



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Весна Богдановић

**Прилог неинвазивним дијагностичким методама
са адаптивним приступом детекцији пролапса
митралне валвуле код педијатријских пацијената**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2013.

Захвалност

За допринос изради ове докторске дисертације искрену захвалност дугујем:

Проф. др. Владимиру Јаковљевићу, за успешно руковођење изградом ове докторске дисертације, која је од самог почетка захтевала висок ниво научног сензибилитета и вештину изналажења прихватљивих решења у ситуацијама када су постојали различити ставови од важности за извођење методологије истраживања.

Доц. др. Милану Ђукићу, руководиоцу одељења педијатријске кардиологије Универзитетске дечије клинике Београд, на драгоцену помоћ у току ехокардиографских испитивања и сталну заинтересованост за ток и резултате овог истраживања.

Проф. др. Бранимиру Рељин, руководиоцу ИЦЕФ центра Електротехничког факултета Универзитета у Београду на корисним саветима у проналажењу рационалних приступа у обради сигнала. За избор референтне литературе и помоћ у истраживању захвална сам.

Уваженим професорима, члановима комисије за оцену и одбрану ове докторске дисертације на конкретним и корисним сугестијама, чија ће вредност у потпуности доћи до изражаја објављивањем тематских целина у релевантним научним публикацијама.

Колегама педијатријског одељења Дома здравља Звездара за изузетну сарадњу у току прикупљања података, чинећи овај пројекат реалним.

Захвалост такође дугујем и великој већини мојих педијатријских пацијената.

На крају, искрену захвалност дугујем члановима своје породице, који су ме од самог почетка подржавали у намери да истрајем у свом раду, на њиховом подстицају, поверењу и разумевању.

Др. Весна Богдановић

САДРЖАЈ

Захвалност	ii
Садржај	iii
Листа слика	vi
Листа табела	viii
Номенклатура	ix
1.0 УВОД	10
1.1 Митрална валвула	11
1.1.1 Функционална анатомија митралне валвуле	12
1.1.2 Митрални кусписи	12
1.1.3 Митрални анулус	14
1.1.4 Папиларни мишићи и тендинозне хорде	16
1.2 Пролапс митралне валвуле	18
1.2.1 Епидемиологија	19
1.2.2 Етиологија	22
1.2.3 Патофизиологија	23
1.2.4 Клиничка слика, ток и прогноза	23
1.3 Дијагностичке методе у испитивању функције митралне валвуле	24
1.3.1 Аускултација	25
1.3.2 Електрокардиографија	25
1.3.3 Ехокардиографија	27
1.3.4 Радиолошка испитивања	28
1.3.5 Патоанатомска испитивања	28
1.3.6 Ангиографија	29
1.4 Акустични сигнали срца	29
1.4.1 Срчани тонови	29
1.4.2 Систолни шумови	30
1.4.3 Методе анализе сигнала	33
1.5 Вештачке неуралне мреже	36
1.5.1 Моделовање неурона	37

1.5.2	Архитектура неуралне мреже	39
1.5.3	Обучавање неуралне мреже	39
1.5.4	Вишеслојна мрежа перцептрона	41
2.0	ЦИЉ	44
3.0	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	45
3.1	Испитивана популација	45
3.2	Аквизиција података	46
3.2.1	Аускултација	46
3.2.2	Електрокардиографија	46
3.2.3	Ехокардиографија	46
3.2.4	Фонокардиографија	47
3.3	Обрада сигнала	48
3.4	Селекција фонокардиограма	49
3.5	Избор неуралне мреже	50
3.5.1	Функција система	50
3.5.2	Тип неуралне мреже	50
3.5.3	Избор архитектуре неуралне мреже	51
3.5.4	Опис и реализација неуралне мреже	51
3.5.5	Учитавање података у неуралну мрежу	53
3.5.6	Формирање тренинг и тест скупа података	55
3.5.7	Дефинисање неуралне мреже	56
3.5.8	Иницијализација тежинских фактора	58
3.5.9	Обучавање неуралне мреже	59
3.5.10	Cost функција	61
3.5.11	Тестирање неуралне мреже	62
3.5.12	Матрица конфузије	63
3.5.13	Статистичка анализа система	64
3.5.14	Чување тежинских параметара	65
3.5.15	Валидација неуралне мреже	65
4.0	РЕЗУЛТАТИ	67
4.1	Резултати клиничких испитивања	67
4.1.1	Резултати физичких испитивања	67

4.1.2	Резултати електрокардиографских испитивања	77
4.1.3	Резултати ехокардиографских испитивања: PMV - група	78
4.2	Преваленца пролапса митралне валвуле	81
4.3	Резултати обрачунавања и тестирања неуралне мреже	83
4.3.1	Валидација неуралне мреже	85
5.0	ДИСКУСИЈА	88
6.0	ЗАКЉУЧАК	104
7.0	ДОДАТАК	106
8.0	ЛИТЕРАТУРА	107
9.0	ПРИЛОГ И БИОГРАФИЈА АУТОРА СА БИБЛИОГРАФИЈОМ	---

Листа слика

- Слика 1.1 Асиметрија митралне валвуле
- Слика 1.2 Анатоомско-клиничка подела сегмената митралне валвуле.
- Слика 1.3 Хеликоидна архитектура мишићне масе вентрикулума – асцедентни и десцедентни сегменти
- Слика 1.4 Промена AP димензија MA и дијаметара LV
- Слика 1.5 Папиларни мишићи и тендинозне хорде
- Слика 1.6 Нормално затворена и пролабирана митрална валвула
- Слика 1.7 Апикални 4-шупљински пресек (лево) и уздужни пресек (десно)
- Слика 1.8 Апикални мезо-сistolни клик
- Слика 1.9 Нелинеарни модел неурона.
- Слика 1.10 Учење кроз кориговање грешке
- Слика 1.11 Вишеслојна мрежа перцептрона са два скривена слоја
- Слика 1.12 Графички приказ обучавања мреже (поређење са CNS)
- Слика 3.1 Блок дијаграм хардверско-софтверског дела мерног система
- Слика 3.2 Сигмоидална активациона функција неурона
- Слика 3.3 Блок дијаграм реализованог софтвера за класификацију коришћењем неуралних мрежа
- Слика 3.4 Приказ сигнала из сваке класе базе фонокардиограма
- Слика 3.5 Блок дијаграм неуралне мреже
- Слика 3.6 Блок дијаграм обучавања неуралне мреже
- Слика 3.7 Криве учења сваког корака кросвалидације
- Слика 3.8 Блок дијаграм тестирања неуралне мреже
- Слика 3.9 Блок дијаграм валидације неуралне мреже
- Слика 4.1 Учесталост испитаника у односу на пол
- Слика 4.2 Средња вредност узраста
- Слика 4.3 Средња вредност телесне масе
- Слика 4.4 Средња вредност телесне висине
- Слика 4.5 Средња вредност BMI
- Слика 4.6 Перцентила дистрибуција телесне масе у односу на узраст и пол
- Слика 4.7 Перцентила дистрибуција телесне висине у односу на узраст и пол
- Слика 4.8 Перцентила дистрибуција BMI у односу на узраст и пол
- Слика 4.9 Удруженост PMV са другим обољењима
- Слика 4.10 Удруженост PMV са торакалним деформитетима
- Слика 4.11 Удруженост симптома и PMV
- Слика 4.12 Просечне вредности TA
- Слика 4.13 Перцентилна дистрибуција TA, K - групе за узраст и пол
- Слика 4.14 Перцентилна дистрибуција TA, PMV- групе за узраст и пол
- Слика 4.15 Поремећаји ритма
- Слика 4.16 Пролабирање кусписа MV
- Слика 4.17 Степен митралне регургитације
- Слика 4.18 Дијастолно дебљање кусписа
- Слика 4.19 Степен систолног пролабирања

- Слика 4.20 Димензије LA и LV
- Слика 4.21 Дистрибуција преваленце у односу на узраст - женски пол
- Слика 4.22 Дистрибуција преваленце у односу на узраст - мушки пол
- Слика 4.23 Дистрибуција преваленце у односу на узраст, женски пол - мушки пол
- Слика 4.24 ROC крива: Оригинални приказ из програма IBM SPSS
- Слика 5.1 Блок дијаграм програма за демонстрацију класификације сигнала
- Слика 5.2 Графички кориснички интерфејс програма за класификацију сигнала

Листа табела

Табела	3.1	Скуп сигнала за обучавање и тестирање неуралне мреже
Табела	3.2	Приказ утицаја различитог броја неурона на ефикасност и прецизност неуралне мреже
Табела	3.3	Матрица конфузије
Табела	4.1	Посматране карактеристике испитаника
Табела	4.2	Коморбидитет испитаника са пролапсом митралне валвуле
Табела	4.3	Симптоми, хемодинамски статус и ЕКГ налаз
Табела	4.4	Промене реполаризације
Табела	4.5	Поремећаји ритма и провођења
Табела	4.6	Резултати ехокардиографских испитивања- PMV група
Табела	4.7	Преваленца PMV (%) у односу на узраст: женски пол
Табела	4.8	Преваленца PMV (%) у односу на узраст: мушки пол
Табела	4.9	Преваленца PMV (%) у односу на узраст: мушки пол - женски пол
Табела	4.10	Скуп улазних података
Табела	4.11	Матрице конфузије за све кросвалидационе скупове прве мреже која класификује улазне сигнале на две класе: PMV и "сви други"
Табела	4.12	Матрице конфузије за све кросвалидационе скупове друге мреже која класификује излазе прве мреже на "здрави" и "остали"
Табела	4.13	Скуп валидационих података
Табела	4.14	Матрице конфузије првог степена мреже: класификација PMV - "сви други"
Табела	4.15	Матрице конфузије другог степена мреже: класификација "здрави" - "остали"
Табела	4.16	Дијагностичка тачност теста

Номенклатура

AMK	Антериорни митрални куспис
AP	Антеро-постериорно
AS	Аортна стеноза
ASD	Атријални септални дефект
AHA/ACC	American Heart Association and American College of Cardiology
BMI	Body Mass Index
CNS	Централни нервни систем
DAP	Ductus Arteriosus Persistens
DNK	Дезоксирибонуклеинска киселина
EKG	Електрокардиограм
НОСМ	Хронична опструктивна кардиомиопатија
LA	Леви атријум
LV	Леви вентрикулум
MR	Митрална регургитација
MV	Митрална валвула
PM	Постеро-медијално
PMK	Постериорни митрални куспис
PMV	Пролапс митралне валвуле
PS	Пулмонална стеноза
ROC	Receiver Operating Characteristic
SVES	Суправентрикуларне екстрасистоле
S1	Први срчани тон
S2	Други срчани тон
VES	Вентрикуларне екстрасистоле
VSD	Вентрикуларни септални дефект
WPW	Wolff-Parkinson-White синдром

I

УВОД

1.0 УВОД

Један од најчешћих аускултаторних налаза код педијатријских пацијената је систолни шум са преваленцом 77% - 90% код деце и 15% - 44% код адолесцената. Пролапс митралне валвуле је најчешћа аномалија митралног комплекса са преваленцом 1-2% код деце, и 5-15% код адолесцената. Честа дијагноза пролапса митралне валвуле је последица абнормалних аускултаторних налаза откривених рутинским физичким испитивањима или случајним ехокардиографским налазом обављеним из других разлога.

Класична дијагностика срчаних шума у примарној педијатријској пракси се заснива на неинвазивним методама (аускултација, ЕКГ, Rtg.) које имају релативно ниске перформансе [1]. Аускултаторна обрада акустичних сигнала је субјективна и временски зависна а чест недостатак 'аудио платформе' је озбиљна препрека са значајном пропорцијом у пракси. Тумачење аускултаторних налаза је подложно пропустима у постављању дијагнозе и неоправданом упућивању пацијената у високо специјализоване установе. Резултат тога је паралелни пад поверења у квалитет дијагностичких налаза. Резултати истраживања показују да је 60-80% случаја са срчаним шумовима упућених на суб-специјалистичке прегледе акцидентално [2],[3],[4].

Медицинска опрема високе технологије је углавном недоступна у свакодневној примарној пракси. Захтева искусне кардиологе за препознавање субклиничких дисфункција и интерпретацију резултата, високе трошкове одржавања и уопште више ресурса за поуздано функционисање. Са друге стране, експертски системи који се користе у оквирима највећих и најпознатијих универзитетских установа у технолошки развијеним земаљама, подлежу строгој контроли и недоступни су ширем кругу корисника. Трошкови у здравственом систему постају све важнији фактор, па је нужно избећи непотребна испитивања која руше његову одрживост. Све ове чињенице указују на потребу унапређења примарног нивоа здравствене заштите и увођење додатних скрининг техника.

Адаптивне дијагностичке методе могу знатно допринети минимизацији броја пацијената који се упућују на кардиолошке експертизе. У многим апликацијама перформансе вештачких неуралних мрежа су показале супериорност у односу на класичне приступе у процесирању класификацији и оптимизацији биомедицинских сигнала.

Предметно истраживање интегрише селекцију скупа кардиолошких обележја и развој алгорита за класификацију, базираног на вишеслојној перцептронској неуралној мрежи. Истраживање је спроведено као скуп експеримената са три различите класе обележја:

- патолошки налази пролапса митралне валвуле (PMV),

- одсуство шума и најчешћи физиолошки шумови (вибраторни, пулмонални, ејекциони и венозни хук),
- најчешћи конгенитални дефекти: вентрикуларни септални дефект (VSD), атријални септални дефект (ASD), стеноза аортне валвуле (AS), стеноза пулмоналне валвуле (PS), *ductus arteriosus persistens* (DAP).

1.1 Митрална валвула

Бројне студије дефинишу митралну валвулу (MV) као сложену анатомску и функционалну целину, коју треба сагледати у контексту комплекса левог вентрикулума, субвалвуларног апарата (тендинозне хорде и папиларни мишићи), митралног анулуса, митралних кусписа и левог атријума [5],[6],[7].

Историју истраживања пролапса митралне валвуле су обележиле различите фазе у схватању његове етиопатогенезе. У свакој од њих доминантно становиште формулисано је у складу са владајућим уверењима о значају пролапса MV. Први извештај о систолном клику, аускултаторном маркеру пролапса митралне валвуле, датира из 1887. године када су *Cuffer u Barbillon* [8] описали мезосистолни галоп као јасан, кратак, површан звук који се најбоље чује у средњој регији срца, при чему је од првог тона издвојен врло кратким интервалом или се понекад стапа са њим. Карактеристичан мезосистолни клик и/или касни систолни шум *Griffith* (1892) [9], *Hall* (1903) [10], и *White* (1931) [11], доводе у везу са митралном инсуфицијенцијом. Како је педијатријска кардиологија у први план ставила изучавање урођених срчаних мана које имају тежи клинички ток и веће учешће у морталитету, проблем пролапса митралне валвуле је био дуго занемариван. Мезосистолни клик и касни систолни шум су окарактерисани као безазлени аускултаторни феномени екстракардијалног порекла.

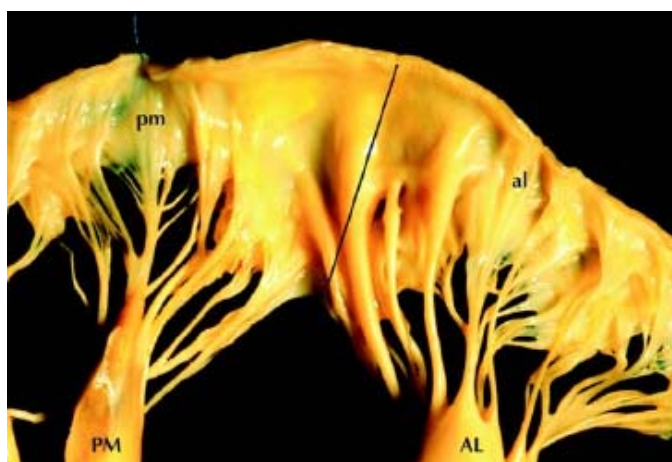
Описујући фонокардиограме пацијената са кликом, *Reid* [12] је указао на повезаност мезосистолног клика и касног систолног шума са митралним апаратом. Клику описује као одсечну звучну појаву која настаје услед затезања тендинозних хорди у касној фази вентрикуларне систоле. Иза клика који може да се јави у било којој фази систоле, најтипичније у њеној средини, може да се чује шум који ствара крв која се враћа преко пролабираног кусписа у атријум.

Barlow и сар. [13], вентрикуларном ангиографијом доказују митралну регургитацију код пацијената са пролапсом митралне валвуле. Дислокацију постериорног митралног кусписа у систоли. *Criley* и сар. [14] описују као пролапс митралне валвуле. *Barlow* и сар. [15] указују на значајан клинички синдром удружен са овом аномалијом срца. Описујући клику и шум као аномалију митралне валвуле у облику систолног пролапса једног или оба митрална кусписа, искључују њихово екстракардијално порекло и утврђују повезаност са болом у грудима и лупањем срца. Сматрају да средњи до касни систолни клик и апикални касни систолни шум воде порекло од митралне валвуле. Ово потврђују интракардијалном фонокардиографијом. Након тога, велики број различитих студија потврђује и проширује запажања овог

синдрома, који у много чему, још увек није у потпуности јасан и медицинска наука данас још нема потпун одговор.

1.1.1 Функционална анатомија митралне валвуле

Механизам затварања митралне валвуле у систоли спречава рефлукс крви из левог вентрикула у леви атријум. Ова функција MV је омогућена координацијом међусобно повезаних анатомских структура левог атријума, анулуса, митралних кусписа, субвалвуларног апарата и зида левог вентрикула. Свака промена у структури и функцији било ког од ових елемената доводи до дисфункције целокупног комплекса митралне валвуле. Познавање биомеханичких својстава MV и њихова повезаност са хистолошком структуром је неопходан услов за разумевање карактеристика кретања кусписа у нормалним и патолошким стањима.



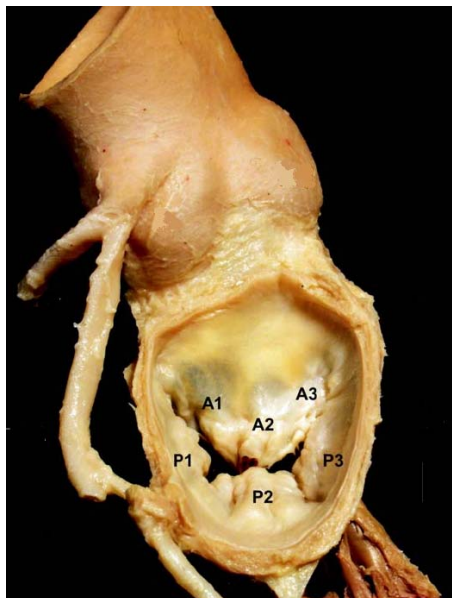
Слика 1.1: Асиметрија митралне валвуле [17]

Лоцирана између левог атријума (LA) и левог вентрикула (LV) срца, митрална валвула је природно асиметрична. Кусписи нису једнаке величине. Сегменти постериорног митралног кусписа (PMК) имају различиту структуру везивног ткива. Папиларни мишићи и тендинозне хорде су асиметрично распоређени (Слика 1.1). Функционалне карактеристике MV у физиолошким и патолошким условима показују значајне индивидуалне разлике [16],[17]. Комплексна физиологија нормалне асиметричне структуре MV је и даље предмет истраживања.

1.1.2 Митрални кусписи

Митрални кусписи представљају континуални омотач са два изразито дубока усека, антеролатералном (AL) и постеромедијалном (PM) комисуром. Антериорни митрални куспис (AMК) је подељен на три сегмента: A1(антеролатерални), A2(медијални), и A3(постеромедијални). Заузима 2/3 површине митралне валвуле, приближно је два пута дужи од постериорног кусписа и захвата 1/3 обима митралног анулуса. Обухвата растојање између два фиброзна троугла и у директном је континуитету са некоронарним кусписом аортне валвуле. Има заобљен слободни крај, шири је од постериорног митралног кусписа и нема усеке. Постериорни митрални куспис (PMК) са сегментима (P1,P2,P3), обухвата 2/3 обима митралног анулуса у нивоу

атриовентрикуларног споја. Фиброеластично ткиво се пружа постериорно, између левог и десног фиброзног троугла, формирајући део прстена који се употпуњује миокардом. РМК је ужи од АМК, слободна ивица му је назубљена, а припојна дужа од припојне ивице АМК. Крајеве линије коаптације одређују антеролатерална и постеромедиална комисура (Слика 1.2).



Слика 1.2: Анатомско-клиничка подела сегмената митралне валвуле[17]

Кусписи MV имају две површине и две ивице. Површина према атријуму је глатка, а површина према вентрикулуму неравна због припоја тендинозних хорди. Микроскопски се може уочити фиброзни скелет (фиброса) кусписа, прекривен миксоматозним слојем везивног ткива (спонгиоза) са атријалне стране. Обе стране кусписа су обложене ендокардом испод кога се налазе колагена и еластична влакна која спречавају његово набирање. Нехомогене су структуре са нелинеарним анизотропним својствима [18]. Расподела механичких напрезања и деформација током срчаног циклуса је одређена интегрисаним утицајем геометрије, својствима ткива и граничним условима. Оба кусписа имају већу отпорност на деформације (крутост) по ободу (циркулферентна крутост) у односу на деформације у радијалном правцу [19]. У физиолошким условима, напрезања по ободу су уједначена (максимална крутост-минимална деформација), али се повећавају према зони коаптације и достижу максимум у централној зони (минимална крутост-максимална деформација) P2 сегмента постериорног митралног кусписа, што се објашњава присуством колагеног везивног ткива. Ова својства су у складу са микро-структуром мембранског ткива појединачних зона, присуством или одсуством тендинозних хорди [20]. Папиларна и хордална потпора је расподељена на коресподентне површине шест анатомско-функционалних сегмената који се спајају за време затварања валвуле. Ова анатомско-клиничка подела омогућава прецизније дефинисање патолошких промена и физиолошких особина кусписа митралне валвуле. Степен тежине пролапса MV може бити дефинисан у интервалу 1/6-6/6, чиме се одређује прецизнија оријентација у дијагностичком испитивању и хируршком одлучивању.

У односу на припоје тендинозних хорди, код АМК се могу запазити две а, код РМК три зоне. Оба кусписа, имају глатку зону на којој нема хордалних припоја. Ближе слободним крајевима, атријална површина је неравна са нодуларним задебљањима. Груба зона је најшира на најнижем делу кусписа и сужава се према комисурама дуж линије коаптације. Базална зона се налази само код РМК, на чијем се проксималном делу припајају базалне хорде са вентрикуларне стране. Удаљен од вентрикуларног зида, аортни куспис нема додира са базалним хордама. Код нормалног затварања валвуле, кусписи се спајају својом грубом зоном и слободним крајевима под одређеним углом у односу на глатку зону. Када се затворена валвула посматра у фронталној равни, већи део линије коаптације лежи испод равни атриовентрикуларног споја, која се својим крајевима издиже према комисурама тако да атријална површина кусписа има седласату конфигурацију. Ограничена затезањем хорди, линија коаптације нормалне валвулене прелази изнад равни атриовентрикуларног споја за време систоле.

1.1.3 Митрални анулус

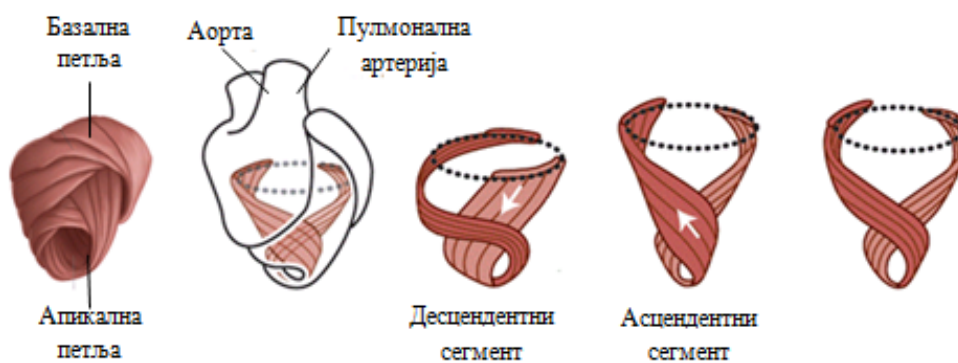
Митрални анулус (МА) је интегрални део митралног апарата. Анатоомски, чини потпорни систем срца на који се припајају мишићи левог атријума и левог вентрикулума. Функционално, омогућава компетенцију митралне валвуле у механизму затварања и адаптацији на промене хемодинамског оптерећења [21],[22]. Поремећај функције митралног анулуса код РМV је повезан са митралном регургитацијом и миксоматозном дегенерацијом митралне валвуле и сматра се индикацијом за реконструктивну хирургију [23].

У току срчаног циклуса настају комплексне тродимензионалне промене величине и облика анулуса митралне валвуле. Ове промене су у великој мери последица сложеног кретања фиброзне структуре колагеног везивног ткива које повезује митралне кусписе, леви атријум, леви вентрикулум и корен аорте [24]. Геометријски облик овог фиброзног прстена апроксимира хиперболични параболоид - асиметрични елипсасти облик садласте тродимензионалне структуре са највишим тачкама оријентисаним антеро-постериорно и улегнућима лоцираним антеро-латерално (AL) и постеро-медијално (PM) [25-27]. Максималну девијацију означава растојање између највише и најниже тачке анулуса у односу на референтну раван. Референтна раван (раван најмањих квадрата) је 2D пројекција 3D структуре МА. Смањењем растојања (AL-PM) између горњих највиших тачака повећава се висина изнад референтне равни и смањују растојање (P-M) између доњих најнижих медијалних и латералних тачака митралног анулуса.

У последњих десет година више студија је указало на утицај седластог облика митралног анулуса на флексију кусписа и њихове механичке деформације [28-31]. Резултати 3D ехокардиографије и ткивног *Doppler*-а указали су на значајну повезаност апико-базалног кретања МА са систолном функцијом LV. У основи овог механизма је смањење обима анулуса (*sphincteric*) и довођење оба кусписа у исту раван, смањењем димензија LV и повећањем градијента притиска између вентрикулума и атријума [32],[33]. Транслаторно кретање дуж уздужне осе LV је последица торзије базе LV. Смањење димензија по дугој оси за време ануларне транслације је у корелацији са

ударним волуменом [34]. Систолна транслација анулуса ствара истовремено повећање пуњења LA, што је потврђено *Doppler* испитивањима.

Синергијску интеракцију описује хеликоидно кретање анулуса као последица *sphincteric* контракције и систолна апико-базална транслација као последица торзије базе LV. *Francisco Torrent-Guasp* [35] је учинио разумљивом хеликоидну архитектуру мишићне масе вентрикулума, којом се објашњавају функционална и електрична својства миокарда. Анатомски развој вентрикуларне миокардне траке почиње од DV, непосредно испод корена плућне артерије, и завршава се на корену аорте у LV. Асцендентни и десцендентни сегменти формирају базалну и апикалну петљу. Ове анатомске структуре се сукцесивно активирају као перисталтички талас који полази из DV (непосредно испод плућне артерије) и шири се према аорти правећи сужење (контракцијом базалне петље), скраћење (контракцијом десцендетног сегмента), продужење (контракцијом асцендетног сегмента) и проширење, као последицу неколико фактора који делују током вентрикуларне миокардне релаксације. Секвенце контролишу вентрикуларне догађаје одговорне за ејекцију и сукцију крви. Механичке интеракције структуре и функције су дефинисане у односу на хронолошке локације узастопних срчаних функционалних догађаја у аорти, LV, LA и MA, (Слика 1.3).



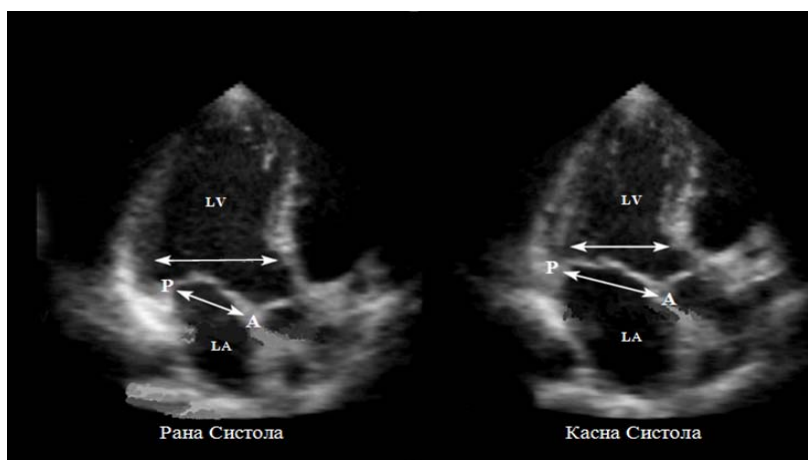
Слика 1.3: Хеликоидну архитектуру мишићне масе вентрикулума – асцендентни и десцендентни сегменти [35]

Митрални анулус у нивоу атрио-вентрикуларног споја је приближно елипсастиг облика (хоризонтална раван), са дужом интеркомисуралном (AL-PM) и краћом антеропостериорном (A-P) осом. На основу резултата 2DTEE испитивања код одраслих особа са нормалним ехокардиографским налазима, највеће интеркомисурално растојање и највише елиптичан облик је у касној систоли, док је анулус био минималан у касној дијастоли [36].

3D ехокардиографија омогућила је боље разумевање облика митралног анулуса у пацијената са и без обољења митралне валвуле [37-40]. Резултати тродимензионалне реконструкције митралне валвуле, укључујући кусписе и анулус, потврдили су ануларну непланарност у систоли што је и разумљиво због смањења обима базе LV [41]. Резултати новијих RT3D истраживања геометрије седластог облика анулуса у систоли, показују конзистентно повећање у правцу антеропостериорне (A-P) осе, без

значајнијих промена у правцу интеркомисуралне осе (AL-PM), [42-44], што је такође потврђено резултатима ранијих истраживања. [45-47], (Слика 1.4).

Генерално је прихваћено да се димензије анулуса повећавају у систоли након пресистолног смањења и достижу максимум у касној дијастоли [27],[45]. Насупрот томе, неке претходне студије [26],[48],[49] су приказале резултате који показују смањење ануларних димензија у систоли. Ове противречности су последица примене различитих техника 2D и 3D ехокардиографије (ТТЕ,ТТЕ,RT), посебно развијених 3D софтвера и метода мерења. Димензије А-Р и AL-PM су мерене у различитим фазама срчаног циклуса у односу на телесну тежину или телесну површину, или као однос телесне тежине и површине. Коначно, и даље су присутне расправе на тему да ли се митрални анулус смањује или повећава у систоли [26],[27],[45],[46],[48].



Слика 1.4: Промена AP димензија МА и дијаметра LV

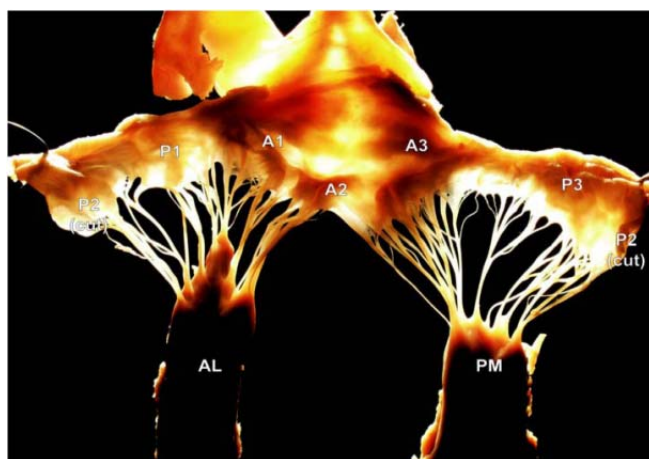
1.1.4 Папиларни мишићи и тендинозне хорде

Папиларни мишићи и тендинозне хорде представљају везу између валвуларних кусписа, анулуса и зида вентрикулама. Реципрочан однос дужине папиларних мишића и тендинозних хорди показује индивидуалне разлике, мада су неке студије показале слична растојања у односу на анулус на позицијама 2,4,8,10 сати, што је у корелацији са дијаметром анулуса [50].

Сегменти А1,А2,А3 су лоцирани централно. Јасно се уочава конвексна слободна ивица АМК и сегменти РМК, конкавна слободна ивица комисура и усека као и распоред коресподентних хордалних припоја. Између сегмената А1 и Р1 лоцирана је антеролатерална комисура. Постеромедијална комисура лоцирана је између сегмената А3 и Р3. АМК и сваки сегмент РМК имају конвексну слободну ивицу на коју се припајају хорде које потичу од врхова папиларних мишића. Од антеролатералног папиларног мишића, који је често подељен на два дела, полази већи број хорди које се завршавају на предњој половини оба кусписа. Од врха постеромедијалног папиларног мишића полазе хорде које се припајају на задњу половину оба кусписа. Усеци и комисуре имају конкавне слободне ивице на које се припајају хорде које полазе од папиларних мишића и рачвају се према кусписима (Слика 1.5).

У LV су изражени антеролатерални и постеро медијални папиларни мишићи. Са anteriорног и постериорног зида LV полазе оба снопа тендинозних хорди према сегментима оба кuspиса. Однос између кuspиса, сегмента, усека и комисура са једне стране и тендинозних хорди са друге стране је међусобно реципрочан [51],[52].

Тендинозне хорде су везивно-колагене нити које се припајају на вентрикуларну површину и слободне ивице митралних кuspиса. Полазе од антеролатералног и постеромедијалног папиларног мишића или директно са задњег доњег дела зида LV. Примарно су одговорне за енд-сistolну позицију anteriорног и постериорног митралног кuspиса. Полазећи од папиларних мишића класификоване су према месту припоја између слободне ивице и базе кuspиса. Примарне (маргиналне) хорде се припајају на слободну ивицу и спречавају пролапс кuspиса. Секундарне (интермедијалне) хорде се припајају на вентрикуларну површину кuspиса и смањују прекомерно истезање ткива валвуле. Од битног су значаја у очувању облика и функције митралне валвуле. Терцијерне (базалне) хорде полазе од постериорног левог вентрикуларног зида. Припојене су само на постериорни кuspис и повезују базу кuspиса и митрални анулус са папиларним мишићима. Постоје бројне класификације тендинозних хорди [53],[54]. Обзиром на функцију и позицију припоја на кuspисе, разликује су три реда тендинозних хорди. Део хорди грубе зоне, хорде усека и хорде комисура припојене на слободне ивице кuspиса, представљају хорде првог реда. Потпорне хорде и хорде усека представљају хорде другог реда грубе зоне. Хорде у усецима се налазе само на РМК. Минијатурна су верзија комисуралне хорде. Трећи ред чине базалне постериорне хорде (полазе од постериорног зида LV и припају се само на постериорни митрални кuspис). Обично постоје само две комисуралне хорде, по једна за сваку комисуру. Полазе као појединачно стабло чије се гране радијално припајају на слободне ивице комисуралног региона.



Слика 1.5: Папиларни мишићи и тендинозне хорде [17]

Најбројније су хорде грубе зоне. Описују се као појединачне хорде са типичним гранањем на три стабла непосредно после одвајања од папиларних мишића. Једна грана се припаја на слободну ивицу кuspиса а остале две на грубу зону. Хорде грубе зоне РМК су краће и тање у односу на хорде АМК. Хорде anteriорног кuspиса су највеће и најдебље дуж грубе зоне. Потпорне хорде, полазе од врхова папиларних мишића и поседују најчвршћу грађу. Глатка зона кuspиса митралне валвуле нема припоје

тендиозних хорди [55], има већу ободну крутост у AL-PM правцу у односу на грубу зону (зона припоја тендиозних хорди) [56]. Структуру унутрашњег слоја чине танке нити колагена а спољашњег еластична влакна и крвни судови. Хорде су прекривене слојем ендотелних ћелија (ендокард). Фибробласти су равномерно распоређени у оба слоја. Имају различиту микроструктуру у зависности од типа. Антериорне и постериорне примарне хорде имају већи ниво DNK и колагена. Тродимензионални распоред колагених влакана омогућава повећану еластичност хорди, чиме се ублажава стрес у току контракције вентрикулума и папиларних мишића [57]. Тендиозне хорде улазе у састав структуре фиброзног скелета кусписа. Повезаност грађе папиларних мишића, хорди и анулуса је од посебне важности за одржање динамичког облика LV [58]. Положај и просторна оријентација папиларних мишића имају значајан утицај на расподелу оптерећења и нормално затварање митралне валвуле [59],[60]. Васкуларизација папиларних мишића показује индивидуалне разлике условљене особинама коронарних артерија. Постеромедијални папиларни мишић је васкуларизован левом постериорном коронарном граном леве, десне или обе коронарне артерије. Антеролатерални папиларни мишић је васкуларизован граном леве коронарне артерије. Артеријске гране за папиларне мишиће имају повратни пут према врховима и представљају најудаљеније зоне снабдевања крвљу коронарних артерија. Васкуларизација постериорног зида LV и постериорног папиларног мишића зависи од коронарне архитектуре иинтеркоронарних анастомоза.

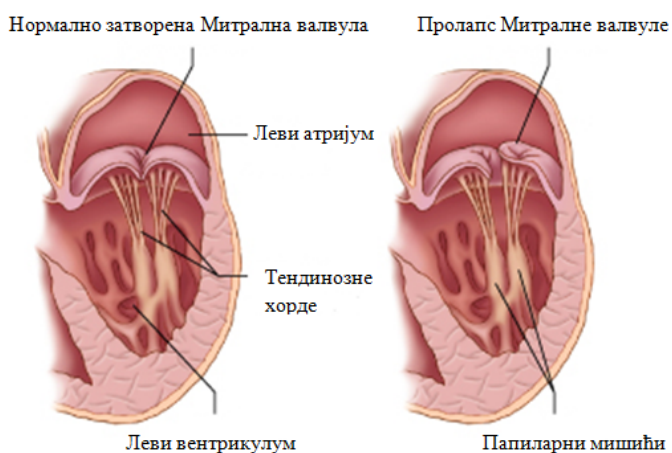
1.2 Пролапс митралне валвуле

Пролапс митралне валвуле (PMV) је једна од најконтроверзнијих тема валвуларне кардиологије. Није јасно да ли се ради о неспецифичном феномену са мултиплом етиологијом или јединственом ентитету са дефинисаном биолошком основом. Ова валвуларна аномалија се повезује са озбиљним компликацијама митралне регургитације, инфективним ендокардитисом, тромбоемболијским феноменом укључујући церебрални инсулт, срчане аритмије и изненадну срчану смрт. У највећем броју случајева PMV је повезан са миксоматозном дегенерацијом кусписа и тендиозних хорди [61]. У ређим случајевима PMV је резултат директног оштећења папиларних мишића или тендиозних хорди. Ишемијска и хипертрофична опструктивна кардиомиопатија су потенцијални секундарни узроци PMV.

У циљу јединственог дефинисања овог поремећаја, француски кардиохирург *Carpentier* [62] је поставио концепт пролапса који су проширили *Barlow* и *Росок* [63]. Незнатно пролабирање митралне валвуле аутори формулишу као варијанту нормалне митралне валвуле, док је пролапс, *floppy* и *flail* увек патолошки налаз дефинисан дислокацијом једног или оба митрална кусписа кроз раван митралног анулуса у простор LA у систоли и митралном регургитацијом (Слика 1.6).

