-0.3208	0.0436
Дебљина левог <i>pars triangularis</i> -а	0.3186	0.0451
Индекс савијања десног каудалног средњег фронталног гируса	-0.3175	0.0459

Средња Гаусова кривина десне парацентралне лобуле	0.3167	0.0465
Запремина левог лингвалног гируса	-0.3159	0.0470
Површина десног лингвалног гируса	-0.3141	0.0484

Даље, спроведена је анализа корелације којом су утврђени коефицијенти корелације између ових обележја, где су откривена четири пара високо корелираних обележја. Ови коефицијенти су приказани на слици 22. Унутар сваког пара задржано је обележје које има значајнију корелацију са МАКС скором. Елиминисана обележја су запремина левог и десног лингвалног гируса, запремина левог каудалног средњег фронталног гируса и индекс савијања десног каудалног средњег фронталног гируса. Коначни скуп података који је коришћен за обуку модела МЛ са селекцијом атрибута заснованом на корелацији садржао је 22 обележја.



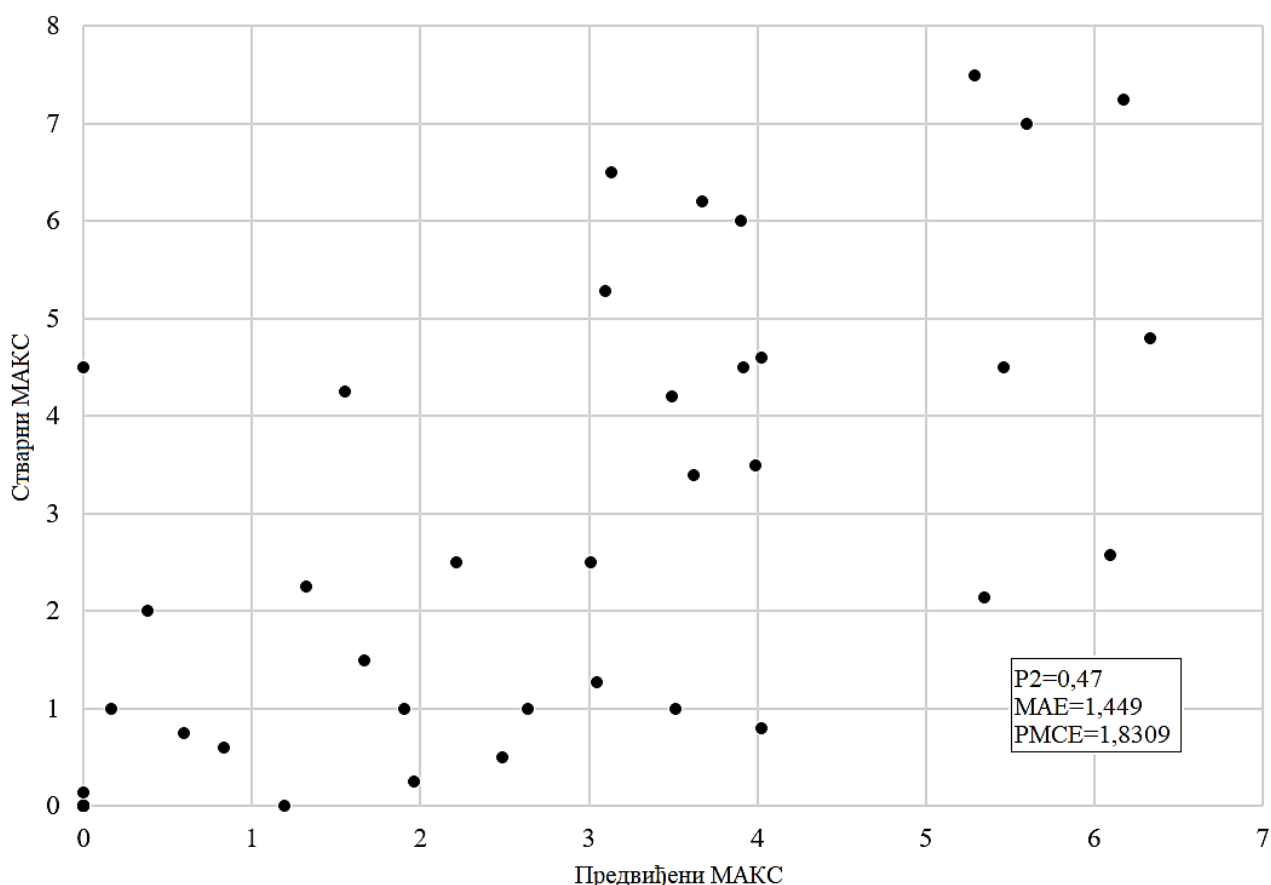
Слика 22 – Корелациона анализа обележја која значајно корелирају са скором комплексности мигренске ауре ($p < 0,05$). Селекција атрибута заснован на корелацији укључује елиминацију обележја која имају корелацију већу од $\pm 0,85$. Вредности корелације се крећу од -1 до 1 као што је приказано у спектру боја топлотне мапе. Љубичаста боја симболизује негативну корелацију, средње нијансе указују на ниску корелацију, док наранџасти сегмент указује на позитивну корелацију. Интензитет боје показује јачину корелације. (1 – Средња Гаусова кривина левог парахипокампадног гируса; 2 – Средња Гаусова кривина левог трансверзалног темпоралног гируса; 3 – Дебљина левог трансверзалног темпоралног гируса; 4 – Дебљина левог *pars opercularis*-а; 5 – Површина левог лингвалног гируса; 6 – Средња Гаусова кривина десног трансверзалног темпоралног гируса; 7 – Површина левог каудалног средњег фронталног гируса; 8 – Запремина левог енторхиалног кортекса; 9 – Запремина десног енторхиалног

кортекса; 10 – Површина десног лингвалног гируса; 11 – Површина левог прекунеусног кортекса; 12 – Површина левог *pars opercularis*-а; 13 – Површина десног каудалног средњег фронталног гируса; 14 – Дебљина десног трансверзалног темпоралног гируса; 15 – Запремина левог каудалног средњег фронталног гируса; 16 – Површина истмусног региона цингулатног кортекса; 17 – Дебљина левог перикалкаринског кортекса; 18 – Средња Гаусова кривина левог каудалног предњег региона цингулатног кортекса; 19 – Површина десног енториноалног кортекса; 20 – Средња Гаусова кривина десног перикалкаринског кортекса; 21 – Индекс савијања левог медијалног региона орбитофронталног кортекса; 22 – Дебљина левог *pars triangularis*-а; 23 – Индекса савијања десног каудалног средњег фронталног гируса; 24 – Средња Гаусова кривина десне парацентралне лобуле; 25 – Запремина левог лингвалног гируса; 26 – Запремина десног лингвалног гируса). Преузето из рада (Mitrović, Savić и други, 2023).

СВМ регресор је надмашио друге алгоритме са следећим резултатима:

- $R^2 = 0,47$,
- $MAE = 1,449$ и
- $RMSE = 1,8309$.

Слика 23 приказује разлику између стварних и предвиђених просечних МАКС вредности коришћењем овог модела.



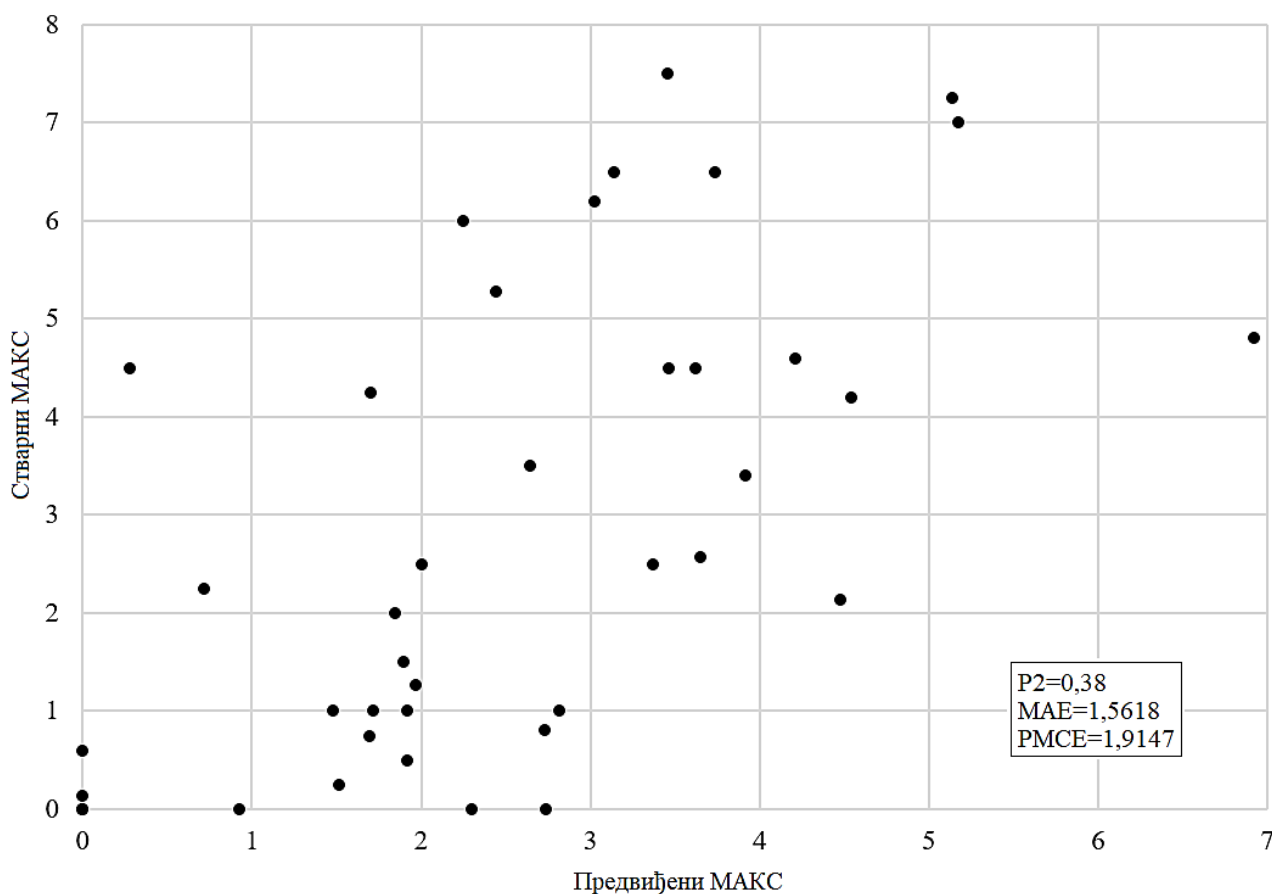
Слика 23 – Стварне и предвиђене просечне МАКС вредности за СВМ алгоритам и селекција атрибута заснована на корелацији ($p < 0,05$). Оса x приказује просечни МАКС који је резултат предвиђања, док оса y приказује стварни просечни МАКС. Предвиђање се врши коришћењем СВМ алгоритма и обележја која су у корелацији са просечним МАКС скором са нивоом значајности 0,05. Свака црна тачка представља једног субјекта студије. Перформансе модела су $R^2 = 0,47$, $MAE = 1,449$ и $RMSE = 1,8309$. Преузето из рада (Mitrović, Savić и други, 2023).