На основу резултата клиничких и ехокардиографских испитивања, *Perloff* и *Child* [64] су утврдили *major-minor* критеријуме и неспецифичне налазе за тачнију дијагнозу PMV. Налаз бар једног *major* критеријума са сигурношћу потврђује дијагнозу

PMV. Налаз бар једног *minor* критеријума показује извесна одступања која нису дефинитивно патолошка и захтевају даљу евалуацију. Налаз неспецифичних симптома такође указује на потребу њихове даље евалуације. У поређењу са хируршким, ехокардиографска анализа патолошких промена комплекса митралне валвуле даје већи ниво тачности. Ограничење хируршке и постмортем процене односи се на опсервацију митралне валвуле у неприродном кардиолошком статусу, за време привременог или сталног срчаног застоја. Генерално, између 3D ехокардиографије и хируршке морфологије постоји добра корелација [65],[66].



Слика 1.6: Нормално затворена и пролабирана митрална валвула

1.2.1 Епидемиологија

Разумевање преваленце компликација и болести повезаних са PMV било је замагљено сталним променама ехокардиографских метода и дијагностичких критеријума, и закључака изведених на основу селектиране референтне популације. Публиковане су серије радова и извештаја у којима је PMV описиван као водећи узрок изоловане митралне инсуфицијенције и регургитације која захтева хируршку интервенцију [67]. Регургитациона валвула је прво описана као фиброеластични недостатак, затим као примарна лезија (руптура или задебљање тендинозних хорди, задебљање кусписа, ануларна дилатација) и коначно као резултат дисфункције кусписа. Удруженост са компликацијама је генерално приказивана на основу резултата испитивања хоспитализованих пацијената. *Duren* и сар. [68] налазе компликације које захтевају хирургију митралне валвуле, код једне трећине пацијената (100 од 300) са пролапсом митралне валвуле, који су били праћениу просеку 6,1 година са просечном стопом компликација од 5,4% годишње, док *Маркс* и сар. [69] указују на компликације у 27% (86 од 319) пацијената са класичним пролапсом MV.

Епидемиолошки профил PMV се значајно мењао током протеклих година, нарочито у индустријализованим земљама. Подаци о преваленци у општој популацији, према подацима из литературе, кретали су се од 5-15%, у неким студијама и до 35-38% [70-73]. Значајно је мањи број података у литератури који се односе на преваленцу PMV код адолесцената. У ранијим студијама, базираним на различитим критеријумима, преваленца PMV код деце и младих особа се кретала од 0.3-21% и 35% код адолесцената [74-76]. Међутим, сви ови резултати су више последица различитих

методолошких приступа у појединачним извјештајима него одраз стварне варијације преваленце.

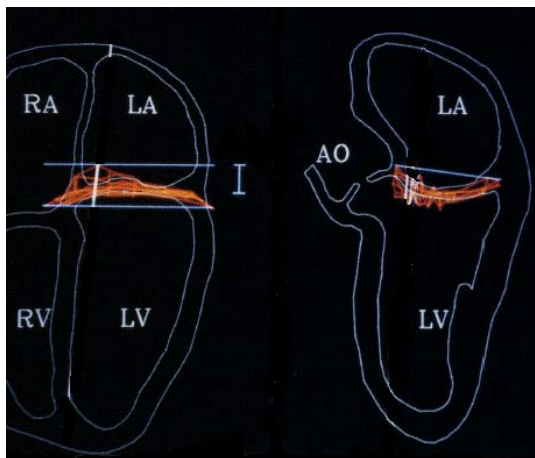
Ехокардиографски критеријуми пре 1987 за дијагнозу пролапса MV су укључивали померања кусписа изнад линије спајања највиших тачака (локални екстреми) анулуса орјентисаних антериорно и постериорно, у било којој равни пресека [77],[78]. Свако померање једног или оба кусписа изнад ове линије сматрано је специфичним критеријумом за дијагнозу пролапса MV. Дислокација кусписа изнад ове линије је у корелацији са ангиографским налазом пролапса [79]. Наиме, пошло се од претпоставке да је митрални анулус еуклидска раван. Пролапс са овим критеријумом је имао изненађујуће велики удео у општој популацији. Код већине ових случајева пролапс MV је дијагностикован у апикалном 4-шупљинском пресеку (позиција кусписа изнад линије спајања највиших тачака анулуса) али не и у ортогоналном уздужном пресеку левог вентрикулума (позиција кусписа испод линије спајања највиших тачака анулуса).

Митрални анулус не може бити испитан само у једном 2D ехокардиографском пресеку [80-82]. Узроци контроверзи у вредностима преваленце PMV у ранијим студијама су последица асиметрично елиптичног облика митралног анулуса. Геометријски облик хиперболичног параболоида објашњава клинички уочену противречност односа кусписа и анулуса у међусобно ортогоналним пресецима (конкавна површ у x-z равни vs конвексна површ у x-z равни) [83]. Ануларна непланарност је логична због смањења обима базе LV у систоли [84], и редукције стреса кусписа [85]. Површина митралног анулуса се смањује, смањењем размака између највиших и најнижих тачака анулуса. Антериорни митрални куспис се шири навише у регион фиброзног троугла и спојен је са аортним кореном који се помера антериорно у току систоле. Остали део конфигурације је ултимативно одређен архитектуром и контрактилном способности мишићне структуре срца. Апикални 4-шупљински пресек мора бити потврђен у парастерналној или апикалној уздужној равни пре постављања дијагнозе (Слика 1.7) [24].

Недостатак сагласности у формалној медицинској терминологији и селекциони биас је био даља баријера да се направи разлика између етиологије и лезија. Већина испитаника су насумично изабрани волонтери који су прихватили учешће у испитивањима из разлога забринутости за сопствени кардиолошки статус, због породичне или претходне историје срчаног шума, и испитаници селектирани из клиничке или болничке праксе.

Levine и сар. [86] спровели су истраживања на пацијентима са постављеном дијагнозом PMV, без било каквог другог срчаног обољења. Код пацијената са диспозицијом кусписа у медиолатералној равни (4-шупљински пресек), није уочена већа учесталост патологије и дисфункције митралне валвуле, у односу на пацијенте без диспозиције у било ком пресеку (преваленца је износила 0-2,0%, $p>0.5$). Супротно томе пацијенти са диспозицијом кусписа у антеропостериорној равни (парастеналном уздужном пресеку), имали су знатно већу повезаност са придруженим аномалијама (12-24%, $p<0.005$), чија се учесталост повећавала са стереном диспозиције кусписа у овом

пресеку ($p < 0.0001$). Ови резултати довели су до закључка да диспозиција кусписа у систоли у апикалном 4-шупљинском пресеку, представља нормалан геометријски налаз без патолошког значаја.



Слика 1.7: Апикални 4-шупљински пресек (лево) и уздужни пресек (десно) [24].

У последњих пет деценија дијагностичке могућности ехокардиографије су се повећавале од *M-mode* до 2D приказа. Технолошки напредак у развоју савремене ехокардиографске опреме и компјутерске технологије довео је до 3D ,приказа, чиме је омогућено боље разумевање промена комплексне геометрије, анатомије и физиологије митралног апарата и развој критеријума који боље повезују клиничке и патолошке промене. Реконструкцијом 3D изгледа митралног анулуса омогућено је да 2D ехокардиографска карактеризација PMV буде унапређена, чиме је смањен број лажно позитивних дијагноза. Коришћењем парастерналног, апикалног и субкосталног уздужног пресека као и интеграцијом колор *Dopplera-a* смањена је учесталост дијагнозе пролапса MV, без искључивања особа са задебљањем кусписа, регургитацијом, односно компликацијама карактеристичним за миксоматозне процесе.

У Фрамингамској студији (*Framingham Heart Study*) спроведеној 1991-1995, у циљу утврђивања преваленце PMV у општој популацији (неселектирани амбулантни пацијенти), *Lisa A. Freed* и сар. [87],[88] у пет серија испитивања квантитативном евалуацијом откривају 1,3% (47 од 3.491) случаја са класичним и 1,1% (37 од 3.491) случаја са не класичним пролапсом MV. Критеријуми базирани на 3D ехокардиографији и клиничким корелацијама примењивани су у свим даљим истраживањима [89],[90] и проспективним ехокардиографским студијама [91]. Дизајн Фрамингамске студије ефикасно је смањео селекциони биас. Ниску вредност преваленце 1,6-1,8% потврђују *Devereux* и сар. у студији (*Strong Heart Study*) која је такође била базирана на неселектираној општој популацији [92]. Обе студије (*Framingham Heart Study*, *Strong Heart Study*) су показале да пацијенти са пролапсом MV имају већи ризик за развој митралне регургитације различитог степена. Процењени ризик неповољних догађаја од око 1% годишње, укључује хирургију митралне валвуле (0,4%), кардијалну смрт (0.2%) (ретко, осим пацијента са тешком митралном регургитацијом и умањеном функцијом левог вентрикула) и инфективни ендокардитис (0.1%).

Ехокардиографски критеријуми за дијагнозу PMV су промењени 2003. Наиме, дислокација митралних кусписа $\geq 2\text{mm}$ изнад равни MA је референтна вредност за постављање дијагнозе пролапса PMV. Овом променом значајно је смањена преваленца пролапса MV на 2-3% у општој популацији [93].

Бројне студије су показале да 3D реконструкција путем серије 2D пресека даје тачније анатомске информације погодне за квантитативну анализу [94-97]. Међутим, овакав приступ, поред техничких ограничења која се јављају у току аквизиције слика, захтева значајно време за *off-line* обраду података. 3D ехокардиографске технике су значајно допринеле разумевању анатомије и функције комплексне структуре митралне валвуле и међусобног односа валвуле, хорди, папиларних мишића и зида LV [98]. У новијим саопштењима резултати преваленце у адолесцената су значајно стабилнији и крећу се 0.7-1.0% [99-101]. Ипак, питање стварне преваленце је и даље нерешено упркос примени савремене опреме и опште прихваћених дијагностичких критеријума. Етиологија и патофизиологија су нејасни, а генетски маркери и биомаркери болести су у процесу истраживања.

1.2.2 Етиологија

Миксоматозна дегенерација кусписа митралне валвуле, анулуса и тендинозних хорди може бити генетски условљена примарна, изолована валвуларна аномалија. У прилог овој претпоставци говоре породичне студије које су објавиле да се PMV јавља у рођака првог степена у високом проценту од 30-50%, што упућује на аутозомно доминантно наслеђивање са варијабилном експресивношћу. PMV може бити повезан са одређеним HLA антигенима [102],[103]. Редак облик PMV, познат као X-везана миксоматозна валвуларна дистрофија, је повезан са локусом на хромозому Xq28. Пролапс митралне валвуле се може јавити у контексту генерализованих болести везивног ткива и дефекта у ембриогенези ћелијске линије мезенхимног порекла, као што је *Marfan*-ов и *Ehlers-Danlos* синдром.

Marfan-ов синдром је аутозомно доминантна болест. Оболеле особе су већином хетерозиготни носиоци патолошког гена. Настаје мутацијом гена FBN1 који кодира синтезу фибрина-1 и налази се на дугом краку 15. хромозома (15q21.1). Фибрин-1 је гликопротеин који у облику микрофибрила улази у састав еластичног ткива. Фибрин-1 (FBN1) се транспортује из фиброцита у екстрацелуларни матрикс, где се својим N-терминалним фрагментом преко протеина (LTPB) веже за неактивни облик трансформишућег фактора раста (TGF- β) који инхибира пролиферацију неколико типова ћелија блокарањем напретка ћелијског циклуса у G1 фази или стимулацијом апоптозе [104].

TGF- β се везује за рецепторе на површини ћелије и покреће интрацелуларни сигнални пут што даље доводи до промена у активности гена регулатора *Smad*. Ово резултира сложеним и слабо разјашњеним променама у транскрипцији гена који кодирају регулаторе ћелијске деобе и ћелијског раста. Мутацију фибрина-1 узрокује секвенца протеина кодирана аксоном 44-49 на гену FBN1. Мутирани фибрин-1 има мању способност везивања комплекса LTPB за латентни TGF- β што повећава количину

активног TGF- β у матриксу. Дефицит фибрина1 стимулише активацију и сигнализацију TGF- β што временски и просторно повећава ћелијску пролиферацију, редукује апоптозу и доприноси развоју миксоматозних промена на митралној валвули.

Значајан допринос у разјашњењу патогенетског механизма миксоматозних променау склопу Марфановог синдрома и несиндромских варијанти измењених митралних валвула, дају истраживања у области генетског инжењеринга.

1.2.3 Патопфизиологија

Валвуларна теорија дефинише PMV као ограничена миксоматозна пролиферација киселог мукополисахарида спонгиозног ткива атријалне површине кусписа који узрокује фокални прекид у фибрози. Кусписи постају едематозни, са израженим куполастим испупчењима и зонама истањења. Променом су захваћене и тендинозне хорде које постају скраћене или елонгиране. Немогућност потпуне коаптације кусписа има за последицу митралну регургитацију праћену телесистолним шумом [105]. Због смањене потпоре кусписима долази до њиховог пролабирања праћеног систолним кликом [106].

Присталице миокардне теорије имају подељена мишљења везана за основу патопфизиолошког поремећаја PMV. Једна група аутора заступа тезу да је PMV последица дисфункције исхемичних папиларних мишића и поремећаја контрактилности појединих подручја LV, због спазма коронарних артерија без атеросклеротичних промена. Друга група сматра да постоји изразита несразмера између величине MV и шупљине LV, и да свака промена геометрије митралног комплекса може бити узрок PMV. Некомпетентна митрална валвула, у почетку ограничена на телесистолни шум, временом продукује значајну регургитацију праћену холосистолним шумом и развојем хроничне митралне инсуфицијенције.

1.2.4 Клиничка слика, ток и прогноза

Већина педијатријских пацијената са PMV је без симптома. Упућују се на кардиолошко испитивање због случајно откривеног аускултаторног налаза клика и/или шума у току систематског прегледа или фебрилног стања. Асимптоматски PMV је посебно чест код деце испод 12 година. Појава симптома се повећава са узрастом. Најчешће тегобе пацијената са PMV су атипичан бол у грудима, палпитације, синкопа, пресинкопа, замарање, диспнеа, главобоља и анксиозност. Бол у грудима обично није кардиалног порекла, атипичан је, обзиром да одражава неодређене тегобе у грудима. Јавља се у миру и ретко репродукује тестом оптерећења. Припада групи хроничних рекурентних болова у грудима. Често се описује као оштар, пробадајући и кратак, некада као осећај субстерналног притиска и тежине који може да траје сатима. Ретко има карактеристике ангинозног бола када је интензиван у виду стезања и жарења, локализован у средогруђу и ирадира ка врату, рамену левој руци и лопатици. Бол се најчешће објашњава субенокардном исхемијом и хиперпродукцијом катехоламина и лактата. Повећано истезање тендинозних хорди има за последицу снажну тракцију

папиларних мишића и суседног зида миокарда у систоли, када су и иначе ове структуре срца слабије прокрвљене, што изазива исхемију папиларних мишића и суседног субендокардног миокарда.у пацијената са нормалним коронарним артеријама. Код пацијената са тахикардијом због смањења дужине дијастоле, повишеног адренергичког тонууса, смањен је дијастолни проток кроз коронарне артерије. Повећана продукција лактата појачава бол у грудима.

Палпитације које се описују као прескакање или лупање срца, у највећем броју случајева су проузроковане краткотрајним изолованим или везаним атријалним или вентрикуларним екстрасистолама или тахикардијом. Синкопа и пресинкопална стања се објашњавају дисфункцијом вегетативног нервног система када је снижен вагални и повишен алфа-адренергички одговор, док је бета-адренергички одговор нормалан. Висок ниво епинефрина и норепинефрина указује да је синкопа у пацијената са PMV узрокована високим адренергичким тонусом. Узрок синкопе могу бити аритмије и дистонија вегетативног нервног система. Диспнеа и замарање нису кардиогеног порекла, осим у случајевима значајне митралне регургитације и развоја инсуфицијенције левог срца. Анксиозност и напади панике могу се повезати са изненадном појавом аритмија и ретко су психијатријског порекла. Аритмије не морају бити у корелацији са клиничким симптомима што намеће неопходност упорног трагања за комплексним дисритмијама, Холтер-мониторингом и ергометријом.

Пацијенти са митралном регургитацијом су ризична група за настанак компликација. Већина пацијената са PMV има минималну митралну инсуфицијенцију која се може развити до прогресивне митралне регургитације. У посебном су ризику за настанак бактеријског ендокардитиса. Ретка компликација PMV у дечијем узрасту су тромбоемболије транзитног карактера са готово потпуним опоравком. Неуролошка симптоматологија условљена је депозицијом тромбоцитних агрегата и фибрина на миксоматизно измењене кусписе. Формирани микро и макро тромби су узрок емболизма коме значајно доприносе и аритмије. Ретка и најтежа компликација је изненадна смрт услед вентрикуларне аритмије или акутне руптуре хорди са тешком митралном инсуфицијенцијом. Ипак, у највећем броју случајева PMV код деце има бенигни ток без утицаја на нормалане животне и уобичајене физичке активности.

1.3 Дијагностичке методе у испитивању функције митралне валвуле

Функција митралне валвуле се испитује на неколико дијагностичких нивоа. Амбулантни ниво кардиолошке обраде подразумева анамнезу, физички преглед, електрокардиографију (ЕКГ) и радиографију срца (Rtg).

Примарна дијагностичка евалуација педијатријских пацијената са PMV укључује физичко испитивање мерењем телесне висине, телесне масе, одређивањем BMI (*body-mass index*) систолног и дијастолног притиска, инспекцију остеоангиосклерозне грађе, стандардну и динамску аускултацију и електрокардиографију. Клинички

значајни индикатори комплексне интеракције митралних кустиса, субвалвуларног апарата, митралног анулуса и LV укључују ехокардиографска, ангиографска и патоанатомска испитивања. За клиничку дијагнозу PMV, ехокардиографска испитивања представљају методу избора (златни стандард).

1.3.1 Аускултација

Аускултација је фундаментална компонента кардиолошке дијагнозе и предиктор потенцијалне потребе за ехокардиографским испитивањем.

Присуство не-ејекционог клика са или без касног систолног шума описује аускултаторну дијагнозу PMV, независно од етиологије. Типичан аускултаторни налаз PMV је мезосистолни клик и/или касни систолни шум који се најбоље чује на врху срца. Могућа је и појава вишеструких кликова насталих изненадним затезањем тендинозних хорди. Осим PMV, мезосистлни клик могу изазвати плеуроперикардиалне прираслице (због чега се погрешно описује као перикардно трење), медијастинални емфизем, субаортна стеноза, атријална септална анеуризма. Проблем у разликовању систолног шума хипертрофичне опструктивне кардиомиопатије (НОСМ) и PMV, када се клик нађе у средини систоле а шум иза њега, решава се извођењем маневра и инхалацијом амил-нитрата када долази до појачања шума код НОСМ, насупротив шуму код PMV. Верификација појачаног шума у стојећем положају је диференцијално дијагностички знак за разликовање инсуфицијенције митралне валвуле, реуматске етиологије и PMV.

Аускултаторне карактеристике PMV се мењају под дејством постуралних, физиолошких и фармаколошких утицаја. Маневри и давање фенилефрина смањују степен PMV, митралне регургитације, дужину и интензитет шума [99]. Маневри повећавају запремину LV повећањем венског прилива, смањују контрактилност миокарда, срчану фреквенцу или повећавају импеданцу пражњења LV. Сваки маневар који смањује запремину LV појачава контрактилност миокарда, повећава срчану фреквенцију смањује отпор пражњењу LV. Промена положаја, Валсалва маневар, инспиријум и употреба амил-нитрата, доводе до ранијег настајања пролапса у систоли, односно померања клика ближе S1, док шум постаје интензивнији дужи.

Варијабилност аускултаторног налаза применом позиционих маневара, доказује да у генези PMV осим абнормалности MV, важну улогу има достизање индивидуалних критичних димензија LV. Аускултаторно „неми“ облик PMV дијагностикује се ехокардиографски код деце са симптомима, поремећајем ритма, променама на EKG-у, деформитетима грудног коша и позитивном породичном анамнезом за PMV и ISS..

1.3.2 Електрокардиографија

Код највећег броја пацијената са PMV, електрокардиограм је нормалан. Најчешће EKG промене су поремећаји реполаризације, спровођења и ритма. Најчешће се уочава инверзија Т-таласа у доњим и латералним одводима II, III, AVF и прекордијалним одводима V5, V6, депресија S-T сегмента и продужен Q-T интервал.

T-талас је нормално позитиван у I, AVF и левим прекордијалним одводима, негативан у AVR и некада код деце у III одводу. Негативни T-таласи у било која два стандардна одвода имају патолошко значење. Промене у II, III и AVF одводу означене су као "синдром пролапса". Појава симетричних, високих T'-таласа објашњавају се исхемијом папиларних мишића услед истезања. Негативан или бифазан T-талас, као показатељ сметњи у реполаризацији, може бити важан индикатор коморских аритмија. Измењени T-таласи код деце обично постају позитивни после физичког напора или спонтано, променом срчане фреквенције [107].

Промене ST сегмента се карактеришу хоризонталном депресијом у стандардним II, III и AVF, или прекордиалним одводима. Узроци ових промена нису познати. Код одраслих се виђају у исхемијској болести срца и кардиомиопатији. За разлику од исхемије у коронарној болести, депресија ST сегмента је краткотрајна и ако постоји у мировању може се повући током напора. Пропранолол нормализује ST таласне промене што сугерише да би узрок ЕКГ промена могла бити аутономна дисфункција.

Продужен Q-T интервал се чешће региструје на тесту оптерећења него на ЕКГ у миру и 24-часовном Холтер мониторингу. Значај ове реполаризационе промене је у њеној повезаности са комплексним вентрикуларним аритмијама и изненадном срчаном смрти.

Начешћи поремећаји ритма су атријалне и вентрикуларне екстрасистоле и тахикардије, синусна тахикардија, атријалне и вентрикуларне тахиаритмије и брадиаритмије настале услед дисфункције синусног чвора као и различити степени поремећаја спровођења кроз А-V чвор. Од дуготрајних тахикардија најчешћа је пароксизмална суправентрикуларна тахикардија настала услед дилатације LA и/или постојања левог аберантног AV пута, као и честа удруженост PMV са синдромом преексцитације комора (*Wolff-Parkinson-White* синдром - WPW синдром). Ретроградно спровођење импулса из вентрикулума у атријуме због дилатације LV или постојања аберантног пута, узрокује атријалну фибрилацију. Антероградним спровођењем великог броја импулса са атријума на вентрикулум, преко атриовентрикуларног чвора, настаје вентрикуларни флатер или вентрикуларна фибрилација. Механизам настанка ових аритмија није сасвим јасан. Кусписи митралне валвуле садрже мишићна влакна која су у континуитету са миокардом LA, па је могуће да механичка стимулација ових влакана ствара споро реагујуће акционе потенцијале и непрекидну ритмичку активност која се шири у вентрикулуме. Такође се указује и на неуобичајену инервацију измењеног ткива митралне валвуле, појачан тонус симпатикуса и затезање папиларних мишића, што доводи до исхемије овог дела миокарда или провоцира спазам коронарних артерија и коморску аритмију.

Запажено је да пацијенти са PMV имају већу инциденцу касних потенцијала у односу на здраву поплулацију. Кашњење миокардне активацијесе региструје на SA (*signal-averaged*) ЕКГ-у као касна деполаризација после краја QRS комплекса појавом високо фреквентних таласа ниске амплитуде,. Касни потенцијали дају прецизну информацију о проаритмогеном својству срца. У деце са PMV, аритмије се срећу у око

50% случајева и најчешће су бенигне вентрикуларне екстрасистоле. Потенцијално опасне дисаритмије нису ретке и откривају се тестом оптерећења.

1.3.3 Ехокардиографија

Ехокардиографска испитивања представљају референтни метод за евалуацију анатомских лезија, механизма и тежине митралне регургитације [108]. Важећи ехокардиографски критеријуми за дијагнозу PMV, базирани су на консензусу експерата [109]. Водичи и стандарди за педијатријске ехокардиограме [110], представљају референтни оквир за све педијатријске ехокардиографске лабораторије.

Од посебног значаја за педијатријска испитивања су апикални и парастернални прикази у карактеристичним равнима пресека (4-шупљине, 2-шупљине, дуга-оса, кратка-оса). Антеропостериорна и медиолатерална равна пресека су анатомски маркери стандардне процедуре за тачну процену односа сегмент - анулус дуж целе линије коаптације.

У клиничкој кардиологији, 2DTTE и *Doppler* ехокардиографија (колор *Doppler*, пулсни *Doppler* трансвалвуларних брзина, и континуални таласни *Doppler*), су стандардне неинвазивне дијагностичке методе, за процену функције митралног комплекса и волумена LV [111]. Заједно, ове методе формирају интегрисано испитивање којим се поуздано дефинише функција и процењује тежина морфолошких аномалија митралне валвуле. *Doppler* ехокардиографија је метода избора у евалуацији пацијената са функционалном и органском MR. Најновије препоруке EAE (*European Association of Echocardiography*) и ASE (*American Society of Echocardiography*) наглашавају значај квантитативне процене MR на основу мерења карактеристика регургитационог млаза, ефективне површине регургитационог отвора (ERO) и волумена регургитационог протока [112], [113].

3D ехокардиографски приказ елиминише геометријске претпоставке и грешке позиционирања, и даје тачнију процену комплексне анатомије и функционалних механизма срца. Премда је 3D у употреби већ око две деценије, ограничења у ранијим техничким решењима ове технологије, онемогућила су њихову ширу клиничку примену.

3DTTE ехокардиографија омогућава идентификацију свих лезија MV са тачношћу од 96%, у поређењу са 3DTTE и 2DTTE методама [114] које имају сличну тачност (90% и 87% респективно). Тачност 2DTTE методе је значајно нижа (77%). Ограничење 3DTTE се углавном односи на нижи квалитет слике, у поређењу са 3DTTE. До данас, 3DTTE није валидирана као рутинска метода за дијагнозу PMV. Резултати 3DTTE дају бољу укупну процену дисфункције и лезија MV, али значајно зависе од интерпретације налаза [115]. Како се ради о полу-инвазивној методи, при одлучивању за TEE преглед у већини случајева се поступа шрема строгим индикацијама. Испитивања се раде само код случајева код којих је на основу трансторакалног прегледа постојала сумња на оболење, а налаз није био довољно убедљив за доношење коначне одлуке. У евалуацији пацијената без хируршких индикација, здружено 2DTTE

и 3DTTE испитивање може редуковати потребу за 3DTTE. Овај приступ је од користи код комплексних патологија због високе тачности 3DTTE у идентификацији пролапса сегмената P1,P3 и комисуралних лезија. Најчешћи разлог за TEE је пре-оперативна процена код пацијената са повећаним ризиком услед хемодинамских поремећаја. Ограничење ових техника је *off-line* анализа и време потребно за реконструкцију просторно-временских корелација слике.

Увођењем друге технолошке генерације *x-matrix* сонде са пирамидалним волуметријским ултразвучним снопом, омогућен је симултани и анатомски јасан приказ у више томографских пресека било које 3D структуре унутар датог волуметријског опсега [116], [117]. Предност RT (*real-time*), је могућност више поновљања и мања зависност од субјективне интерпретације налаза. Хардверско-софтверски системи су засновани на високим перформансама рачунара дизајнираних за графичке 3D приказе. Овом методологијом омогућен је истовремени интерактиван приказ више суперпонираних равни, као и квантитативна процена волумена и масе вентрикулума у 3D приказу, без претходно успостављене претпоставке о геометрији вентрикулума. Контракције миокарда и/или абнормалности коронарног протока се јасно идентификују. Мапирање протока 3D колор *Doppler*-ом у реалном времену омогућава потпуну визуализацију регургитационог млаза и процену тежине регургитантних лезија.

1.3.4 Радиолошка испитивања

Већина педијатријских пацијената са пролапсом MV има нормалну величину и контуру срчане сенке на Rtg грудног коша. У случају умерене дотешке митралне регургитације лева предкомора и лева комора могу бити увећане, а плућна васкуларна шара изражена. Овом методом се могу дијагностиковати само крајње узнапредовале форме дисфункције митралне валвуле.

Вредност Rtg у дијагнози конгениталних болести срца је ограничена. Неколико студија је показало да Rtg има ниску сензитивност и специфичност за идентификацију срчаних лезија у асимптоматских педијатријских пацијената са шумом на срцу [118].

1.3.5 Патоанатомска испитивања

Карактеристичан патоанатомски налаз PMV је миксоматозна дегенерација валвуле са неправилно распоређеним и фрагментираним колагеним влакнима у спонгиозном слоју и редукцијом нервних завршетака у субендотелном слоју. Миксоматозне промене могу захватити митрални анулус, са последичном дилатацијом и митралном регургитацијом, и тендинозне хорде које постају истањене и елонгиране. Дегенеративне промене праћене поремећајем функције, најчешће у склопу *Marfan*-овог синдрома, поред описаних локализација захватитају трикуспидну, аортну и пулмоналну валвулу.

1.3.6 Ангиографија

Развојем ултразвучне дијагностике, ангиографија срца се непримењује као дијагностичка методе за PMV, осим у случајевима удружених кардиоваскуларних лезија или тешке митралне регургитације. Ова скупа инвазивна метода може бити праћена озбиљним компликацијама тако да добијене клиничке информације морају да оправдају ризик интервенције [119].

1.4 Акустични сигнали срца

Акустични сигнали срца су комплексни нестационарни сигнали генерисани механичким процесима у току срчаног циклуса. Последица су нестационарног струјања крви, осцилација кардиоваскуларних структура и механичке активности срца.

Механизам настанка и простирања акустичних сигнала срца је питање о коме се и даље расправља. Према валвуларној теорији, акустични сигнали срца потичу из извора лоцираних у близини валвула. У кардиохемијској теорији, коју подржава већина истраживача, срце и крв чине међусобно условљен систем који осцилује као целина.

1.4.1 Срчани тонови

Прву од четири компоненте првог срчаног тона (S1) чине иницијалне вибрације ниске фреквенције које одговарају периоду изометријске контракције. Друга компонента је високофреквентна амплитуда која одговара затварању митралне валвуле. Трећа компонента је друга високофреквентна амплитуда која одговара затварању трикуспидне валвуле. укључује осцилације протока крви између корена аорте и зида вентрикула. Четврту компоненту представљају нискофреквентне осцилације узроковане турбулентним струјањем крви кроз отворене валвуле. Наглашена четврта компонента S1 (ејекциони клик) настаје над аортном или пулмоналном артеријом и јавља се 50-80ms. после S1. Затварање AV валвула су чујне компоненте S1, од којих се прва најбоље чује на врху срца а друга на доњој левој ивици стернума. Временски су раздвојене 20-30 ms. На врху срца, код здравих испитаника, се чују као један тон у трајању од 10-15ms.

Фактори који одређују интензитет S1 се односе на положај AV валвула у почетку тензионе фазе вентрикуларне систоле и промене у структури валвуларног апарата. Нагло и брзо затварање кусписа производи гласан S1, док у апозиција затварају спорје и производе сразмерно тишитон. S1 је наглашен када је његова амплитуда већа од 150Hz. Такође S1 је наглашен када је P-R интервал на EKG-у, који одговара времену између систоле атријума и вентрикула, скраћен (WPW синдром), услед раније активирања вентрикула и наглог затезања митралних кусписа. Код продуженог P-R интервала (миокардитис) S1 је ослабљен због касније активације и пуњења вентрикула крвљу која потискује AV кусписе на више и смањује њихово затезање у систоли вентрикула. Када је притисак у атријуму повишен (митрална и

трикуспидна стеноза, ASD), широко отворени кусписи се почетком систоле венстрикула нагло затварају стварајући наглашен S1.

Код значајне митралне регургитације S1 је ослабљен услед скраћења и отежаног затварања кусписа. Екстракардијални фактори који могу бити узрок наглашеног S1 су астеничан грудни кош, физички напор, фебрилност, стрес, док се ослабљен S1 чује код промене положаја срца услед ретракције или деформитета грудног коша, дебљине поткожног масног ткива, плеуралног или перикардијалног излива, пнеумоторакса и емфизема плућа.

До промене нормалног броја срчаних тонова може доћи услед удвајања компоненти S1 асинхроним затварањем митралних и трикуспидних кусписа. Најчешће се јавља код блока леве или десне гране Хисовог снопа. Најбоље се чује на врху срца као два одвојена тона при нормалној фреквенцији, док у тахикардији даје ритам галоба. Широко удвајање S1 са нормалним секвенцама митралне и трикуспидалне компоненте, може бити узроковано ектопичним фокусом или идиовентрикуларним ритмом LV и кашњењем контракције десног венстрикула (DV). Постојање ектопичног фокуса или идиовентрикуларног ритма DV доводи до реверзног удвајања S1. На фонокардиограму региструје прво трикуспидна а затим митрална компонента због кашњења контракције LV.

Други срчани тон (S2) настаје затварањем семилунарних валвула. Резултат је вибрација кардио-хемијског система проузрокованих успорењем и ретроградним протоком крви у аорту и пулмоналну артерију. Интензитет аортне компоненте S2 је условљен висином дијастолног притиска у аорти. Како је градијент притиска између аорте и LV већи од градијента притиска артерије пулмоналис и DV то је интензитет A2 већи од P2. Наглашена аортна компонента A2 се јавља при повећаном притиску у нивоу семилунарних валвула. У педијатријској популацији, у нормалној активности срца, интензитет компоненти A2 и P2 је једнак. Ослабљен S2 (< 25Hz) настаје падом притиска у аорти и пулмоналној артерији у стању колапса или шока, у стенози великих крвних судова када је маскиран систолни шумом. На слабљење S2 једнако утичу сви екстракардијални узроци слабљења S1. Удвајањем S2 чују се јасно и одвојено прво A2 а затим P2 компонента услед каснијег затварања семилунарних валвула пулмоналне артерије. Ова појава је нормалан аускултаторни налаз код деце и здравих особа. Парадоксално удвајање S2 се јавља у патофизиолошким стањима поремећене функције LV. Услед продуженог трајања систоле LV продужена је фаза истискивања крви и кашњења у затварању аортне валвуле. У инспиријуму, када је повећан венски прилив у десно срце и продужена фаза истискивања крви, систола DV је продужена, компоненте A2 и P2 се приближавају, што се аускултаторно региструје као један тон. У експиријуму је прилив у десно срце смањен, пулмонална валвула се затвара раније, на фонокардиограму се региструје појава P2 а затим A2 компоненте.

1.4.2 Систолни шумови

Срчани шумови су чујне вибрације које настају услед турбулентног струјања крви, изнад Рејнолдсовог броја, кроз патолошки промењене срчане структуре или као последица промене протока кроз нормалне структуре.

Функционални шумови, јављају се у хиперкинетичким стањима циркулације која нису кардијалног порекла, најчешће у прото и мезо систоли. Ниске су фреквенције, релативно константног интензитета због уједначених вибрација очуваних валвула. Имају мали степен пропагације и нису праћени трилом нити променама у облику и величини срца. На Левиновој скали су интензитета од I-III степена.

Акцидентални (неорганични) шумови су последица осцилација срчаних структура, услед брзог протока крви или стварања вртлога у току ламинарног протока крви. Клиничке карактеристике ових шумова су појава у једном периоду систоле, кратког трајања, са највећим интензитетом дуж леве ивице стернума у I и III или IV и V међуребарном простору, медијално према врху срца. Чују се на месту настанка и не пропагирају се. Интензитет шума, најчешће I-III степена Левинове скале, варира у зависности од положаја тела, респирација, физичког напора. Јављају се код функционално и структурно здравог срца. Најчешћи неорганични шум код деце је вибраторни *Still*-ов шум. Региструје се дуж леве ивице стернума од II-V међу ребарног простора, медијално према врху срца. Јавља се у мезосистоли, ниске је фреквенције, крешчено-декрешчено типа.

Органски шумови су интензивни, пропагирају у зависности од врсте и тежине срчаног оболења. Праћени су трилом, променом облика и величине срца карактеристичним за одређене аномалије срца. Јављају се код деце са конгениталним срчаним манама. На Левиновој скали су степена III-VI. Последица су турбуленције крви, проузроковане несразмерним односом брзине протока крви и величине отвора кроз који протиче, која је најинтензивнија иза места опструкције.

Ејекциони шум, настаје отварањем аортних и пулмоналних валвула и антероградним протоком крви из вентрикулума у кратак интервал између S1 и почетка шума који се завршава пре почетка S2. Може бити функционални и органични било да је настао услед релативне или органске стенозе аортног или пулмоналног ушћа. Над аортом, шум се завршава пре компоненте A2. Над артеријом пулмоналис, шум се завршава пре компоненте P2. Интензитет шума је сразмеран градијенту притисака вентрикулума и великих крвних судова. Постепено расте од ране систоле до мезо систоле након чега се смањује до почетка S2 (крешчено-декрешчено типа). Органичног је порекла, јавља се код ASD, супра-валвуларне, валвуларне или суб-валвуларне стенозе аорте или артерије пулмоналис, и дилатације аорте или артерије пулмоналис. Код аортне стенозе после S1, се региструје рани ејекциони клик на који се наставља ејекциони систолни шум и ослабљен S2. У тежим облицима стенозе, када је ејекционни период LV продужен, шум траје дуже, компонента A2 се јавља после компоненте P2, дајући прадоксално удвајање S2. Холосистолни ејекциони шумови крешчено типа се јављају непосредно после S1, са порастом интензитета до мезосистоле и постепеним опадањем интензитета у телесистоли (декрешчено типа). Региструје код органске или релативне стенозе аортног и пулмоналног ушћа.

Мезосистолни високо фреквентни шум типа крешчено-декрешчено, знак је релативне или органске инсуфицијенције митралне валвуле. Може бити интензивнији

од S1 и S2. У напору се продужава до телесистоле. Појава клика у мезосистоли је последица затезања тендинозних хорди. Крешчендо тип шума у последњој трећини систоле, са или без мезосистолног клика, карактеристичан је за пролапс MV. Интензитет шума у телесистоли је сразмеран степену митралне регургитације.

Не-ејекциони систолни клик у средини или на крају систоле је последица абнормалних покрета митралних кусписа. За разлику од ејекционог систолног клика, јавља се најраније 140ms након S1. Региструје код непотпуне коаптације митралних кусписа, пнеумоторакса левогплућног крила, плеуро перикардитиса, атријалног миксома, анеуризме LV, анеуризме мембранозног вентрикуларног септума у контексту VSD. Изненадна промена положаја, Валсалва маневар, инспиријум и амил-нитрат, доводе до померања клика ближе S1, шум постаје интензивнији и дужи.

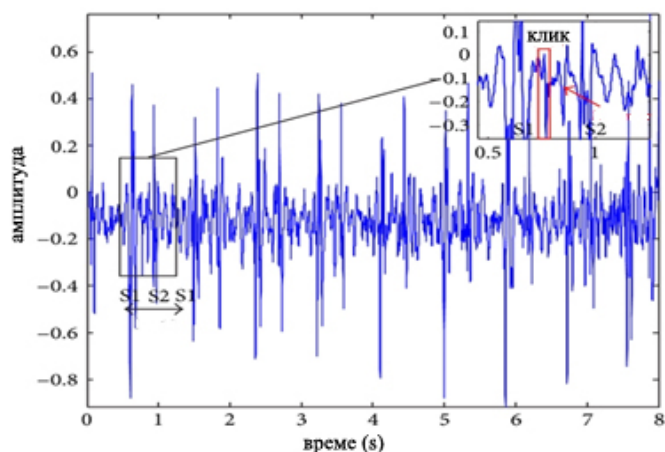
Промене у LV и пораст енд-дијастолног волумена резултују у промени тајминга мезосистолног клика и шума. При сниженом енд-дијастолном волумену, клик пролапса MV се појављује раније у систоли, а комплекс клик-шум се јавља кратко након S1. Насупрот томе, свако стање са повећањем волумена крви у вентрикулуму редукује контрактилност миокарда и повећава оптерећење LV што продужава време појаве систоле а самим тим и појаве клика или клик-шума који се померају према S2.