Подскуп података који је обухватао 6 обележја које су резултат корелационе анализе са нивоом значајности 0,01 такође је процењен за предвиђање просечног МАКС скорa. Иако је СВМ регресор премашио друге алгоритме, резултати су показали приметан пад:

- $R^2 = 0,38$,

- MAE = 1,5618 и
- RMSE = 1,9147.

Слика 24 показује разлику између стварних и предвиђених просечних МАКС вредности коришћењем овог модела.



Слика 24 – Стварне и предвиђене просечне МАКС вредности за SVM алгоритам и селекција атрибута заснована на корелацији ($p < 0,01$). Оса x приказује просечни МАКС који је резултат предвиђања, док оса y приказује стварни просечни МАКС. Предвиђање се врши коришћењем SVM алгоритма и обележја која су у корелацији са просечним МАКС скором са нивоом значајности 0,01. Свака црна тачка представља једног субјекта студије. Перформансе модела су $P2 = 0,38$, $MAE = 1,5618$ и $RMSE = 1,9147$. Преузето из рада (Mitrović, Savić и други, 2023).

Метода омотача за селекцију атрибута је примењена да би се помогло у откривању мање очигледних подскупова обележја која су подвргнута променама са повећаном сложености мигрене са ауром у циљу што тачнијег предвиђања просечних МАКС вредности. Подскуп података добијен коришћењем методе омотача за селекцију атрибута садржао је следећих 18 улазних обележја:

- Површина левог каудалног средњег фронталног гируса,
- Запремина левог доњег паријеталног кортекса,
- Дебљина левог доњег темпоралног гируса,
- Запремина левог истмусног региона цингулатног кортекса,
- Површина левог лингвалног гируса,
- Средња Гаусова кривина левог параксипокампалног гируса,
- Средња Гаусова кривина левог перикалкаринског кортекса,
- Површина левог постцентралног гируса,
- Дебљина левог трансверзалног темпоралног гируса,

- Средња Гаусова кривина левог трансверзалног темпоралног гируса,
- Површина десног фузиформног гируса,
- Индекс савијања десног истмусног региона цингулатног кортекса,
- Дебљина десног медијалног региона орбитофронталног кортекса,
- Индекс савијања десног средњег темпоралног гируса,
- Индекс савијања десног парахипокампадног гируса,
- Индекс савијања десног *pars orbitalis*-а,
- Површина десног постцентралног гируса и
- Запремина десног постцентралног гируса.

Ова метода селекције атрибута је детектовала подскуп обележја који је показао велики потенцијал у предвиђању просечног МАКС скорa. Табела 12 приказује резултате СВМ, ЛР и РБФ мреже. Обука модела је спроведена коришћењем десетострукеструке унакрсне валидације. РБФ неуронска мрежа је постигла следеће резултате:

- $R^2 = 0,7309$,
- $MAE = 0,9586$ и
- $RMSE = 1,2321$.

ЛР резултати укључују следеће вредности:

- $R^2 = 0,8046$,
- $MAE = 0,871$ и
- $RMSE = 1,0827$.

СВМ алгоритам је значајно надмашило перформансе других модела:

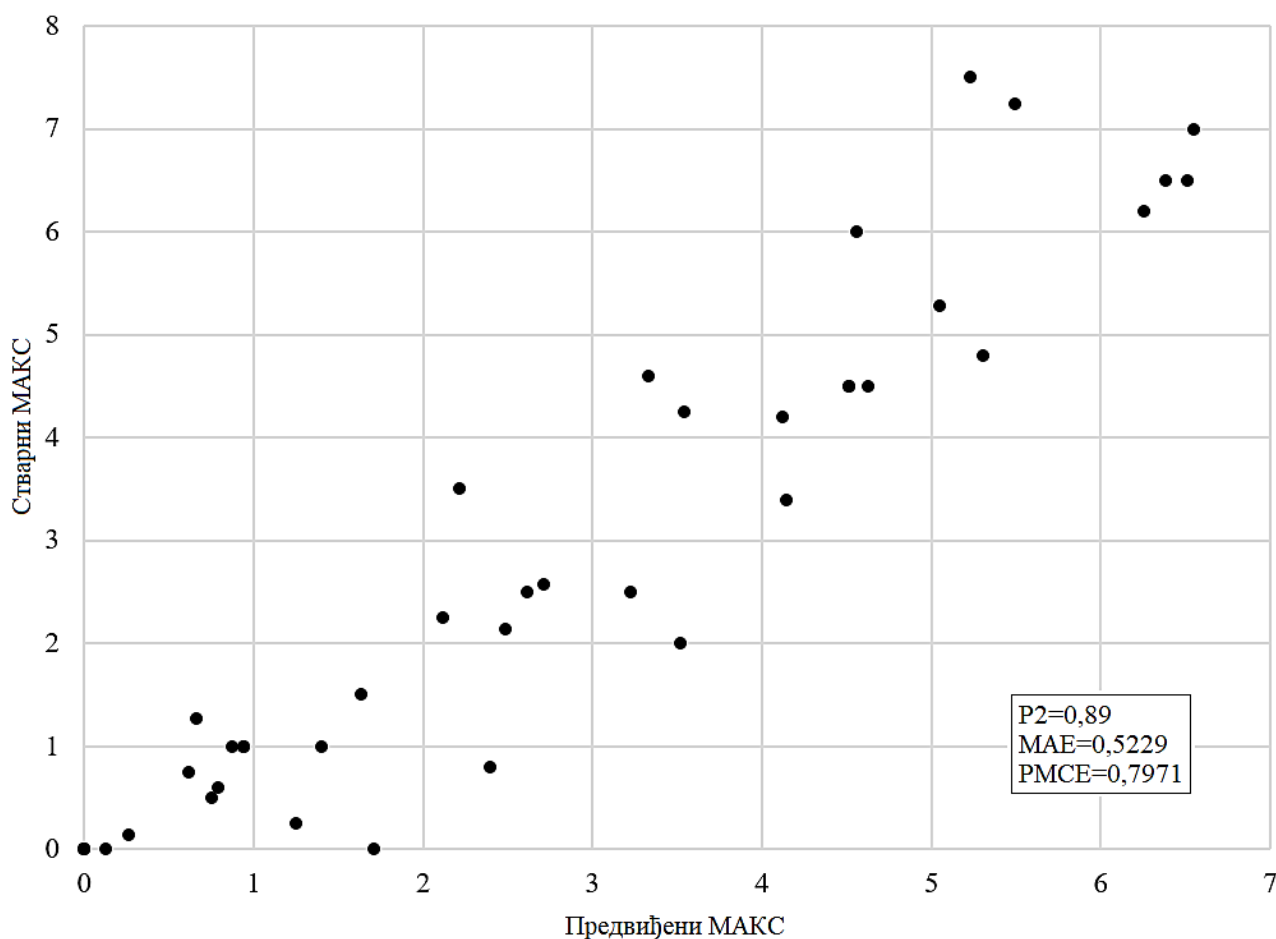
- $R^2 = 0,89$,
- $MAE = 0,5229$ и
- $RMSE = 0,7971$.

Табела 12 – Резултати алгоритама машинског учења са коришћењем методе омотача за селекцију атрибута

Алгоритам	R^2	MAE	RMSE
СВМ	0,8934	0,5229	0,7971
ЛР	0,8046	0,871	1,0827
РБФ	0,7309	0,9586	1,2321

* СВМ – Метода потпорних вектора; ЛР – Линеарна регресија; РБФ – Радијална базна функција; R^2 – Коefицијент детерминације; MAE – Средња апсолутна грешка; RMSE – Корен средње квадратне грешке

Слика 25 приказује однос предвиђених и стварних МАКС вредности коришћењем модела који обухвата селекцију атрибута методом омотача и примену СВМ алгоритма на проблем регресије.



Слика 25 – Стварне и предвиђене просечне МАКС вредности за SVM алгоритам и селекција атрибута заснована на методи омотача. Оса x приказује просечни МАКС који је резултат предвиђања, док оса y приказује стварни просечни МАКС. Предвиђање се врши коришћењем SVM алгоритма и обележја која су селектована методом омотача. Свака црна тачка представља једног субјекта студије. Перформансе модела су $P2 = 0,89$, $MAE = 0,5229$ и $RMSE = 0,7971$. Преузето из рада (Mitrović, Savić и други, 2023).