PMV се не мора манифестовати овим класичним аускултаторним феноменима, већ само присуством интермитентног и варијабилног клика. Варијације класичног аускултаторног налаза настају услед варијација времена настанка клика или тежине самог пролапса и пратећег шума. Када клик пролапса настане рано у систоли, може се чути само наглашен S1 због сумација клика и тона. Мултипли кликови се могу појавити код пролапса кусписа MV у различитим тренутцима током систоле, слично шуму перикардијалног трења. Код болесника са *floppy* кусписима и значајном митралном регургитацијом, холосистолни шум може покривати клик пролапса. У случајевима када пролабира постериорни куспис MV, шум може пропагирати дуж леве ивице стернума у аортно поље, па се може посумњати на оштећење аортне валвуле. Код пролапса антериорног кусписа MV, шум пропагира према левој аксили или према кичми. Пролапс MV може да изазове клик на почетку дијастоле, у тренутку повратка пролабираног постериорног кусписа из LA.

Детекција PMV је заснована на екстракцији акустичног сигнала у систоли после S1. Најчешћа временска локализација је $\frac{1}{2}$ систоле (Слика 1.8). Манифестује се као изненадни и краткотрајни скок амплитуде - клик, на који се могу надовезати високо фреквентне вибрације крешчендо типа које се завршавају пре аортне компоненте S2 (касни систолни шум). Даља индикација која може указати на PMV је вредност амплитуде $S1 \geq 150\text{Hz}$.

Регургитациони шум митралног и трикуспидалног ушћа почиње у фази изометријске контракције и траје током целе систоле до S2. Настаје као последица рефлукса крви у атријум, код органске или релативне инсуфицијенције митралне или трикуспидалне валвуле. Интензитет шума зависи од степена митралне односно трикуспидалне инсуфицијенције. Код инсуфицијенције мањег степена шум је

декрешчендо типа и јавља се у мезосистоли или телесистоли. Код инсуфицијенције већег степена шум траје током целе систоле. Средње је фреквенције. На фонокардиограму се региструју плато вибрације релативно уједначених амплитуда које почињу од S1 и завршавају са S2. Холосистолни шум митралне регургитације је карактеристичан за урођене аномалије митралних кусписа, реуматску болест срца, бактеријски ендокардитис, дисфункцију папиларних мишића, хипертрофичну кардиомиопатија и др. Код руптуре хорде антериорног митралног кусписа чује се интензиван, јасан, високофреквентни шум, на који се наставља прото и мезосистолни шум декрешчендо типа или ослабљен S1, уколико постоји смањена контрактилна способност миокарда. Код руптуре постериорног митралног кусписа, након варијабилног S1 надовезује се холосистолни регургитациони шум крешчендо-декрешчендо типа. Холосистолни регургитациони шум VSD-а почиње нагло са S1 и наставља приближно истим интензитетом до S2. Фонкардиографски се региструје као холосистолни шум плато типа.



Слика 1.8: Апикални мезо-систолни клик

Континуални систолно-дијастолни шумови су генерално патолошки. Почињу у систоли, пролазе S2 и захватају део или целу дијастолу. Могу настати код хемодинамски изолованих или удружених аномалија срца. Најтипичнији пример је шум проузрокован *ductus arteriosus persitens*-ом (DAP). Разлика притисака између аорте и пулмоналне артерије траје кроз цео срчани циклус. Брз проток крви кроз релативно мали отвор DAP-а иницира турбуленцију и појаву шума.

1.4.3 Методе анализе сигнала

Напредак у дијагностичкој медицини повезан је са напретком технике и налажењу начина за примену нових технологија у процесирању и класификацији биомедицинских сигнала. Прегледом литературе може се закључити да адаптивне дијагностичке методе, које се користе у медицинским истраживањима, постају опште прихваћене у интерпретацији експерименталних резултата и формулисању нових система за приказ и анализу медицинских података. Најновији технолошки развој учинио је дигиталну обраду сигнала широко доступном за решавање проблема комплексне и стохастичке природе биомедицинских сигнала уопште, а тиме и биоакустичких сигнала.

Различити предиктивни модели за поједине фазе дијагностичког процеса засновани су на методологији униваријатне анализе, стабла одлучивања, Бајесовој статистици, ROC анализи, регресијским методама и напреднијим техникама као што су вештачке неуралне мреже. Избор одговарајуће методе првенствено зависи од природе проблема који се решава и врсте података. Идеја статистичких параметарских класификатора је да се вектор обележја интерпретира као стохастичка варијабла чија расподела зависи од класе узорака. Уз примену статистичких програма, за идентификацију и екстракцију морфолошких карактеристика фонокардиограма најчешће се користе краткотрајна Фуријеова трансформација (*STFT- Short Time Fourier Transform*) [126],[158], *Wavelet* трансформација [120-122],[127],[131-143], фоно-спектрографска анализа [123],[150],[151]. Класификациони алгоритми су углавном базирани на вештачким неуралним мрежама [126],[127],[129],[131],[143],[158] дискриминантној анализи [124], Бајесовим класификаторима [125], методама стабла одлучивања [132], различитим фази (*fuzzy*) методама [133],[134] и примењивани у анализи звучних сигнала у корелацији са различитим обољењима срца [137-144].

Звучни сигнали срца спадају у групу нестационарних сигнала и њихове спектралне карактеристике се мењају у времену. Због тога се анализирају у кратким временским интервалима (*frame*). Уколико је интервал анализе довољно кратак може се сматрати да је сигнал у њему стационаран и параметри сигнала су константни у том интервалу. Концепт спектралног приказа фонокардиограма и његове формалне основе први је изложио *McKusick*, приказом различитих срчаних лезија у серији клиничких публикација [145-148]. Сличне приступе у својим истраживањима су имали *Curt G. DeGroff* [126], *Balster* [149], *Nopponen* [150],[151], *Bhatikar* [158]. Примењене методе користе различите форме STFT за добијање тренутних фреквенцијских карактеристика сигнала. Овде се појављује проблем резолуције јер се помоћу STFT не могу прецизно пратити врло осетљиве промене у временском домену, те овај приступ није најпогоднији за анализу брзо променљивих нестационарних сигнала срца. Проблем је везан за *Heisenberg*-ов принцип неодређености, који примењен на сигнале каже да временска и фреквенцијска резолуција не могу истовремено бити прецизно одређене. Ово важи за било коју временско-фреквенцијуску анализу и представља фундаментални природни принцип. Са друге стране, истовремена прецизна временска и фреквенцијска резолуција је од посебне важности у случајевима временски блиских сегмента који представљају различите кардиолошке догађаје.

Wavelet анализа као једна од генерализованих метода мултирезолуцијске анализе, релативно је нова метода у процесирању биомедицинских сигнала [139-143]. У односу на класичне методе спектралне анализе, *wavelet* представља супериорнију и ефикаснију методу мултирезолуцијске декомпозиције локализоване области сигнала. Развијена је као одговор на проблем резолуције присутан код STFT. За разлику од фиксних временских оквира које користи STFT, сигнал анализира у променљивим временским оквирима. Користи "уске" прозоре (боља временска резолуција) за анализу високих фреквенција, а "широке" (боља фреквенцијска резолуција) за анализу ниских фреквенција. На тај начин је могуће истовремено постићи задовољавајућу резолуцију у времену на високим фреквенцијама и задовољавајућу резолуцију у фреквенцији на ниским фреквенцијама. Другим речима, омогућава прецизнију временску и

фреквенцијску локализацију сигнала који имају високофреквентне компоненте кратког трајања и нискофреквентне компоненте дугог трајања. Споро променљиве компоненте могу бити препознате једино током дужих временских интервала, а брзо променљиве у кратким временским интервалима што је случај код већине биомедицинских сигнала.

Примена адаптивних система којима се моделирају комплексни нелинеарни процеси, посебно у кардиологији, покренута је почетком деведесетих година. Вештачке неуралне мреже су се почеле употребљавати у дијагностичким алгоритмима, као додатак и алтернатива статистичким методама евалуације ЕКГ сигнала. Данас су често примењивана метода за аутоматску класификацију акустичких сигнала срца [152-159]. Учењем на примерима, служе за предикцију излазних, зависно променљивих вредности помоћу скупа улазних, независно променљивих вредности.

Тако је у раду [126] описан систем за класификацију између бенигних и патолошких шума код деце. Као предобрада сигнала врше се два процеса. Први процес укључује преслушавање сигнала од стране експерта и избором три узастопна срчана циклуса са најмањим шумом. Друга фаза предобраде представља нормализацију енергетског спектра за различите вредности спектралне резолуције и фреквентног опсега. Као метод класификације користи се вештачка неурална мрежа на бази *Jack-Knifing* методе. Ова метода је итеративна и за валидацију користи у свакој итерацији један од улазних сигнала који у тој итерацији није коришћен за обучавање. *Bhatikar-a* и сар. [158] описују примену вештачке неуралне мреже за класификацију патолошких и физиолошких шума у педијатрији коришћењем фонокардиограма. Врши се снимање 10-15 секунди срчаних сигнала, а затим се из сваког снимка изабере три најбоља на основу квалитета сигнала. Овако креирани сигнали чине базу података од 88 физиолошких и 153 патолошких шума. За сваки од овако добијених сигнала се одреди енергетски спектар у фреквентном домену. На основу енергетског спектра прави се класификатор базиран на вештачкој неуралној мрежи коришћењем *Jack-knife* методе. *T.R. Reed* и сар. [160] су показали како се као обележја фонокардиографског сигнала могу користити магнитуде *wavelet* декомпозиције седмог нивоа, коришћењем *Coifman wavelet* четвртог реда. Специфичност овог рада је да се за класификацију користи појединачни срчани циклус за сваки фонокардиограмски снимак. Одбацивањем вектора обележја четвртог нивоа са најмањом скалом, оставља укупно 256 обележја за сваки сигнал.

У докторској тези *C. Ahlstrom* [161] се бави проблемом сегментације периода S1-S2 који треба да омогући једноставније одређивање најбољих обележја за класификацију шума. Приликом сегментације се користи електрокардиограм као додатна информација. Након тога аутор разматра *wavelet* детаље, *wavelet* ентропију, *Shannon*-ову енергију, биспектрални спектар, варијансу фракталне димензије. Касније када су одређена обележја, користи вештачку неуралну мрежу са обучавањем унапред за класификацију срчаних шума. *H.Nazeran* [162] описује сегментацију базирану на *Shannon*-овој енергији на једном срчаном циклусу. За класификацију шума користи обележја добијена *wavelet* трансформацијом. Као предобрада користи се спектрална анализа коришћењем STFT и *wavelet* трансформације. У раду [163] је приказана примена скривених Маркових модела за сегментацију сигнала тонова S1 и S2. Издвајање

периода S1-S2 има утицај у каснијој класификацији, с обзиром да је већина патолошких промена смештена у овом интервалу. У раду је показано да се оваква сегментација може извршити ако постоји и упоредно снимљени електрокардиограм.

1.5 Вештачке неуралне мреже

Вештачке неуралне мреже (VNM) представљају нову генерацију система за информационо процесирање. Показују особину учења, меморисања и генерализације на основу података којима се обучавају. Користе се за препознавање објеката у визуелној и аудио-слици, класификацији облика, векторској квантизацији, за проналажење правилности у временским серијама код акустичних сигнала срца.

Решавање низа проблема у науци, данас је незамисливо без примене дигиталних рачунара. Захваљујући изванредном напретку микро и нано технологије, данас постоје изузетно моћни процесори који су у стању да обраде огроман број инструкција у секунди, што омогућава решавање веома сложених проблема у кратком времену. За решавање нумеричких проблема дигитални рачунари су веома ефикасни. Међутим, постоје одерђена ограничења садржана у самом начину њиховог рада. Наиме, дигитални рачунари су секвенцијалне машине које раде у синхронном моду: проблеми се обрађују према прецизно постављеном скупу инструкција, корак-по-корак, унутар периоде такта. Ако треба решавати неку другу класу проблема, потребно је писати нови програм. Даље, за решавање многих, посебно оптимизационих проблема где треба вршити одлучивања, до резултата се долази тек након вишеструког понављања истих процедура. Отуда, и поред велике брзине рада процесора, поступак обраде података може бити веома дуготрајан. Сви процеси се обављају у истој веома сложеној јединици-централном процесору, тако да је рачунар неупотребљив уколико настане било која неисправност у тој јединици. Ипак, користе се и решења са паралелним процесирањем, када неколико процесора паралелно ради, обрађујући по део постављеног задатка, али и тада рад ових процесора мора бити синхронизован. Осим тога, рачунар нема могућност препознавања и одлучивања. Одлука се доноси само уколико су сви параметри, као и алгоритми обраде, познати, тачно дефинисани и коректно унети у виду скупа инструкција.

Насупрот томе, вештачке неуралне мреже су засноване на инверзним принципима. Одликују се паралелним, асинхроним радом великог броја простих процесирајућих елемената (неурона) који су међусобно густо повезани, симулирајући у већој или мањој мери биолошки нервни систем. Нема централне процесорске јединице већ се проблеми решавају заједничким радом великог броја неурона. У реализацији, уобичајен је аналогни начин рада елемената. Појединачни рад процесирајућих елемената је релативно спор (у данашњој технологији реализоване вештачке неуралне мреже најчешће имају временску константу ћелије реда микросекунде, за разлику од дигиталног рачунара где је такт реда величине наносекунде). Међутим, захваљујући паралелном процесирању, сложени проблеми се могу веома брзо решити, у интервалу неколико временских константи једне ћелије, и то независно од сложености проблема.

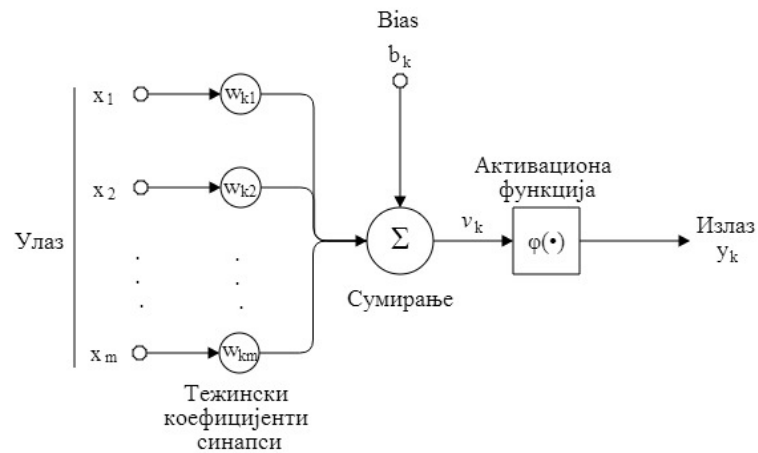
Такође, једна од главних предности вештачких неуралних мрежа у односу на дигитални рачунар је да не постоји унапред утврђен начин решавања проблема, већ се мрежа обучава да реши дати проблем на основу улазних података који се приказују мрежи. То је изузетно погодно при решавању широке класе разних слабо дефинисаних проблема и/или проблема који зависе од веома великог броја променљивих, као што су разни оптимизациони и њима слични проблеми. Такође, обзиром да се мрежа обучава за решавање одређеног проблема, иста структура мреже се може користити за решавање низа различитих проблема. Мада хардвер вештачких неуралних мрежа није тако развијен као хардвер дигиталних рачунара, реализовани су неуро-чипови у VLSI (*Very Large Scale integrated circuit integration*) технологији. У хардверским реализацијама паралелан режим рада чини неуралне мреже слабо осетљивим на евентуално оштећење и/или отказ неких ћелија. Приметимо да и при симулацији рада неуралне мреже, што се данас уобичајено ради помоћу дигиталних рачунара (што је неприродан режим рада ових мрежа, јер тада њихов природни паралелан начин рада решавамо секвенцијално), задржава се предност ових мрежа над дигиталним рачунарима у решавању разних сложених проблема.

Модел вештачких неуралних мрежа, креиран је на основу принципа морфолошко-функционалне организације CNS-а. Мозак је централни део овог система који прима информације, обрађује их и на основу тога доноси одговарајуће одлуке. Рецептори претварају спољашњи надражај у електрични импулс који се преноси до мозга. Ефектори конвертују електрични импулс, који је стигао из мозга као резултат обраде, у одговарајући одговор на спољашњи надражај. Неуралне мреже се базирају на структури и организацији мозга и надаље ће бити анализирана структура мозга која је послужила за стварање неуронских мрежа. Људски мозак карактерише асинхрони рад, односно паралелизам у обради података, док вештачке мреже најчешће раде са синхроним контролом. Број неурона у билошким мрежама се креће преко 10^{12} неурона са преко 10^{15} синапси који их повезују. Ограничење густине паковања вештачких неурона данас се превазилази развојем нанотехнологија. Може се посматрати као систем са структурама на микро и макро нивоима. Најелементарнији ниво представљају синапсе које активирају молекули и јони. Већи број синапси, међусобно функционално повезаних, означавају се као неуронска микро кола. Неуронска микро кола су, даље, груписана у дендритске јединице у оквиру дендринтских стабала. Неколико дендринтских јединица чини неурон. Више неурона, који обављају карактеристичну функцију одређене регије мозга, означавају се као локална кола. Следећи степен у организацији мозга су интер-регионална кола која обухватају више регија. Основни градивни елемент интер-регионалних кола су топографске мапе које треба да пруже одговор на спољашњи стимулус. Коначно, последњи степен комплексности представља централни нервни систем.

1.5.1 Моделовање неурона

Основни елемент вештачких неуронских мрежа је неурон и његова улога је да обрађује податке на својим улазима (Слика 1.9). Сходно претходно описаној структури и организацији мозга, неуралне мреже се моделују помоћу три блока: конекције, сабирач и активациона функција. Конекцијама се моделују синапсе у мозгу и оне се

карактеришу тежинама (w_{kj}), где (j) означава редни број конекције, односно синапсе, (k) редни број неурона који се моделује.



Слика 1.9: Нелинеарни модел неурона.

Тежине могу имати позитивне и негативне вредности и њихова улога је да неке улазе појачају, а друге да ослабе. Сабирач сумира све улазе који су појачани или ослабљени. Улога активационе функције на излазу неурона је да ограничи излаз неурона, јер он може бити улаз у неки други неурон. Обично је излаз нормализован на опсег $[-1,1]$ или $[0,1]$. Осим наведених блокова, неурон може да садржи и члан константе (b_k), којим се регулише улаз у блок активационе функције.

Функционисање неурона може се аналитички описати следећим једначинама:

$$u_k = \sum_{j=1}^m w_{kj} x_j$$

$$v_k = u_k + b_k$$

$$y_k = \varphi(v_k)$$

где су:

- x_1, x_2, \dots, x_m : улазни сигнали,
- w_1, w_2, \dots, w_{km} : тежински коефицијенти,
- v_k : сигнал добијен линеарном комбинацијом улаза,
- b_k : члан константе,
- φ : активациона функција,
- y_k : излаз (излазни сигнал) неурона.

У пракси се најчешће користи активациона функција са прагом, део по део линеарна активациона функција, сигмоидална функција (стандардна логистичка функција), дефинисана помоћу експоненцијалне функције као:

$$\varphi(v) = \frac{1}{1 + \exp(-av)}$$

где је (a) параметар нагиба сигмоидалне функције. У граничном случају, када параметар нагиба тежи бесконачности, сигмоидална функција постаје активациона функција са прагом.

1.5.2 Архитектура неуралне мреже

Вештачке неуралне мреже настају комбинацијом основних градивних блокова, односно неурона. Архитектура ових комплексних мрежа зависи од врсте учења, тј. обучавања мреже. Овде ће бити разматрана неурална мрежа са више слојева код којих је поступак обучавања уграђен у архитектуру мреже.

Неуралне мреже са више слојева карактеришу скривени слојеви неурона, односно скривени неурони који омогућују испитивање статистике вишег реда улазних сигнала. Улазни сигнали се означавају као вектор улаза, а први слој неурона као први скривени слој мреже. Након овог слоја може да следи произвољан број скривених слојева, при чему излази неурона претходног скривеног слоја постају улази у неуроне наредног скривеног слоја неурона. Мрежа се завршава излазним слојем неурона.

1.5.3 Обучавање неуралне мреже

Када је дефинисана архитектура неуронске мреже, потребно је изабрати алгоритам обучавања мреже. Под обучавањем неуралне мреже подразумева се способност мреже да, под утицајем спољашњих стимулуса (улаза у мрежу) подешава своје параметре, тежине, као реакцију на промену околине. Након обучавања мрежа постаје прилагођена на стилулусе из своје околине.

Правила обучавања неуралних мрежа:

- 1) учење кроз кориговање грешке, подразумева да је подешавање синаптичких тежина контролисано сигналом грешке (слика 1.10).

Сигнал грешке (e_k) , је дефинисан као разлика сигнала излаза из неурона (y_k) и жељеног или циљаног излаза (d_k) :

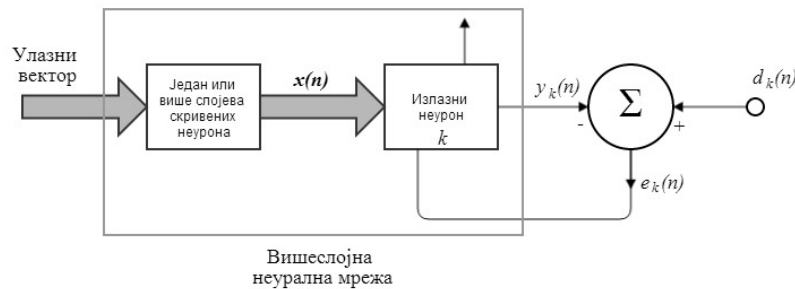
$$e_k(n) = d_k(n) - y_k(n)$$

Тежине неурона се подешавају с обзиром на контролни механизам који је базиран на сигналу грешке и може се представити као минимизација функције коштања дефинисане преко сигнала грешке:

$$\varepsilon(n) = \frac{1}{2} e_k^2(n)$$

Минимизација се одвија итеративно и окончава се у тренутку када је постигнуто стабилно стање тежина. Најчешћи поступак минимизације функције коштања је делта

правило код ког се синаптичке тежине неурона коригују пропорционално производу сигнала грешке и улазног сигнала на улазу у посматрану синапсу;



Слика 1.10: Учење кроз кориговање грешке.

2) обучавање базирано на меморији, код ког се меморишу сва претходна искуства (вектори улаза) у меморији, као и жељени (циљани) излази мреже. На основу овако добијеног тренинг вектора, када на улаз пристигне нови улазни вектор, мрежа ће приступити проналажењу оног меморисаног вектора из тренинг секвенце који је најближи новом улазу. Мера којом се квантификује блискост може бити еуклидско растојање, када се говори о правилу најближег суседства (*nearest neighbor rule*). Једна од варијација овог правила је и правило k -најближих суседа (*k-nearest neighbor*), као и неуралне мреже са радијалном базом функција.

Поред наведених правила за обучавање неуралних мрежа, постоје две основне врсте обучавања: надгледано и ненадгледано обучавање. Код надгледаног обучавања подразумева се да је мрежи доступан тзв. тренинг вектор, који садржи примере парова улаз-излаз. Овим се постиже да се неуронска мрежа “упозна” са жељеним излазима и да, с обзиром на алгоритам обучавања, постави синаптичке тежине на оптмалне вредности. Обично се подешавање тежина обавља помоћу правила кориговања грешке. Минимизација функције коштања се одвија у тзв. простору енергије у коме се помоћу алгоритма обучавања креће ка минимуму, који може бити локални или глобални. Обично се узима вектор градијента и у простору енергије се креће по правилу највећег нагиба, односно у правцу највећих вредности вектора градијента. Овај облик обучавања је нарочито погодан за класификацију и апроксимацију функција. Ненадгледано обучавање подразумева обучавање неуралне мреже без тренинг вектора. Овај облик обучавања мрежа може се поделити у два правца:

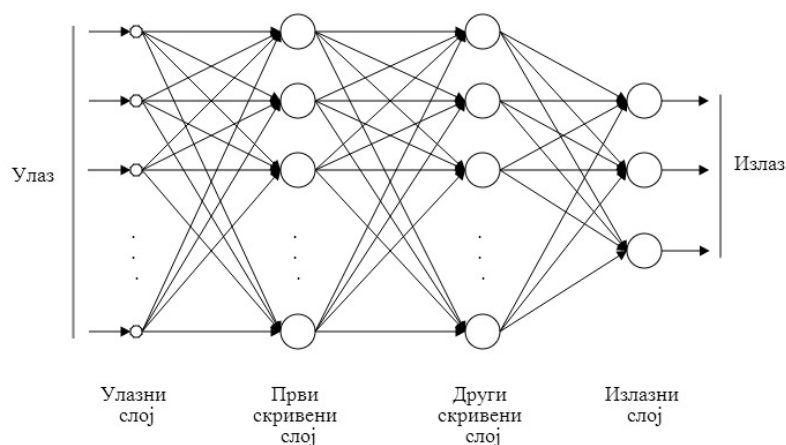
- 1) појачано обучавање: учење пресликавања улаз-излаз вектора се одвија итеративно кроз постављање улазних вектора, при чему неурална мрежа минимизира постављени индекс перформансе.
- 2) самоорганизујуће обучавање: код овог типа обучавања параметри мреже се подешавају кроз оптимизацију задате мере. Када мрежа постигне задовољавајуће резултате за задате улазе, она је способна да препознаје (класификује) нове улазне векторе и да аутоматски креира нове класе улазних вектора.

1.5.4 Вишеслојна мрежа перцептрона

У овом поглављу ће детаљније бити описане вишеслојне перцептронске мреже. Карактеришу их улазни, један или више скривених и излазни слој неурона. Сигнал се кроз мрежу простире у два смера: директан смер од улаза ка излазу, дакле од улазног слоја преко скривених и завршава на излазном слоју, и у супротном смеру. Тренинг вектор пролази у директном смеру и при томе се синаптичке тежине не мењају. Затим се формира сигнал разлике тренинг сигнала и жељеног излаза, чиме се добија сигнал грешке. Сигнал грешке се простире уназад кроз мрежу, због чега је овај начин обучавања мреже добио назив обучавање са пропагацијом грешке уназад (*backpropagation*). Заснива се на раније описаном правилу учења кроз корекцију грешке. У овом другом пролазу грешке кроз мрежу врши се подешавање синаптичких тежина свих неурона тако да вредност грешке буде минимална, односно тако да мрежа на излазу даје сигнал који је најприближнији жељеним вредностима.

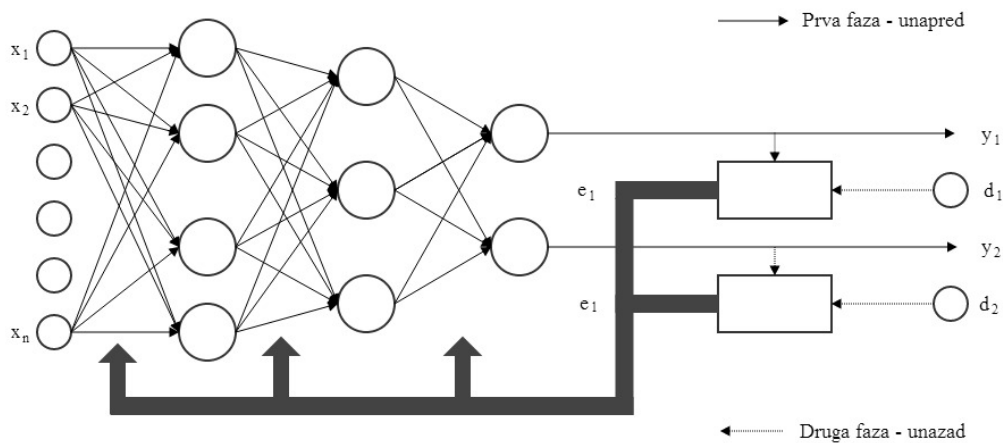
Вишеслојне перцептронске мреже карактерише неколико ограничења. Као прво, активационе функције у оквиру неурона морају да буду нелинеарне. У случају да се користе линеарне активационе функције вишеслојна мрежа би се свела, у погледу карактеристике улаз-излаз, на једнослојни перцептрон. Даље, мрежа мора да садржи бар један скривени слој, што обезбеђује решавање комплексних, нелинеарних проблема. Коначно, мрежа мора да има изузетно висок степен повезаности. Уобичајено је да ове мреже буду потпуно повезане, што значи да је сваки неурон из претходног слоја повезан са сваким неуроном из наредног слоја.

На слици 1.11, је приказан пример вишеслојне мреже перцептрона са два скривена слоја, на основу кога ће бити објашњен алгоритам обучавања, тј. алгоритам са пропагацијом уназад.



Слика 1.11: Вишеслојна мрежа перцептрона са два скривена слоја.

За сваки неурон (j), формира се сигнал грешке као разлика жељеног излаза и излаза добијеног директном пропагацијом тренинг вектора (слика 1.12).



Слика 1.12: Графички приказ обучавања мреже (поређење са CNS)

$$e_j(n) = d_j(n) - y_j(n)$$

На основу тога формира се сума грешака или функција коштања свих неурона из излазног слоја:

$$\varepsilon(n) = \frac{1}{2} \sum_{j \in \mathcal{C}} e_j^2(n)$$

Делта правило подразумева да се тежине мењају у правцу смањења градијента функције коштања:

$$\Delta w_{ji}(n) = -\eta \frac{\partial \varepsilon(n)}{\partial w_{ji}(n)}$$

где је (η) параметар брзине учења. Други члан у овој једначини се може приказати на следећи начин:

$$\frac{\partial \varepsilon(n)}{\partial w_{ji}(n)} = \frac{\partial \varepsilon(n)}{\partial e_j(n)} \frac{\partial e_j(n)}{\partial y_j(n)} \frac{\partial y_j(n)}{\partial v_j(n)} \frac{\partial v_j(n)}{\partial w_{ji}(n)}$$

при чему важи:

$$\frac{\partial \varepsilon(n)}{\partial e_j(n)} = e_j(n) \quad \frac{\partial e_j(n)}{\partial y_j(n)} = -1$$

$$\frac{\partial y_j(n)}{\partial v_j(n)} = \varphi'_j(v_j(n)) \quad \frac{\partial v_j(n)}{\partial w_{ji}(n)} = y_i(n)$$

Коначно, промену синаптичких тежина можемо представити са:

$$\Delta w_{ji}(n) = \eta \delta_j(n) y_i(n)$$

где је

$$\begin{aligned}\delta_j(n) &= -\frac{\partial \varepsilon(n)}{\partial v_j(n)} \\ &= -\frac{\partial \varepsilon(n)}{\partial e_j(n)} \frac{\partial e_j(n)}{\partial y_j(n)} \frac{\partial y_j(n)}{\partial v_j(n)} \\ &= e_j(n) \varphi'_j(v_j(n))\end{aligned}$$

На аналоган начин се врши подешавање синаптичких тежина код неурона из скривених и улазних неурона. Обучавање се понавља за све векторе из тренинг секвенце, а сваки циклус у коме се мрежа тренира са целом тренинг секвенцом означава се као епоха.

II ЦИЛЬ

2.0 ЦИЉ

Класична дијагностика срчаних шума у примарној педијатријској пракси се заснива на неинвазивним методама (аускултација, ЕКГ и Rtg.) које имају релативно ниске перформансе. Аускултаторна обрада акустичних сигнала је субјективна и временски зависна, а чест недостатак "аудио платформе" је озбиљна препрека са значајном пропорцијом у примарној пракси. Тумачење аускултаторног налаза је подложно пропустима у постављању дијагнозе и неоправданом упућивању пацијената у високо специјализоване установе. Резултат тога је паралелни пад поверења у квалитет дијагностичких налаза. Досадашња истраживања показују да 60-80% педијатријских пацијената са срчаним шумовима, који су упућени на суб-специјалистичке ехокардиографске прегледе, јесте лажно позитивно. Уочавањем ових, у пракси јасно изражених проблема довело је до формулисања циља ове дисертације.

Узимајући у обзир учесталост појављивања, пропусте у дијагностици, клинички значај раног откривања и препознавања патолошких шума срца, основни циљ ове дисертације је развој оригиналне неинвазивне адаптивне дијагностичке методе за детекцију пролапса митралне валвуле код педијатријских пацијената, као подршке лекарима примарне праксе у скринингу и дијагнози ове срчане дисфункције. Непосредни циљеви су: Одређивање преваленце PMV код испитаника узраста 7-18 година; анализа етиолошких фактора и њихов утицај на клиничко испољавање PMV; клиничке манифестације и електрокардиографске и ехокардиографске промене код испитаника са PMV.

III

МАТРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.0 МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Дијагностичка евалуација педијатријских пацијената са PMV укључује податке из личне и породичне анамнезе, физичко испитивање (телесна висина, телесна маса и BMI- *body-mass index*), вредности систолног и дијастолног притиска, инспекцију остеомикуларне грађе, стандардну и динамску аускултацију, електрокардиографска и ехокардиографска испитивања.

Систем за аквизицију акустичних сигнала срца се састоји од хардверског уређаја (електронски стетоскоп) који се путем USB комуникације повезује са рачунаром. Софтверска апликација омогућава мониторинг снимљених сигнала. За класификацију физиолошких и патолошких сигнала користи се адаптивни улазно-излазни систем (вишеслојни перцептрон) и алгоритам одређен структуром мреже (алгоритам пропагације грешке уназад). Програм који реализује неуралну мрежу је подељен у три глобалне целине: избор улазних података неуралне мреже, одређивање параметара неуралне мреже и валидација неуралне мреже. Након валидације врши се статистичка анализа успешности неуралне мреже у генерализацији.

3.1 Испитивана популација

У току вишегодишњег истраживања, рутинским и превентивним прегледима, формирана је база података 2.018 педијатријских пацијента (1.049 женски пол, 969 мушки пол; Ж/М:1.08), узраста 7-18 година, прикупљених у периоду 2008-2012 године на педијатријском одељењу Дома Здравља Звездара, Београд. Коришћење података релевантних за ово истраживање одобрено је решењем (Број 2140/3, 2010/05/25) Етичког одбора Дома здравља Звездара, Београд.

Након физичког прегледа, сагласно интерном протоколу, формиран је извештај који садржи:

- личне податке испитаника (име и презиме, старосна доб, пол),
- сагласност испитаника и/или родитељи за учешће у истраживању,
- идентификациону шифру испитаника,
- податке везане за личну и породичну анамнезу,
- детаљан опис субјективних тегоба и степена физичке активности
- налазе физичког прегледа (телесна тежина, висина, остеомикуларна грађа, вредност артеријског притиска, аускултаторни налаз) и ЕКГ налаз,
- коментар аускултаторних и ЕКГ налаза,
- радну дијагнозу

На основу података личне и породичне анамнезе, физичког прегледа и резултата аускултаторних и ЕКГ испитивања, формиране су три прелиминарне групе испитаника:

- прва група: 308 (15,27%) испитаника са аускултаторним налазом клика и/или шума, без позитивног аускултаторног налаза са симптомима, поремећајем ритма, променама на ЕКГ-у, деформитетима грудног коша и позитивном породичном анамнезом за РМВ и ИСС,
- друга група: 76 (3,76%) испитаника без анамнестичких, аускултаторних и ЕКГ налаза који би могли указати на кардиолошке оболења. Групу чине испитаници који се баве спортом,
- трећа група: 38 (1,88%) испитаника са раније постављеним дијагнозама конгениталних срчаних лезија: ASD(11), VSD(7), AS(6), PS(9), DAP(5).

3.2 Аквизиција података

3.2.1 Аускултација

За аускултаторна испитивања коришћен је акустични стетоскоп 3M™ Littmann® Cardiology III. Принципјелни аускултаторни налаз пролапса MV је апикални мезосистолни не-ејекциони клик (краткотрајни високофреквентни звук, или више кликова који могу значајно варирати у интензитету и трајању, сагласно условима оптерећења и контрактилности LV у систоли), и/или касни систолни шум (средње до високо фреквентни звук који се најбоље чује на врху срца) крешчендо типа, или холосистолни шум митралне регургитације.

3.2.2 Електрокардиографија

Стандардни електрокардиограм је снимљен свим испитаницима на 12- каналном ЕКГ апарату Cardio Control Workstation – 2002.

Код испитаника који су испуњавали аускултаторне дијагностичке критеријуме за дијагнозу РМВ или симптоматологију овог поремећаја, пажња је усмерена на регистровање промена Т таласа, S-T сегмента и продуженог Q-T интервала. Продужен Q-T интервал је мерен у II и V5 одводу и коригован у односу на срчану фреквенцу, мерењем RR интервала (Q-T). У случајевима респираторне аритмије корекција Q-T интервала израчуната је као средња вредност најдужег и најкраћег RR интервала ($Q-T_c \geq 0,44\text{sec}$).

3.2.3 Ехокардиографија

За испитивање функције и тежине морфолошких аномалија митралне валвуле и приказ ехокардиографских парметара коришћен је дигитални ултразвучни систем ACUSON ASPEN модел 128XP10, (Siemens Medical Solutions, Munich, Germany) и сонда ACUSON фреквенцијског опсега 3,0-7.0 MHz. у складу са ASE (American Society of Echocardiography) стандардима, који представљају референтни оквир за све ехокардиографске лабораторије.

Ехокардиографска испитивања урађена су код свих испитаника прве и друге групе. Ехокардиографски 2DТТЕ критеријум за дијагнозу PMV је протрузија МК изнад највиших тачака анулуса у парастерналном уздужном и апикалном уздужном пресеку. Степен пролабирања митралних кусписа је дефинисан као највећа линеарна дистанца вентрикуларне стране МК и замишљене линије која спаја антериорну и постериорну тачку анулуса. Степен пролабирања МК је дефинисан као мали (до 2,0mm), средњи (2,1-4,0mm) и велики (>4,0mm). Дебљина МК у дијастази је мерена на најдебљем месту између атријалне и вентрикуларне стране МК. Ехокардиографски критеријум за класични пролапс је дијастолна дебљина МК>5,0mm., за некласични пролапс МК<5,0mm. Величина LA и LV мерене су у парастерналном уздужном пресеку и упоређене са нормалним вредностима у односу на телесну површину. За процену димензије LA узет је однос димензија LA и аорте чија нормална вредност не прелази вредност коефицијента 1,3. Димензија аорте и енд-дијастолна димензија LV одређене су на почетку QRS записа на EKG-у, а димензија LA на крају систоле истог циклуса у коме је измерена димензија аорте. Степен тежине митралне регургитације је семи квантитативно процењен колор *Doppler* ехокардиографијом, мерењем дужине млаза у LA на скали од 1+ до 4+. Степен MR је дефинисан као хемодинамски безначајан MR <1+, благ MR=1+, умерен MR=2+, средње тежак MR=3+ и тежак MR=4+. На основу резултата ехокардиографских испитивања формиране су три коначне групе испитаника:

- прва група: 176 испитаника са ехокардиографском потврдом PMV (испитаници из прве прелиминарне групе),
- друга група: 176 здравих испитаника са негативним ехокардиографским налазом PMV (испитаници из прве и друге прелиминарне групе),
- трећа група: 38 испитаника са раније постављеним дијагнозама конгениталних срчаних лезија: ASD (11), VSD (7), AS (6), PS(9), DAP(5).

3.2.4 Фонокардиографија

За аквизицију акустичних сигнала срца коришћен је дигитални електронски стетоскоп 3M™ Littmann®, модел 4100WS (3M Health Care, USA). Срчана радња је снимана након ехокардиографске потврде дијагнозе код 176 испитаника прве групе, 176 испитаника друге групе и 38 испитаника треће групе. Свим испитаницима је снимана срчана радња на позицији апекса, у седећем положају. Стетоскоп је подешаван за сваког испитаника, зависно од пола, узраста, телесне развијености, телесне тежине и остеоангиоскларозе грађе. Сваком од испитаника је урађено најмање 3 снимка, сваки у трајању од 8-10 секунди. Сва снимања су вршена у режиму дијафрагме (100-500Hz) са екстензијом (20-1000Hz), у стандардним амбијенталним условима.

Коришћени електронски стетоскоп 3M™ Littmann®, је интегрисани харвердско-софтверски интерфејс за локализацију, процесирање и трансмисију акустичних сигнала срца. Сензорски систем модела 4100WS је нова патентирана технологија која омогућава селективно појачање звука, редукуцију амбијенталне буке 75% (-12 dB), подешавање фреквенцијског опсега на ниске (20-200Hz), и високе фреквенције (100-500Hz), са екстензијом (20-1000Hz).

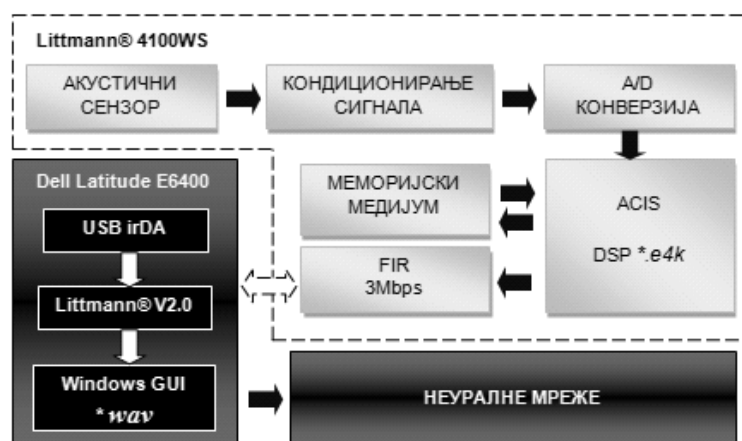
3.3 Обрада сигнала

Аквизиција података електронским стетоскопом подразумева процес којим се физички феномени механичке активности срца трансформишу у аналогне сигнале (напоне). Конверзија механичке активности у електрични сигнал се данас, уобичајено, врши пиезоелектричним претварачима. Аналогни електрични сигнали се, потом, конвертују у дигитални формат за потребе даље обраде и/или меморисања. Процес дигитализације подразумева три степена обраде: дискретизацију аналогног сигнала (узимање вредности узорака у прецизно дефинисаним тренуцима, што се контролише генератором такта, који ради на фреквенцији одмеравања), квантизацију (заокруживање измерене вредности сигнала на његову најближу целобројну вредност) и бинаризацију (описивање квантоване вредности сигнала у бинарном облику, поворком нула и јединица, са одговарајућом дужином кодне речи која одговара жељеној амплитудској резолуцији). Поступак дигитализације треба да задовољи *Shanon*-ову теорему, како би се, након реконструкције, добио сигнал који је верна слика оригинала. Наиме, познато је да се из дигиталног сигнала остварује добра реконструкција у случају узимања узорака аналогног сигнала, фреквенцијом одабирања која је најмање два пута виша од максималне фреквенције сигнала који се дигитализује.

Приликом снимања настају разни нежељени ефекти који могу значајно да деградирају снимљени сигнал у односу на реално стање организма. Сензор сигнала врши конверзију физичке појаве у електрични еквивалент али генерише и друге електричне сигнале који нису последица појаве која се снима. Због природе конверзије физичке појаве у електрични сигнал, сам сензор генерише неке напоне/сигнале који настају чак и у одсуству спољашње побуде. Надаље, у целом појачавачком и преносном систему се генеришу додатне сметње независно од побуде. Све ове појаве су познате под генеричким називом „шумови“, који представљају делове сигнала који нису последица појаве која се снима. Сензори срчаних сигнала реагују и на друге активности организма (дисање, померање особе, електрични сигнали мишићних активности, и слично), снимају се разни спољашњи ефекти (говор, и други спољашњи звуци), настаје утицај фреквенције мрежног напона (50 Hz) за стационарне уређаје, итд. На снимљеном сигналу се, стога, врши додатна обрада - филтрирање ради уклањања нежељених делова сигнала. Овај поступак је веома осетљив, јер може да уклони из сигнала и делове који су од значаја. Основни циљ је да се сачува што више информација садржаних у сигналу, како би се на основу одбирака могао реконструисати оригинални сигнал са што мањом грешком.

Након аналогно-дигиталне (AD) конверзије сигнал иде у посебан чип (*embedded chip*), дизајниран специјално за ову сврху (*ASIC-Application Specific Integrated Circuit 3M™ Littmann®*), који врши обраду дигиталних сигнала (*DSP-Digital Signal Processing*) у реалном времену. DSP креира *.e4k датотеку у којој се чувају снимљене информације (Слика 3.1). Спрега са рачунаром је остварена бежичним путем преко интегрисаног хардверског интерфејса (*Fast Infrared*). Садржај снимљених сигнала у формату *.e4k, пренет је путем комуникационог интерфејса у лаптоп рачунар Dell Latitude, модел E6400, (Dell Computer Corp., Round Rock, Texas) са Intel Core 2 Duo P8600 процесором

(3M Cache, 2.40 GHz, 1066 MHz), 4.0GB радне меморије (RAM), чврстим диском од 250GB (HD), интегрисаном 16-bit звучном картицом и 14" колор LCD (TFT) монитором резолуције 1440x900. За пријем оригиналног садржаја сигнала у формату *.e4k, коришћен је USB irDA (*Infrared data association*) комуникациони интерфејс FIR (*Fast Infrared*) брзине до 3Mbps. За анализу звучног сигнала коришћена је 3M Littmann V2.0 - Windows GUI (*Graphical User Interface*) апликација која омогућава *off-line* графички приказ сигнала у временском и фреквенцијском домену, зумирање и репродукцију интервала који су од интереса, као и алате за мерење интензитета, трајања и фреквенцијског опсега оригиналног и филтрираног сигнала. Софтвер V2.0 омогућава корелацију аудио и визуелне перцепције фонокардиограма са прецизним квантитативним карактеристикама интензитета, степена, фреквенције, трајања, и елиминацију утицаја маскирања појединих компоненти сигнала. За даљи рад коришћени су фонокардиограми величине 64.032 одбирака, са фреквенцијом одабирања: 8000Hz и амплитудном резолуцијом од 16 бита по узорку - означени (*signed*) формат.



Слика 3.1: Блок дијаграм хардверско-софтверског дела мерног система

3.4 Селекција фонокардиограма

Екстракција карактеристичних акустичких обележја фонокардиограма урађена је експертском анализом на бази априорних резултата експертског извештаја ехокардиографских испитивања, након чега су придружени једној од испитиваних група. Како би се одржала конзистентност у квалитету, сви репрезентативни фонокардиограми су прошли синхронизовану аудио и визуелну контролу, након чега је формиран коначан скуп улазних података (фонокардиограма) за даље процесирање путем вишеслојне перцептронске неуралне мреже. Фонокардиограми са неприхватљивим квалитетом или екстензивним артефектима су одбачени. За сваког испитаника издвојен је један репрезентативни звучни запис и архивиран у базу података за даљу обраду.

3.5 Избор неуралне мреже

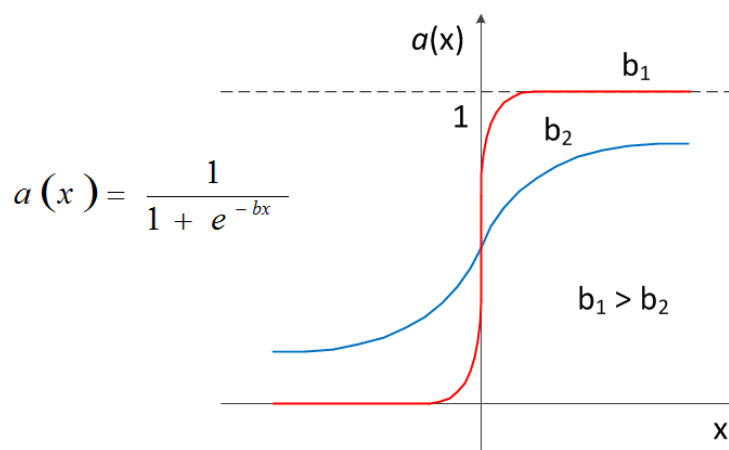
Једна од најбитнијих фаза приликом имплементације система са неуралним мрежама јесте избор типа и архитектуре неуралне мреже, као и одговарајућих параметра за такву мрежу. У наставку је дата анализа избора вештачке неуралне мреже и њен опис.

3.5.1 Функција система

Системи са неуралним мрежама обично имају једну од две намене: да предвиде будуће догађаје (предикција) или да изврше класификацију. Неурална мрежа која је овде објашњена, користи се за класификацију три класе сигнала у оквиру посматраног скупа података. Описан је и објашњен кросвалидациони алгоритам и класификација. Четвороструком кросвалидацијом се сваки од скупова података дели на четири једнака дела, при чему се три користе за тренирање, а четврти за тестирање. У сваком кросвалидационом кораку мења се скуп за тестирање. Кросвалидација је важна у заштити алгоритма од грешке одбацивања хипотезе због неадекватне организације учитаних сигнала.

3.5.2 Тип неуралне мреже

Под одабиром типа мреже сматра се избор неуралне мреже која ће чинити систем, као и дефинисање параметара потребних за сваки неурон. Прелиминарно тестирање података се састојало од четири независна тестирања мреже при чему је цео скуп насумично подељен на скуп за тренирање и скуп за тестирање неуралне мреже у односу 70 : 30. Средња дискриминативност првог теста на три класе је била приближно 50%. Имајући у виду да је подела скупа била у потпуности случајна, није вођено рачуна колико је елемената ког скупа учествовало у тренирању и тестирању. Резултат је деловао довољно добро за наставак анализе овог типа неуралне мреже. Следећа итерација је укључила прецизно дефинисану поделу скупа података тако да се насумично из сваке класе података изабере 70% те класе за тренинг и 30% за тестирање. Резултати након ове фазе су показали да изабрана перцептронска мрежа има предност над радијалном неуралном мрежом. У наставку тестирања покушано је да се поделом целокупног скупа на различите фракције (различити проценти скупа података су коришћени за тренинг и тестирање) обезбеди квалитетније и брже учење, а да при том избор буде разуман (не изабрати цео или скоро цео скуп за тренинг, а само мањи део за тестирање, већ оставити довољно компонената улазног скупа за евалуацију класификације). У финалном тесту за евалуацију резултата је коришћена метода кросвалидације. У току овог теста перцептронска мрежа се показала као прецизнија, с тога је и изабрана у наставку анализе. За перцептронску мрежу коришћена је логистичка сигмоидална функција у неуронима скривених слојева и линеарна функција у излазном слоју, док је за функцију мреже коришћена линеарна комбинација улаза и тежинских фактора. На основу експериментално добијених резултата, надаље је коришћен перцептрон са сигмоидалном активационом функцијом (Слика 3.2).



Слика 3.2: Сигмоидална активациона функција неурона.

3.5.3 Избор архитектуре неуралне мреже

Експерименталном анализом током првог теста, у ком је коришћена перцептронска мрежа, утврђено је да су мреже са више слојева боље од мрежа са једним слојем. Овакво понашање је било очекивано, јер вишеслојна мрежа има боље могућности за генерализацију од мреже са једним слојем. Како су у сличним применама у литератури искључиво коришћене вишеслојне мреже и на основу сопствених експерименталних разматрања, у даљем раду се користи вишеслојна архитектура перцептронске неуралне мреже.

3.5.4 Опис и реализација неуралне мреже

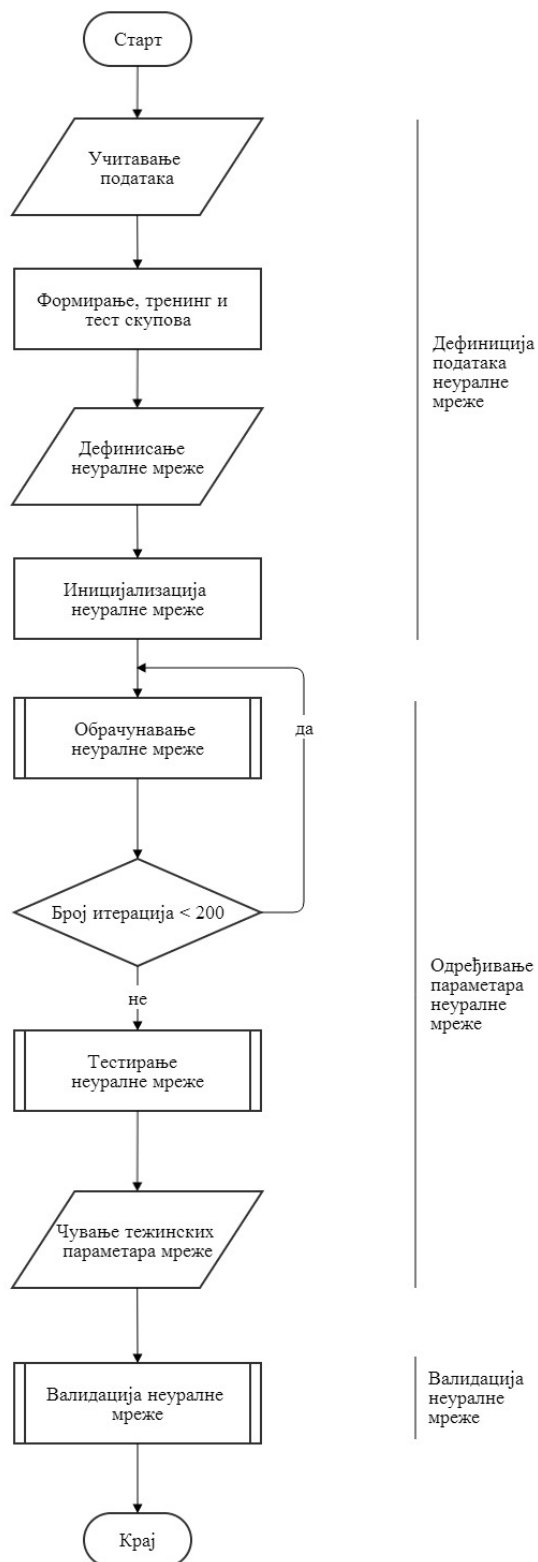
Програм који реализује неуралну мрежу је подељен у три глобалне целине (слика 3.3):

- Избор улазних података неуралне мреже,
- Одређивање параметара неуралне мреже,
- Валидација неуралне мреже.

Под избором улазних података за неуралну мрежу подразумева се учитавање снимљених фонокардиограмских сигнала, њихово смештање на адекватан начин. Од посебне важности је организација учитаних сигнала за тренинг и тест скуп, према правилима кросвалидације. Након припреме улазних сигнала за неуралну мрежу прелази се на дефинисање архитектуре неуралне мреже. Под архитектуром неуралне мреже подразумева се избор броја скривених слојева, као и броја неурона у сваком од слојева неуралне мреже. Завршни корак ове целине програма јесте дефинисање и иницијализација тежинских фактора сваког од појединачног неурона.

У оквиру друге целине постоје два подпроцеса: обучавање и тестирање. Процес обучавања неуралне мреже може бити дуготрајан, те је правилан избор параметара неуралне мреже од изузетне важности за системе који би требало да раде у тзв. *real-time* режиму. Под параметрима неуралне мреже подразумевају се тежински параметри сваког од неурона који дефинишу утицај улазних сигнала неурона на његову активацију. У оквиру прве целине тежински параметри су иницијализовани на случајан

начин. Ови параметри се током обучавања неуралне мреже адаптирају за функцију коју извршава пројектована неурална мрежа, а затим се тестирају. Током истраживања одређују се различити тежински фактори мењањем архитектуре и параметара мреже. Једном када резултати система задовољавају потребе, параметри се чувају и користе унутар *real-time* корисничких апликација.



Слика 3.3: Блок дијаграм реализованог софтвера за класификацију коришћењем неуралних мрежа

Валидација неуралне мреже представља објективни показатељ квалитета реализоване мреже. Под валидацијом неуралне мреже се подразумева тестирање неуралне мреже са новим подацима који нису коришћени у фази обучавања и тестирања унутар друге целине програма. На овај начин се може објективно проверити стварна способност неуралне мреже да генерализује поступак класификације "непознатих" података, који нису били приказивани мрежи у процесу тренирања и тестирања. У наставку је дат детаљан опис формирања неуралне мреже.

3.5.5 Учитавање података у неуралну мрежу

Улазне податке за потребе обучавања и тестирања података добијамо учењавањем снимљених фајлова у *.wav (*Waveform Audio File*) формату. За потребе обучавања и тестирања неуралне мреже креирана је база од 135 фонокардиограмских записа сигнала, Табела 3.1.

Табела 3.1: Скуп сигнала за обучавање и тестирање неуралне мреже.

Тип сигнала	Број сигнала у скупу	Удео сигнала у бази
PMV	48	35,6%
Здрави	49	36,3%
Остали	38	28,1%
Укупно	135	100%

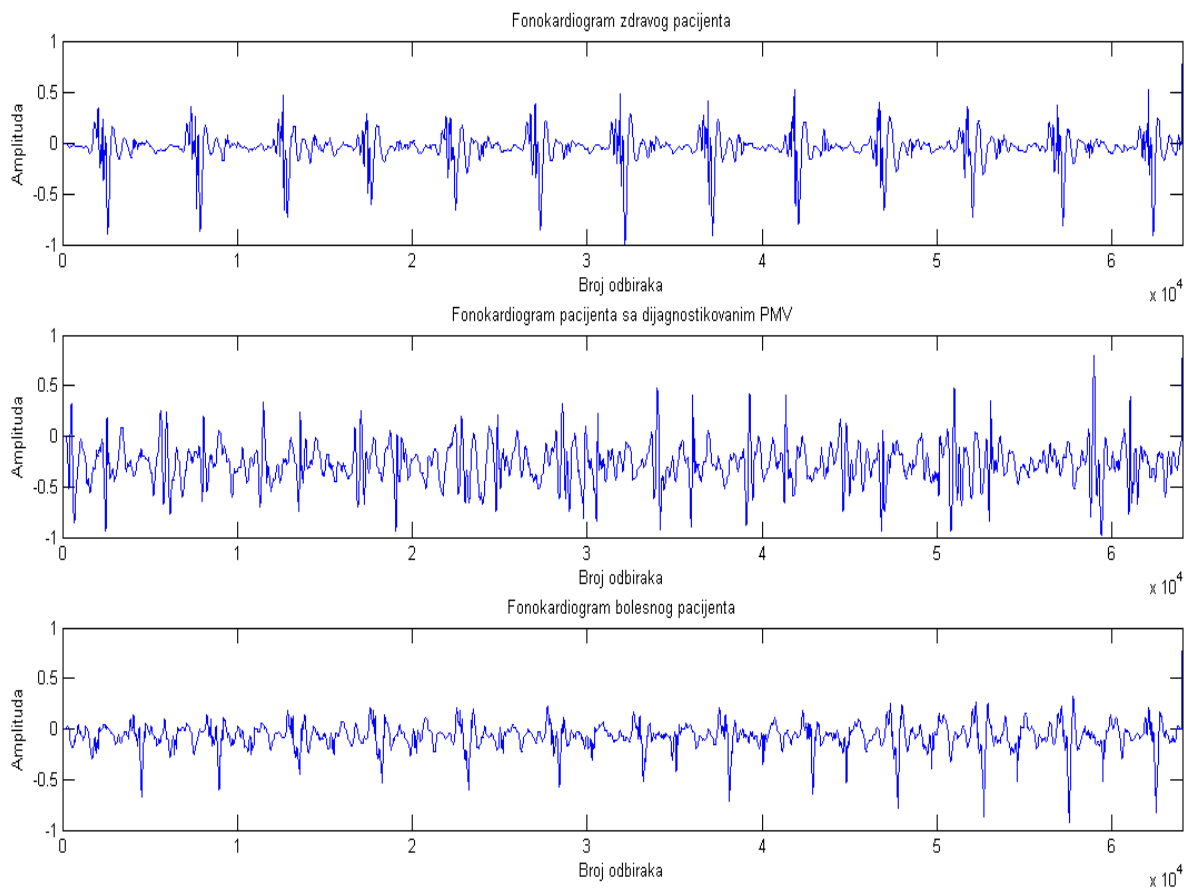
Фонокардиографски снимак, природно јесте континуални сигнал у времену. За даљу обраду таквог сигнала врши се прелаз из континуалног временског домена у дискретни временски домен. Сваки од одбирака представља амплитуду фонокардиограмског сигнала коју узимамо на приближно сваких 125 микросекунди. Наиме, периода одабирања је једнака реципрочној вредности фреквенције одабирања:

$$t_s = \frac{1}{f_s} = \frac{1}{8000} [s] = 125 [ms] \quad (3.1)$$

Овако добијени подаци, без додатног претпроцесирања и сегментације, се смештају у матрицу улазних података (3.2). Свака колона креиране матрице представља један од учитаних сигнала. Приказана матрица је димензија ($N \times M$), при чему (N) представља број одбирака датог улазног сигнала, док (M) представља број сигнала који је учитан. Сваки елемент матрице x_{ij} представља амплитуду j -тог сигнала у i -том тренутку. Као што је уобичајено за неуралне мреже, сваком улазном неурону се додаје и константна вредност (x_{i0}) као праг осетљивости (тзв. *bias*) неурона, који одређује када ће неурон бити активиран.. Поред улазне матрице формира се и таргет вектор колона (вектор жељених излаза). Вектор жељених излаза представља вектор чији су елементи једнаки вредности ознаке жељене класе (1, 2 или 3).

$$\mathbf{X} = \begin{bmatrix} x_{10} & x_{20} & \cdots & x_{m0} \\ x_{11} & x_{21} & \cdots & x_{m1} \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ x_{1n} & x_{2n} & \cdots & x_{mn} \end{bmatrix} \quad \mathbf{Y}^T = \begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_m \end{bmatrix} \quad (3.2)$$

Приказ примера сигнала из сваке категорије базе фонокардиограма је дат на Слици 3.4.



Слика 3.4: Приказ сигнала из сваке класе базе фонокардиограма;

Приликом учитавања података за потребе обучавања и тестирања неуралне мреже креиран је за сваку класу базе фонокардиографских снимака, пар вредности: улазна матрица \leftrightarrow вектор жељених излаза. Након учитавања свих 135 снимака у програму су формиране три матрице улазних података и три таргет вектора:

- Класа здравих пацијената је репрезентована улазном матрицом X_Z димензија 49 x 64033 и вектором жељених излаза Y_Z^T димензија 49x1,
- Класа пацијената са дијагностикованим PMV, је репрезентована улазном матрицом X_P димензија 48 x 64033 и вектором жељених излаза Y_P^T димензија 48x1,
- Класа пацијената са другим обољењем је репрезентована улазном матрицом X_D димензија 38 x 64033 и вектором жељених излаза Y_D^T димензија 38x1.

3.5.6 Формирање тренинг и тест скупа података

Коришћењем креираних матрица улазних сигнала и вектора жељених излаза формиран су тренинг и тест скуп неуралне мреже. За обучавања неуралне мреже користи се четворострука кросвалидациона метода. Метода се састоји у подели сваког улазног скупа у размери – тренинг : тест = 3 : 1. Да би сваки снимак био равноправно искоришћен и за тренирање и за тестирање, неопходно је креирати четири случаја, која су означена индексима 1 до 4:

1. У првом случају улазну матрицу тренинг скупа (T_1) и таргет вектора (Y_1^T) добијамо спајањем прве три четвртине сигнала сваке појединачне улазне матрице и таргет вектора, док тест улазну матрицу (t_1) и таргет вектор (y_1^T) добијамо од преостале четвртине улазних матрица и таргет вектора:

$$T_1 = \begin{bmatrix} 0-75 X_p & 0-75 X_D & 0-75 X_Z \end{bmatrix} \quad Y_1^T = \begin{bmatrix} 0-75 Y_P^T \\ 0-75 Y_D^T \\ 0-75 Y_Z^T \end{bmatrix} \quad (3.3)$$

$$t_1 = \begin{bmatrix} 75-100 X_p & 75-100 X_D & 75-100 X_Z \end{bmatrix} \quad y_1^T = \begin{bmatrix} 75-100 Y_P^T \\ 75-100 Y_D^T \\ 75-100 Y_Z^T \end{bmatrix} \quad (3.4)$$

2. У другом случају улазну матрицу тренинг скупа (T_2) и таргет вектора (Y_2^T) тренинг скупа, добијамо спајањем прве две четвртине и четврте четвртине сигнала сваке појединачне улазне матрице и таргет вектора, док тест улазну матрицу (t_2) и таргет вектор (y_2^T) добијамо спајањем треће четвртине улазних матрица и таргет вектора:

$$T_2 = \begin{bmatrix} 0-50,75-100 X_p & 0-50,75-100 X_D & 0-50,75-100 X_Z \end{bmatrix} \quad Y_2^T = \begin{bmatrix} 0-50,75-100 Y_P^T \\ 0-50,75-100 Y_D^T \\ 0-50,75-100 Y_Z^T \end{bmatrix} \quad (3.5)$$

$$t_2 = \begin{bmatrix} 50-75 X_p & 50-75 X_D & 50-75 X_Z \end{bmatrix} \quad y_2^T = \begin{bmatrix} 50-75 Y_P^T \\ 50-75 Y_D^T \\ 50-75 Y_Z^T \end{bmatrix} \quad (3.6)$$

3. У трећем случају улазну матрицу (T_3) и таргет вектора (Y_3^T) тренинг скупа, добијамо спајањем прве, треће и четврте четвртине сигнала сваке појединачне

улазне матрице и таргет вектора, док тест улазну матрицу (t_3) и таргет вектор (y_3^T) добијамо спајањем других четвртина улазних матрица и таргет вектора:

$$T_3 = \begin{bmatrix} 0-25,50-100 X_P & 0-25,50-100 X_D & 0-25,50-100 X_Z \end{bmatrix} \quad Y_3^T = \begin{bmatrix} 0-25,50-100 Y_P^T \\ 0-25,50-100 Y_D^T \\ 0-25,50-100 Y_Z^T \end{bmatrix} \quad (3.7)$$

$$t_3 = \begin{bmatrix} 25-50 X_P & 25-50 X_D & 25-50 X_Z \end{bmatrix} \quad y_3^T = \begin{bmatrix} 25-50 Y_P^T \\ 25-50 Y_D^T \\ 25-50 Y_Z^T \end{bmatrix} \quad (3.8)$$

4. Најзад, у четвртном случају, улазну матрицу (T_4) и таргет вектора (Y_4^T) тренинг скупа добијамо спајањем задње три четвртине сигнала сваке појединачне улазне матрице и таргет вектора, док тест улазну матрицу (t_4) и таргет вектор (y_4^T) добијамо спајањем прве четвртине улазних матрица и таргет вектора:

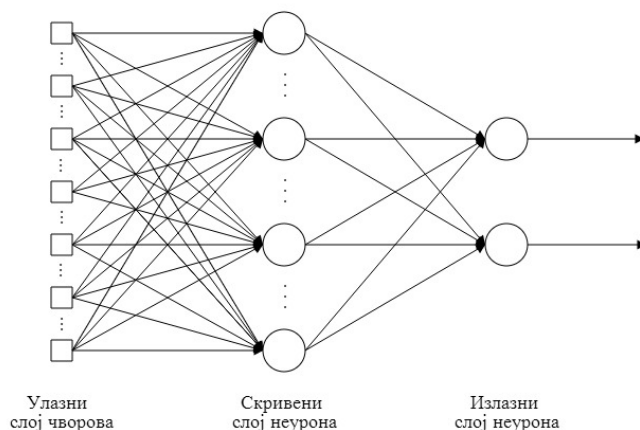
$$T_4 = \begin{bmatrix} 25-100 X_P & 25-100 X_D & 25-100 X_Z \end{bmatrix} \quad Y_4^T = \begin{bmatrix} 25-100 Y_P^T \\ 25-100 Y_D^T \\ 25-100 Y_Z^T \end{bmatrix} \quad (3.9)$$

$$t_4 = \begin{bmatrix} 0-25 X_P & 0-25 X_D & 0-25 X_Z \end{bmatrix} \quad y_4^T = \begin{bmatrix} 0-25 Y_P^T \\ 0-25 Y_D^T \\ 0-25 Y_Z^T \end{bmatrix} \quad (3.10)$$

3.5.7 Дефинисање неуралне мреже

У оквиру овог корака реализације дефинишемо архитектуру и број неурона у сваком од слојева неуралне мреже. Један од битнијих параметара који треба дефинисати приликом креирања вештачке мреже је број неурона. Како је усвојена вишеслојна архитектура неуралне мреже (Слика 3.5), није довољно само дефинисати број неурона већ и утврдити број слојева и број неурона у сваком слоју. Избор оваквих параметара увек представља компромис између прецизности и ефикасности. Треба напоменути да то не значи да би неурална мрежа са бесконачно много неурона увек доводила до најквалитетнијег решења, јер може доћи до ефекта преобучавања, када мрежа није у стању да генерализује објекте у систему. Типови и намена слојева су описани у претходном поглављу, док су овде разматрани разлози за избор одређеног броја слојева и неурона по слојевима и начин на који је изабран коришћени модел. Под појмом прецизност неуралне мреже, подразумевамо вероватноћу са којом ће систем

дати тачан резултат, што је тесно повезано са грешком учења. С друге стране, ефикасност се првенствено односи на потребно време и ресурсе како би неурална мрежа постигла жељену прецизност. Избор неурона улазног слоја је одређен укупним бројем одбирака улазног сигнала, што је у нашем случају $64.032+1 = 64.033$ (додатни неурон одговара додатном *bias* сигналу). Дакле, број неурона улазног слоја, у конкретном случају износи 64.033. Како се класификација врши на три различите класе, ограничен је и избор излазног слоја на 3 неурона. Скривени слојеви проширују могућности рада неуралне мреже, и омогућавају оптимизацију рада мреже (бржу конвергенцију процеса обучавања).



Слика 3.5: Блок дијаграм неуралне мреже

Не постоји универзално правило за избор броја скривених слојева и броја неурона у њима. Експериментално је показано да треба наћи компромис између броја неурона и прецизности (мањи број доводи до ефикаснијег рада, али и смањује прецизност).

Параметре скривеног слоја неуралне мреже можемо мењати на два начина. Посматрањем утицаја различитог броја скривених слојева и мењањем броја неурона у слојевима. Посматран је само један скривени слој са три различита подешавања током тестирања са малим, средњим и великим бројем неурона. Појмове мали средњи и велики број неурона треба узети релативно у односу на први експеримент вршен са перцептроном, у ком је коришћено 75 неурона у једном слоју. Мерени су прецизност и брзина достизања минимума грешке (број итерација) и временски оквир потребан за његово извршавање. Вршена су и тестирања са два скривена слоја. На основу резултата сумираних у табели 3.2, види се да узимање мањег броја од 75 неурона у једном слоју или 100 неурона (75 у првом слоју и 25 у систему са два скривена слоја) није ефикасно, јер се добијају резултати који су лошији од резултата првог теста, чија је прецизност била приближно 50%. Значајним повећањем неурона добила се већа прецизност, али мања ефикасност, што је био разлог за повећање броја неурона изнад границе од 75 за једноструки скривени слој, али тако да се значајније не смањи временска ефикасност. Усвојена архитектура мреже има по један улазни, један скривени и један излазни слој. Улазни слој неуралне мреже садржи 64.033 неурона, што одговара броју одбирака фонокардиограмског сигнала увећан за једну *bias* вредност. Скривени слој садржи 95 неурона. Као што је речено, у посматраном проблему класификације фонокардиограма

имали смо три класе сигнала: "PMV", "здрави", и "остали". Прелиминарна истраживања су показала да се бољи резултати остварују ако се проблем сведе на две класе, а класификација врши из два корака. Прво се посматра класификација PMV са свим другим сигнаlima (здрави и остали), а затим се сигнали који нису препознати као PMV класификују на "здрави" и "остали". Стога, у реализованој неуралној мрежи имамо два неурона у излазном слоју.

Табела 3.2: Приказ утицаја различитог броја неурона на ефикасност и прецизност неуралне мреже

Архитктура мреже	Број неурона по слојевима		Прецизност [%]	Ефикасност [~#/сати]
	Први слој	Други слој		
Једнослојна	25	0	38,7	280/5
	75		50,2	260/3
	195		53,4	180/4
Вишеслојна	25	25	40,2	240/6
	75		52,3	250/7
	195		54,8	220/10

3.5.8 Иницијализација тежинских фактора

Након учитавања података, дефинишу се иницијалне вредности тежинских елемената који важе до њихове прве адаптације. Тежински фактори представљају параметре мреже који одражавају утицај појединачног неурона на укупну функцију неуралне мреже. Дефинишемо две матрице тежинских фактора:

- (а) утицај улазног слоја на скривени слој,
- (б) утицај скривеног слоја на излазни слој.

$$W_1 = \begin{bmatrix} w_{10} & w_{20} & \cdots & w_{k0} \\ w_{11} & w_{21} & \cdots & w_{k1} \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ w_{1l} & w_{2l} & \cdots & w_{kl} \end{bmatrix} \quad W_2 = \begin{bmatrix} w_{10} & w_{20} & \cdots & w_{g0} \\ w_{11} & w_{21} & \cdots & w_{g1} \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ w_{1k} & w_{2k} & \cdots & w_{gk} \end{bmatrix}$$

(а)
(б)

Матрица тежинских параметра W_1 , представља утицај улазног слоја неурона на скривени слој W_2 . Ова матрица је димензија $L \times K$, где L представља број улазних неурона, а K број скривених неурона. Сваки елемент w_{ij} матрице W_1 , представља утицај j -тог улазног неурона на i -ти скривени неурон. Матрица W_2 , с друге стране одражава утицај неурона из скривеног слоја на излазни слој. Ова матрица је димензија $K \times G$, где је G број неурона у излазном слоју, а K број неурона у скривеном слоју. Елементи w_{ij}

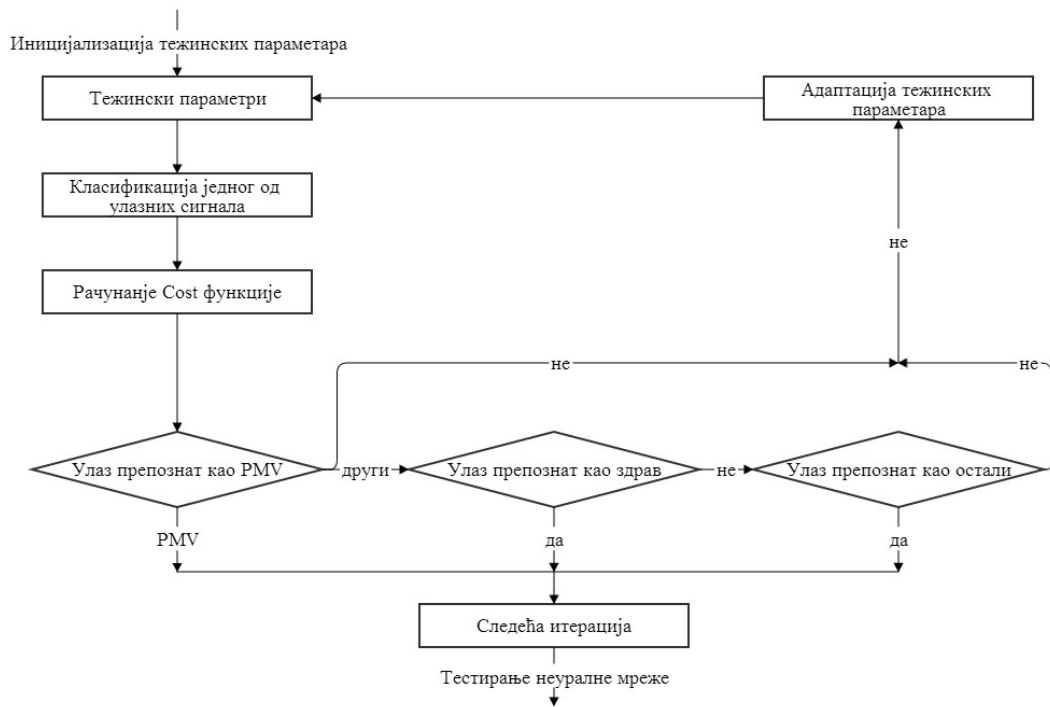
матрице W_2 , квантификују утицај j -тог скривеног неурона на i -ти неурон у излазном слоју неуралне мреже. За изабрану архитектуру мреже важе следеће вредности: $L = 64.033$, $K = 95$, $G = 2$. Случајан избор параметара за иницијализацију мреже је битан, како не би дошло до нарушавања симетрија неуралне мреже. Стратегија која је коришћена за иницијализацију тежинских фактора је случајан избор бројева из опсега $[-\varepsilon, \varepsilon]$, при чему је вредност ε дефинисана као:

$$\varepsilon_{init} = \frac{\sqrt{6}}{\sqrt{L_{in} + L_{out}}} \quad (3.12)$$

где L_{in} означава редни број неурона у i -том слоју (s_i), а L_{out} означава број неурона у $(i+1)$ -ом слоју (s_{i+1}). Изабрани опсег вредности осигурава да параметри остану мали и тако учине учење ефикаснијим.

3.5.9 Обучавање неуралне мреже

Блок дијаграм подпроцеса обучавања неуралне мреже је приказана на слици 3.6.



Слика 3.6: Блок дијаграм обучавања неуралне мреже

Из литературе је познато да се за неуралне мреже користе три методе обучавања: ненагледано, надгледано и мешовито. Ненагледано обучавање се врши када не постоји скуп за тренинг који има одређени жељени излаз или када се зна да постоје јасна обележја између класа. Овакво обучавање није најпогодније за примене у медицини, јер мале разлике у подацима, могу значити велику разлику у стварном стању пацијента. Стога је одлучено да се за обучавање користи систем са надгледањем

(супервизором). Избор типа обучавања је једнозначно одређен типом података, а алгоритам и параметри алгоритма обучавања биће разматрани у даљем тексту.