8.4. Дискусија и закључак

Циљ ове студије која представља битан део истраживања обухваћених овом докторском дисертацијом био је истраживање могућности откривања маркера за дијагностику мигрене и њене сложености применом статистичких метода и алгоритама машинског учења. Додатно, истражена је употреба алгоритама машинског учења у предвиђању МАКС скорa, што може отворити врата многобројим будућим истраживањима у овој области. Тестиране су различите методе селекције атрибута и идентификовани су подаци за развој алгоритама који могу идентификовати важне факторе сложености мигрене са ауром.

Неколико студија је било посвећено проналажењу поузданих маркера за идентификацију присуства мигрене са ауром, а приступи и резултати су различити (Petrusic и други, 2018; Petrusic, Viana, Dakovic, Goadsby & Zidverc-Trajkovic, 2019; Petrusic, Viana, Dakovic & Zidverc-Trajkovic, 2019; Silvestro и други, 2022; Tedeschi и други, 2016; Abagnale и други, 2023). Ово истраживање доприноси напорима за побољшање и проширење резултата у овој области. Скуп података коришћен у овом истраживању укључивао је 340 кортикалних обележја која представљају основу за статистичку анализу заједно са просечним МАКС скором. Ова студија проширује претходна истраживања заснована на МАКС вредностима. МАКС скор је релативно нов концепт чији се потенцијал истражује и потребна су додатна

истраживања у овој области. Анализом корелације обележја и просечног МАКС-а идентификовано је 26 обележја која су у значајној корелацији са просечним МАКС скором ($p < 0,05$). Најзначајнија обележја обухватају средњу Гаусову кривину парахипокампалног гируса и трансверзалног темпоралног гируса, дебљину трансверзалног темпоралног гируса и *pars opercularis*-а, површину лингвалног гируса леве хемисфере и средњу Гаусову кривину трансверзалног темпоралног гируса десне хемисфере ($p < 0,01$). Промене у структури и функцији парахипокампалног гируса примећене су код особа са мигреном у ранијим студијама (Yin и други, 2023; Messina и други, 2022), а резултати представљени у овој дисертацији указују да морфологија овог региона мозга игра значајну улогу у испољавању мигрене са ауром, као и у њеном степену сложености. Поред тога, резултати су указали и на трансверзални темпорални гирус као доминантну кортикалну структуру, стога би његову улогу требало даље истражити у предвиђању сложености ауре. Друге студије су откриле значајне промене у трансверзалном темпоралном гирусу код пацијената са мигреном у поређењу са здравим контролама, као и међу старосним групама пацијената са мигреном (Valfrè и други, 2008; Guarnera и други, 2021), али његова улога у сложености ауре остаје нејасна. Такође, налази идентификују дебљину *pars opercularis*-а леве хемисфере као један од најистакнутијих маркера за предвиђање сложености МАКС скорa, што је у сагласности са резултатима истраживања описаном у поглављу 7. Даље, утврђено је да су површина и запремина лингвалног гируса у обе хемисфере у значајној корелацији са просечним МАКС скором. Неколико студија је такође открило значајне промене у левом и десном лингвалном гирусу код пацијената са мигреном са ауром (Silvestro и други, 2022; Tedeschi и други, 2016; Abagnale и други, 2023). Ови налази могу указивати на то да је део кортекса централизован у лингвалном гирусу укључен у иницијацију и/или пропагацију мигрене са ауром (Tedeschi и други, 2016). Такође, резултати потврђују хипотезу да пацијенти са мигреном са ауром показују промене у визуелним путевима (Silvestro и други, 2022; Tedeschi и други, 2016), иако су ове студије засноване на фМР у стању мировања која омогућава истраживање функционалне повезаности целог мозга.

Са напретком вештачке интелигенције, а пре свега машинског учења, и њиховом широком применом, повећава се број радова на тему предвиђања подтипова мигрене. Спроведено је неколико студија које користе моделе машинског учења за класификацију различитих пацијената са мигреном (Schwedt, Chong, Wu и други, 2015; Frid и други, 2020). Студија која је користила МР податке о дебљини, површини и запремини кортекса извршила је низ задатака класификације мигрене са великом стопом успеха: мигрена и здраве контроле (тачност 68%), епизодична мигрена и здраве контроле (тачност 67%), хронична мигрена и здраве контроле (тачност 86%) и хронична мигрена и епизодична мигрена (тачност 84%) (Schwedt, Chong, Wu и други, 2015). У студији која је део ове дисертације ЛДА алгоритам заснован на обрађеним МР подацима је имао тачност 97% приликом класификације на пацијенте са мигреном са ауром и здраве контроле, а тачност 98% при класификацији једноставне и комплексне мигрене са ауром. Друга студија развила је модел заснован на методама класификације, техникама селекције атрибута и статистичким анализама мера функционалне повезаности екстрахованих из ЕЕГ сигнала у циљу класификације мигрене са ауром и мигрене без ауре, што је постигло тачност од 84,62% (Frid и други, 2020). Предвиђање мигрене и њених подтипова се спроводи применом различитих алгоритама машинског учења и коришћењем различитих типова улазних података као што су фМР, структурална МР, ЕЕГ и други, што може бити од значајне помоћи у дијагностици и лечењу ове болести. Ова студија комбинује статистичку анализу, машинско учење и претходно знање о МАКС скору да би се пронашли предиктори сложености мигрене. Пошто је МАКС релативно нов концепт, његов потенцијал се још увек истражује.

Ова студија се заснива на претпоставци да се издвајањем појединачних атрибута који значајно корелирају са просечним МАКС скором може добити скуп података који ће допринети предвиђању овог скорa. Међутим, истраживање је показало да је индивидуални приступ имао знатно ниже перформансе него коришћење методе омотача која је открила комбинацију обележја која могу да изведу успешно предвиђање. Ово потврђује претходне сугестије да би мигрена са ауром могла бити болест неуронске мреже која узрокује вишеструке структуралне промене у можданој кори.

У овом истраживању, више алгоритама машинског учења је примењено на неколико различитих улаза изведених различитим методама селекције атрибута. Најистакнутији алгоритми су SVM, LP и РБФ. За сваки алгоритам је извршена свеобухватна претрага у простору хиперпараметара како би се пронашле оне вредности које највише доприносе добром предвиђању. Два скупа података су креирана коришћењем селекције атрибута засноване на корелацији где су обележја која су у корелацији са МАКС-ом са нивоом значајности 0,05 и 0,01 узете као улазни скупови. Поред тога, имплементиран је опсежан метод омотача за селекцију атрибута који је резултовао откривањем скупа обележја која у комбинацији дају обећавајуће резултате у области предвиђања сложености ауре. SVM модел за регресију је постигао висок R2 резултат и ниске вредности грешке и показао способност предвиђања просечног МАКС резултата на основу ових кортикалних маркера.

У другим недавним студијама, SVM модел је показао обећавајуће резултате у предвиђању мигрене (Zhang и други, 2016; Wang и други, 2023; Zhu и други, 2019). Једна студија је истраживала способност SVM модела да разликује пацијенте са мигреном од здравих контрола и идентификовала регионе мозга који највише доприносе решавању овог задатка (Zhang и други, 2016). SVM са више језгара је имао тачност 83,67% при класификацији пацијената са мигреном без ауре и здравих контрола на основу функционалних и структуралних МР података. Слично томе, ова студија примењује селекцију атрибута и SVM алгоритам, иако је фокус на комплексности мигрене са ауром и повезаним маркерима. Резултати још једне студије показују потенцијал SVM-а као дијагностичког алата за мигрену без ауре са скоро 82% тачности коришћењем функционалних МР података (Wang и други, 2023). Такође, више савремених алгоритама машинског учења, укључујући SVM, су коришћени за класификацију пацијената са мигреном и здравих особа заједно са селекцијом атрибута и алгоритмима за смањење димензионалности како би се изградио оптимални скуп података уклањањем сувишних обележја (Zhu и други, 2019). Још један задатак за који је коришћена имплементација приступа заснованог на машинском учењу бавио се класификацијом мигрене са ауром у односу на мигрену без ауре (Silvestro и други, 2022; Frid и други, 2020). Колико је познато, ово је прво истраживање које се фокусирао на предвиђање сложености мигрене са ауром на основу МАКС резултата и структуралних МР података церебралног кортекса.

Ова студија је потврдила да постоји потенцијал у примени модела заснованог на машинском учењу за предвиђање просечних МАКС вредности коришћењем података добијених структуралном МР церебралног кортекса. Резултати сугеришу да напредни алгоритми машинског учења значајно превазилазе традиционалне статистичке методе корелације у овом контексту. Напредни алгоритми селекције атрибута идентификују различита кортикална обележја која су широко распрострањена у мозгу која указују на ниво комплексности мигрене са ауром. Ова налази могу послужити као основа за будуће проучавање мигрене са ауром и развој дијагностике и терапије за различите подтипове ове болести.

9. Закључак

Фокус овог истраживања је био на проналажењу и развоју нових, унапређених метода и техника за детекцију различитих фенотипова мигрене са ауром заснованих на машинском учењу и подацима добијеним структуралном МР церебралног кортекса. Кроз тај процес, циљ је био не само откривање ових фенотипова, већ и креирање платформе која ће омогућити бољу класификацију мигрене, валидацију маркера и оптимизацију терапије за пацијенте са овим обликом мигрене. Поред тога, фокус ове студије био је и проналажење региона мозга код којих се могу појавити промене уколико је присутна мигрена са ауром одређене сложености. Примењене су статистичке анализе и технике машинског учења у циљу идентификације таквих региона мозга, а самим тим и проналажења маркера који би помогли у дијагнози мигрене са ауром и степена њене сложености. Спроведена је корелациона анализа улазних обележја и просечног МАКС скорa, што је детектовало подскуп обележја која показују значајне промене код различитих просечних МАКС вредности. Такође, ова студија је имала за циљ да истражи потенцијал алгоритама машинског учења у предвиђању просечног МАКС скорa како би пружила правац за будућа истраживања у овој области. Тестиране су различите методе селекције атрибута, а изведени подскупови података су коришћени као основа за имплементацију алгоритама машинског учења који су довели до идентификовања важних предиктора комплексности мигрене са ауром код пацијената.

Ова студија показује да се може постићи висока тачност када се користи ЛДА алгоритам за класификацију особа у категорију здравих или особа са мигреном са ауром, као и за класификацију подтипова мигрене са ауром. Резултати показују да алгоритам заснован на структуралним МР подацима церебралног кортекса има високу тачност детекције мигрене са ауром (97%) и може детектовати разлику између једноставне и сложене мигрене са ауром са тачношћу од 98%. Штавише, резултати указују на постојање абнормалности у дебљини, површини, запремини, средњој Гаусовој кривини и/или индексу савијања појединих области кортекса пацијената који болују од мигрене са ауром у односу на здраве особе, као и при поређењу пацијената са једноставном и комплексном мигреном са ауром. На основу тога, идентификовани су скупови карактеристика релевантних за класификацију. Рангирање по важности обележја указује на дебљину левог темпоралног пола, десног лингвалног гируса и левог *pars opercularis*-а као најистакнутије маркере за детекцију мигрене са ауром, док се дебљина левог перикалкарног гируса и левог *pars opercularis*-а предлажу као два најважнија обележја за класификацију подтипова мигрене са ауром. Предложени модел показује значајан потенцијал у валидацији дијагнозе мигрене са ауром и класификацији подтипова, што може да унапреди и побољша тренутне методе лечења мигрене са ауром. Треба имати на уму да је ово прва студија која покушава да класификује пацијенте на оне са мигреном са ауром и здраве особе, као и на подгрупе мигрене са ауром, користећи обележја кортекса прибављених структуралним неуроимицингом са најсавременијим техникама постпроцесирања. Стога, пожељно је резултате ове студије потврдити у будућим мултицентричним студијама са већим узорком пацијената са мигреном са ауром како би се добили чвршћи закључци. Такође, ово је први корак у класификацији сложености мигрене са ауром на основу структуралних МР података церебралног кортекса.

Модел машинског учења заснован на SVM алгоритму показао је потенцијал у предвиђању просечних МАКС вредности коришћењем података добијених структуралном МР церебралног кортекса. Такође, налази показују да коришћење напредних алгоритама машинског учења може значајно надмашити традиционалне статистичке методе корелације за предвиђање просечног МАКС скорa користећи структуралне МР податке церебралног кортекса. Поред тога, резултати ове студије сугеришу да комбинација кортикалних обележја које су у највећој корелацији са просечним МАКС скором не служи нужно као добар модел за

предвиђање, док кортикална обележја изведена из напредних алгоритама машинског учења пружају обећавајуће резултате. Све у свему, с обзиром на то да пораст МАКС скорa подразумева обилнију симптоматологију током фазе ауре, није изненађење да су напредни алгоритми машинског учења указали на различита кортикална обележја која су раширена по целој мрежи мозга која утичу претежно на паријеталне и темпоралне регионе.

Могуће ограничење тренутне студије је недостатак проспективно прикупљених информација о латерализацији напада мигрене са ауром који би могли бити фактор утицаја у студијама неуроимицинга. У медицинској историји одабраних пацијената са мигреном са ауром није било извештаја који сугерише да је пацијент имао јасну латерализацију визуелних или соматосензорних симптома. Такође, будуће студије би требало да обухвате групу пацијената који имају мигрене без ауре да би се истражила специфична морфометријска обележја кортекса у односу на подгрупе мигрене са ауром. Такође, ограничење овог истраживања је број учесника студије. Студија која укључује податке већег броја испитаника била би кључна за потврду добијених резултата. Поред тога, може се приметити да је већина досадашњих радова заснована на истраживању једног модалитета података. У овом истраживању коришћени су структурални МР подаци церебралног кортекса и напредни алгоритми машинског учења да би се унапредило знање о везама између нивоа сложености ауре и кортикалних обележја. Спровођење истраживања са различитим модалитетима и њиховим комбинацијама (фМР, дМР, структурални МР) може пружити значајне резултате и нова сазнања у овој области (Росса и други, 2020). Даље, у будућим студијама потребно је истраживање међудејства симптома главобоље, МАКС-а и кортикалних обележја, како би се стекли нови увиди у овој области.

Централни допринос овог истраживања је у развоју модела заснованих на техникама машинског учења који су способни да ефикасно детектују присуство мигрене са ауром, класификују различите подгрупе овог облика мигрене – једноставну и сложену мигрену са ауром, као и да предвиде МАКС вредности са високим процентом тачности. Резултати ове студије утврдили су да за задатке детекције мигрене са ауром и класификације њених подтипова ЛДА алгоритам представља најперспективније решење, док је SVM алгоритам најпогоднији за предикцију МАКС скорa. Додатно, идентификовани су најбитнији скупови обележја који значајно прилажу прецизности у детекцији мигрене са ауром, класификацији њених подгрупа и одређивању нивоа комплексности овог типа мигрене. Ово истраживање отвара пут за будућа истраживања и развој нових методологија у области дијагностике и лечења мигрене са ауром, пружајући наду за бољи стандард неге пацијената са овим стањем и унапређење квалитета њиховог живота.

10. Литература

- Abagnale, C., Di Renzo, A., Sebastianelli, G., Casillo, F., Tinelli, E., Giuliani, G., Tullo, M., Serrao, M., Parisi, V., Fiorelli, M., Caramia, F., Schoenen, J., Di Piero, V., & Coppola, G. (2023). Whole brain surface-based morphometry and tract-based spatial statistics in migraine with aura patients: difference between pure visual and complex auras. *Frontiers in Human Neuroscience*, 17, 169.
- Acheson, D. J., & Hagoort, P. (2013). Stimulating the Brain's Language Network: Syntactic Ambiguity Resolution after TMS to the Inferior Frontal Gyrus and Middle Temporal Gyrus. *Journal of cognitive neuroscience*, 25(10), 1664-1677.
- Aguirre, G. K., Detre, J. A., Alsop, D. C., & D'Esposito, M. (1996). The Parahippocampus Suberves Topographical Learning in Man. *Cerebral cortex*, 6(6), 823-829.
- Akaike, H. (1974). A new look at the statistical model identification. *IEEE transactions on automatic control*, 19(6), 716-723.
- Akoglu, H. (2018). User's guide to correlation coefficients. *Turkish journal of emergency medicine*, 18(3), 91-93.
- Al-Ramadhani, R. R., Shivamurthy, V. K., Elkins, K., Gedela, S., Pedersen, N. P., & Kheder, A. (2021). The Precuneal Cortex: Anatomy and Seizure Semiology. *Epileptic Disorders*, 23(2), 218-227.
- Amin, F. M., De Icco, R., Al-Karagholi, M.-M., Raghava, J. M., Wolfram, F., Larsson, H. B., & Ashina, M. (2021). Investigation of cortical thickness and volume during spontaneous attacks of migraine without aura: a 3-Tesla MRI study. *The Journal of Headache and Pain*, 22(1), 98.
- Andress-Rothrock, D., King, W., & Rothrock, J. (2010). An Analysis of Migraine Triggers in a Clinic-Based Population. *Headache*, 50(8), 1366-1370.
- Antonaci, F., Ghiotto, N., Wu, S., Pucci, E., & Costa, A. (2016). Recent advances in migraine therapy. *SpringerPlus*, 5(1), 637.
- Backhausen, L. L., Herting, M. M., Tamnes, C. K., & Vetter, N. C. (2022). Best Practices in Structural Neuroimaging of Neurodevelopmental Disorders. *Neuropsychology Review*, 32(2), 400-418.
- Banker, L., & Tadi, P. (2023). *Neuroanatomy, Precentral Gyrus*. StatPearls. Прегузето 7.3.2024. ca <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544218/>
- Beauchamp, M. S. (2015). The social mysteries of the superior temporal sulcus. *Trends in cognitive sciences*, 19(9), 489-490.
- Ben-Hur, A., Ong, C., Sonnenburg, S., Schölkopf, B., & Rätsch, G. (2008). Support Vector Machines and Kernels for Computational Biology. *PLOS Computational Biology*, 4(10), e1000173.

- Bissière, S., Plachta, N., Hoyer, D., Olpe, H.-R., Grace, A. A., & Cryan, J. F. (2008). The Rostral Anterior Cingulate Cortex Modulates the Efficiency of Amygdala-Dependent Fear Learning. *Biological psychiatry*, *63*(9), 821-831.
- Bludau, S., Eickhoff, S., Mohlberg, H., Caspers, S., Laird, A., Fox, P., Schleicher, A., Zilles, K., & Amunts, K. (2014). Cytoarchitecture, probability maps and functions of the human frontal pole. *Neuroimage*, *93*, 260-275.
- Blumenfeld, H. (2010). *Introduction to Clinical Neuroradiology*. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc. Publishers.
- Bonett, D. G., & Wright, T. A. (2000). Sample size requirements for estimating pearson, kendall and spearman correlations. *Psychometrika*, *65*, 23-28.
- Bowyer, S. M., Aurora, S. K., Moran, J. E., Tepley, N., & Welch, K. (2001). Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Annals of Neurology*, *50*(5), 582-587.
- Breiman, L. (1996). Technical note: Some properties of splitting criteria. *Machine learning*, *24*, 41-47.
- Breiman, L., Friedman, J., Stone, C. J., & Olshen, R. (1984). *Classification and Regression Trees*. London: Taylor & Francis.
- Breslau, N., Davis, G. C., & Andreski, P. (1991). Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: An epidemiologic study of young adults. *Psychiatry research*, *37*(1), 11-23.
- Brewer, J. A., Garrison, K. A., & Whitfield-Gabrieli, S. (2013). What about the “self” is processed in the posterior cingulate cortex? *Frontiers in human neuroscience*, *7*, 647.
- Bridge, H., Stagg, C. J., Near, J., Lau, C.-i., Zisner, A., & Cader, M. (2015). Altered neurochemical coupling in the occipital cortex in migraine with visual aura. *Cephalalgia*, *35*(11), 1025-1030.
- Bron, C., Sutherland, H. G., & Griffiths, L. R. (2021). Exploring the Hereditary Nature of Migraine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *17*, 1183-1194.
- Caspers, S., Schleicher, A., Bacha-Trams, M., Palomero-Gallagher, N., Amunts, K., & Zilles, K. (2013). Organization of the Human Inferior Parietal Lobule Based on Receptor Architectonics. *Cerebral cortex*, *23*(3), 615-628.
- Chen, R.-C., Dewi, C., Huang, S.-W., & Caraka, R. E. (2020). Selecting critical features for data classification based on machine learning methods. *Journal of Big Data*, *7*(1), 52.
- Chong, C. D., Gaw, N., Fu, Y., Li, J., Wu, T., & Schwedt, T. J. (2017). Migraine classification using magnetic resonance imaging resting-state functional connectivity data. *Cephalalgia*, *37*(9), 828-844.
- Coppola, G., Bracaglia, M., Di Lenola, D., Di Lorenzo, C., Serrao, M., Parisi, V., Di Renzo, A., Martelli, F., Fadda, A., Schoenen, J., & Pierelli, F. (2015). Visual evoked potentials in subgroups of migraine with aura patients. *The journal of headache and pain*, *16*, 1-11.