Метода учења са пропагацијом грешке уназад (*backpropagation*) је данас један од најчешће коришћених алгоритама за надгледано обучавање неуралних мрежа. Алгоритам подразумева да се за улазни скуп података зада жељени излаз. На основу поређења оствареног излаза са жељеним излазом формира се сигнал грешке који коригује тежине (синапсе) неурона почевши од излазног ка улазном слоју. На почетку обучавања неуралне мреже за тежинске факторе се користе параметри који су случајно постављени приликом иницијализације неуралне мреже. Поступак обучавања посматраног дво-класног проблема се спроводи у два степена, кроз две сукцесивне мреже. У првом кораку (степену) улазне сигнале делимо на сигнале са "PMV" и "све друге" сигнале. Током другог степена користимо само сигнале који су препознати као сви други и појединачно класификујемо на "здраве" и "остале". Процес обучавања се одвија итеративним поступком. Број итерација при обучавању је, теоријски, бесконачан. Из практичних разлога обучавање се прекида у једном од следећа два случаја: ако је грешка оствареног и жељеног излаза мања од неке унапред постављене вредности, или ако се достигне одређен број итерација (што се утврђује експериментално). Током сваке итерације се рачуна функција цене (*cost функција*) која зависи од остварене грешке класификације. У оквиру сваке итерације обучавања неуралне мреже обавља се следећи поступак. Најпре се за сваки улазни сигнал у улазnoj матрици одреди да ли припада класи снимака са дијагностикованим PMV или другим сигнаlima. Припадност класи појединачног сигнала одређује се коришћењем вредности из улазне матрице и тежинских матрица, коришћењем комбинације мрежне и активационе функције за сваки од неурона:

$$u_k = \sum_{j=1}^m \omega_{kj} x_j \quad (3.13)$$

$$v_k = u_k + b_k \quad (3.14)$$

$$y_k = \varphi(v_k) \quad (3.15)$$

Једначина (3.13) представља мрежну функцију неурона, тј., описује утицај појединачног неурона на неурон који следи; једначина (3.14) додаје *bias* вредност, док једначина (3.15) представља одлику да ли се тај неурон у конкретном случају користи за одређивање укупне функције неуралне мреже. Параметри у једначинама имају следеће значење:

- x_1, x_2, \dots, x_m : улаз (улазни сигнали),
- w_1, w_2, \dots, w_{km} : тежински коефицијенти,
- u_k : сигнали добијени линеарном комбинацијом улаза,
- b_k : константе (*bias*),
- φ : активациона функција,
- y_k : излаз (излазни сигнал) неурона.

Када су одређени излазни вектори за сваки од улазних сигнала приступа се процесу поређења тих вредности са жељеним излазом за сваки сигнал, који је добијен

на основу мишљења експерта. У првом кораку, ако је сигнал препознат као PMV и он заиста јесте сигнал из PMV дела улазног скупа података, тај сигнал је спреман за следећу итерацију процеса обучавања. Уколико је сигнал препознат као "сви други", а он заиста јесте припадник свих других улазних сигнала, неурална мрежа прелази у други корак класификације. Уколико је у првом кораку извршена погрешна класификација прелази се на адаптирање тежинских фактора и поновни пролазак кроз неуралну мрежу.

Исти принцип обучавања важи уколико се унутар другог корака догоди погрешна класификација између сигнала "здрави" и "остали".

Након провере сигнала и приликом адаптације тежинске матрице прелази се на следећу итерацију обучавања. Експериментално је утврђено да се процес обучавања може прекинути након 200 итерација. Наиме, на основу великог броја тестирања је утврђено да се обучавање успешно завршава унутар тог броја итерација.

3.5.10 Cost функција

За тренинг неуралне мреже коришћена је логистичка регресивна функција:

$$J(w) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [-y^{(i)} \log(h_w(x^{(i)})) - (1 - y^{(i)}) \log(1 - h_w(x^{(i)}))] + \frac{\lambda}{2N} \sum_{j=1}^n w_j^2 \quad (3.16)$$

Метод учење уназад може се имплементирати на један од три начина: користећи *on-line* учење, учење у серији (*batch*) или стохастичко учење. За потребе овог истраживања изабрано је серијско учење са постепним доласком до решења (*gradient descent*). У циљу проналажења минималних вредности сви градијенти су израчунати према једначинама:

$$\frac{\partial J(w)}{\partial w_0} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (h_w(x^{(i)}) - y^{(i)}) x_j^{(i)} \quad \text{за } j = 0 \quad (3.17)$$

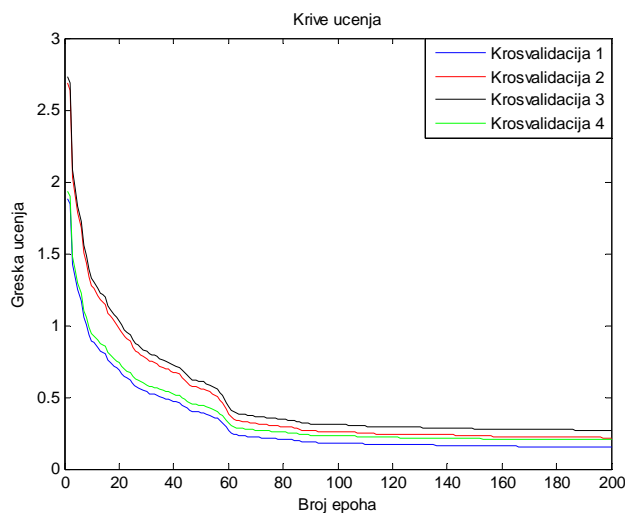
$$\frac{\partial J(w)}{\partial w_j} = \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (h_w(x^{(i)}) - y^{(i)}) x_j^{(i)} \right) + \frac{\lambda}{N} w_j \quad \text{за } j \geq 1 \quad (3.18)$$

Серијско учење задржава тежине константним док се рачунају грешке за сваки улазни вектор. Овај алгоритам користи више меморијског простора, али захтева мање ажурирања тежина у поређењу са *on-line* и стохастичким учењем.

Један од битних концепта *cost* функција јесте избор регуларизационог параметра (λ). Помоћу овог параметра неурална мрежа се контролише тако да не дође до појаве *overfitting*-а. Ова појава се испољава као могућност да неурална мрежа добро научи да класификује податке у одређеном мањем скупу, а да не дође до генерализације обучавањем. У том случају проблем се решава или одстрањивањем неких од података

или увођењем регуларизационог параметра који има за циљ да вредност тежине сваког неурона задржи малом.

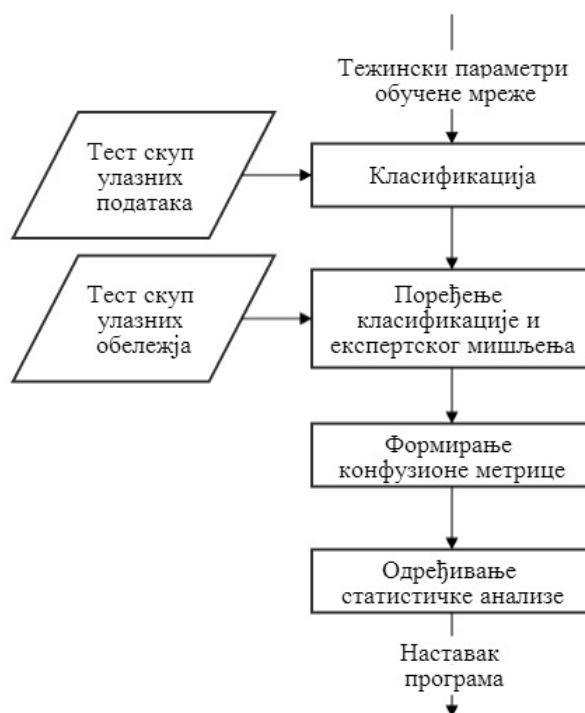
На основу израчунате *cost* функције у свакој од итерација (епоха) мреже, можемо креирати криве учења неуралне мреже (Слика 3.7). Криве учења показују способност мреже да минимизује грешку након одређеног броја итерација. Помоћу оваквих кривих се може видети да ли ће даље повећавање броја итерација довести до промене грешке учења неуралне мреже. Обучавање вештачке неуралне мреже се може аутоматски прекинути када је разлика између две суседене грешке мања од унапред дефинисаног критеријума.



Слика 3.7: Криве учења сваког корака кросвалидације

3.5.11 Тестирање неуралне мреже

Након обучавање мреже, неопходно је тестирати квалитет обуке са подацима који нису учествовали у самом процесу обуке. Кросвалидациона техника омогућава да се од једног улазног скупа података направе четири скупа за тренинг и тестирање. Блок дијаграм процеса тестирања неуралне мреже је приказан на слици 3.8. Након завршетка процеса обучавања имамо тежинске факторе за сваки од неурона. Ови параметри, у комбинацији са тест скупом улазних података, се користе за класификацију сигнала као чланова једне од три могуће класе података унутар скупа података фонокардиографских снимака. Тако добијене вредности се упоређују са дијагнозом експерта. За разлику од процеса обучавања, уколико се класификација и стварна припадност разликују, не прелази се у итеративну адаптацију тежинских фактора, већ се креира матрица конфузије за сваки тест скуп и сваки корак класификације. Матрица конфузије се касније користи за статистичку анализу система са неуралном мрежом.



Слика 3.8: Блок дијаграм тестирања неуралне мреже

Након процеса тестирања неуралне мреже даљи рад може кренути у два дијаметрално различита смера. Уколико статистички показатељи задовољавају потребе у систему који се креира, тежински параметри неурона се памте у матрицама и наставља се ка кораку валидације система. Међутим уколико то није случај неопходно је извршити поновно обучавање целе неуралне мреже.

Питање на који начин треба мењати неуралну мрежу је комплексан проблем. Могуће решење је повећање броја итерација приликом обучавања, уколико то има смисла, или додавање нових података у скуп улазних сигнала. Један од приступа је и промена параметара као што је регуларизациони параметар. Који приступ треба заузети зависи од случаја до случаја.

3.5.12 Матрица конфузије

Матрица конфузије (Табела 3.3) је табела контингенције, димензија 2x2 у којој су испитаници класификовани двоструко.

Класификација испитаника:

- према референтном стандарду:
 - прва колона: испитаници код којих је обољење заиста присутно (D+),
 - друга колони: испитаници код којих обољење не постоји (D-).
- на основу резултата теста:
 - први ред: испитаници код којих је тест позитиван (T+),
 - други ред: испитаници код којих је тест негативан (T-).

Табела 3.3: Матрица конфузије

Матрица конфузије		Стварни	
		P	N
Предикција	P	TP	FP
	N	FN	TN

Елементи матрице су дефинисани на следећи начин:

- TP (*true positive*) - представља тачно препознат сигнал прве класе,
- FP (*false positive*) - представља погрешну класификацију стварног члана друге класе као члана прве класе,
- TN (*true negative*) - представља тачно препознавање чланова друге класе,
- FN (*false negative*) - представља погрешно препознавање стварног члана прве класе као члана друге класе,

За сваки од четири улаза кросвалидационог скупа за учење креира се по једна матрица конфузије. Подаци унутар матрице конфузије се користе за одређивање статистичких параметара система.

3.5.13 Статистичка анализа система

За потребе мерења успешности неуралне мреже користе се следеће статистичке мере:

- Класификациона тачност: проценат тачно препознатих снимака у односу на укупан број снимака који се класификују

$$A = \frac{\sum_1^4 \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}}{4} \quad (3.19)$$

- Процент грешке: проценат погрешно препознатих снимака у односу на укупан број класификованих снимака

$$E = \frac{\sum_1^4 \frac{FP + FN}{TP + TN + FP + FN}}{4} \quad (3.20)$$

- Прецизност: однос сигнала који су тачно препознати као класа један у односу на укупан број сигнала који су препознати као класа један

$$P = \frac{\sum_1^4 \frac{TP}{TP + FP}}{4} \quad (3.21)$$

- Сензитивност: однос броја сигнала препознатих као класа један у односу на стваран број сигнала класе један

$$R = \frac{\sum_1^4 \frac{TP}{TP + FN}}{4} \quad (3.22)$$

- Специфичност: однос броја сигнала препознатих као класа два у односу на стваран број сигнала класе два

$$S = \frac{\sum_1^4 \frac{TN}{TN + FP}}{4} \quad (3.23)$$

- F– мера: хармонијска средина између прецизности и сензитивности

$$F = \frac{2 \cdot P \cdot R}{P + R} \quad (3.24)$$

3.5.14 Чување тежинских параметара

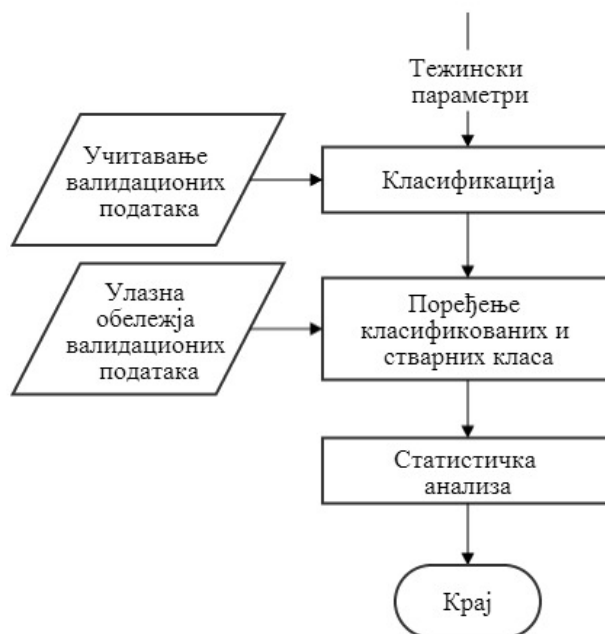
Уколико су добијени статистички параметри задовољавајући, тежински параметри неуралне мреже се чувају у виду матрица W_1 и W_2 , за потребе *real-time* програма. Овакав приступ обезбеђује да се у *real-time* апликацијама избегне непотребно трошење времена на обучавање мреже. Како је мрежа реализована у виду две сукцесивне неуралне мреже, формиране су четири матрице, за сваки тип матрица у свакој мрежи. Једна од ових матрица је приказана у Додатку А.1.

3.5.15 Валидација неуралне мреже

Последњи корак у провери квалитета неуралне мреже представља валидација. Блок дијаграм валидације неуралне мреже је дат на слици 3.9.

Процесом валидације неурална мрежа је тестирана сигналима који нису коришћени за тренирање и тестирања. Овај корак је посебно важан када се приликом тренирања користи кросвалидациони модел, обзиром да се сваки улазни податак у једном тренутку користи као податак за тренинг. За тежинске факторе се користе резултати обучавања неуралне мреже, матрице W_1 и W_2 . Након извршеног препознавања и поређења поново се врши статистичка анализа које говори о

успешности неуралне мреже у генерализацији. Уколико су резултати валидације задовољавајући можемо сматрати да је неурална мрежа спремна за употребу у *real-time* програмима. У конкретном случају коришћен је скуп сигнала истог типа и временског трајања као за обучавање и тренинг. Валидациони скуп података је састављен од укупно 30 фонокардиограмских снимака, при чему је сваки појединачни скуп имао исти број фонокардиограма (по 10 снимака).



Слика3.9: Блок дијаграм валидације неуралне мреже

IV

РЕЗУЛТАТИ

4.0 РЕЗУЛТАТИ

Резултате овог истраживања чине две целине. Прва целина садржи резултате испитивања физикалним прегледом, електрокардиографијом и ехокардиографијом. Друга целина садржи резултате обучавања, тестирања и валидације неуралне мреже.

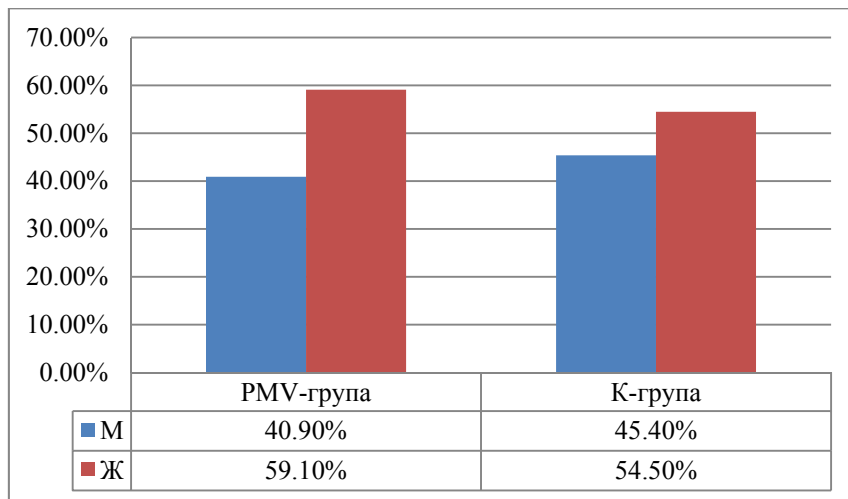
Све променљиве описане су класичним дескриптивним методама статистике. Посматране нумеричке променљиве описане су класичним мерама централне тенденције и мерама варијабилитета: аритметичком средином, стандардном девијацијом и медијаном. Атрибутивна обележја посматрања описана су апсолутним и релативним бројевима. Приказ добијених резултата дат је табеларно и графички. Гранична вредност за прихватање хипотезе о постојању разлике између тестираних група у анализираним варијаблима постављена је на $p < 0,05$. За поређење атрибутивних обележја анализираних група испитаника, коришћен је Пирсон-ов χ^2 тест (табеле контингенције). У оквиру групе са пролапсом митралне валвуле (PMV-група), поређена је учесталост појављивања појединих фактора. За анализу је коришћен је χ^2 тест (тест слагања). Коришћен је статистички програмски пакет SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*). За одређивање перцентилних вредности телесне масе, телесне висине, индекса телесне масе (BMI), систолног и дијастолног артеријског притиска, коришћене су CDC таблице (*Center for Health Statistics and Center for Disease Control and Prevention*) [164]. За одређивање дијагностичких перформанси неуралне мреже коришћене су стандардне методе за тачност, проценат грешке, прецизност, сензитивност, специфичност и F-меру. За одређивање ROC криве (*Receiver operating characteristic*) коришћен је статистичког програм IBM SPSS.

4.1 Резултати клиничких испитивања

Клиничким испитивањима обухваћено је 176 испитаника са дијагнозом пролапса митралне валвуле (PMV- група) и 176 испитаника контролне групе (К- група) коју чине здрава деца (Табела 4.1). Резултати обе групе испитаника потврђени су налазима ехокардиографских испитивања.

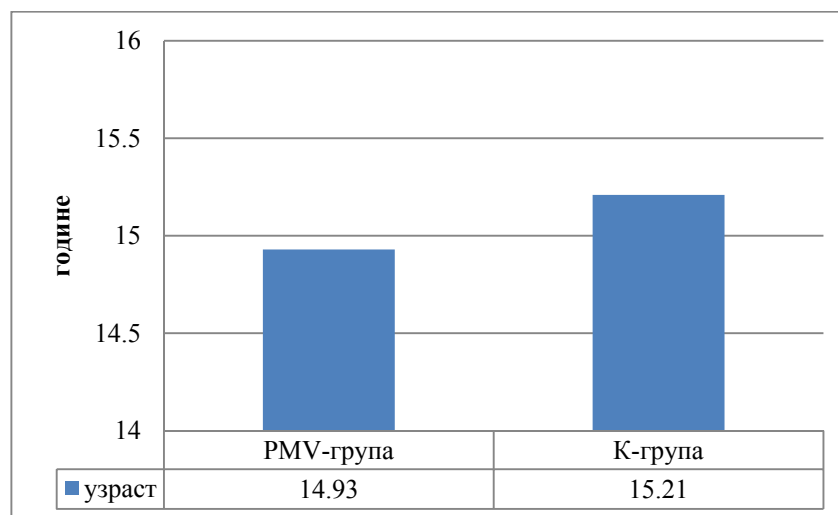
4.1.1 Резултати физичких испитивања

Пол: PMV-група укључује 40,90% испитаника мушког пола и 59,10% испитаника женског пола. К-групу чини 45,40% испитаника мушког пола (м) и 54,50% и испитаника женског пола (ж). Анализом учесталости испитаника PMV-групе и К-групе у односу на пол, може се закључити да је статистички је значајно већа учесталост испитаника женског пола у односу на испитанике мушког пола (χ^2 -test; $p=0,016$; $p=0.019$), (Слика 4.1), (Табела 4.1).



Слика 4.1: Учесталост испитаника у односу на пол

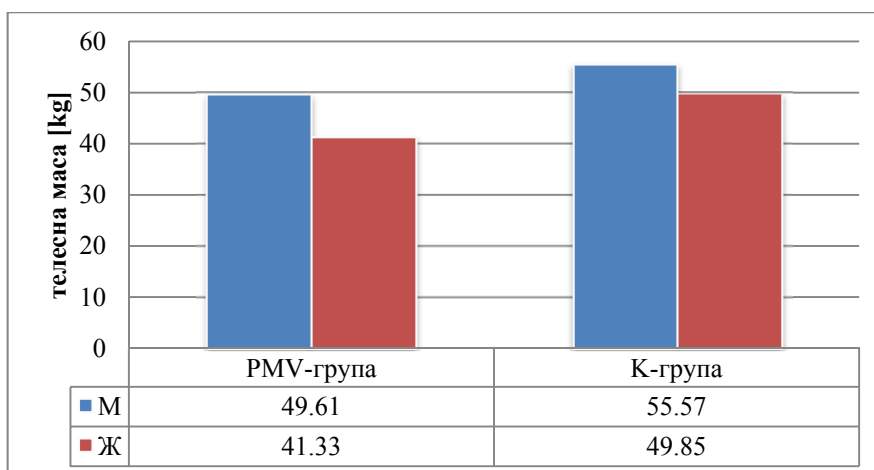
Узраст: У истраживање су укључени испитаници узраста 7-18 година. У PMV-групи доминира узраст од 15-18 година, у K-групи испитаници узраста 15-17 година. Иако су у истраживање били укључени и испитаници млађи од 10 година, најзаступљенија група испитаника је старосне доби између 14-15 година (Слика 4.2), (Табела 4.1).



Слика 4.2: Средња вредност узраста

Телесна маса: У PMV-групи просечна вредност телесне масе испитаника мушког пола (PMVm-група) износи $49,61 \pm 13,08$ kg., са интервалом 16,5-77,0 kg.. У групи испитаника женског пола (PMVж-група) просечна телесна маса износи $41,33 \pm 3,01$ kg. са интервалом 18,5-64 kg. Просечна телесна маса у контролној групи здравих испитаника мушког пола (Km-група) износи $55,57 \pm 4,58$ kg., са интервалом 21,0-89,0 kg., односно женског пола (Kж-група) $49,85 \pm 6,33$ kg., са интервалом 19,0-72,0 kg. Телесна маса Km-групе испитаника је статистички значајно већа од телесне масе PMVm-групе (χ^2 -test; $p = 0,017$). Телесна маса у Kж-групи је статистички значајно већа у односу на телесну масу PMVж-групе (χ^2 -test; $p = 0,012$).

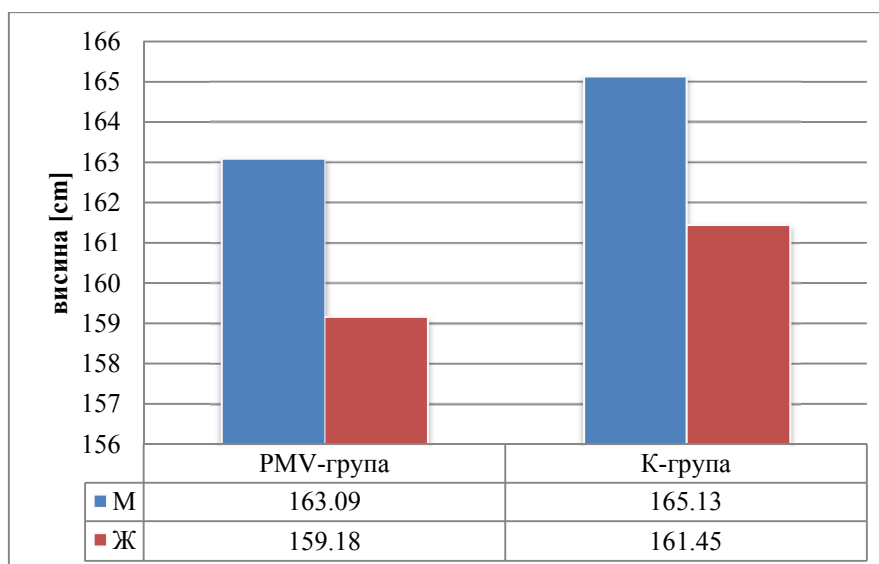
У целини, постоји статистички значајна разлика у вредностима телесне масе, између PMV-групе и К-групе испитаника (χ^2 -test; $p = 0,015$), (Слика 4.3), (Табела 4.1).



Слика 4.3: Средња вредност телесне масе

Телесна висина: Просечна вредност телесне висине у PMVM-групи износи $163,09 \pm 16,09$ (118,0-205,0); у PMVЖ-групи $159,18 \pm 13,86$ (116,0-183,0); у Км-групи $165,13 \pm 14,45$ (122,0-199,0); у Кж-групи $161,45 \pm 17,82$ (120,0-181,0).

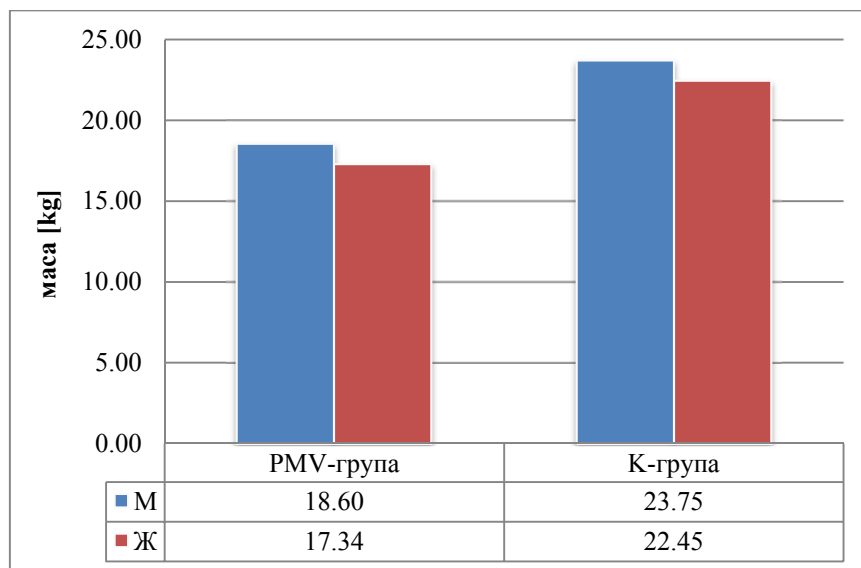
Не постоји статистички значајна разлика вредности за телесну висину како међу групама (χ^2 -test; $p = 0,366$) тако и међу половима PMVM-групе и Км-групе (χ^2 -test; $p=0,286$) односно PMVЖ-групе, и Кж-групе (χ^2 -test; $p = 0,378$), (Слика 4.4), (Табела 4.1).



Слика 4.4: Средња вредност телесне висине

Индекс телесне масе (BMI): Просечна вредност BMI у PMVM-групи износи $18,16 \pm 2,38$ са интервалом вредности 15,3-25,8; у PMVЖ-групи $17,34 \pm 2,12$ са интервалом вредности 15,0-24,1; у Км-групи $23,75 \pm 2,69$ са интервалом вредности 18,2-29,0; у Кж-групи $22,45 \pm 2,28$ са интервалом вредности 18,4-28,6.

Вредности BMI у испитаника оба пола К-групе су статистички значајно веће од вредности добијених код испитаника PMV-групе (χ^2 -test; $p=0,010$). Код испитаника мушког пола вредности BMI у Км-групи су статистички значајно веће него у PMVм-групи (χ^2 -test; $p=0,012$). Такође, вредности BMI у Кж-групи су статистички значајно веће него у PMVж-групи (χ^2 -test; $p=0,016$), (Слика 4.5), (Табела 4.1).



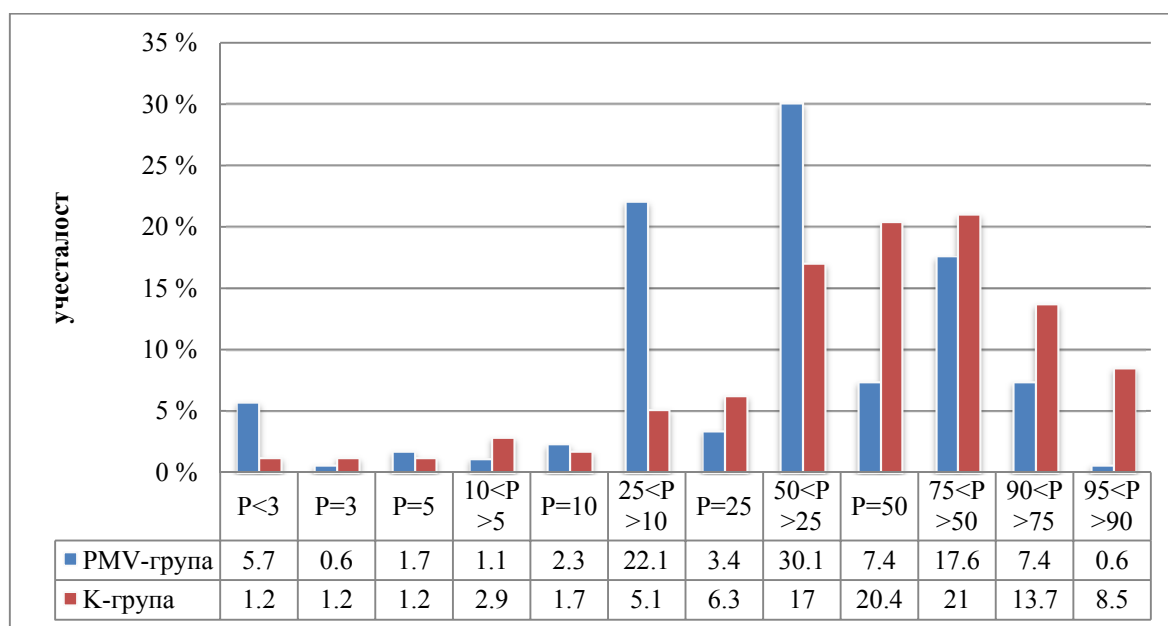
Слика 4.5: Средња вредност BMI

Табела 4.1: Посматране карактеристике испитаника

Посматране карактеристике испитаника		Добијене вредности
PMV - Укупан број испитаника		176
К - Укупан број испитаника		176
Пол n(%)	PMV - Мушки пол	72 (40,9 %)
	К - Мушки пол	80 (45,4 %)
	PMV - Женски пол	109 (59,1 %)
	К - Женски пол	96 (54,5 %)
PMV - Узраст (X+SD; Med (min - max))		19,93±2,98 (16;7-18)
К - Узраст (X+SD; Med (min - max))		16,21±3,02 (17;7-18)
PMV - Телесна маса (М) (X+SD; Med (min - max))		49,61±3,08 (51;16,5-77)
PMV - Телесна маса (Ж) (X+SD; Med (min - max))		41,33±3,01 (47;18,5-64)
К - Телесна маса (М) (X+SD; Med (min - max))		55,57±4,58 (64;21-89)
К - Телесна маса (Ж) (X+SD; Med (min - max))		49,85±6,33 (53;19-72)
PMV - Телесна висина (М) (X+SD; Med (min - max))		163,09±16,09 (167;118-205)
PMV - Телесна висина (Ж) (X+SD; Med (min - max))		159,18±13,86 (162;116-183)
К - Телесна висина (М) (X+SD; Med (min - max))		165,13±14,45 (169;122-199)
К - Телесна висина (Ж) (X+SD; Med (min - max))		161,45±17,82 (164;120-181)
PMV - BMI (М) (X+SD; Med (min - max))		18,16±2,38 (18,25;15,3-25,8)
PMV - BMI (Ж) (X+SD; Med (min - max))		17,34±2,12 (17,25;15,0-24,1)
К - BMI (М) (X+SD; Med (min - max))		23,75±2,69 (23,95;18,2-29,0)
К - BMI (Ж) (X+SD; Med (min - max))		22,45±2,28 (23,42;18,4-28,6)

Перцентила дистрибуција телесне масе у односу на узраст и пол: Највећи број испитаника PMV-групе има телесну масу између $50 < P > 25$ (30,1%), $25 < P > 10$ (22,16%) и $75 < P > 50$ (17,6%) перцентила. Учесталост испитаника у свим осталим перцентилним интервалима и појединачним вредностима била је < 10%. У К-групи испитаника постоји равномерна перцентилна дистрибуција телесне масу у односу на узраст и пол, са највећим вредностима на $P=50$ (20,4%) и $75 < P > 50$ (21%). Перцентилне вредности $P \geq 50$ забележене су код 33,0% испитаника, $P < 50$ код 67% испитаника PMV-групе. У К-групи 63,6% испитаника је на $P < 50$, односно 36,4% на $P > 50$.

Међу испитаницима PMV-групе и К-групе постоји статистички значајна разлика у перцентилној дистрибуцији телесне масе у односу на узраст и пол (χ^2 -тест; $p = 0,000$), (Слика 4.6).



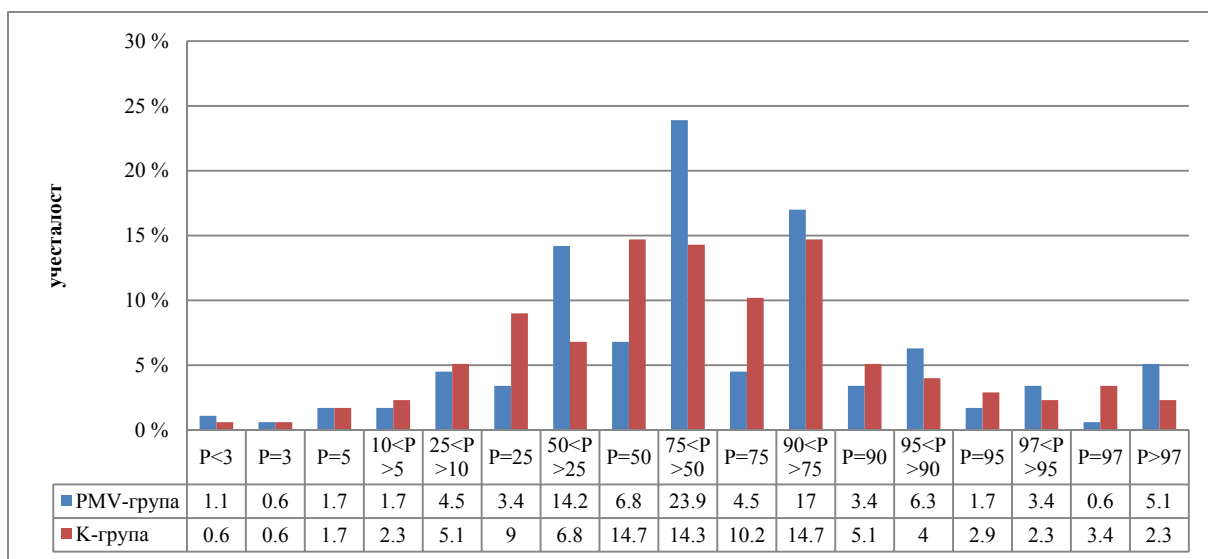
Слика 4.6: Перцентила дистрибуција телесне масе у односу на узраст и пол

Перцентила дистрибуција телесне висине у односу на узраст и пол: Највеће вредности перцентилне дистрибуције у PMV-групи концентрисане су у интервалима $75 < P > 50$ (23,9%), $90 < P > 75$ (17,0%) и $50 < P > 25$ (14,2%). У К-групи, перцентилна дистрибуција је равномернија са највишим вредностима на $P=50$ (14,7%) и интервалима $75 < P > 50$ (14,3%) и $90 < P > 75$ (14,7%).

У целини, вредности перцентилних дистрибуција $P > 50$ за PMV-групу износе 72,7% односно за К-групу 73,9%. Не постоји статистички значајна разлика телесне висине испитаника PMV-групе и К-групе (χ^2 -тест; $p > 0,05$), (Слика 4.7)

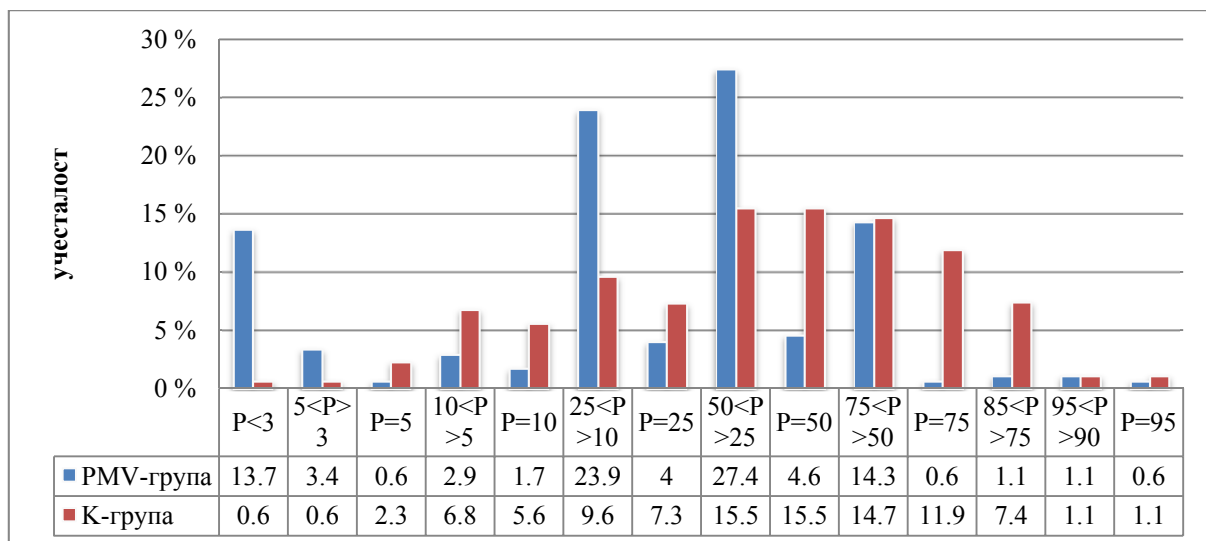
Перцентила дистрибуција ВМІ у односу на узраст и пол: У перцентилној дистрибуцији ВМІ испитаника PMV-групе највеће вредности се издвајају у интервалима $50 < P > 25$ (27,4%) односно $25 < P > 10$ (23,9%). Нешто мање вредности бележе се у интервалу $75 < P > 50$ (14,3%) односно за $P < 3$ (13,7%). Наведена дистрибуција перцентилних вредности ВМІ указује на већу заступљеност испитаника са мањим вредностима ВМІ. У 77,6% испитаника PMV-групе, ВМІ је мањи од 50-ог перцентила.

У К-групи прецентилна дистрибуција ВМІ за пол и узраст је равномерна, са највишим вредностима у интервалу 50<P>25 (15,5%) и P=50 (15,5%), односно интервалу 75<P>50 (14,7%). Испод вредности P=50 је 48% испитаника а изнад ове вредности је 51% испитаника. (Слика 4.8).



Слика 4.7: Перцентила дистрибуција телесне висине у односу на узраст и пол

Постоји статистички значајна разлика у перцентилној дистрибуцији ВМІ у односу на узраст и пол између испитаника PMV-групе и К-групе (χ^2 -тест; $p = 0,000$).