- Coppola, G., Di Renzo, A., Tinelli, E., Iacovelli, E., Lepre, C., Di Lorenzo, C., Di Lorenzo, G., Di Lenola, D., Parisi, V., Serrao, M., Pauri, F., Fiermonte, G., Bianco, F., & Pierelli, F. (2015). Evidence for brain morphometric changes during the migraine cycle: A magnetic resonance-based morphometry study. *Cephalalgia*, *35*(9), 783-791.
- Cortes, C., & Vapnik, V. (1995). Support-vector networks. *Machine learning*, *20*, 273-297.
- Cortese, F., Pierelli, F., Bove, I., Di Lorenzo, C., Evangelista, M., Perrotta, A., Serrao, M., Parisi, V., & Coppola, G. (2017). Anodal transcranial direct current stimulation over the left temporal pole restores normal visual evoked potential habituation in interictal migraineurs. *The journal of headache and pain*, *18*, 1-9.
- Cover, T., & Hart, P. (1967). Nearest neighbor pattern classification. *IEEE transactions on information theory*, *13*(1), 21-27.
- Cutrer, M. F., & Black, D. F. (2006). Imaging Findings of Migraine. *Headache*, *46*(7), 1095-1107.
- Cutrer, M. F., Sorensen, G. A., Weisskoff, R. M., Østergaard, L., Del Rio, M., Lee, J. E., Rosen, B. R., & Moskowitz, M. A. (1998). Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Annals of neurology*, *43*(1), 25-31.
- Danielsson, P.-E. (1980). Euclidean distance mapping. *Computer Graphics and image processing*, *14*(3), 227-248.
- DaSilva, A. F., Granziera, C., Snyder, J., & Hadjikhani, N. (2007). Thickening in the somatosensory cortex of patients with migraine. *Neurology*, *69*(21), 1990-1995.
- Davis, P. D., & Kenny, G. N. (2015). *Basic Physics and Measurement in Anaesthesia* (5 изд.). Oxford: Butterworth-Heinemann.
- de Boer, I., Terwindt, G. M., & van den Maagdenberg, A. M. (2020). Genetics of migraine aura: an update. *The Journal of Headache and Pain*, *21*, 1-10.
- De Carli, D., Garreffa, G., Colonnese, C., Giulietti, G., Labruna, L., Briselli, E., Ken, S., Macrì, M., & Maraviglia, B. (2007). Identification of activated regions during a language task. *Magnetic resonance imaging*, *25*(6), 933-938.
- Deen, B., Koldewyn, K., Kanwisher, N., & Saxe, R. (2015). Functional Organization of Social Perception and Cognition in the Superior Temporal Sulcus. *Cerebral cortex*, *25*(11), 4596-4609.
- Demarquay, G., Royet, J., Mick, G., & Ryvlin, P. (2008). Olfactory Hypersensitivity in Migraineurs: A H215O-PET Study. *Cephalalgia*, *28*(10), 1069-1080.
- Demartini, C., Francavilla, M., Zababoni, A., Facchetti, S., De Icco, R., Martinelli, D., Allena, M., Greco, R., & Tassorelli, C. (2023). Biomarkers of Migraine: An Integrated Evaluation of Preclinical and Clinical Findings. *International journal of molecular sciences*, *24*(6), 5334.
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R., Hyman, B. T., Albert, M. S., & Killiany, R. J. (2006). An

automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31, 968-980.

- Desseilles, M., Dang-Vu, T. T., Sterpenich, V., & Schwartz, S. (2011). Cognitive and emotional processes during dreaming: A neuroimaging view. *Consciousness and Cognition*, 20(4), 998-1008.
- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118(1), 279-306.
- DiGuseppi, J., & Tadi, P. (2023). *Neuroanatomy, Postcentral Gyrus*. StatPearls. Прейзето 8.3.2024. ca <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549825/>
- Ebahimzadeh, K., Gholipour, M., Samadian, M., Taheri, M., & Ghafouri-Fard, S. (2020). A comprehensive review on the role of genetic factors in the pathogenesis of migraine. *Journal of Molecular Neuroscience*, 71(10), 1987-2006.
- Edge, M. (2019). *Statistical Thinking from Scratch: A Primer for Scientists*. Oxford: Oxford University Press.
- El-Baba, R. M., & Schury, M. P. (2023). *Neuroanatomy, Frontal Cortex*. StatPearls. Прейзето 8.3.2024. ca <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554483/>
- Epstein, R., & Kanwisher, N. (1998). A cortical representation of the local visual environment. *Nature*, 392(6676), 598-601.
- Everitt, B. S., Landau, S., Leese, M., & Stahl, D. (2011). *Cluster Analysis* (5 изд.). John Wiley & Sons.
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *NeuroImage*, 62, 774-781.
- Fletcher, R. (1987). *Practical Methods of Optimization* (2 изд.). Chichester: John Wiley & Sons.
- Flinker, A., Korzeniewska, A., Shestyuk, A. Y., Franaszczuk, P. J., Dronkers, N. F., Knight, R. T., & Crone, N. E. (2015). Redefining the role of Broca's area in speech. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(9), 2871-2875.
- Fraser, C. L., Hepschke, J. L., Jenkins, B., & Prasad, S. (2019). Migraine Aura: Pathophysiology, Mimics, and treatment options. *Seminars in Neurology*, 39(6), 739-748.
- Frid, A., Shor, M., Shifrin, A., Yarnitsky, D., & Granovsky, Y. (2020). A biomarker for discriminating between migraine with and without aura: Machine learning on functional connectivity on resting-state EEGs. *Annals of Biomedical Engineering*, 48, 403-412.
- Fried, I., Wilson, C. L., MacDonald, K. A., & Behnke, E. J. (1998). Electric current stimulates laughter. *Nature*, 391(6668), 650.
- Fu, T., Liu, L., Huang, X., Zhang, D., Gao, Y., Yin, X., Lin, H., Dai, Y., & Wu, X. (2022). Cerebral blood flow alterations in migraine patients with and without aura: An arterial spin labeling study. *The Journal of Headache and Pain*, 23(1), 131.

- Fukui, P. T., Tranquillini Gonçalves, T., Strabelli, C., Fernandes Lucchino, N., Matos, F., Moreira dos Santos, J., Zukerman, E., Zukerman-Guendler, V., Mercante, J., Masruha, M., Vieira, D., & Peres, M. (2008). Trigger factors in migraine patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 66(3A), 494-499.
- Fyhn, M., Molden, S., Witter, M. P., Moser, E. I., & Moser, M.-B. (2004). Spatial Representation in the Entorhinal Cortex. *Science*, 305(5688), 1258-1264.
- Gai, D. (2020). *Supramarginal gyrus*. Radiopaedia. Преузето 8.3.2024. са <https://radiopaedia.org/articles/supramarginal-gyrus-1>
- Gazerani, P. (2023). Intelligent Digital Twins for Personalized Migraine Care. *Journal of Personalized Medicine*, 13(8), 1255.
- Geneva at the heart of the human brain*. (2023). Преузето 8.3.2024. са NCCR Evolving Language: <https://evolvinglanguage.ch/geneva-at-the-heart-of-the-human-brain/>
- Geurts, P., Ernst, D., & Wehenkel, L. (2006). Extremely randomized trees. *Machine learning*, 63, 3-42.
- Ghojogh, B., & Crowley, M. (2019). Linear and Quadratic Discriminant Analysis: Tutorial. *arXiv preprint*, arXiv:1906.02590.
- Goadsby, P. J. (2018). Migraine and Other Primary Headache Disorders. У J. Jameson, D. Kasper, D. Longo, A. S. Fauci, S. Hauser, & J. Loscalzo (Уредници), *Harrison's Principles of Internal Medicine* (20 изд., стр. 3096-3108). McGraw-Hill Education.
- Goldberg, I. I., Harel, M., & Malach, R. (2006). When the Brain Loses Its Self: Prefrontal Inactivation during Sensorimotor Processing. *Neuron*, 50(2), 329-339.
- Goldstein, A., Covington, B. P., Mahabadi, N., & Mesfin, F. B. (2023). *Neuroanatomy, Corpus Callosum*. StatPearls. Преузето 8.3.2024. са <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448209/>
- Golub, G. H., & Van Loan, C. F. (2013). *Matrix computations*. Baltimore, Maryland: Johns Hopkins University Press.
- Granziera, C., DaSilva, A. F., Snyder, J., Tuch, D. S., & Hadjikhani, N. (2006). Anatomical Alterations of the Visual Motion Processing Network in Migraine with and without Aura. *PLoS medicine*, 3(10), e402.
- Grill-Spector, K., Kourtzi, Z., & Kanwisher, N. (2001). The lateral occipital complex and its role in object recognition. *Vision research*, 41(10-11), 1409-1422.
- Groß, J. (2003). *Linear regression*. Berlin: Springer Science & Business Media.
- Guarnera, A., Bottino, F., Napolitano, A., Sforza, G., Cappa, M., Chioma, L., Pasquini, L., Rossi-Espagnet, M., Lucignani, G., Figà-Talamanca, L., Carducci, C., Ruscitto, C., Valeriani, M., Longo, D., & Papetti, L. (2021). Early alterations of cortical thickness and gyrification in