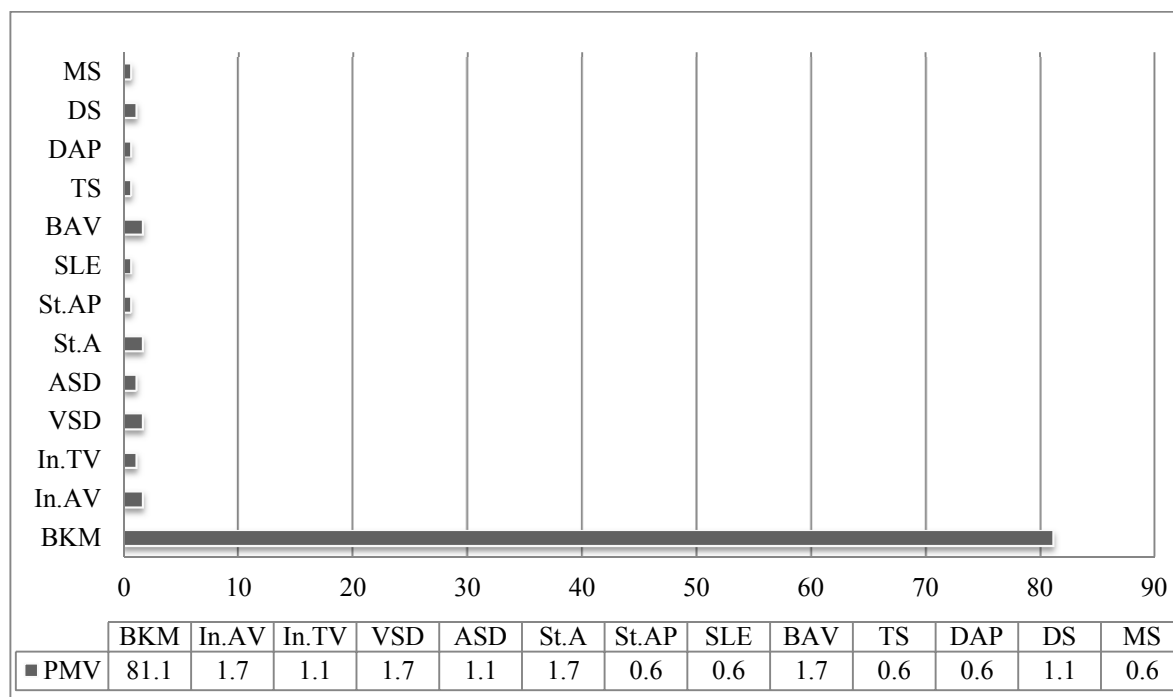


Слика 4.8: Перцентила дистрибуција ВМІ у односу на узраст и пол

Удруженост PMV са другим обољењима: Удруженост PMV са конгениталним аномалијама срца и другим кардиолошким обољењима и синдромима, регистрована у 13,1% испитаника, је статистички значајно мање у односу на испитанике са PMV без коморбидитета (χ^2 -тест; $p=0,000$), (Табела 4.2), (Слика 4.9).

Tabela 4.2: Коморбидитет испитаника са пролапсом митралне валвуле

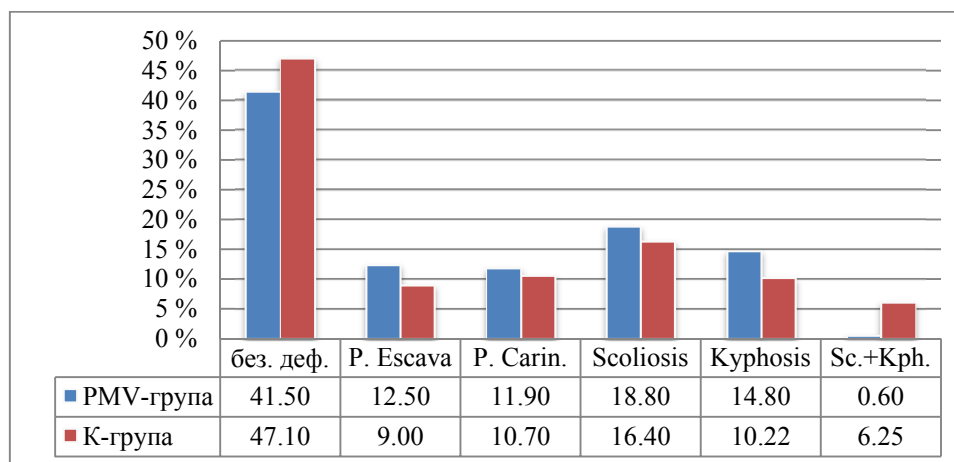
Посматране карактеристике испитаника		Добијене вредности	
Коморбидитет n(%)	Без коморбидитета (BKM)	148 (84,1 %)	
	Инсуфицијенција аортне валвуле (In.AV)	3 (1,7 %)	
	Инсуфицијенција трикуспидне валвуле (In.TV)	2 (1,1 %)	
	Вентрикуларни септални дефект (VSD)	3 (1,7 %)	
	Атријални септални дефект (ASD)	2 (1,1 %)	
	Стеноза аорте (St.A)	3 (1,7 %)	
	Стеноза артерије пулмоналис (St.AP)	1 (0,6 %)	
	Системски лупус еритематодес (SLE)	1 (0,6 %)	
	Бивеларна аортна валвула (BAV)	3 (1,7 %)	
	Тарнеров синдром (TS)	1 (0,6 %)	
	Дуктус артериозус перзистенс (DAP)	1 (0,6 %)	
	Даунов синдром (DS)	2 (1,1 %)	
	Марфанов синдром (MS)	1 (0,6 %)	
Деформитет грудног коша n(%)	Без деформитета	PMV-група	К-група
		73 (41,5 %)	83 (47,1 %)
	Pectus excavatum	22 (12,5 %)	16 (9,0 %)
	Pectus carniatum	21 (11,9 %)	19 (10,7 %)
	Scoliosis	33 (18,8 %)	29 (16,4 %)
	Kyphosis	26 (14,8 %)	18 (10,22 %)
Scoliosis + Kyphosis	1 (0,6 %)	11 (6,25 %)	



Слика 4.9: Удруженост PMV са другим обољењима

Удруженост PMV са торакалним деформитетима: Учесталост појаве деформитета грудног дела кичме између испитаника PMV-групе (58,5%) и К-групе (52,4%) није статистички значајна (χ^2 -тест, $p=0,297$).

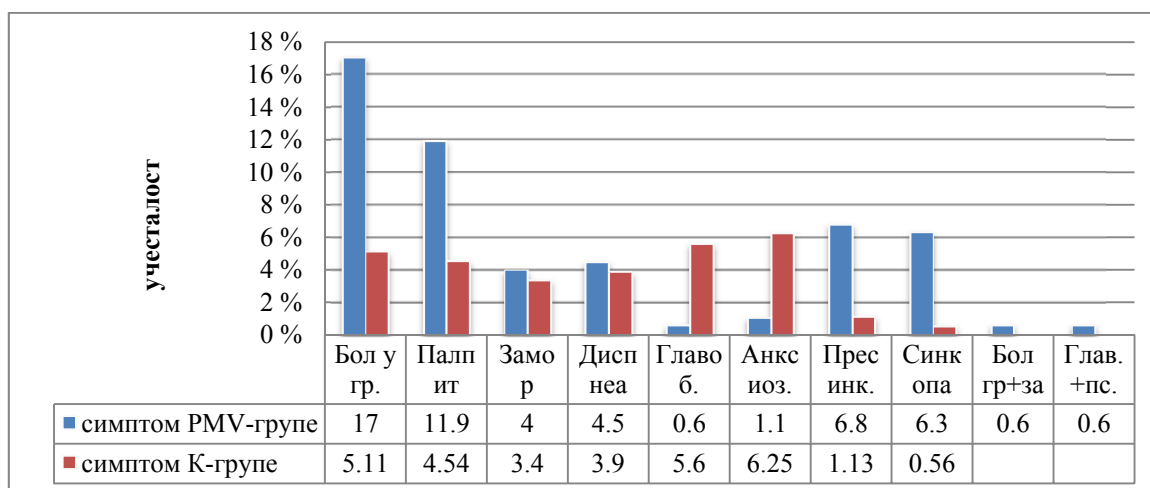
У оквиру испитиваних група не постоји значајна разлика у заступљености појединачних ентитета (Табела 4.3),(Слика 4.10).



Слика 4.10: Удруженост PMV са торакалним деформитетима

Симптоми: Најчешћи симптоми у PMV-групи су бол у грудима (17%), палпитације (11,9%), пресинкопа (6,82%), синкопа (6,25%). Учесталости осталих симптома (замарање, диспнеа, главобоља, анксиозност) заступљене су <5%. Најчешће тегобе код испитаника К-групе су анксиозност (6,25%) и главобоља (5,6%).

Постоји статистички значајна разлика у учесталости симптома између испитаника PMV-групе и испитаника К-групе (χ^2 -test; $p=0,012$), (Табела 4.3), (Слика 4.11),



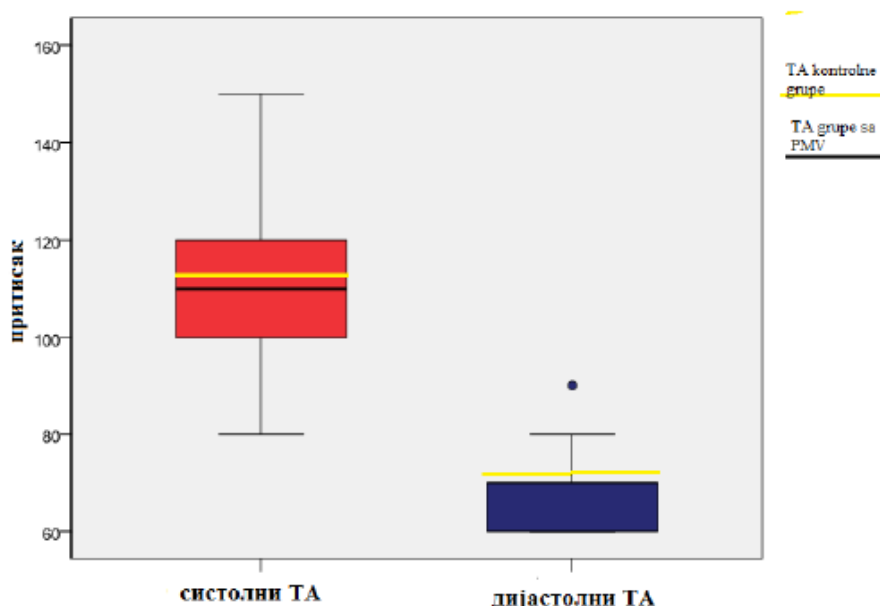
Слика 4.11: Удруженост симптома и PMV

Вредности ТА: Просечно забележена вредност систолног притиска (ТА) у PMV-групи износила је $107,53 \pm 12,46$ mmHg, медијана 110 mmHg., са распоном вредности од 80-150 mmHg. Најмања измерена вредност дијастолног притиска износила је 60 mmHg. а највећа 90 mmHg, са медијаном 70 mmHg и просечним вредностима $67,93 \pm 7,02$ mmHg. У К-групи средња вредност систолног притиска износила је $112,13 \pm 10,16$ mmHg, са медијаном 115 и распоном вредности 70-160 (Табела 4.3). Средња вредност

дијастолног притиска је $69,34 \pm 9,17$ mmHg, са медијаном 80 mmHg и распоном вредности од 65-95 mmHg.,(Табела 4.3),(Слика 4.12).

Tabela 4.3: Симптоми, хемодинамски статус и ЕКГ налази

Посматране карактеристике испитаника		Добијене вредности	
		PMV-група	К-група
Симптоми (%)	Без симптома	82 (46,6 %)	122 (69,3 %)
	Бол у грудима	30 (17 %)	9 (5,11 %)
	Палпитације	21 (11,9 %)	8 (4,54 %)
	Замарање	7 (4,0 %)	6 (3,4 %)
	Диспнеа	8 (4,5 %)	7 (3,9 %)
	Главобоља	1 (0,6 %)	10 (5,6 %)
	Анксиозност	2 (1,1 %)	11 (6,25 %)
	Пресинкопа	12 (6,8 %)	2 (1,13 %)
	Синкопа	11 (6,3 %)	1 (0,56 %)
	Бол у грудима и замарање	1 (0,6 %)	-
	Главобоља и пресинкопа	1 (0,6 %)	-
Систолни притисак: (X+SD; Med (min - max))		107,53±12,46 (110;80-150)	
Систолни притисак: (X+SD; Med (min - max)) К-група		112,13±10,16 (115;70-160)	
Дијастолни притисак: (X+SD; Med (min - max))		67,93±7,02 (70;60-90)	
Дијастолни притисак: (X+SD; Med (min - max)) К-група		69,34±9,17 (80;65-95)	
Промене на ЕКГ-у n (%)	PMV-група: без промене на ЕКГ-у	107 (60,8 %)	
	К-група: без промене на ЕКГ-у	147 (85 %)	
	PMV-група: поремећај реполаризације	14 (8,0 %)	
	К-група: поремећај реполаризације	-	
	PMV-група: поремећај ритма	55 (31,3 %)	
	К-група: поремећај ритма	26 (15 %)	

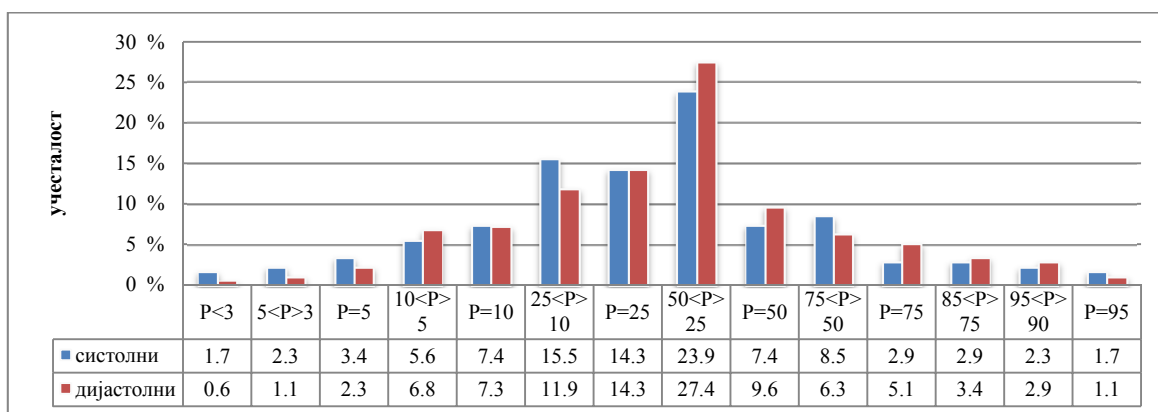


Слика 4.12: Просечне вредности ТА

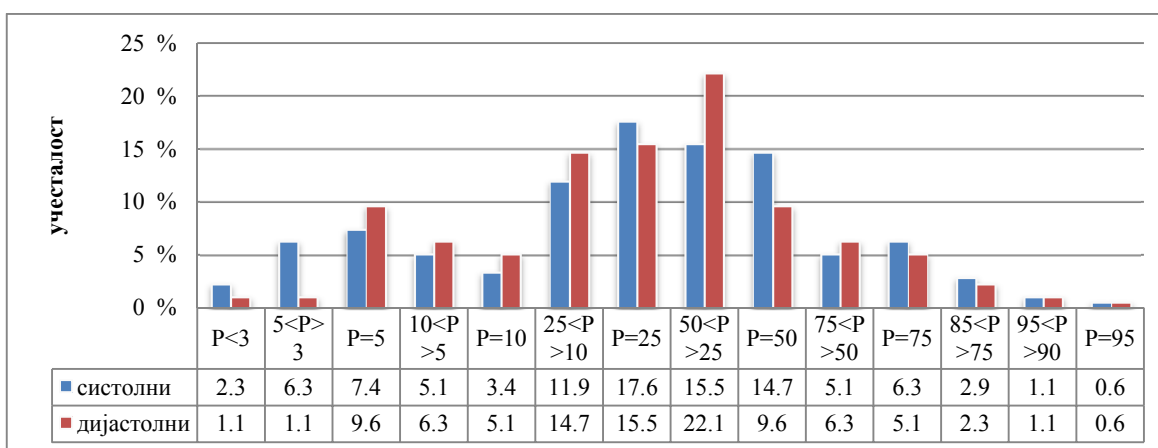
Перцентила дистрибуција ТА у односу на узраст: Највеће вредности учесталости перцентилне дистрибуције ТА у односу на узраст у К-групи испитаника забележене су у интервалу $50 < P > 25$, са вредностима систолног притисак код 23,9% испитаника, односно дијастолног притиска код 27,4% испитаника. Вредности систолног притиска, мање од просечних вредности ($P < 50$) измерене су код 73.5% испитаника а дијастолног притиска код 71.7% испитаника. Вредности систолног притиска које су веће од просечних ($P > 50$), измерене су код 18,3%, а дијастолног притиска код 18.8% испитаника. Најучесталије вредности систолног притиска измерене код PMV-групе, налазе се на $P=25$ (17.6%), а вредности дијастолног притиска у интервалу $50 < P > 25$ (22.1%). Вредности систолног притиска мање од просечних ($P < 50$) измерене су код 69.6%, испитаника а вредности дијастолног притиска код 75.5% испитаника. Вредности систолног притиска већег од просечних, ($P > 50$) забележене су код 16,0% испитаника, а дијастолног притиска код 15.4% испитаника.

На основу добијених резултата може се закључити да не постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима систолног и дијастолног притиска између PMV-групе и К- групе (χ^2 -тест, $p = 0,366$).

У перцентилној дистрибуцији систолног и дијастолног притиска највећа учесталост у PMV-групи има вредности $P < 50$ (69.6%; 75.5%), односно у К-групи $P < 50$ (73.5%; 71.7%) (Слика 4.13),(Слика 4.14).



Слика 4.13: Перцентилна дистрибуција ТА, К- групе за узраст и пол



Слика 4.14: Перцентилна дистрибуција ТА, PMV- групе за узраст и пол

4.1.2 Резултати електрокардиографских испитивања

Учесталост промена на ЕКГ-у, између РМV-групе и К-групе се статистички значајно разликују (χ^2 -тест; $p = 0,004$). Заступљеност испитаника без ЕКГ промена, у РМV-групи је 60,8%, у К-групи 85%. (Табела 4.3). Поремећаји реполаризације у РМV-групи има 8% испитаника док у К-групи испитаника промене нису регистроване (χ^2 -тест; $p=0,000$), (Табела 4.3). Поремећаји ритма су регистроване код 31,3% испитаника РМV-групе, односно 15% испитаника К-групе, што представља статистички значајну разлику (χ^2 -тест; $p=0,002$), (Табела 4.3). У РМV-групи регистроване су промене Т-таласа у III, aVF стандардном одводу код 3,0% испитаника, у II, III, aVF одводу код 3,0% испитаника и у II, III, V5, V6 стандардним и прекордијалним одводима код 1,0% испитаника. Депресија S-T сегмената није регистрована ни у једној од испитиваних група. Продужен Q-T интервал је регистрован у 1,0% случајева. Промене реполаризације нису регистроване у К-групи, што је статистички високо значајно (χ^2 -тест; $p = 0,000$), (Табела 4.4).

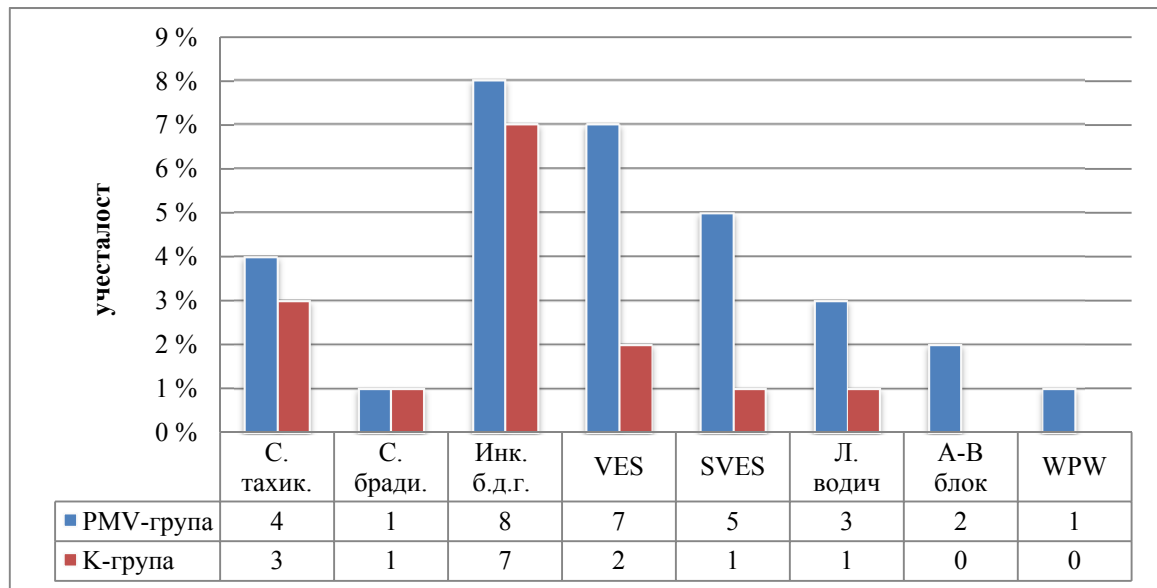
Табела 4.4: Промене реполаризације

Обележје	РМV-група		К-група	
	број	(%)	број	(%)
Промена Т-таласа	12	7	-	-
III, aVF	5	3	-	-
II, III и aVF	5	3	-	-
II, III, V5, V6	2	1	-	-
Депресија S-T сегмената	-	-	-	-
Продужен Q-T интервал	2	1	-	-
Укупно	14	8	0	0

Учесталост синусне тахикардије, синусне брадикардије и инкоплетног блока десне гране у РМV-групи и К-групи није статистички значајна (χ^2 -тест; $p > 0,05$); VES, SVES, A-V блок II^o тип 2:1, WPW синдром и лутајући водич се значајно више јављају у РМV-групи (χ^2 -тест; $p=0,020$). Сви поремећаји ритма се чешће јављају у РМV-групи (χ^2 -тест; $p = 0,002$), (Табела 4.5), (Слика 4.15).

Табела 4.5: Поремећаји ритма и провођења

Обележје	РМV-група		К-група	
	број	(%)	број	(%)
Синусна тахикардија	7	4	5	3
Синусна брадикардија	2	1	2	1
Инкоплетни блок десне гране	14	8	12	7
VES	12	7	3	2
SVES	9	5.1	2	1
Лутајући водич	6	3.4	2	1
A-V блок II ^o тип 2:1	3	1.7	-	-
WPW синдром	2	1	-	-
Укупно	55	31.2	26	15



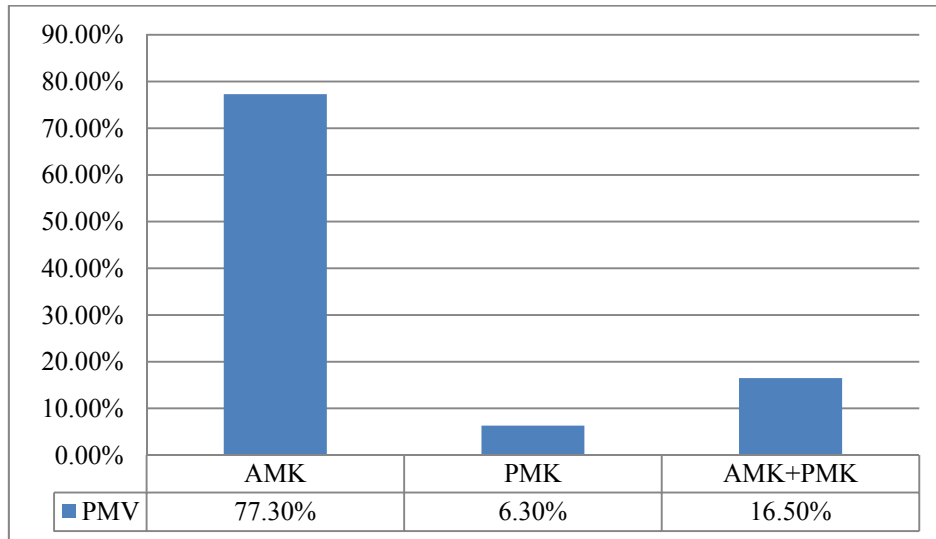
Слика 4.15: Поремећаји ритма

4.1.3 Резултати ехокардиографских испитивања: PMV - група

Табела 4.6: Резултати ехокардиографских испитивања: PMV-група

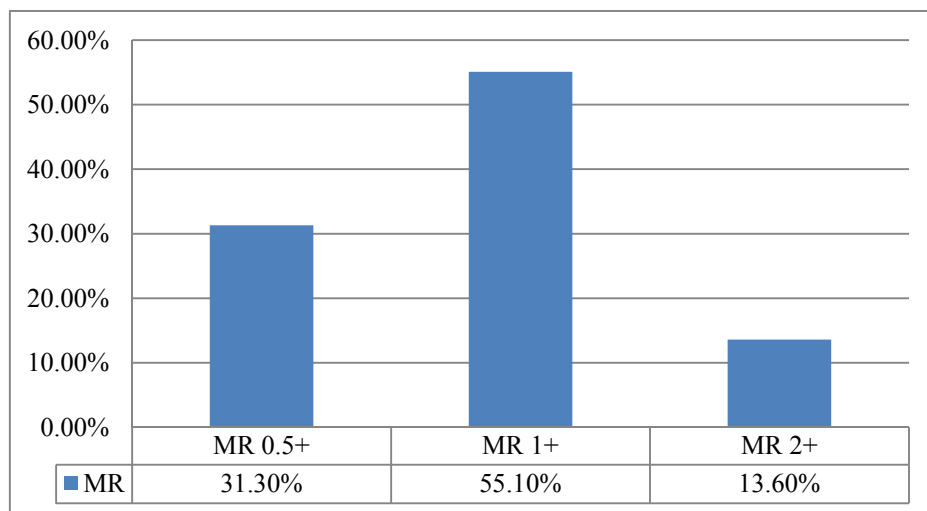
Посматране карактеристике испитаника		Добијене вредности
Ехокардиографски налаз n(%)	Пролапс АМК	136 (77,3 %)
	Пролапс РМК	11 (6,3 %)
	Пролапс АМК и РМК	29 (16,5 %)
Митрална регулација n(%)	MR без хемодинамског значаја	55 (31,3 %)
	MR блага	97 (55,1 %)
	MR умерена	24 (13,6 %)
Дијастолно деблање кусписа: (X+SD; Med (min-max))		4,53±1,13 (4,3; 2,5-6,8)
Дијастолно деблање кусписа: (≥ 3 mm)		112 (64,0 %)
Дијастолно деблање кусписа: (< 3 mm)		63 (36,0 %)
Степен систолног пролабирања: (X+SD; Med (min-max))		4,53±1,13 (4,3; 2,5-6,8)
- мали (≤ 2,0 mm)		72 (41,0 %)
- средњи (2,1-4,0 mm)		56 (32,0 %)
- велики (> 4,0 mm)		47 (27,0 %)
Димензије LA: (X+SD; Med (min - max))		4,53±1,13 (4,3;2,5-6,8)
Димензије LV: (X+SD; Med (min - max))		4,53±1,13 (4,3;2,5-6,8)

Пролабирање митралних кусписа: Анализом учесталости ехокардиографских налаза запажа се статистички високо значајна учесталост (77,3%) пролапса АМК (χ^2 -тест, $p=0,000$), (Табела 4.6). Следе испитаници са пролапсом АМК и РМК (16,5%). Статистички значајно мање испитаника је са пролапсом РМК (6,3%), (Слика 4.16).



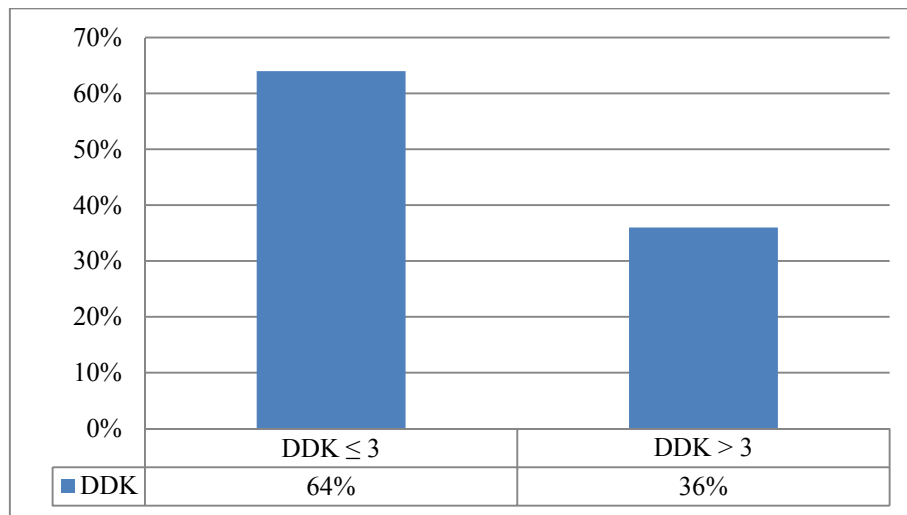
Слика 4.16: Пролабирање кустиса MV

Степен митралне регургитације: Статистички значајна разлика уочена је у заступљености испитаника са различитим степеном митралне регургитације (χ^2 -тест, $p=0,000$). Митрална регургитација је означена као: тривијална, без хемодинамског значаја, блага (MR1+; фракција < 20%) и умерена (MR2+; фракција 20-40%). Највећи број испитаника има благу митралну регургитацијом (55,11%). Следе испитаници са хемодинамски безначајном (31,3%), и умереном митралном регургитацијом (13,6%), (Табела 4.6),(Слика 4.17).



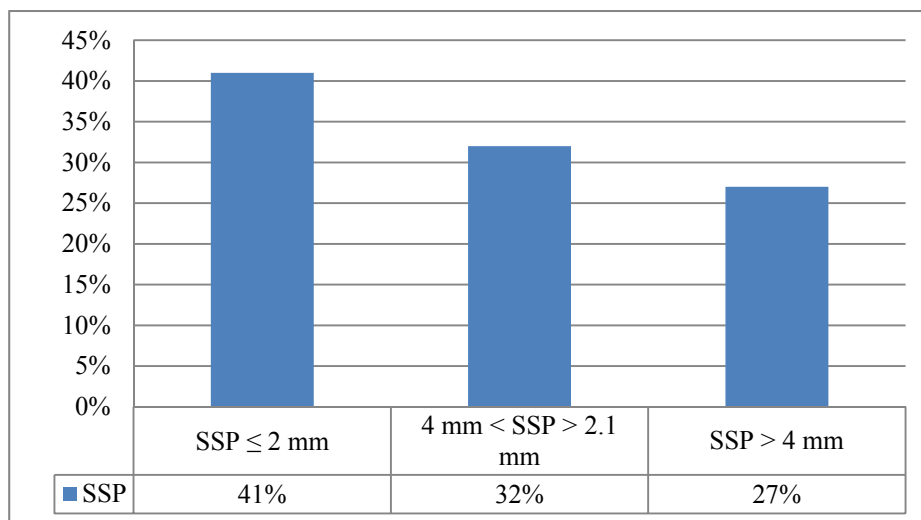
Слика 4.17: Степен митралне регургитације

Дијастолно дебљање кустиса: Просечна вредност дијастолног дебљања кустиса (DDK) износила је $4,53 \pm 1,13$, медијана 4,3 са распоном вредности 2,6-6,8. Вредности $DDK \leq 3mm.$ дијагностиковане су код 112(64,0%) испитаника, а вредности $DDK > 3mm.$, код 63 (36,0%) испитаника,(Табела 4.6),(Слика 4.18).



Слика 4.18: Дијастолно дебљање кусписа

Степен систолног пролабирања: Степен систолног пролабирања (SSP) кретао се у распону вредности од 1,3-7,3 са медијаном 2,95. Просечна вредност овог параметра у посматраној групи испитаника износила је $3,27 \pm 1,64$. (Табела 4.6). Најучесталији степен систолног пролабирања ($SSP \leq 2\text{mm}$) забележен је код 72(41%), испитаника. Следе средњи ($4.0 < SSP > 2.1$) код 56(32%) и велики ($SSP > 4\text{mm}$) код 47(27%) испитаника (Табела 4.6),(Слика 4.19).

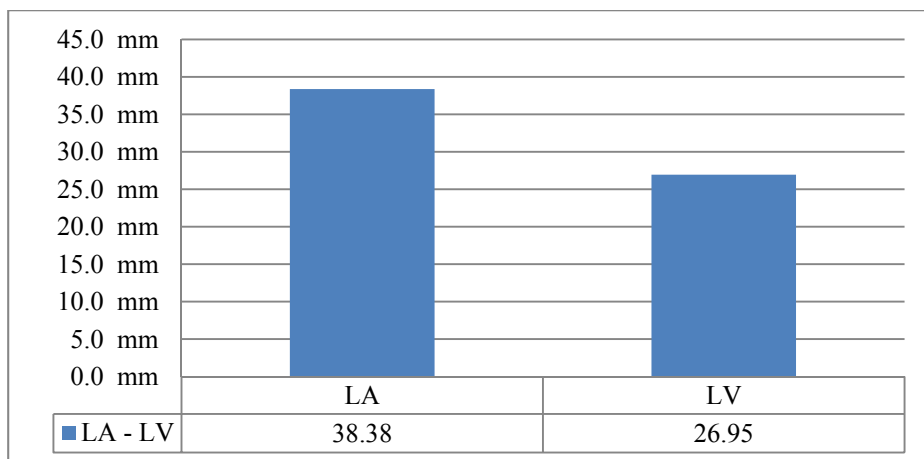


Слика 4.19: Степен систолног пролабирања

Према степену пролабирања PMV је класификован као мали ($\leq 2\text{mm}$), средњи (2.1- 4mm) и велики ($> 4\text{mm}$). Дебљина кусписа мерена је за време дијастазе на најдебљем месту између атријалне и вентрикуларне стране кусписа, искључујући фокалне хиперехогене површине.

Димензије LA и LV: Најмања и највећа измерена вредност димензија LA износила је 19mm и 35mm, респективно, са медијаном 26,50mm. Просечна вредност дебљине LA је $26,59 \pm 3,42\text{mm}$. Минимална измерена вредност LV износила је 29mm. а максимална 51mm, са медијаном 38mm. Просечна димензија LV била је $38,38 \pm 4,01\text{mm}$. Више од 95% испитаника имало је вредности овог параметра у распону од 29-45mm,

док су вредности веће од 45mm биле заступљене у појединачним случајевима (Табела 4.6),(Слика 4.20).



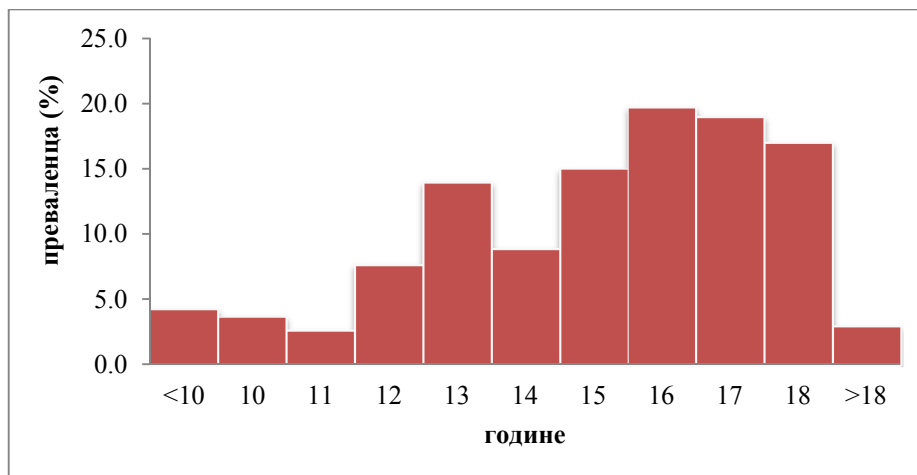
Слика 4.20: Димензије LA и LV

4.2 Преваленца пролапса митралне валвуле

Систематским прегледима обухваћено је 2.018 (1049 женског и 969 мушког пола) педијатријских пацијената школског узраста 7-18 година. Испитаници су разврстани према узрасту у 11 група. Прву групу чине испитаници од 7-9 година (<10). Свака следећа група је сукцесивно увећавана за по 1 годину старости, закључно са > 18 година (Табела 4.7 - 4.9),(Слика 4.21-4.23).

Табела 4.7: Преваленца PMV [%] у односу на узраст: женски пол

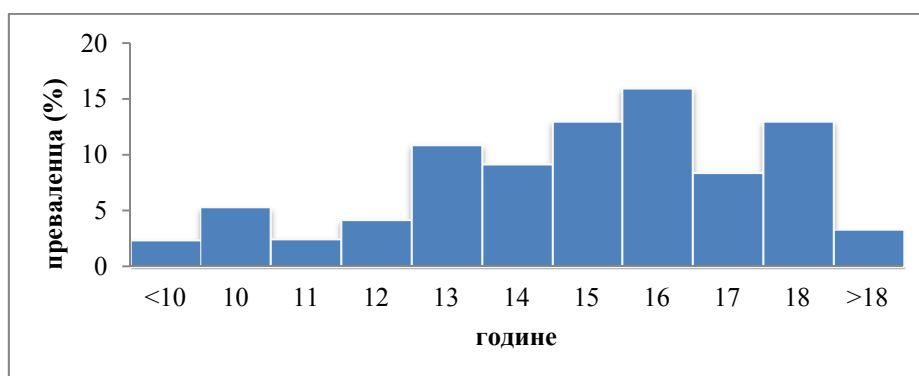
Узраст	< 10	10	11	12	13	14	15	16	17	18	>18	Укупно
Прегледано	257	81	73	77	71	89	78	86	84	87	66	1049
Потврђено	11	3	2	6	10	8	12	17	16	15	2	102
Преваленца (%)	4.3	3.7	2.7	7.7	14.0	8.9	15.0	19.7	19.0	17.0	3.0	9.7



Слика 4.21: Дистрибуција преваленце PMV у односу на узраст - женски пол

Табела 4.8: Преваленца PMV [%]у односу на узраст: мушки пол

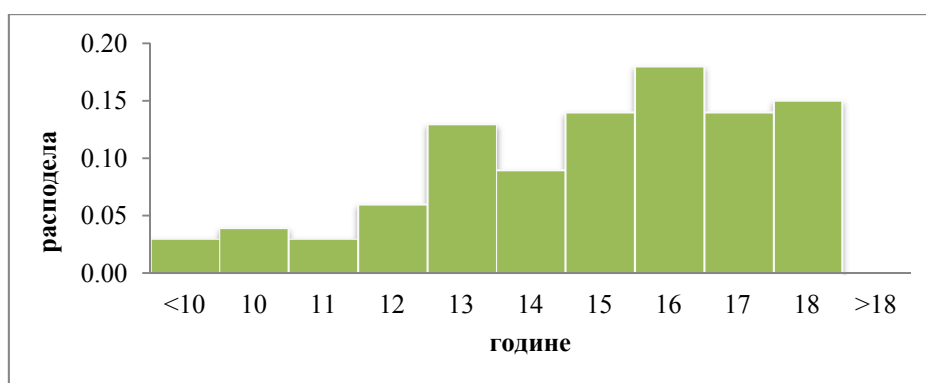
Узраст	<10	10	11	12	13	14	15	16	17	18	>18	Укупно
Прегледано	201	75	80	71	73	76	84	79	83	88	59	969
Потврђено	5	4	2	3	8	7	11	13	7	12	2	74
Преваленца (%)	2.4	5.3	2.5	4.2	10.9	9.2	13	16	8.4	13	3.3	7.6



Слика 4.22: Дистрибуција преваленце PMV у односу на узраст- мушки пол

Табела 4.9: Преваленца PMV [%] у односу на узраст: женски пол - мушки пол

Узраст	<10	10	11	12	13	14	15	16	17	18	>18	Укупно
Прегледано	458	156	153	148	144	165	162	165	167	175	125	2018
Потврђено	16	7	4	9	18	15	23	30	23	27	4	176
Расподела	0.03	0.04	0.03	0.06	0.13	0.09	0.14	0.18	0.14	0.15	0.00	1.00



Слика 4.23: Дистрибуција преваленце PMV у односу на узраст: мушки пол-женски пол

На основу резултата ехокардиографских испитивања, дијагноза PMV је потврђена, код 176 испитаника оба пола. Вредност преваленце PMV код испитаника узраста 7-18 година оба пола, износи 8,7% . Код испитаника женског пола преваленца PMV износи 9,7%, док је код испитаника мушког пола преваленца PMV знатно нижа и износи 7,6%.

4.3 Резултати обучавања и тестирања неуралне мреже

Скуп улазних података садржи 135 фонокардиограма, подељених у три класе (Табела 4.10).

Табела 4.10: Скуп улазних података

Тип сигнала	Број сигнала у скупу	Процент сигнала у бази	Број сигнала за обуку	Број сигнала за тестирање
PMV	48	35,6%	36	12
Здрави	49	36,3%	37	12
Остали	38	28,1%	29	9
Укупно	135	100,0%	102	33

Неурална мрежа је реализована као сукцесивна комбинација две мреже. За сваку мрежу је креирано по 4 матрице конфузије (по једна за сваку кросвалидацију). У првој мрежи сигнали су класификовани на класу PMV и класу "сви други" (Табела 4.11). У другој мрежи, сигнале који су у првој мрежи класификовани као "сви други", класификујемо као "здрави" и "остали" (Табела 4.12). Након сваке табеле дате су статистичке оцене.

Табела 4.11: Матрице конфузије за све кросвалидационе скупове прве мреже која класификује улазне сигнале на две класе: PMV - "сви други".

Кросвалидација 1		Стварни	
		P	N
Предикција	P	9	3
	N	3	18

Кросвалидација 2		Стварни	
		P	N
Предикција	P	8	4
	N	4	17

Кросвалидација 3		Стварни	
		P	N
Предикција	P	10	4
	N	2	17

Кросвалидација 4		Стварни	
		P	N
Предикција	P	9	5
	N	3	16

Тачност:
$$A_1 = \frac{\sum_1^4 \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}}{4} = 78.8\%$$

Ниво грешке:
$$E_1 = \frac{\sum_1^4 \frac{FP + FN}{TP + TN + FP + FN}}{4} = 21.2\%$$

Прецизност:
$$П_1 = \frac{\sum_1^4 \frac{TP}{TP + FP}}{4} = 69.34\%$$

Сензитивност:
$$P_1 = \frac{\sum_1^4 \frac{TP}{TP + FN}}{4} = 75\%$$

Специфичност:
$$C_1 = \frac{\sum_1^4 \frac{TN}{TN + FP}}{4} = 85\%$$

Ф-мера:
$$\Phi_1 = \frac{2 \cdot P \cdot R}{P + R} = 72.05\%$$

Табела 4.12: Матрице конфузије за све кросвалидационе скупове друге мреже која класификује излазе прве мреже на "здрави" и "остали".

Кросвалидација 1		Стварни	
		Р	Н
Предикција	Р	11	2
	Н	1	7

Кросвалидација 2		Стварни	
		Р	Н
Предикција	Р	10	3
	Н	2	6

Кросвалидација 3		Стварни	
		Р	Н
Предикција	Р	9	1
	Н	3	8

Кросвалидација 4		Стварни	
		Р	Н
Предикција	Р	10	2
	Н	2	7

Тачност:
$$A_2 = \frac{\sum_1^4 \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}}{4} = 80.9\%$$

Ниво грешке:
$$E_2 = \frac{\sum_1^4 \frac{FP + FN}{TP + TN + FP + FN}}{4} = 19.1\%$$

Прецизност:
$$П_2 = \frac{\sum_1^4 \frac{TP}{TP + FP}}{4} = 83.7\%$$

Сензитивност:
$$P_2 = \frac{\sum_1^4 \frac{TP}{TP + FN}}{4} = 83.3\%$$

Специфичност:
$$C_2 = \frac{\sum_1^4 \frac{TN}{TN + FP}}{4} = 83.3\%$$

Ф-мера:
$$\Phi_2 = \frac{2 \cdot P \cdot R}{P + R} = 83.5\%$$

Статистичка оцена сваке од сукцесивних неуралних мрежа дефинише вредности најбитнијих статистичких оцена целе мреже и одређује се као средња вредност збира два параметра. Статистичка оцена прецизности неуралне мреже и за Φ - меру дати су као:

- Средња вредност прецизности система неуралних мрежа

$$A = \frac{A_1 + A_2}{2} = 79.85\%$$

- Средња вредност Φ - мере система неуралних мрежа

$$F = \frac{F_1 + F_2}{2} = 77.78\%$$

4.3.1 Валидација неуралне мреже

За валидацију реализоване неуралне мреже користе се подаци који нису употребљени ни у једној од ранијих фаза програма. Валидациони скуп садржи 30 фонокардиограма подељених у три класе (Табела 4.13.)

Табела 4.13: Скуп валидационих података

Тип сигнала	Број сигнала у скупу	Процент сигнала у бази	Број сигнала коришћених за тренинг и тест	Број сигнала коришћених за валидацију
PMV	10	33.33%	-	10
Здрави	10	33,33%	-	10
Остали	10	33.33%	-	10
Укупно	30	100,00%		30

Матрица конфузије првог корака неуралне мреже, који сигнале дели на PMV - "сви други", валидационог скупа података је приказана у (Табели 4.14).

Табела 4.14: Матрица конфузије првог степена мреже:

Класификација: PMV – "сви други"

PMV - Сви други		Стварни	
		P	N
Предикција	P	9	4
	N	1	16

Сензитивност:
$$P_{B1} = \frac{TP}{TP + FN} = 90\%$$

Специфичност:
$$C_{B1} = \frac{TN}{TN + FP} = 80\%$$

Валидациона матрица конфузије вештачке неуралне мреже која класификује фонокардиографске снимке на "здрави" - "остали", је приказана у Табели 4.15.

Табела 4.15: Матрица конфузије другог степена мреже:

Класификација "здрави" - "остали"

Здрави - Остали		Стварни	
		P	N
Предикција	P	9	3
	N	1	7

Сензитивност:
$$P_{B2} = \frac{TP}{TP + FN} = 90\%$$

Специфичност:
$$C_{B2} = \frac{TN}{TN + FP} = 70\%$$

Средње вредности сензитивности и специфичности валидације су:

Сензитивност:
$$P_B = \frac{P_{B1} + P_{B2}}{2} = 90\%$$

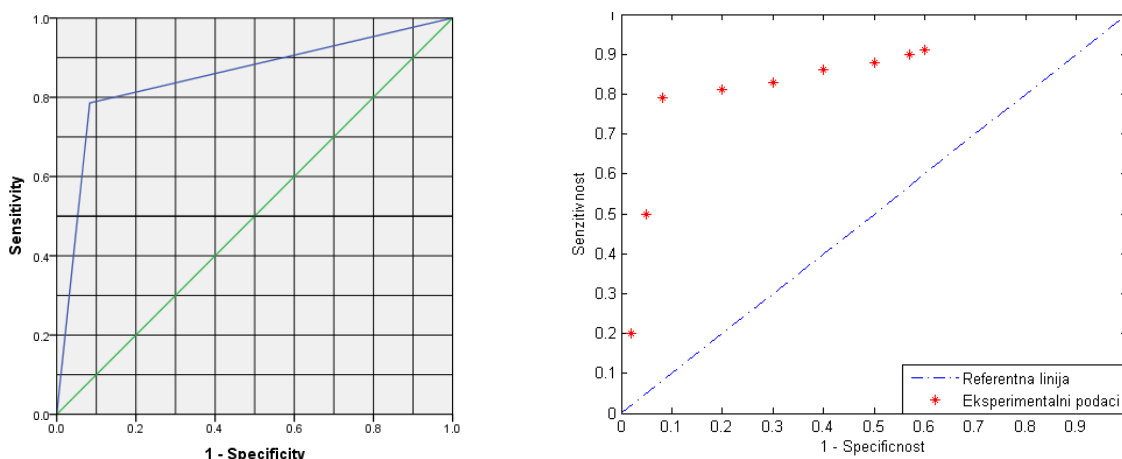
Специфичност:
$$C_B = \frac{C_{B1} + C_{B2}}{2} = 75\%$$

Коришћењем неуралне мреже, дијагноза PMV је потврђена у 90,0% испитаника. У 75,0% испитаника је потврђено да немају PMV.

ROC крива (*Receiver operating characteristic*) повезује сензитивност (овде вероватноћа тачног детектовања PMV) и специфичност (овде вероватноћа нетачног детектовања PMV) примењене метода. Свака тачка ROC криве представља уређени пар (сензитивност - специфичност) који одговара појединачном нивоу одлучивања. За одређивање ROC криве коришћене су усредњене вредности специфичности и сензитивности обучене неуралне мреже. Мера дијагностичке тачности теста је површина испод ROC криве (*AUC-The Area Under the Curve*), (Табела 4.16), (Слика 4.24).

Табела 4.16: Дијагностичка тачност теста

Површина	Стд. грешка	Асимптота	Интервал поверења	
			Специфичност	Сензитивност
0.851	0.035	0.000	0.782	0.921



Слика 4.24: ROC крива: Оригинални приказ из програма IBM SPSS,

Површина испод ROC криве износи 85,1% што представља одличан резултат [165].

V

ДИСКУСИЈА

5.0 ДИСКУСИЈА

PMV је чест клинички фенотип. Етиологија и даље није јасна. Иако су компликације ретке, кад се појаве, могу довести до озбиљног морбидитета и морталитета. Код већине пацијената са дијагнозом PMV често су могуће компликације митралне регургитације чиме се значајно ограничавају терапијске могућности. За управљање овим стањем потребна су одговарајућа праћења, како би се омогућило рано препознавање случајева који захтевају специјалистичке педијатријске, интернистичке и/или хируршке интервенције.

Иако је PMV најчешћа изолована валвуларна аномалија срца, мали број истраживања је посвећен преваленци ове болести у педијатријској популацији. Према подацима досадашњих интернационалних истраживања, преваленца PMV се креће у широком распону вредности од 0,4-35%, што одражава варијабилност дијагностичких критеријума релативно малог броја студија и ограниченог броја испитаника. Према подацима новијих истраживања преваленца се процењује на 1-2% код деце, и 5-15% код адолесцената. Независно од разлика у нумеричким вредностима, заједничко у резултатима досадашњих истраживања је закључак да преваленца PMV у периоду адолесценције расте са узрастом. Развојна неусклађеност је разлог несразмерног односа митралне валвуле и LV, што доводи до закаснеле, некомплетне или асинхроне контракције папиларних мишића и њиховог лошијег положаја у систоли, чиме су испуњени услови за настанак PMV. Обзиром на различите истраживачке технике и дијагностичке критеријуме примењене у досадашњим истраживањима, може се рећи да стварна преваленца PMV у педијатријској популацији није позната. Резултатима сопствених истраживања, најнижа вредност преваленце од 2,4% утврђена је код испитаника узраста мањег од 10 година, са линеарним повећањем до 8,7% у узрасту 12-18 година. Тенденција пораста преваленце се поклапа са почетком пубертета. Развој скелета, увећање телесне и мишићне масе, раст и развој унутрашњих органа је неуједначен и неусклађен све до 19 година. Пад вредности преваленце након 18-те године поклапа се са постизањем склада раста у висину и раста унутрашњих органа. *Devereux* и сар. [166] и *Strahan* и сар. [167] су уочили узрасну зависност PMV ехокардиографским прегледима деце узраста 10-15 година, као и преваленцу међу рођацима прве линије од 30-40%. У студији природне историје PMV, *Avierinos* и сар. [168] у периоду од десет година праћења испитаника и резултата 3D-ехокардиографских испитивања, потврђују преваленцу од 0.6-2.4%. Очигледно је да усавршавање дијагностичких метода и истраживања у оквирима неселектиране опште популације доводи у питање резултате раније објављених студија.

Средња вредност телесне масе испитаника PMV-групе у односу на испитанике К-групе је статистички значајно мања. У перцентилној дистрибуцији највећи број испитаника PMV-групе (30,1%) има телесну масу између 50^{<P>}25 перцентила. Учесталост испитаника у осталим перцентилним интервалима и појединачним вредностима била је мања од 10%. У К-групи постоји равномерна перцентилна дистрибуција телесне масе у односу на узраст и пол. Анализа резултата перцентилне

дистрибуције телесне масе показује да испитаници са PMV у 67% случајева имају телесу масу испод просечне вредности у односу на пол и узраст. У К-групи 36,4% испитаника има телесу масу испод просечне вредности узраста и пола. Просечна вредност индекса телесне масе (BMI) у односу на пол и узраст, у групи испитаника са PMV је значајно мања него К-групи. У перцентилној дистрибуцији испитаника са PMV издвајају се два пика (екстрема) учесталости у опсегу $50 < P > 25$ са заступљеношћу 27,4% односно $25 < P > 10$ са заступљеношћу 23,9%. Ниже вредности $75 < P > 50$ су забележене код 14,3% испитаника а за $P < 3$ код 13,7% испитаника. Дистрибуција перцентилних вредности BMI указује на већу заступљеност испитаника са вредностима мањим од просечних. BMI је мањи од $P=50$ у 77,6% испитаника са PMV. У контролној групи перцентилна дистрибуција BMI за пол и узраст је равномерна (14,7% - 15,5%). Испод вредности $P=50$ је 48% испитаника а изнад 50% испитаника. Разлика просечних вредности телесне висине није статистички значајна међу групама и половима.

Анализом учесталости перцентилне дистрибуције телесне висине у односу на узраст и пол у PMV-групи запажа се највећа заступљеност са пиком вредности од $75 < P > 50$ (23,9%). У К-групи постоји равномерна перцентилна дистрибуција са највишим вредностима на $P=50$ (14,7%). У целини, вредности перцентилних дистрибуција $P \geq 50$ за PMV-групу износе 72,7% и 73,9% за К-групу. Не постоји статистички значајна разлика вредности телесне висине испитаника са PMV-групе и К-групе.

Учесталост појаве деформитета торакалне кичме између испитаника са PMV (58,5%) и К-групе (52,4%) није статистички значајна. У оквиру ових група не постоји значајна разлика у заступљености појединачних ентитета. Деформитети остеомишћуларне грађе, посебно они са фиксним структурним променама које се погоршавају са растом и развојем адолесцената у великој мери утичу на А-Р дијаметар грудног коша, што доводи до померања и ротације срца, настанка или прогресије хемодинамских промена које стварају или компликују већ постојећи проблем код деце са предиспозицијом или већ постојећим PMV. Испитаници К-групе са сколиозом имају латентну девијацију кичме са или без ротације и торзије пршљенова и неструктурним променама у виду несразмере раста и мишићно-лигаментног апарата, услед прекомерног замора или рефлексног спазма мишића у периоду најинтензивнијег раста. Фиксне структурне промене код испитаника PMV-групе су последица неједнаког раста корпуса или неједнаког оптерећења на конкавној и конвексној страни. Примарна кривина код сколиозе, уз често присутне компензаторне кривине, доводи до померања грудне кости ка конкавној страни укошења доњег крака, ротације дуж осовине и деформације грудног коша због ротације ребара. Испитаници К-групе са кифозом имају постуралну деформацију кичме са повећањем физиолошког постериорног торакалног конвекситета. У PMV-групи, ова промена је структурна са мултифакторијалном етиологијом и поремећајем енхондралне осификације тела пршљенова, чиме се мења облик и изглед грудног коша.

Промене облика и димензија грудног коша мењају геометрију митралног апарата и прерасподелу оптерећења на потпорне и маргиналне хорде у систоли. Физиолошки широка коапациона површина треба да обезбеди компетенцију митралне валвуле али и физиолошку расподелу оптерећења обзиром на дебљину хорди, што је

могуће само уколико су хорде паралелно распоређене у равни коаптационе површине. Ако овај услов није испуњен, прекомерно оптерећење маргиналних хорди је узрок валвуларне инсуфицијенцију или руптуре хорди.

Перцентилна дистрибуција ВМІ у односу на узраст и пол дефинише телесну грађу испитаника са РМV као астеничну и марфаноидну. Студије о удруженој појави астеничне конституције и РМV објавио је већи број аутора. Анализа клиничких карактеристика пацијената са РМV, са посебним освртом на удруженост са скелетним аномалијама грудног коша, је била предмет истраживања *Kumar* и сар. [169]. Њихови резултати су показали да стеничну грађу има 67% пацијената, скилиозу (55%), синдром правих леђа (50%), пектус ескаватум (20%). Налази потврђују став да се торакалне скелетне аномалије могу сматрати не-аускултаторном карактеристиком овог синдрома. *Salomon* и сар. [170] истраживали су повезаност скелетних деформитета и РМV. Пектус ескаватум дијагностикован је код 62% испитаника, синдром правих леђа у 17% и сколиоза у 8% случајева. Преваленцу скелетних деформитета, потврђених клиничким и радиографским испитивањима, износила је 75%. Закључак овог истраживања је да су поремећаји грађе грудног коша клинички индикатор РМV. Сколиозу и пектус ескаватум, *Rokicki* [171] проналази код 20% испитаника астеничне грађе са РМV. Синдром РМV, *Devereux* [172] дефинише као срчану аномалију удружену са малом телесном тежином, скелетним деформитетима, палпитацијама и митралном регургитацијом различитог степена.

Удруженост РМV са конгениталним аномалијама срца и другим кардиолошким обољењима и синдромима регистрована је у 13,1% испитаника што је статистички значајно мање у односу на испитанике са РМV без коморбидитета. Најчешћа је удруженост РМV са конгениталним аномалијама срца (10,2%) случајева. Хромозомопатије и системске болести везивног ткива забележене су у 2,9% испитаника. У појединачним случајевима регистроване су синдромске болести: Тарнеров, Даунов и Марфанов синдром. Према интернационалним подацима учесталост конгениталних аномалија износи 1%. РМV је често удружен са конгениталним обољењима као што је Марфанов синдром, Ехлерс-Данлос синдром, остеогенезис имперфекта, *cutis laxa pseudoxanthoma elasticum* и MASS синдрома (РМV, дилатација корена аорте, деформитети скелета и промене на кожи). Више од 1-2% пацијената са РМV има неки од поремећаја у грађи везивног ткива. Марфанов синдром је повезан са мутацијом гена *FBN1* на хромозому 15q21.1. Како је РМV дијагностикован код већине пацијената са Марфановим синдромом, претпоставља се да је изоловани РМV такође последица мутације *FBN1*. Упркос великом броју испитаних пацијената наведених у литератури нема доказа за овакву повезаност.

Резултати сопствених истраживања су показали да постоји статистички значајна разлика у учесталости симптома између испитаника РМV-групе и К-групе. Најчешћи симптоми у РМV-групи су бол у грудима (17%) и палпитације (11,9%). Најчешће тегобе испитаника К-групе су анксиозност (6,25%) и главобоља (5,6%). У РМV-групи, симптоми се ретко јављају у деце испод 12 година. Постају евидентни са почетком пубертета. Резултати студије [171] примарног РМV испитаника узраста 5-18 година указују на палпитације (40%), бол у грудима (31%), замарање и диспнеу (22%), при

чему је сваки испитаник имао више од једног симптома. *Bouknight* и сар. [173] сматрају да је највећи број пацијената са асимптоматским PMV. *Devereux* и сар. [174]. под “PMV синдромом” подразумевају малу телесну тежину, низак притисак, скелетне деформације, ортостатску хипотензију, палпитације и митралну регургитацију различитог степена. Као клиничке манифестације PMV наводе се скелетне аномалије, мала телесна тежина, низак крвни притисак, ортостатска хипотензија, синкопа, палпитације, атријалне аритмије, али не и повезаност са неспецифичним симптомима (бол у грудима, диспнеа, анксиозност и напади панике) [172]. *Freed LA.*, и сар. [175] налазе да се бол у грудима, и диспнеа јављају једнако често код пацијената са PMV као и здравих пацијената контролне групе. Иако анксиозност и напади панике немају значајну учесталост у симптоматологији PMV, они су ипак честа тема истраживања у области психијатрије. *Toren* и сар. [176]., сматрају да анксиозност и панична стања код деце са PMV још увек нису сасвим јасни. Испитивањем њихове учесталости код пацијената са и без PMV није било разлике у вредностима преваленце. Резултата статистичких анализа показали су да преваленца PMV расте са узрастом и да се поклапа са пубертетом и интензивним неуроендокриним променама. Резултати досадашњих истраживања указују да се симптоми чешће и интензивније јављају са почетком пубертета и да су везани за дисфункцију вегетативног нервног система. На основу високог нивоа епинефрина и норепинефрина закључује се да пацијенти са PMV имају изразито висок адренергички тонус. Испитивањем нивоа плазма катехоламина у миру код пацијената са PMV са и без симптома и групи здравих, *Lenders* и сар. [177] налазе физиолошке вредности за све три групе, чиме оспоравају тврдњу повишеног адренергичког тонуса код пацијената са PMV. Како су вредности катехоламина у PMV-групи са и без симптома једнаке, доводи се у питање порекло симптома код пацијената са PMV.

Не постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима систолног и дијастолног притиска између испитаника PMV-групе и К-групе. Вредности артеријског притиска значајно варирају у зависности од узраста, периода дана, физичке активности и емоција. Вредности систолног и дијастолног притиска на $P < 50$ су дијагностиковане као хипотензија, односно $P = 50$ као нормотензија. Вредности $75 < P > 50$, $P = 75$, $85 < P > 75$ су лабилна хипертензија која захтева редовну контролу. Вредности $95 < P > 90$ и $P = 95$ су хипертензивна стања која се морају клинички испитати. Перцентилна дистрибуција систолног и дијастолног притиска има највећу учесталост на $P < 50$ у PMV-групи (69.6%; 75.5%) и К-групи (73.5%; 71.7%). С обзиром на добијене резултате ТА за PMV-групу и К-групу, може се закључити да је хипотензија дечијег и адолесцентног узраста, вероватна последица дисфункције неуровегетативног система.

Већина аутора под појмом синдрома PMV подразумева клиничке манифестације међу којима су низак крвни притисаки ортостатска хипотензија као последица дисфункције вегетативног нервног система са сниженим вагалним одговором, повишеним α -адренергичким одговором и нормалним β -адренергичким одговором. Неки аутори су мишљења да ове клиничке манифестације настају услед изразито високог адренергичког тонуса [177],[178]. Наводи аутора [171],[174], да је хипотензија иманентна синдрому PMV, нису у сагласности са резултатима студије. Само будуће

проспективне студије би могле показати даље промене ТА код испитаника са PMV у одрском животном добу.

Заступљеност испитаника са и без, промена на EKG-у, у овом истраживању се статистички значајно разликује ($p=0,004$). Испитаници без EKG промена (60,8%) су статистички значајно више заступљени. Анализом учесталости испитаника са различитим EKG променама (поремећаји у реполаризацији и поремећаји ритма), запажа се статистички значајна разлика ($p = 0,000$). Статистички значајно више су заступљени поремећаји ритма (31,3%) у односу на испитанике са поремећајем реполаризације (8%). EKG промене реполаризације миокарда LV подразумевају промене T- таласа, депресију S-T сегмента и продужен Q-T интервал. Најчешћа EKG промена код PMV-групе је инверзија T- таласа са учесталошћу од 7%. Регистровани T-таласи су аплатирани, инверзни или бифазни. Промене у III и aVF одводу забележене су код 3% испитаника. Промене у II,III,aVF одводу регистроване су код 3% испитаника, а у II,III,V5,V6 одводу код 1% испитаника. Депресија S-T сегмента забележена је у 1% случајева у стандардним II, III, aVF и V3-V6 прекордијалним одводима. Увођењем терапије β -блокатором дошло је до нормализације ST-T таласних промена. Ова чињеница указује да депресија S-T сегмента није последица исхемијске болести срца или кардиомиопатије већ дисфункције неуровегетативног система. Продужен Q-T интервал регистрован је у 1% испитаника PMV-групе. Поремећаји реполаризације у K-групи испитаника нису регистровани.

Zeppilli и сар. [179] су приказали случајеве добро утренираних спортиста са PMV и променама реполаризације. Давањем инфузије изопротенерола и максималног физичког оптерећења дошло је до нормализације T-таласа. Тестом је потврђена "неурогена" патогенеза промена T-таласа. *Wróblewska-Kahuzewska* [180] је у студији која је укључила 78 деце са дијагнозом PMV, узраста 4-17 година, стандардним EKG и 24 часовним EKG мониторингом регистровала 15% случајева са ST-T таласним променама у групи испитаника без митралне регургитације, и 31% случајева у групи са митралном регургитацијом. *Boudulas* и сар. [181] је срчани застој у пацијената са PMV и анамнезом о рекурентној синкопи, палпитацијама и вентрикуларним поремећајима ритма објаснио инферолатералним реполаризационим променама као факторима ризика за изненадну срчану смрт.

Поремећаји ритма су чест проблем у педијатријској пракси. Узроци настанка могу бити тривијалне природе, од респираторне аритмије и екстрасистола код пацијената са неуровегетативном дистонијом, до озбиљних клиничких манифестација. У овом истраживању, статистички је потврђена значајна разлика у учесталости поремећаја ритма испитиваних група. Поремећаји ритма су забележени у 31,3% случајева код испитаника са PMV и 15% случајева контролне групе. Регистроване синусне тахикардије, синусне брадикардије и инкоплетни блок десне гране код обе групе испитаника немају значајну статистичку разлику. Синусна тахикардија је EKG-ом у миру регистрована у 4% испитаника PMV-групе и 3% испитаника K-групе. Код свих испитаника фреквенција је била већа од нормалних просечних вредности у односу на узраст. Синусна тахикардија обе групе испитаника је вероватна последица анксиозности и дисфункције неуровегетативног система. Синусну брадикардију и

успорену срчану фреквенцију у PMV-групи имало је 1% испитаника, а у K-групи 1% испитаника који се баве такмичарским спортом. Инкоплетни блок десне гране регистрован је у 8% случајева у PMV-групи и 7% случајева у K-групи испитаника. На EKG-у је регистрован rSR комплекс у D3, AVR и десним прекордијалним одводима у трајању < 0,12s. Вентрикуларне екстрасистоле (VES), атријалне екстрасистоле (SVES), лутајући водич, А-В блок II⁰ тип 2:1 и WPW синдром у PMV- групи испитаника је статистички значајна (p< 0,002) у односу на испитанике K-групе. VES су регистроване у 7%, SVES у 5,1%, лутајући водич у 3,4%, А-V блок II⁰ тип 2:1 у 1,7% и WPW синдром у 1% испитаника PMV-групе. У K-групи здравих, VES су регистроване у 2%, SVES у 1%, лутајући водич у 1% случајева. А-V блок II⁰ тип 2:1 и WPW синдром нису регистровани. SVES и VES су се јављале као униформни, појединачни ектопични импулси атријалног, односно вентрикуларног порекла.

Поремећаји ритма су саставни део клиничких манифестација PMV, што се посебно односи на VES (35-78%) [182],[183]. *De Maria* и сар. [184], 24-часовним EKG-Холтер мониторингом региструју VES у 58%, SVES у 35% и брадикардију у 29% испитаника са PMV. Овај налаз је статистички високо значајан у односу на здраве особе. Супротно овоме, други аутори сматрају да је VES чест налаз у здравој популацији и да се PMV не може сматрати патоанатомским ентитетом за превремене вентрикуларне комплексе. *Kramer* и сар. [185] 24-часовним амбулаторним мониторингом код 63 испитаника са PMV и 28 здравих испитаника контролне групе, закључују да нема статистички значајне разлике у појављивању атријалних и вентрикуларних екстрасистола. *Mason* и сар. [186] су потврдили да се код свих валвулопатија јавља широк спектар дисритмија, али да је PMV посебно предилекциониран за поремећаје срчаног ритма. *Kligfield* и сар. [187] својим истраживањима потврђују значајну повезаност вентрикуларних аритмија са степеном митралне регургитације, али не и са постојањем PMV. *Picca* и сар. [188] поређењем преваленце срчаних аритмија код пацијената са задебљалим кусписима (анатомским PMV) и пацијената без патоанатомских промена кусписа (функционални PMV), установили да нема значајне разлике у учесталости вентрикуларних аритмија међу овим групама, под условом уједначеног степена митралне регургитације. Пароксизмална суправентрикуларна тахикардија је најчешћа устаљена тахиаритмија код пацијената са PMV. Узрок настанка вентрикуларних аритмија може бити продужен Q-T интервал. .

Пацијенти са PMV синдромом услед повећаног лучења катехоламина имају повећану иритабилност миокарда и већу учесталост аритмија. Иако постоје контроверзни ставови о генези срчаних аритмија код PMV већи број експерименталних радова је доказао да су срчане аритмије изазване независном електричном активношћу миксоматозно измењене митралне валвуле [189]. Прекомерно истезање пролабираног кусписа чија су мишићна влакна у континуитету са миокардом атријума, услед механичке стимулације ствара спори акциони потенцијал који се шири у вентрикулу и индукује различите поремећаје ритма [190]. Пацијенти са PMV имају већу преваленцу касних потенцијала у односу на општу популацију, што указује на постојање кардиомиопатије и/или дисфункције аутономног нервног система. Већина аутора

негира значајну учесталост атријалних поремећаја ритма код пацијената са PMV. *De Maria* и сар. [184] региструју учестале атријалне екстрасистоле у пацијената са PMV стандардним EKG-ом у миру код 6% пацијената, тестом оптерећења код 10%, и 24 часовним Холтер мониторингом код 35% пацијената. На основу резултата 24-часовног амбулаторног мониторинга *Kramer* и сар., [185] закључују да разлика учесталости SVES у пацијената са PMV и контролне групе здравих испитаника није статистички значајна. Ову повезаност међутим није лако доказати. Европско удружење кардиолога (ESC) је 2003, установило препоруке за стратификацију ризика ISS код пацијента са PMV, према којима се пацијенти са предходним срчаним застојем или синкопом, позитивном породичном анамнезом, волуминозним и миксоматозно измењеним купсисима, честим и комплексним вентрикуларним аритмијама сврставају у високо ризичну ISS групу. Анализом различитих студија, узрок ISS може бити узнапредовала миксоматозна дегенерација, продужен Q-Tс интервал, хемодинамски значајна митрална регургитација али и појава ISS код пацијената са очуваном функцијом валвуле и хемодинамски безначајном регургитацијом. Већина аутора је у својим истраживањима доказала значајну преваленцу поремећаја ритма у пацијената са PMV, који би могли бити непосредан узрок ISS, али њихова генеза и даље није јасна [60],[61],[63],[65],[67]. Из тога проистиче да је сваки пацијент са PMV у ризику за могуће компликације и ISS.

У овом истраживању *Wolff-Parkinson-White* (WPW) синдром без симптома је забележен код 1% испитаника са аускултаторним налазом мезосистолног клика и телесистолног шума. На EKG-у је регистрован кратак PR интервал и делта талас на усходном делу R зупца. У време истраживања испитаник је имао 17 година и бавио се такмичарским спортом. После електрофизиолошких испитивања урађена је аблација аберантних путева. Данас је успешан спортиста са нормалним кардиолошким налазом. Преваленца преексцитације у општој популацији варира од 0,1-0,3% и не показује разлику код спортиста [191]. Аритмије зависне од помоћног пута, подразумевају ортодромну или антидромну AVRT. Пацијенти са WPW могу развити и друге аритмије као AF која може довести до фибрилације вентрикулума (изненадна срчана смрт) као резултат брзог антероградног провођења преко акцесорног пута. Процењено је да 1 од 3 особе са WPW синдромом може да развије AF. Ризик од изненадне срчане смрти код пацијената са преексцитацијом варира 0,15-0,20%, са процењеним ризиком 2% у популацији [192] код пацијената са симптомима. Неколико студија спроведених међу пацијентима са WPW синдромом је указало на постојање веће инциденца показатеља: анамнеза о симптоматској тахикардији, кратак RR интервал између преексцитацијских удара током атријалне фибрилације, мултипли акцезорни путеви, постеросептално локализовани путеви, породична заступљеност и *Ebstein*-ова аномалија. Око 50% пацијената са EKG налазом који одговара WPW синдрому без симптома, има добру прогнозу болести. Синкопа нема предвиђајућу вредност за ISS, али ISS може да буде прва манифестација болести. Електрофизиолошким испитивањима је утврђено да око 20% асимптоматских пацијената изазива брз вентрикуларни одговор током изазване атријалне фибрилације [68].

AV блок II степена типа *Wenckebach* (*Mobitz* I) регистрован је код 1% испитаника из PMV-групе испитаника који се активно баве спортом. Учесталост појаве AV блока I или II степена типа *Wenckebach* (*Mobitz* I), је код спортиста висока. Код

асимптоматских спортиста без структурног обољења срца (потврђено ехокардиографски) са повлачењем блока током вежбања (потврђено 24-часовним Холтер мониторингом и/или тестом оптерећења), даље испитивање и терапија нису потребни. Блок II степена типа *Mobitz I*, је у асимптоматској општој популацији заступљен са 0,003% док је код спортиста учесталост 0,125 (10%) [193],[194]. Успорено А-V спровођење је део физиолошке адаптације на вежбе. Овакав налаз код пацијената који се баве рекреативно физичком активношћу или спортиста, обично не представља критеријум за искључивање. Учествовање у свим спортовима је дозвољено. Ако симптоми и постоје, повлаче се у току привременог прекида бављења спортом. AV блок II степена типа *Wenckebach (Mobitz I)* може се регистровати код здраве деце, када се објашњава доминацијом парасимпатикуса и доказује преласком у ниже облике у напору.

Лутајући водич је евидентиран код 3% испитаника у PMV-групи и 1% у K-групи здравих испитаника. Не представља обољење већ стање спроводног система срца, настало повећаним тонусом вагуса.

На основу резултата ехокардиографских испитивања, дијагноза бенигног облика PMV је потврђена код 9,7% (102) испитаника женског и 7.6% (74) мушког пола. Анализом учесталости запажена је статистички већа учесталост испитаника женског пола (59,1%.) у односу на испитанике мушког пола (40,9%). За постављање дијагнозе PMV коршћени су критеријуми ESC,ACC/АНА [195]. Резултати ехокардиографских испитивања су показали да у 77,3% случајева пролабира предњи куспис. Највећи проценат испитаника има благу MR (55,1%). Мали степен систолног пролабирања 41% испитаника. Блага и умерена MR забележена је у 68,7% испитаника, док је MR без хемодинамског значаја регистрована код 31,3% испитаника. Дијастолна дебљина кусписа $\geq 3\text{mm}$ забележена је код 64% испитаника. Димензије LA нису прелазиле граничне вредности ($LA/Ao \leq 1,3$). ни код добро утренираних спортиста. У већини досадашњих студија је потврђено да пацијенти са значајним степеном систолног пролабирања и дијастолним задебљањем кусписа имају већи ризик за настанак инфективног енокардитиса, акутног исхемијског догађаја и тежег степена митралне регургитације. Стандардни ехокардиографски извештаји не садрже резултате квантитативних мерења степена систолног пролабирања и дијастолног задебљања кусписа. Ови параметри омогућавају стратификацију пацијената са PMV са малим, средњим и великим ризиком у циљу процене тока и прогнозе болести. Пацијенти са средњим и великим степеном систолног пролабирања и дијастолним задебљањем кусписа $\geq 5\text{mm}$ имају класичан облик PMV са великим ризиком за комплексне и полиморфне вентрикуларне поремећаје ритма. Обзиром да тест оптерећења и 24-часовни Холтер мониторинг нису били обухваћени овим истраживањем, није се могло закључити да ли су VES и SVES потенцијална опасност за настанак комплексних аритмија.

Већина аутора је у својим истраживањима доказала значајну преваленцу поремећаја ритма, чија генеза у пацијената са PMV још увек није довољно јасна, а који би могли бити непосредан узрок ISS [183-186]. Из тога проистиче да је сваки пацијент са PMV у ризику замогуће компликације и ISS [196]. Одговор на питање шта је узрок

настанка поремећаја ритма и у каквом су односу поремећаји ритма са ISS, могућ је само дугорочним праћењем пацијената са PMV, у будућим проспективним студијама.

Промене морфолошких и електрофизиолошких особина митралних кусписа уз хемодинамске промене од којих је најдоминантнија митрална регургитација одговорне су за настанак коморских екстрасистола и коморских тахиаритмија. Прекомерно истезање пролабираног кусписа чија су мишићна влакна у континуитету са миокардом атријума, услед механичке стимулације ствара спори акциони потенцијал који се шири у вентрикуле и индукује различите поремећаје ритма. Иако постоје контраверзни ставови о генези срчаних аритмија код PMV највећи број експерименталних радова је доказао да су срчане аритмије изазване независном електричном активношћу миксоматозно измењене митралне валвуле. Оцену тежине PMV и прогнозе ове хетерогене болести треба сагледати кроз однос ехокардиографских анатомских и функционалних особености и електрокардиографских промена на стандардном и 24-часовном Холтер ЕКГ-у.

Новије публикације на тему аутоматизованих скрининг и дијагностичких техника указују да постоји значајан пораст клиничког интересовања за потенцијал компјутеризоване анализе срчаних аномалија. У оквиру различитих истраживачких пројеката обраде генерисаних акустичних сигнала срца користе се традиционалне технике Фуријеових трансформација, и нове технике базиране на *wavelet* трансформацији. У суштини, трансформације омогућавају манипулацију сигнала тако да њихове најбитније карактеристике буду јасно видљиве. Улазна и излазна функција, носе исту информацију и представљају различите приказе истог сигнала. У радовима који користе STFT трансформацију [126],[158] приказ сигнала има недостатак чији узрок лежи у *Heisenberg*-овом принципу неодређености. Не можемо знати која фреквенцијска компонента егзистира у оређеном временском тренутку. Највише што можемо знати јесте фреквенцијски опсег који је заступљен у одређеном временском интервалу, што је познато као проблем резолуције. Како су акустични сигнали срца нестационарни, њихов фреквенцијски садржај се мења у времену. За анализу оваквих сигнала треба постићи добру фреквенцијску резолуцију при ниским фреквенцијама и добру временску резолуцију при високим фреквенцијама. Анализа која задовољава ове захтеве је мултирезолуцијска анализа и представља основно начело *wavelet* трансформације. Применом *wavelet* техника филтрирања сигнала неких патолошким случајева, добијени су тачнији резултати у односу на резултате добијене применом STFT. Ове метода су најчешће примењиване у истраживању корелације акустичних сигнала и различитих срчаних аномалија [137],[144],[156],[160],[197]. Друга група истраживачких напора је фокусирана на примени софистицираних (*embedded*) наменски интегрисаних микрорачунарских система. Шира анализа алгоритама сегментације и реконструкције фонокардиограма сигнала превазилази прихватљиве оквире ове дисертације, па су они унапред остављени као препорука за даља истраживања. Наша литература се овим питањем мало бави.