- migraine without aura: a retrospective MRI study in pediatric patients. *The Journal of Headache and Pain*, 22, 1-13.
- Haam, J., Gunin, S., Wilson, L., Fry, S., Bernstein, B., Thomson, E., Noblet, H., Cushman, J., & Yakel, J. L. (2023). Entorhinal cortical delta oscillations drive memory consolidation. *Cell reports*, 10, 42.
- Hall, S. D., Barnes, G. R., Hillebrand, A., Furlong, P. L., Singh, K. D., & Holliday, I. E. (2004). Spatio-temporal Imaging of Cortical Desynchronization in Migraine Visual Aura: A Magnetoencephalography Case Study. *Headache*, 44(3), 204-208.
- Hansen, J. M., Goadsby, P. J., & Charles, A. C. (2016). Variability of clinical features in attacks of migraine with aura. *Cephalalgia*, 36(3), 216-224.
- Hansen, J., & Charles, A. (2019). Differences in treatment response between migraine with aura and migraine without aura: lessons from clinical practice and RCTs. *The Journal of Headache and Pain*, 20, 1-10.
- Hastie, T., Tibshirani, R., & Friedman, J. H. (2009). *The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction* (2 изд.). New York: Springer.
- Hauge, A., Kirchmann, M., & Olesen, J. (2010). Trigger factors in migraine with aura. *Cephalalgia*, 30(3), 346-353.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. (2018). *Cephalalgia*, 38(1), 1-211.
- Herlin, B., Navarro, V., & Dupont, S. (2021). The temporal pole: From anatomy to function—A literature appraisal. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 113, 101925.
- Hirsch, G. V., Bauer, C. M., & Merabet, L. B. (2015). Using structural and functional brain imaging to uncover how the brain adapts to blindness. *Annals of neuroscience and psychology*, 2, 5.
- Hosmer Jr., D., Lemeshow, S., & Sturdivant, R. X. (2013). *Applied logistic regression*. John Wiley & Sons.
- Hua, J., Xiong, Z., Lowey, J., Suh, E., & Dougherty, E. R. (2005). Optimal number of features as a function of sample size for various classification rules. *Bioinformatics*, 21(8), 1509-1515.
- Hulley, S. B., Cummings, S. R., Browner, W. S., Grady, D. G., & Newman, T. B. (2013). *Designing clinical research: an epidemiological approach* (4 изд.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Insausti, R., Tuñón, T., Sobreviela, T., Insausti, A. M., & Gonzalo, L. M. (1995). The human entorhinal cortex: A cytoarchitectonic analysis. *Journal of Comparative Neurology*, 355(2), 171-198.
- Institute for Health Metrics and Evaluation*. (2019). Преузето 8.3.2024. са Global Burden of Disease: <https://www.healthdata.org/research-analysis/gbd>

- Jackovich, J., & Richards, R. (2018). *Machine learning with AWS*. Packt Publishing.
- James, G., Witten, D., Hastie, T., Tibshirani, R., & Taylor, J. (2023). *An Introduction to Statistical Learning: With applications in python*. Springer Nature.
- Jenkins, T., Ciccarelli, O., Atzori, M., Wheeler-Kingshott, C., Miller, D., Thompson, A., & Toosy, A. (2011). Early pericalcarine atrophy in acute optic neuritis is associated with conversion to multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(9), 1017-1021.
- Juhasz, G., Gecse, K., & Baksa, D. (2023). Towards precision medicine in migraine: Recent therapeutic advances and potential biomarkers to understand heterogeneity and treatment response. *Pharmacology & Therapeutics*, 250, 108523.
- Karim, H., Schmidt, B., Dart, D., Beluk, N., & Huppert, T. (2012). Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) of brain function during active balancing using a video game system. *Gait & posture*, 35(3), 367-372.
- Karnath, H.-O. (2001). New insights into the functions of the superior temporal cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(8), 568-576.
- Karsan, N., Silva, E., & Goadsby, P. (2023). Evaluating migraine with typical aura with neuroimaging. *Frontiers in Human Neuroscience*, 17, 1112790.
- Keller, S. S., & Roberts, N. (2009). Measurement of brain volume using MRI: software, techniques, choices and prerequisites. *Journal of Anthropological Sciences*, 87, 127-151.
- Kincses, Z., Veréb, D., Faragó, P., Tóth, E., Kocsis, K., Kincses, B., Király, A., Bozsik, B., Párdutz, Á., Szok, D., Tajti, J., Vécsei, L., Tuka, B., & Szabó, N. (2019). Are migraine with and without aura really different entities? *Frontiers in Neurology*, 10, 982.
- Koenigs, M., Barbey, A. K., Postle, B. R., & Grafman, J. (2009). Superior Parietal Cortex Is Critical for the Manipulation of Information in Working Memory. *Journal of Neuroscience*, 29(47), 14980-14986.
- Kohavi, R., & John, G. H. (1997). Wrappers for feature subset selection. *Artificial intelligence*, 97(1-2), 273-324.
- Kvålseth, T. O. (1985). Cautionary Note about R2. *The American Statistician*, 39(4), 279-285.
- Lan, L., Zhang, X., Li, X., Rong, X., & Peng, Y. (2017). The efficacy of transcranial magnetic stimulation on migraine: a meta-analysis of randomized controlled trails. *The journal of headache and pain*, 18, 1-7.
- Le Bihan, D., & Johansen-Berg, H. (2012). Diffusion MRI at 25: Exploring brain tissue structure and function. *Neuroimage*, 61(2), 324-341.
- Ledoit, O., & Wolf, M. (2003). Honey, I shrunk the sample covariance matrix. *UPF economics and business working paper*, 691.

- Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*, *137*(1), 12-32.
- Liboni, W., Molinari, F., Allais, G. B., Mana, O., Negri, E., D'Andrea, G., Bussone, G., & Benedetto, C. (2008). Patent foramen ovale detected by near-infrared spectroscopy in patients suffering from migraine with aura. *Neurological Sciences*, *29*, 182-185.
- Liboni, W., Molinari, F., Allais, G., Mana, O., Negri, E., Bussone, G., D'Andrea, G., & Benedetto, C. (2009). Spectral changes of near-infrared spectroscopy signals in migraineurs with aura reveal an impaired carbon dioxide-regulatory mechanism. *Neurological Sciences*, *30*, 105-107.
- Lin, Y.-H., Young, I. M., Conner, A. K., Glenn, C. A., Chakraborty, A. R., Nix, C. E., Bai, M. Y., Dhanaraj, V., Fonseka, R., Hormovas, J., Tanglay, O., Briggs, R. G., & Sughrue, M. E. (2020). Anatomy and White Matter Connections of the Inferior Temporal Gyrus. *World Neurosurgery*, *143*, e656-e666.
- MAGNETOM Skyra*. (2024). Прейзето 8.3.2024. ca SIEMENS Healthineers: <https://www.siemens-healthineers.com/en-us/magnetic-resonance-imaging/3t-mri-scanner/magnetom-skyra>
- McLaren, M., Szymkowicz, S., O'Shea, A., Woods, A., Anton, S., & Dotson, V. (2016). Dimensions of depressive symptoms and cingulate volumes in older adults. *Translational psychiatry*, *6*(4), e788.
- MEGIN TRIUX™ neo*. (2023). Прейзето 8.3.2024. ca MEGIN: <https://megin.com/triux-neo-product-data-usa/>
- Merikangas, K. R. (2013). Contributions of Epidemiology to Our Understanding of Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *53*(2), 230-246.
- Messina, R., & Filippi, M. (2020). What We Gain From Machine Learning Studies in Headache Patients. *Frontiers in Neurology*, *11*, 221.
- Messina, R., Rocca, M. A., Valsasina, P., Misci, P., & Filippi, M. (2022). Clinical correlates of hypothalamic functional changes in migraine patients. *Cephalalgia*, *42*(4-5), 279-290.
- Michalski, L. J. (2016). *Rostral Middle Frontal Gyrus Thickness is Associated with Perceived Stress and Depressive Symptomatology*. [Мастер рад, Washington University in St. Louis]. Arts & Sciences Electronic Theses and Dissertations. Прейзето 8.3.2024. ca https://openscholarship.wustl.edu/art_sci_etds/714/
- Mitchell, T. M. (1997). *Machine Learning*. McGraw-Hill Science/Engineering/Math.
- Mitrović, K., Petrušić, I., Radojčić, A., Daković, M., & Savić, A. (2023). Migraine with aura detection and subtype classification using machine learning algorithms and morphometric magnetic resonance imaging data. *Frontiers in neurology*, *14*, 1106612.

- Mitrović, K., Savić, A. M., Radojičić, A., Daković, M., & Petrušić, I. (2023). Machine learning approach for Migraine Aura Complexity Score prediction based on magnetic resonance imaging data. *The journal of headache and pain*, 24(1), 169.
- Moler, E., Chow, M., & Mian, I. (2000). Analysis of molecular profile data using generative and discriminative methods. *Physiological genomics*, 4(2), 109-126.
- Mori, S. (2007). *Introduction to Diffusion Tensor Imaging*. Oxford: Elsevier.
- Moulton, E., Becerra, L., Maleki, N., Pendse, G., Tully, S., Hargreaves, R., Burstein, R., & Borsook, D. (2011). Painful Heat Reveals Hyperexcitability of the Temporal Pole in Interictal and Ictal Migraine States. *Cerebral cortex*, 21(2), 435-448.
- Nagel, S. (2019). *Towards a home-use BCI: fast asynchronous control and robust non-control state detection*. Tübingen: Eberhard Karls Universität Tübingen.
- Nagy, K., Greenlee, M. W., & Kovács, G. (2012). The Lateral Occipital Cortex in the Face Perception Network: An Effective Connectivity Study. *Frontiers in psychology*, 3, 141.
- Numssen, O., Bzdok, D., & Hartwigsen, G. (2021). Functional specialization within the inferior parietal lobes across cognitive domains. *elife*, 10, e63591.
- Nusinovici, S., Tham, Y., Yan, M., Ting, D., Li, J., Sabanayagam, C., Wong, T., & Cheng, C.-Y. (2020). Logistic regression was as good as machine learning for predicting major chronic diseases. *Journal of clinical epidemiology*, 122, 56-69.
- Onitsuka, T., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Dickey, C. C., Kasai, K., Toner, S. K., Frumin, M., Kikinis, R., Jolesz, F. A., & McCarley, R. W. (2004). Middle and Inferior Temporal Gyrus Gray Matter Volume Abnormalities in Chronic Schizophrenia: An MRI Study. *American Journal of Psychiatry*, 161(9), 1603-1611.
- Owen, A. B. (2006). A robust hybrid of lasso and ridge regression. У J. Verducci, X. Shen, & J. Lafferty (Уредници), *Prediction and Discovery* (Т. 443, стр. 59-71). American Mathematical Society.
- Palejwala, A. H., Dadario, N. B., Young, I. M., O'Connor, K., Briggs, R. G., Conner, A. K., O'Donoghue, D. L., & Sughrue, M. E. (2021). Anatomy and White Matter Connections of the Lingual Gyrus and Cuneus. *World neurosurgery*, 151, e426-e437.
- Palejwala, A. H., O'Connor, K. P., Milton, C. K., Anderson, C., Pelargos, P., Briggs, R. G., Conner, A. K., O'Donoghue, D. L., Glenn, C. A., & Sughrue, M. E. (2020). Anatomy and white matter connections of the fusiform gyrus. *Scientific reports*, 10(1), 13489.
- Paquette, N., Gajawelli, N., & Lepore, N. (2020). Structural neuroimaging. У A. Gallagher, C. Bulteau, D. Cohen, & J. Michaud (Уредници), *Handbook of Clinical Neurology* (Т. 174, стр. 251-264). Elsevier.

- Patra, A., Kaur, H., Chaudhary, P., Asghar, A., & Singal, A. (2021). Morphology and Morphometry of Human Paracentral Lobule: An Anatomical Study with its Application in Neurosurgery. *Asian journal of neurosurgery*, 16(02), 349-354.
- Peden, C. J., & Twigg, S. J. (2003). Anaesthesia for magnetic resonance imaging. *BJA CEPD Reviews*, 3(4), 97-101.
- PET Scan*. (2022). Преузето 8.3.2024. ca Cleveland Clinic: <https://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/10123-pet-scan>
- Peterson, L. (2009). K-nearest neighbor. *Scholarpedia*, 4(2), 1883. Преузето 8.3.2024. ca http://www.scholarpedia.org/article/K-nearest_neighbor
- Petrusic, I., Dakovic, M., & Zidverc-Trajkovic, J. (2019). Subcortical Volume Changes in Migraine with Aura. *Journal of Clinical Neurology*, 15, e34.
- Petrusic, I., Dakovic, M., Kacar, K., & Zidverc-Trajkovic, J. (2018). Migraine with Aura: Surface-Based Analysis of the Cerebral Cortex with Magnetic Resonance Imaging. *Korean journal of radiology*, 19(4), 767-776.
- Petrusic, I., Viana, M., Dakovic, M., & Zidverc-Trajkovic, J. (2019). Application of the Migraine Aura Complexity Score (MACS): Clinical and Neuroimaging Study. *Frontiers in neurology*, 10, 1112.
- Petrusic, I., Viana, M., Dakovic, M., Goadsby, P. J., & Zidverc-Trajkovic, J. (2019). Proposal for a migraine aura complexity score. *Cephalalgia*, 39(6), 732-741.
- Pourtois, G., de Gelder, B., Bol, A., & Crommelinck, M. (2005). Perception of Facial Expressions and Voices and of their Combination in the Human Brain. *Cortex*, 41(1), 49-59.
- Qi, J., Du, J., Siniscalchi, S., Ma, X., & Lee, C.-H. (2020). On Mean Absolute Error for Deep Neural Network Based Vector-to-Vector Regression. *IEEE Signal Processing Letters*, 27, 1485-1489.
- Queiroz, L., Friedman, D., Rapoport, A., & Purdy, R. (2011). Characteristics of migraine visual aura in Southern Brazil and Northern USA. *Cephalalgia*, 31(16), 1652-1658.
- Rahimi, R., Dolatshahi, M., Abbasi-Feijani, F., Momtazmanesh, S., Cattarinussi, G., Hadi Aarabi, M., & Pini, L. (2022). Microstructural white matter alterations associated with migraine headaches: a systematic review of diffusion tensor imaging studies. *Brain Imaging and Behavior*, 16(5), 2375-2401.
- Rasmussen, B., & Olesen, J. (1992). Migraine With Aura and Migraine Without Aura: An Epidemiological Study. *Cephalalgia*, 12(4), 221-228.
- Riederer, F., Beiersdorf, J., Scutelnic, A., & Schankin, C. J. (2023). Migraine Aura—Catch Me If You Can with EEG and MRI—A Narrative Review. *Diagnostics*, 13(17), 2844.
- Rocca, M. A., Harrer, J. U., & Filippi, M. (2020). Are machine learning approaches the future to study patients with migraine? *Neurology*, 94(7), 291-292.

- Rolls, E. T., Cheng, W., & Feng, J. (2020). The orbitofrontal cortex: reward, emotion and depression. *Communications*, 2(2), fcaa196.
- Romero de la Hoz, Z., & Rúa Ascar, J. (2014). *Análisis de modelos de redes neuronales artificiales, para un sistema de diagnósticos de migrañas con aura y sin aura*. [Мастер рад, Universidad Simón Bolívar]. Universidad Simón Bolívar Repositorio Digital. Преузето 8.3.2024. ca <http://hdl.handle.net/20.500.12442/2112>
- Russell, S., & Norvig, P. (2012). *Artificial Intelligence: A Modern Approach* (3 изд.). The Knowledge Engineering Review.
- Sanchez-Sanchez, P. A., García-González, J., & Ascar, J. (2020). Automatic migraine classification using artificial neural networks. *FI000Research*, 9, 618.
- Sándor, P., Dydak, U., Schoenen, J., Kollias, S., Hess, K., Boesiger, P., & Agosti, R. (2005). MR-Spectroscopic Imaging during Visual Stimulation in Subgroups of Migraine with Aura. *Cephalalgia*, 25(7), 507-518.
- Schwedt, T. J., & Chong, C. D. (2015). Functional imaging and migraine: new connections? *Current opinion in neurology*, 28(3), 265.
- Schwedt, T. J., Chong, C. D., Wu, T., Gaw, N., Fu, Y., & Li, J. (2015). Accurate Classification of Chronic Migraine via Brain Magnetic Resonance Imaging. *Headache*, 55(6), 762-777.
- Sharma, A., & Paliwal, K. K. (2015). Linear discriminant analysis for the small sample size problem: an overview. *International Journal of Machine Learning and Cybernetics*, 6, 443-454.
- Shevade, S., Keerthi, S., Bhattacharyya, C., & Murthy, K. (2000). Improvements to the SMO Algorithm for SVM Regression. *IEEE transactions on neural networks*, 11(5), 1188-1193.
- Silberstein, S. D., & Young, W. B. (1995). Migraine Aura and Prodrome. *Seminars in Neurology*, 15(2), 175-182.
- Silvestro, M., Tessitore, A., Di Nardo, F., di Clemente, F., Trojsi, F., Cirillo, M., Esposito, F., Tedeschi, G., & Russo, A. (2022). Functional connectivity changes in complex migraine aura: beyond the visual network. *European Journal of Neurology*, 29(1), 295-304.
- Smith, C. (2021a). *Pars opercularis*. Radiopaedia. Преузето 8.3.2024. ca <https://radiopaedia.org/articles/pars-opercularis>
- Smith, C. (2021b). *Pars triangularis*. Radiopaedia. Преузето 8.3.2024. ca <https://radiopaedia.org/articles/pars-triangularis>
- Smola, A. J., & Schölkopf, B. (2004). A tutorial on support vector regression. *Statistics and Computing*, 14, 199-222.
- Somol, P., Novovičová, J., & Pudil, P. (2010). Efficient feature subset selection and subset size optimization. У А. Harout (Ур.), *Pattern Recognition: Recent Advances* (стр. 76-98). InTech.

- Spearman, C. (1987). The Proof and Measurement of Association between Two Things. *The American journal of psychology*, 100(3/4), 441-471.
- Stewart, W. F., Linet, M. S., Celentano, D. D., Van Natta, M., & Ziegler, D. (1991). Age- and Sex-specific Incidence Rates of Migraine with and without Visual Aura. *American journal of epidemiology*, 134(10), 1111-1120.
- Stotesbury, H., Kawadler, J. M., Saunders, D. E., & Kirkham, F. J. (2021). MRI detection of brain abnormality in sickle cell disease. *Expert Review of Hematology*, 14(5), 473-491.
- Stuart, G. (2010). *Understanding Magnetic Resonance Imaging*. London: World Federation of Societies of Anaesthesiologists.
- Szekely, A., Siltan, R. L., Heller, W., Miller, G. A., & Mohanty, A. (2017). Differential functional connectivity of rostral anterior cingulate cortex during emotional interference. *Social cognitive and affective neuroscience*, 12(3), 476-486.
- Tedeschi, G., Russo, A., Conte, F., Corbo, D., Caiazzo, G., Giordano, A., Conforti, R., Esposito, F., & Tessitore, A. (2016). Increased interictal visual network connectivity in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*, 36(2), 139-147.
- Torrente, A., Maccora, S., Prinzi, F., Alonge, P., Pilati, L., Lupica, A., Di Stefano, V., Camarda, C., Vitabile, S., & Brighina, F. (2024). The Clinical Relevance of Artificial Intelligence in Migraine. *Brain Sciences*, 14(1), 85.
- Tsao, A., Sugar, J., Lu, L., Wang, C., Knierim, J. J., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2018). Integrating time from experience in the lateral entorhinal cortex. *Nature*, 561, 57-62.
- Tymofiyeva, O., & Gaschler, R. (2021). Training-Induced Neural Plasticity in Youth: A Systematic Review of Structural and Functional MRI Studies. *Frontiers in human neuroscience*, 14, 497245.
- Ulrich, V., Olesen, J., Gervil, M., & Russell, M. (2000). Possible risk factors and precipitants for migraine with aura. *Cephalalgia*, 20(9), 821-825.
- Valfrè, W., Rainero, I., Bergui, M., & Pinessi, L. (2008). Voxel-Based Morphometry Reveals Gray Matter Abnormalities in Migraine. *Headache*, 48(1), 109-117.
- Vapnik, V. N. (2000). *The nature of statistical learning theory*. New York: Springer New York.
- Viana, M., Sances, G., Linde, M., Ghiotto, N., Guaschino, E., Allena, M., Terrazzino, S., Nappi, G., Goadsby, P. J., & Tassorelli, C. (2017). Clinical features of migraine aura: Results from a prospective diary-aided study. *Cephalalgia*, 37(10), 979-989.
- Viola, S., Viola, P., Litterio, P., Buongarzone, M., & Fiorelli, L. (2010). Pathophysiology of migraine attack with prolonged aura revealed by transcranial Doppler and near infrared spectroscopy. *Neurological Sciences*, 31, 165-166.
- Wall, M. E., Dyck, P. A., & Brettin, T. S. (2001). SVDMAN - singular value decomposition analysis of microarray data. *Bioinformatics*, 17(6), 566-568.

- Wang, Q., Gao, Y., Zhang, Y., Wang, X., Li, X., Lin, H., Xiong, L., & Huang, C. (2023). Decreased degree centrality values as a potential neuroimaging biomarker for migraine: A resting-state functional magnetic resonance imaging study and support vector machine analysis. *Frontiers in Neurology*, *13*, 1105592.
- Wei, H.-L., Zhou, X., Chen, Y.-C., Yu, Y.-S., Guo, X., Zhou, G.-P., Zhou, Q.-Q., Qu, L.-J., Yin, X., Li, J., & Zhang, H. (2019). Impaired intrinsic functional connectivity between the thalamus and visual cortex in migraine without aura. *The journal of headache and pain*, *20*, 1-9.
- Weiner, K. S., & Zilles, K. (2016). The anatomical and functional specialization of the fusiform gyrus. *Neuropsychologia*, *83*, 48-62.
- Weissman, D., Gopalakrishnan, A., Hazlett, C., & Woldorff, M. (2005). Dorsal Anterior Cingulate Cortex Resolves Conflict from Distracting Stimuli by Boosting Attention toward Relevant Events. *Cerebral cortex*, *15*(2), 229-237.
- Wettschereck, D., & Dietterich, T. (1991). Improving the performance of radial basis function networks by learning center locations. Y J. Moody, S. Hanson, & R. Lippmann (Yp.), *Advances in Neural Information Processing Systems* (срр. 1133-1140). San Francisco: Morgan Kaufmann.
- Wildgruber, D., Riecker, A., Hertrich, I., M. Erb, Grodd, W., Ethofer, T., & Ackermann, H. (2005). Identification of emotional intonation evaluated by fMRI. *Neuroimage*, *24*(4), 1233-1241.
- Woldeamanuel, Y. W., & Cowan, R. P. (2022). Computerized migraine diagnostic tools: a systematic review. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, *13*, 20406223211065235.
- Wolpert, D. M., Goodbody, S. J., & Husain, M. (1998). Maintaining internal representations: the role of the human superior parietal lobe. *Nature neuroscience*, *1*(6), 529-533.
- Wong, C. (2016). *Precentral gyrus*. Radiopaedia. Прейзето 8.3.2024. ca <https://radiopaedia.org/articles/precentral-gyrus>
- Wong, T.-T. (2015). Performance evaluation of classification algorithms by k-fold and leave-one-out cross validation. *Pattern recognition*, *48*(9), 2839-2846.
- Wu, D., Zhou, Y., Xiang, J., Tang, L., Liu, H., Huang, S., Wu, T., Chen, Q., & Wang, X. (2016). Multi-frequency analysis of brain connectivity networks in migraineurs: a magnetoencephalography study. *The journal of headache and pain*, *17*(1), 1-10.
- Xanthopoulos, P., Pardalos, P. M., & Trafalis, T. B. (2012). Linear Discriminant Analysis. Y *Robust Data Mining* (срр. 27-33). New York: Springer New York.
- Yang, H., Zhang, J., Liu, Q., & Wang, Y. (2018). Multimodal MRI-based classification of migraine: using deep learning convolutional neural network. *Biomedical engineering online*, *17*(1), 1-14.
- Yang, L., & Shami, A. (2020). On hyperparameter optimization of machine learning algorithms: Theory and practice. *Neurocomputing*, *415*, 295-316.

- Yin, T., Lan, L., Tian, Z., Li, Z., Liu, M., Gao, Y., Liang, F., & Zeng, F. (2023). Parahippocampus hypertrophy drives gray matter morphological alterations in migraine patients without aura. *The Journal of Headache and Pain*, 24(1), 53.
- Yu, L., & Liu, H. (2003). Feature selection for high-dimensional data: A fast correlation-based filter solution. Y. T. Fawcett, & N. Mishra (Yp.), *Proceedings of the 20th international conference on machine learning* (стр. 856-863). AAAI Press.
- Yue, Q., & Martin, R. C. (2022). Components of language processing and their long-term and working memory storage in the brain. *Handbook of Clinical Neurology*, 187, 109-126.
- Zhang, Q., Wu, Q., Zhang, J., He, L., Huang, J., Zhang, J., Huang, H., & Gong, Q. (2016). Discriminative Analysis of Migraine without Aura: Using Functional and Structural MRI with a Multi-Feature Classification Approach. *PloS one*, 11(9), e0163875.
- Zhu, B., Coppola, G., & Shoaran, M. (2019). Migraine classification using somatosensory evoked potentials. *Cephalalgia*, 39(9), 1143-1155.
- Zielman, R., Wijnen, J. P., Webb, A., Onderwater, G. L., Ronen, I., Ferrari, M. D., Kan, H. E., Terwindt, G. M., & Kruit, M. C. (2017). Cortical glutamate in migraine. *Brain*, 140(7), 1859-1871.

11. Биографија

Митровић Катарина је рођена 1991. године у Чачку. Факултет организационих наука у Београду, смер Информациони системи и технологије, завршила је 2014. године са просечном оценом 9,16. Мастер студије на истом факултету, смер Информациони системи и технологије, модул Информациони системи, завршила је 2015. године са просечном оценом 10,00. Године 2016. уписала је докторске академске студије на Универзитету у Београду, студијски програм Интелигентни системи.

Обавила је стручну праксу на Факултету организационих наука у сарадњи са МУП-ом РС, као и у предузећу Слобода А.Д. Чачак. Била је на обуци у фирми *CBS Systems*. Од 2016. године ангажована је као сарадник у настави на Факултету техничких наука у Чачку. Од 2017. године добија звање асистента.

Учесник је на пројектима *DigiPsyRes*, *Adaptive methods for channel and RF front-end equalization in NOMA systems*, Детекција аномалија у видео надзору заснована на *5G edge*, *YNSPEED*, *Apiir*, *Advanced development of hemodialysis system with predictive fluid balance in body for kids*, Србија на дохват руке – Дигитална трансформација за развој и Инфраструктура за електронски подржано учење у Србији. Поседује сертификате *Huawei HCIA AI*, *Oracle Database Programming with PL/SQL*, *Oracle Database Design and Programming with SQL*, ИТ и пословање, Академски интегритет 1 и 2, Етика и интегритет и Енглески језик – ниво *B2*. Била је члан организационог одбора на више међународних конференција. Била је секретар катедре, а члан је Тима за каријерно вођење на Факултету техничких наука у Чачку. Аутор је и коаутор 22 научна рада.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора: Катарина Митровић

Број индекса: 68/2016

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„Интелигентни систем за анализу мигрене са типичном ауром преко података снимљених структуралном магнетном резонанцијом кортекса“

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

Потпис аутора

У Београду, _____

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: Катарина Митровић

Број индекса: 68/2016

Студијски програм: ДАС Интелигентни системи

Наслов рада: Интелигентни систем за анализу мигрене са типичном ауром преко података снимљених структуралном магнетном резонанцијом кортекса

Ментори:

- др Андреј Савић, виши научни сарадник
Електротехнички факултет, Универзитет у Београду
- др Игор Петрушић, виши научни сарадник
Факултет за физичку хемију, Универзитет у Београду

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива 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 аутора

У Београду, _____

Изјава о коришћењу

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

„Интелигентни систем за анализу мигрене са типичном ауром преко података снимљених структуралном магнетном резонанцијом кортекса“

која је моје ауторско дело.

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

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

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, _____

1. **Ауторство.** Дозвољаваате 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.** Дозвољаваате 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 прерада.** Дозвољаваате 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.** Дозвољаваате 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 прерада.** Дозвољаваате 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.** Дозвољаваате 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