У делу истраживања које се односи на развој интелигентних алгоритама за класификацију обрађених сензорских сигнала, истраживачки напори су усмерени у правцу развоја вештачких неуралних мрежа. Неуралне мреже представљају нов

приступ проблематици медицинске дијагностике. Не захтевају велику статистику података како би се дошло до генерализације, што је посебно погодно код клиничких испитивања. Основни проблеми који се јављају код неуралних мрежа су избор одговарајуће архитектуре, методе и нивоа обучавања на основу података са познатим резултатима. Вишеслојни перцептрон са више слојева процесорских јединица је најчешће коришћена (*feed forward*) вештачка неурална мрежа. Најчешће коришћен алгоритам за обучавање мреже је пропација грешке уназад (*backpropagation algorithm*). Ова варијанта алгоритма је инкрементална, тј. тежине се коригују након представљања сваког узорка из обучавајућег скупа. Алтернативни приступ је *batch – mod training* алгоритам, по коме се тежине мењају након презентације свих узорака у обучавајућем скупу.

У оквиру ове дисертације, на основу теоријске анализе различитих модела неуралних мрежа дефинисани су захтеви за сваки од њих након чега су изабране неуралне мреже типа вишеслојни перцептрон које пружају вишеструке предности у процесу обраде и класификације фонокардиографских сигнала и брзини имплементације. Усвојен је модел са две сукцесивне вишеслојне перцептонске неуралне мреже. Свака од мрежа има три слоја: улазни, скривени и излазни. Број неурона у слојевима обе мреже је исти: на улазу 64.033 неурона, у скривеном слоју 95 неурона, у излазном слоју 2 неурона. Изабрани број неурона у улазном и излазном слоју је директна последица приступа класификацији. Улазни број неурона представља број одбирака фонокардиограма и додатну *bias* вредност. Свака од две сукцесивне мреже дели улазне сигнале у једну од две класе. Број скривених слојева и неурона у скривеним слојевима је одређен експерименталним путем. Оптимални избор је добијен са једним скривеним слојем од 95 неурона. Параметри скривеног слоја представљају компромисно решење између максимизације прецизности мреже и брзине њеног обучавања. Обучавање је вршено коришћењем алгоритма учења уназад, примењујући методе градијентата и *batch*-а. Приликом валидације и класификације су коришћени алгоритми кросвалидације и један против свих (*one-versus-all*), респективно. Скупови података коришћени за обучавање и валидацију неуралне мреже нису садржали заједничке податке.

Приликом дефинисања неуралне мреже било је битно је изабрати хипотезу која се користи приликом њеног обучавања. Изабрана је логистичка регресија, јер моделује вероватноће припадности класи на дискретан начин, за разлику од линеарне регресије. Дискретни број излаза у потпуности задовољава наше потребе. Додатно је одлучено да се користи регуларизација, како би се избегли ефекти преобучавања и недовољног обучавања. Како би се регуларизација успешно обавила, неопходно је пажљиво изабрати фактор регуларизације (λ). Лош избор овог параметра директно води ка погоршању успешности класификације.

Програм за обучавање неуралне мреже реализован у оквиру софтверског алата MATLAB. Први део главног програма се користи за иницијализацију параметара мреже (улазни – скривени-излазни слој). Дефинисањем параметра мреже прелази се на читавање улазних скупова података. Како се унутар улазних скупова података налази само матрица стварних снимљених фонокардиограма, неопходно је за сваки од улазних

скупова припремити његов вектор обележја (PMV- Остали - Здрави). Након иницијалног корака урађена је припрема улазних скупова за тренинг и тестирање неуралне мреже. Исте скупове требало је креирати од улазних података, као и од вектора обележја. Принцип кросвалидације подразумевао је да се у сваком кораку ове методе користи 1/4 података за тестирање а 3/4 за тренирање неуралне мреже. Остали кораци у кросвалидацији су добијени променом коефицијената. У овом кораку није било нужно вршити случајне пермутације редоследа сигнала, али је било јако важно да ако се овај корак уради само у првом кораку, док је у наставку коришћена иста случајна пермутација сигнала. На тај начин је добијен тренинг и тест скуп неуралне мреже за сваку класу коришћених података. Даље је било битно спојити све тренинг и све тест скупове свих класа улазних података.

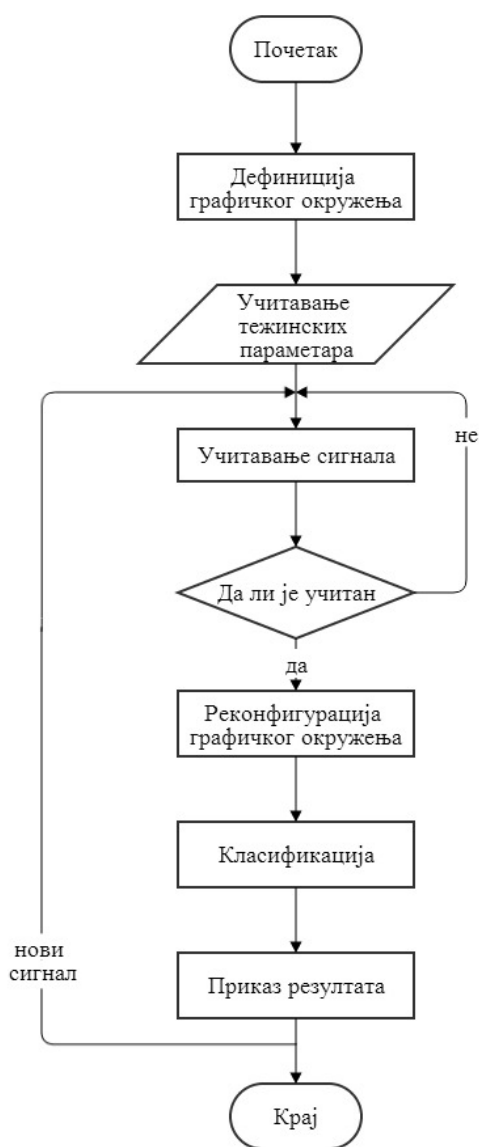
Следећи корак представља иницијализацију почетних вредности тежинских параметара за сваки неурон посебно. У додатку А1, приказана је форма једне од матрица тежинских фактора (W_2^1), тј. матрица тежина доприноса неурона средњег слоја за сваки од неурона излазног слоја код првог дела класификације. Димензије матрице је 96x2. Иста матрица се добија и за другу сукцесивну класификацију (W_2^2). Тежинске матрице (W_1^1 и W_1^2) доприноса улазног слоја на скривени слој нису повољне за приказ јер имају димензије 64.033x95.

Наредни корак је захтевао дефинисање параметара обучавања неуралне мреже, регуларизационог параметра (λ), начина прекида процеса обучавања (у програму максималан број итерација), рачунање *cost* функције и минимизација грешке мреже. Када су добијени оптимизовани параметри мреже из њих треба поново вратити тежинске коефицијенте за сваки од неурона. Након добијања тежинских параметара из параметара минимизације, врши се предикција припадности класи за сваки од тест сигнала. На овај начин је завршен први корак неуралне мреже. Из оригиналног скупа тренинг и тест података издвајају се подаци који су класификовани да нису PMV, и процес се понавља, при чему сада и „Здрави“ и „Остали“ улазни сигнали имају различита обележја. Након овог корака цео процес се понавља са нови улазним параметрима.

За реализацију математичке форме која се користи за иницијализацију тежинских фактора, описаних у методологији, коришћен је помоћни програм. Помоћни програм за одређивање *cost* функције користи два додатна потпрограма. Један од њих представља дефиницију активационе функције неурона (сигмоид функција), док друга помоћна функција служи за одређивање градијента ове функције. Процес рачунања *cost* функције је векторизован у циљу постизања ефикасности програма. Прво су одређени почетни параметри читавог процеса прорачуна након чега се одређују најпре *cost* функција без регуларизације а затим и са регуларизацијом. Следећи корак је рачунање *backpropagation* алгоритма. На основу овог алгоритма одређују се адаптиране вредности тежинских параметара. Потпрограм за предикцију заснован је на „*One-vs-All*“ алгоритму.

Програм за демонстрацију резултата коришћења неуралне мреже је такође развијен у оквиру софтверског алата MATLAB. Користи параметре обучене неуралне

мреже за класификацију фонокардиограмских записа у реалном времену. Реализован је као самостална апликација са графичким корисничким интерфејсом (GUI). Има практичан значај у визуелном представљању решења проблема и једноставан је за коришћење. Блок дијаграм реализације програма приказан је на слици 5.1. Приликом покретања програма дефинише се графички изглед корисничког интерфејса и учитавају тежински параметри добијени обучавањем неуралне мреже. Учитавају се четири тежинска параметра. Параметри W_1^1 и W_1^2 репрезентују тежинске факторе доприноса улазних неурона на неуроне скривног слоја првог и другог корака мреже. Параметри W_2^1 и W_2^2 репрезентују тежинске факторе којим неурони скривеног слоја доприносе неуронаима излазног слоја првог и другог корака мреже..

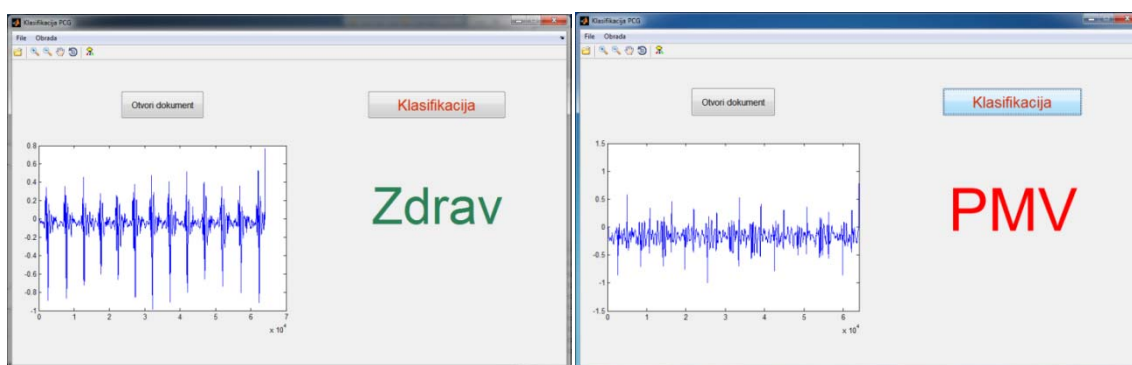


Слика 5.1: Блок дијаграм програма за демонстрацију класификације сигнала

Стартовани програм има могућност само да учита снимак из меморије рачунара. Избором команде за учитавање снимка, отвара се нови прозор, којим се бира датотека која се жели учитати. Могућност избора је сведена искључиво на учитавање снимака који имају екстензију *.wav*. На овај начин се обезбеђује да корисник не може учитати било коју датотеку са свог рачунара изузев датотека овога типа. Овакав приступ

повећава робусност програма на непредвиђен улаз. Када је учитана одговарајућа датотека, врши се реконфигурисање графичког окружења. Омогућавају се нове команде у оквиру програма и учитани сигнал се приказује у оквиру радне површине.

Након претходног корака на радној површини је приказан учитани снимак, који се може прегледати на различите начине коришћењем команди из менија са пречицама. Такође је омогућено да се класификује учитани снимак. Избором команде класификација, на било који од описаних начина добија се резултат на основу обучене неуралне мреже. Сама класификација користи тежинске факторе обучене неуралне мреже и улазни сигнал како би одредила класу припадности за учитани снимак. Добијени резултат приказује се на радној површини програма у три различит боје, како би и визуелно на различите начине приказао сигнал (Слика 5.2). Након завршетка класификације могуће је учитати нови сигнал и почети процес његове класификације из почетка.



Слика 5.2: Графички кориснички интерфејс програма за класификацију сигнала

Графички интерфејс се састоји из радне површине, на којој се приказују резултати, падајућег менија са командама испод насловне линије програма (*File menu*) и менија са иконама које представљају пречице за извршавање програма (*toolbar*). Програм садржи основне компоненте графичког окружења. Падајући мени програма се састоји од подменија *File* и *Обрада*. Подмени *File* садржи функције отварање новог прозора, отварање постојећег документа, чување, штампање и излаз. За потребе овог програма неопходно је било реализовати опције за отварање постојеће датотеке и излаза из програма. У оквиру подменија *Обрада* налази се само једна опција и то за класификацију учитаног снимка. Опција класификације је онемогућена све док се не прочита неки од улазних сигнала. Поред сваке ставке менија налази се и скраћеница те команде која се може извршити директно са тастатуре. У оквиру менија са пречицама дато је шест различитих функција програма. Овде су такође омогућене команде за учитавање снимака и класификацију учитаног снимка. Поред ове две команде у оквиру овог менија се налазе и функције за рад са визуелним приказом учитаног сигнала (зумирање, одзумирање, померање и ротација у тродимензионом простору). На почетку извршавања програма доступна је само команда за учитавање снимка, остале команде постају доступне у тренутку када је снимак учитан. Уколико кориснику нису јасне иконе у овом менију, преласком мишем преко истих добиће кратко текстуално објашњење. На радној површини програма у тренутку стартовања програма налази се само једно активно дугме које такође омогућава кориснику да прочита снимак из меморије рачунара.

Када је сигнал једном учитан унутар радне површине приказује се учитан снимак у оквиру дводимензионалне репрезентације. На x оси се налазе појединачни одбирци сигнала, док су на y оси амплитуде сигнала. Десно од дугмета за учитавање појављује се дугме за класификацију. Када се изврши класификација испод овог дугмета се приказује резултат класификације.

Прегледом објављених научних радова и студија из области анализе и класификације физиолошких и патолошких шума срца може се уочити постојање веома малог броја доказаних дијагностичких алгоритама [2],[131]. Одсуство клиничке валидације је типично за истраживања која су спроведена у оквиру различитих истраживачких лабораторија биомедицинске електронике и лабораторија за вештачку интелигенцију [145-148],[151]. Судајући по броју публикованих научних радова, валидација резултата истраживачких програма у клиничкој пракси није једноставан процес и поред несумњиве предности које овакве методе могу да обезбеде. Иако би се могло тврдити да су ти проблеми очекивани због своје сложености, очигледно је да примена нових метода уводи медицинску праксу у просторе где је могуће очекивати потпуну прецизност у резултатима испитивања.

Значајни резултати су постигнути у оквиру проблемски повезаних научних пројеката (медицинска дијагностика, компјутерске науке, биомедицинско инжењерство) различитих научно-истраживачких институција Универзитета Колорадо. Највише цитирани радови [126],[158] су управо резултат оваквог мултидисциплинарног приступа. *Curt G. DeGroff* и сар.,[126]., користе електронски стетоскоп за аквизиције сигнала фреквенцијског опсега 40-600Hz код 69 педијатријских пацијената са патолошким (37) и физиолошким шумовима (32). Као метод класификације користе *feed-forward* неуралну мрежу и *back-propagation* алгоритам обучавања. За валидацију се у свакој итерацији користи један од улазних сигнала који у датој итерацији није коришћен за обучавање. Коришћењем истог сета података за валидацију мреже, постигнута је 100% сензитивност и 100% специфичност. Овако високе вредности су резултат коришћења истог сета података за обучавање мреже и класификацију сигнала. Са новим валидационим сетом података (54 за обучавање и 15 за валидацију) мрежа је тачно класификовала 7 од 9 патолошких и 5 од 6 физиолошких узорака. Сличан приступ је примењен у истраживањима. *Bhatikar* и сар. [158] користе *feed-forward* неуралну мрежу са 252 неурона у улазном слоју, 15 неурона у скривеном слоју и 1 неурон у излазном слоју и *back-propagation* алгоритам обучавања. Из сета од 241 фонокардиограма за развој мреже користе 188 фонокардиограма (88 физиолошких шума и 153 патолошка од којих су 44 шумови VSD) а остатак од 53 фонокардиограма за валидацију (29 бенигнух и 24 патолошка шума). У класификацији физиолошких и патолошких шума неуралном мрежом је постигнута вредност сензитивности 88% и специфичности 83%. У класификацији физиолошких и VSD шума, постигнути су нешто бољи резултати сензитивности (90%) и специфичност (93%). Неурална мрежа је тачно идентификовала VSD у 13 од 14 случајева, и 27 од 30 физиолошких шума. За потребе ових истраживања коришћени су резултати ехокардиографских налаза кардиолошке клинике Универзитетске дечије болнице Колорадо (*The Children's Hospital, University of Colorado, USA*).

T.R. Reed и сар. [160] примењују трослојну неуралну мрежу (256 неурона у улазном слоју, 50 неурона у скривеном слоју и 5 неурона у излазном слоју) за класификацију вектора обележја патолошких (PMV,VSD,PS, коартација аорте) и функционалних шумава. Због малог сета узорака (1 пацијент по дијагностичком облежју и 4 срчана циклуса по пацијенту) исти подаци су коришћени за тренирање и валидацију неуралне мреже. Овде ипак нису представљене сензитивност и специфичност класификације сваке класе патолошких сигнала, већ зависност тачности класификације од односа сигнал-шум фонокардиографског снимка и додате варијансе шума на сигнал. Показује се да за SNR > 31 децибела, може се остварити тачност класификације од 100%. *J.P de Vos* [131] за аутоматску класификацију физиолошких и патолошких шумава, применује неуралне мреже базирани на *Jack-knife* методи. За потребе истраживања коришћени су оригинални фонокардиограмски и електрокардиолошки записи 163 пацијента у добима од 2 месеца до 16 година. Предложеном методом аутоматске класификације постигнута је сензитивност од 90% и специфичност од 96%. У већини случајева алгоритми за идентификацију и класификацију физиолошких и патолошких шумава користе базу фајлова акустичних сигнала, формирану на основу кардиолошке аускултаторне експертизе. *N.Andrisevic* и сар.[127] постижу класификациону тачност од 64.7% сензитивност и 70.5% специфичност; *Leung T.* и сар.[129], 97,3% сензитивност и 94,4% специфичност; *Hayek* и сар. [140]. 78% сензитивности и 96% специфичности; *Barschdorff* и сар. [156], за анализу фонокардиограма користи две неуралне мреже, трениране са референтним сетом података. Прва мрежа је коришћена за детекцију шумава а друга за класификацију специфичних обољења. Резултат класификације је 93% тачно класификованих сигнала.

Поређењем сопственог приступа са до сада постојећим у литератури, уочене су две кључне разлике. Решење описано у овој дисертацији карактеризује снимљене сигнале у три категорије, и не подразумева експертску селекцију најквалитетнијих сигнала срчаних циклуса. Овакав приступ даје нешто слабију класификацију, али је аутономнији и објективнији, јер на резултат не утиче субјективно мишљење корисника. Користи се пун снимак од осам секунди, који укључује 9-16 срчаних циклуса. За разлику од овог приступа у радовима [126],[158],[160], аутори користе један до три оптимална срчана циклуса, изабраних на основу експертског мишљења.

Објективни показатељи квалитета реализоване неуралне мреже су резултати валидације. У класификацији PMV- Остали, вредност сензитивности износила је 90% и специфичности 80%. У класификацији Здрави - Остали вредност сензитивности износила је 90% а специфичност 70%. На основу ових резултата добијена је средња вредност сензитивности 90% и специфичности 75%, што представља стварну способност реализоване неуралне мреже да генерализује поступак класификације са подацима који нису били коришћени у процесу тренирања и тестирања. На основу резултата ROC анализе површина испод ROC криве износи 0,851 што сагласно референтном стандарду представља одличан резултат [166]. Добијене вредности прецизности,сензитивности и специфичност приказане методе су мање од вредности приказаних у највише цитираним радовима [126],[129],[158]. Ипак, можемо сматрати да

је приказани метод објектвнији јер користи целокупан снимљени сигнал без експертског избора најквалитетнијих циклуса. Из истог разлога може се сматрати и робуснијим јер појава шума и клика PMV није обавезн догађај у сваком срчаном циклусу. Неурална мрежа има способност генерализације, односно могућност постизања задовољавајућег излаза и за улазе који нису били присутни у току обучавања. Додатна предност приказаног решења, у односу на већину досадашњих радова у литератури, је могућност класификације три стања сигнала: PMV, остала обољења и здраво срце. Даља и битна разлика јесте валидација резултата са потпуно новим скупу улазних података. Сегментација основних срчаних тонова S1 и S2, свакако би довела до боље класификације сигнала. Како снимљени фонокардиограми нису синхронизовани са електрокардиографским снимком, прецизна сегментација није била могућа. Већина аутора управо коришћењем електрокардиограма издваја ове тонове. Друга решења која се могу наћи у литератури, се искључиво примењују на појединачним срчаним циклусима, који су унапред селектирани од стране експерата.

Општи закључак је да аутоматизована аускултација има значајан потенцијал као алтернативна метода евалуације срчаних шума. Најновији развој високо сензитивних наноелектромеханичких сензора, *embedded* система дигиталне обраде сигнала (ASIC) и неуро-чипова великог степена интеграције (VLSI), чине могућим њено прихватање као стандардне дијагностичке методе која има потенцијал у процесу доношења одлука и редукацију трошкова елиминацијом непотребних ехокардиографских испитивања.

Коначно, јавља се потреба изградње заједничке базе за умрежавање примарних и референтних система медицинске праксе. Увођењем електронске документације пацијента (Е-картон) у којој су интегрисани клинички и статистички значајни подаци, решава се проблем недостатка адекватне документације налаза, што представља једно од главних ограничења аускултације. *Store-and-Forward* комуникација са специјалистичким службама које су просторно удаљене, указује да ће овакве апликације бити развијане и коришћене у будућности [198-200]. Надам се да резултати ове дисертације могу дати допринос исправљању грешка аускултаторних налаза и пружити подстицај даљем развоју адаптивних скрининг и дијагностичких система.

VI

ЗАКЉУЧАК

6.0 ЗАКЉУЧАК

На основу сазнања до којих се дошло при изради ове дисертације могу се извести следећи закључци:

1. Адаптивне дијагностичке методе могу имати значајан допринос у минимизацији броја пацијената који се упућују на кардиолошке експертизе у специјализоване клиничке центре. Вештачке неуралне мреже показују добре резултате предвиђања која карактеришу физички процеси који нису јасни или су веома комплексни. Истраживања на националном нивоу у области примене неуралних мрежа у медицинском одлучивању практично и не постоје.
2. У покушају да се одговори на проблем искључивања грешке и повећа тачност детекције пролапса митралне валвуле, реализован је модел са две сукцесивне вишеслојне перцептоне неуралне мреже. За сваку мрежу је креирано по 4 матрице конфузије (по једна за сваку кросвалидацију). Средње вредности сензитивности и специфичности валидације реализоване неуралне мреже износе 90% и 75% респективно. Овакав резултат показује да интегрисани систем, електронски стетоскоп-рачунар, представља користан алат за подршку у иницијалном испитивању и раном откривању пролапса митралне валвуле код педијатријских пацијената. Софтвер реализоване неуралне мреже, има значајан потенцијал за његово унапређење повећањем тренинг скупа података.
3. Резултати физичких испитивања показали су да у односу на вредности телесне висине, нема разлике између испитаника са PMV и испитаника контролне групе. Индекс телесне масе испитаника са PMV је значајно мањи у односу на контролну групу. Учесталост појаве деформитета торакалне кичме између испитиваних група се не разликује. Испитаници PMV групе имају фиксне структурне промене. Испитаници контролне групе имају постуралне деформитете кичме. Удруженост PMV са конгениталним аномалијама срца и другим кардиолошким обољењима и синдромима није статистички значајна. Учесталост симптома код испитаника PMV групе је значајно већа у односу на контролну групу. Дистрибуција симптома у оквиру испитиваних група је статистички значајно различита. Перцентилна дистрибуција систолног и дијастолног притиска у PMV и контролној групи испитаника је испод средње вредности за пол и узраст.
4. Резултати електрокардиографских испитивања су показали да се учесталост промена реполаризације и поремећаја ритма у испитиваним групама статистички значајно разликују. Најчешћа промена реполаризације у PMV групи је промена Т-таласа и поремећаји ритма VES i SVES. Промене морфолошких и електро физиолошких особина митралних кусписа уз хемодинамске, од којих је најдоминантнија митрална регургитација, одговорне су за настанак вентрикуларних екстрасистола и вентрикуларних тахиаритмија. Одговор на

питање шта је узрок настанка поремећаја ритма и у каквом су односу поремећаји ритма са ISS, могућ је само дугорочним праћењем пацијената са PMV, у будућим проспективним студијама.

5. На основу резултата ехокардиографских испитивања (параметара пролабирања предњег кусписа, фракције митралне регургитације, дијастолног дебљања кусписа, степена систолног пролабирања и димензија LA и LV), код испитаника PMV групе дијагностикован је бенигни облик пролапса митралне валвуле.
6. Значајан резултат овог истраживања је преваленца пролапса митралне валвуле од 8,7% у испитиваној популацији. Овакав резултат је у сагласности са резултатима истраживања интернационалних студија. Подаци о преваленци PMV у педијатријској популацији у Србији нису били доступни или не постоје.
7. Правци даљег истраживања, који се заснивају на резултатима овог рада, подразумевају даљи рад на развоју система за аускултацију са процесирањем и класификацијом сигнала у реалном времену. Имплементација алгоритама у хардвер је такође могућа захваљујући најновијем развоју DSP и *embedded* технологија. Овакав систем би омогућио отклањање неизвесности о томе коју одлуку треба донети, и у великој мери представљао допринос даљем развоју експертних система одлучивања и њиховој непосредној примени у клиничкој пракси.
8. Интеграцијом клиничког искуства са најновијим развојем технологије дигиталне обраде сигнала и рачунарске технике чини будућност адаптивних, скрининг и дијагностичких техника веома извесном и обећавајућом. Резултати најновијих валидних студија показују да је фонокардиографија нашла значајну подршку у унаучно-истраживачком контексту развоја интелигентних дијагностичких система и њиховој примени у процесима одлучивања. Са друге стране, потреба за ефикасним управљањем и складиштењем медицинских података, указује да ће овакве апликације бити развијане и коришћене и у будућности.

VII
ДОДАТАК

7.0 ДОДАТАК

Додатак А.1 - Матрица тежинских фактора W_2^1

Тежинска матрица	Излазни неурон			Излазни неурон			Излазни неурон		
	1	2		1	2		1	2	
Неурони скривеног слоја	0	0.041545	-0.88032	32	0.424461	-1.0688	64	0.088365	0.327543
	1	0.461756	-0.72075	33	0.732549	-0.27146	65	1.371386	-1.11206
	2	1.137279	-1.0913	34	1.320039	-0.66377	66	0.69734	-0.74493
	3	0.601634	-2.06049	35	0.191462	0.39028	67	-0.47729	-1.05151
	4	0.67207	-0.84664	36	-0.17518	-2.35413	68	0.026491	1.221588
	5	-1.02331	0.495547	37	0.864024	-1.74548	69	-0.10263	-1.03234
	6	-1.11532	0.837017	38	-0.10394	-0.62148	70	-0.24176	0.383401
	7	-1.68111	0.388748	39	-2.04531	1.572877	71	0.74287	-1.23956
	8	-0.74605	0.22872	40	0.170956	-0.85379	72	-0.64006	0.326839
	9	-1.94536	1.433091	41	0.617804	0.363386	73	2.634639	-1.65088
	10	0.175319	0.681056	42	-0.27988	-0.1468	74	-0.54676	-0.25802
	11	0.227923	-0.91156	43	0.914499	-0.91307	75	0.446654	-1.4563
	12	-0.75162	1.0904	44	0.381002	-0.34289	76	0.653916	-0.37284
	13	0.212743	-0.571	45	1.893606	-1.74721	77	-0.33082	-1.29686
	14	-0.39592	-0.83068	46	-0.22957	-2.06438	78	0.415463	-2.34952
	15	-2.34177	1.631318	47	-0.37497	0.11868	79	-0.85692	0.23228
	16	-0.77452	-0.78558	48	-0.87954	0.33123	80	-1.67786	-0.33157
	17	0.317497	-1.61447	49	-0.34331	-1.39201	81	3.027478	-0.59173
	18	-2.727	1.788316	50	-1.94101	0.98342	82	-1.31849	0.480581
	19	0.535559	-1.05188	51	-1.2906	0.02338	83	-1.05346	1.157471
	20	-1.23823	-0.40285	52	-1.13921	-2.35455	84	0.952534	-0.8419
	21	1.24348	-1.07283	53	1.192863	-0.85016	85	1.159443	-1.60769
	22	-0.91367	-0.42821	54	0.318249	0.395552	86	0.912444	-0.6428
	23	1.62125	-1.12852	55	0.441072	-0.28784	87	1.800671	-2.10099
	24	1.647855	-1.13756	56	-0.69484	0.157704	88	1.230634	-0.34701
	25	0.783228	-2.48249	57	-0.62443	0.292905	89	0.3917	-0.53914
	26	-0.57723	-0.30882	58	-1.7853	1.181569	90	0.322455	-0.4233
	27	-0.90272	-0.77772	59	1.193133	-1.17623	91	-0.23258	-2.0698
	28	0.265149	-0.84441	60	-0.36552	-0.53893	92	0.602137	-0.56867
	29	-0.51523	-1.05992	61	0.153395	-0.14819	93	1.854363	-1.2036
	30	-1.13515	0.990773	62	1.413063	-0.00534	94	-1.03968	-0.66092
	31	-1.16707	-0.26013	63	2.121515	-0.86689	95	1.949295	-1.71669

VIII
ЛИТЕРАТУРА

8.0 ЛІТЕРАТУРА

1. Haney I, Ipp M, Feldman W, McCrindle BW: Accuracy of clinical assessment of heart murmurs by office based (general practice) pediatricians. *Arch Dis Child* 1999, 81:409-412.
2. W.R. Thompson, C.S. Hayek, C. Tuchinda, J.K. Telford, J.S. Lombar: Automated Cardiac Auscultation for Detection of Pathologic Heart Murmurs, *Pediatr Cardiol* 22:373–379, 2001
3. JP Pfammatter, FP Stocker: Delayed recognition of haemodynamically relevant congenital heart disease, *European Pediatric Journal*, 160(4):231-4 (2001) PMID 11317645
4. Gaskin PR, Owens SE, Talner NS, Sanders SP, Li JS: Clinical auscultation skills in pediatric residents, *Pediatrics*, 2000 Jun; 105(6):1184-7.
5. Ranganathan, H., J. H. Lam, E. D. Wigle, and M. D. Silver. Morphology of the human mitral valve. II. The valve leaflets. *Circulation* 41(3):459–467, 1970.
6. Perloff JK, Roberts WC. The mitral apparatus: functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation*. 1972; 46: 227–239.
7. Silverman, M. E., and J. W. Hurst. The mitral complex: Interaction of the anatomy, physiology and pathology of the mitral annulus, mitral valve leaflets, chordae tendineae and papillary muscles. *Am. Heart J.* 76(3):399–418, 1968.
8. Cuffer M, Barbillon M. Nouvelles recherches sur le bruit de galo. *Arch Med Gen Trop* 1887: 1 (131–149): 301–320.
9. Griffith J. Mid-systolic and late systolic mitral murmurs. *Am J Med Sci* 1892: 104: 285–294.
10. Hall JN: Late systolic mitral murmurs. *Am J Med Sci* 1903; 125: 663-666.
11. White P. Heart disease. *New York, NY: MacMillan*, 1931.
12. Reid JV. Mid-systolic clicks. *S Afr Med J* 1961: 35: 353–355
13. Barlow JB, Pocock WA. The significance of late systolic murmurs and mid-late systolic clicks. *Md State Med J* 1963: 12: 76–77.
14. Criley JM, Lewis KB, Humphries JO, et al. Prolapse of the mitral valve: clinical and cine-angiographic findings. *Br Heart J* 1966; 28: 488–96.
15. J B Barlow, C K Bosman, W A Pocock, and P Marchand, Late systolic murmurs and non-ejection ("mid-late") systolic clicks. An analysis of 90 patients, *Am Heart J.* 1965 Sep. 70:319–325.
16. Jimenez JH, Soerensen DD, He Z et al. Effects of papillary muscle position on chordal force distribution: an in-vitro study. *J Heart Valve Dis* 2005; 14(3):295-302
17. H. Muresian, M. Diena, G. Cerin, F. Filipoiu, The mitral valve: New insights into the clinical anatomy, *Mædica A Journal of Clinical Medicine*, Volume 1 No. 4 2006.
18. Chen, L., McCulloch, A.D., May-Hewman, K., Nonhomogeneous deformation in the anterior leaflet of the mitral valve. *Ann. Biomed. Eng.* 32 (12), 1599–1606, 2004
19. May-Newman K, Yin FC-Biaxial mechanical behavior of excised porcine mitral valve leaflets. *AJP-Heart and Circulatory Physiology* 1995, 269(4), H1319-H1332

20. Chen L, Yin MD, PhD FC-P, May-Newman K. The structure and mechanical properties of the mitral valve leaflet-strut chordae transition zone. *Journal of Biomechanical Engineering* 2004;126:244e251.
21. Jimenez JH, Soerensen DD, He Z, et al. Effects of a saddle shaped annulus on mitral valve function and chordal force distribution: an in vitro study. *Ann Biomed Eng.* 2003;31:1171–81
22. Levine RA, Triulzi MO, Harrigan P, Weyman AE: The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitralvalve prolapse. *Circulation* 1987;75:756-767
23. Hewcomb A, David TE, Lad VS, Bobiarski J, Armstrong S, Maganti M: Mitral valve repair for advanced myxomatous degeneration with posterior displacement of the mitral annulus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008, 136:1503-1509.
24. Levine RA, Handschumacher MD, Sanfilippo AJ, Hagege AA, Harrigan P, Marshall JE, Weyman AE. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation.* 1989; 80: 589–598.
25. Eto Y, Shiota T, Yamada H, Qin JX et al. Automated Tracking of Mitral Annual Motion Using Two-Dimensional Echocardiography for Evaluation of Left Ventricular Function: A Comparison with Real-Time Three-Dimensional Echocardiography. *Circulation* 2002;106(19):II-507.
26. Flachskampf FA, Chandra S, Gaddipatti A, Levine RA, Weyman AE, Ameling W, et al. Analysis of shape and motion of the mitral annulus in subjects with and without cardiomyopathy by echocardiographic 3-dimensional reconstruction. *JAmSoc Echocardiogr* 2000;13:277
27. Ormiston JA, Shah PM, Tei C, et al. Size and motion of the mitral valve annulus in man. I. A two-dimensional echocardiographic method and findings in normal subjects. *Circulation.* 1981;64:113–120.
28. Salgo IS, Gormn JH, Gorman RC, et al. Effect of annular shape on leaflet curvature in reducing mitral leaflet stress. *Circulation.* 2002;106:711–7.
29. Carlhall C, Wigstrom L, Heiberg E, et al. Contribution of mitral annular excursion and shape to total left ventricular volume change. *Am J Heart Circ Physiol.* 2004;287:H1836–H1841
30. Sacks MS, Enomoto Y, Graybill JR, et al. In-vivo dynamic deformation of the mitral valve anterior leaflet. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:1369–77.
31. Jimenez JH, Liou SW, Padala M, et al. A saddle shaped annulus reduces systolic strain on the central region of the mitral valve anterior leaflet. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:1562–8.
32. Kaplan SR, Bashein G, Sheehan FH, Legget ME, Munt B, Li XH, Sivarajan M, Bolson EL, Zepp M, Arch MZ, Martin RW: Three-dimensional echocardiography assessment of annular shape changes in the normal and regurgitant mitral valve. *Am Heart J* 2000, 139(3):378-387
33. He S, Fontaine AA, Schwammenthal E, Yognothan AP, Levine RA, Inegrated mechanism for functional mitral regrgitation., *Circulation*, 1997; 96:1826-1834.
34. Carlsson M, Ugander M, Mosen H, et al. Atrioventricular plane displacement is the major contributor to left ventricular pumping in healthy adults, athletes, and dilated cardiomyopathy. *Am J Heart Circ Physiol.* 2007;292:H1452–1459.

35. Torrent-Guasp F, Buckberg GD, Clemente C, Cox JL, Coghlan HC, Gharib M., The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001, Oct;13(4):301-19.
36. Fyrenius A, Engvall J, Janerot-Sjoberg B – Major and minor axes of the normal mitral annulus. *J Heart Valve Dis* 2001; 10(2):146-152.
37. Suri RM, Grewal J, Mankad S, Enriquez-Sarano M, Miller FA Jr., Schaff HV. Is the anterior intertrigonal distance increased in patients with mitral regurgitation due to leaflet prolapse? *Ann Thorac Surg* 2009;88:1202–8.
38. Chandra S, Salgo IS, Sugeng L, Weinert L, Tsang W, Takeuchi M et al. Characterization of degenerative mitral valve disease using morphologic analysis of real-time three-dimensional echocardiographic images: objective insight into complexity and planning of mitral valve repair. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:24–32.
39. Legget ME, Bashein G, McDonald JA, Munt BI, Martin RW, Otto CM et al., Threedimensional measurement of the mitral annulus by multiplane transesophageal echocardiography: in vitro validation and in vivo demonstration. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998;11:188–200.
40. Grewal J, Suri R, Mankad S, Tanaka A, Mahoney DW, Schaff HV et al. Mitral annular dynamics in myxomatous valve disease: new insights with real-time 3-dimensional echocardiography. *Circulation* 2010;121:1423–31.
41. RA Levine, MD Handschumacher, AJ Sanfilippo, AA Hagege, P Harrigan, JE Marshall and AE Weyman, Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse, 1989, 80:589-598 *Circulation*
42. Kwan J. et. al., Does The Mitral Annulus Shrink or Enlarge During Systole? A Real-Time 3D Echocardiography Study, *J Korean Med Sci* 2009; 24: 203-8.
43. Nii M, Roman KS, Macgowan CK, Smallhorn JF., Insight in to normal mitral and tricuspid annular dynamics in pediatrics: areal-time three-dimensional echocardiographic study. *J Am SocEchocardiogr* 2005; 18: 805–814.
44. Tara Bharucha, Muthukumaran C. Sivaprakasam, Kevin S. Roman, Joseph J. Vettukattil, A multiplanar three dimensional echocardiographic study of mitral valvar annular function in children with normal and regurgitant valves, *Cardiol Young* 2008; 18: 379–385, Cambridge University Press ISSN 1047-9511.
45. Pai RG, Tanimoto M, Jintapakorn W, Azevedo J, Pandian NG, Shah PM. Volume-rendered three-dimensional dynamic anatomy of the mitral annulus using a transesophageal echocardiographic technique, *J Heart Valve Dis* 1995; 4: 623-7
46. Kwan J, Qin JX, Popovic ZB, Agler DA, Thomas JD, Shiota T. Geometric changes of mitral annulus assessed by real-time 3-dimensional echocardiography: becoming enlarged and less nonplanar in the anteroposterior direction during systole in proportion to global left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:1179-84.
47. Timek TA, Lai DT, Dagum P, Green GR, Glasson JR, Daughters GT, Ingels NB Jr, Miller DC. Mitral annular dynamics during rapid atrial pacing. *Surgery* 2000; 128: 361-7.

48. Komoda T, Hetzer R, Uyama C, Siniawski H, Maeta H, Rosendahl UP, Ozaki K. Mitral annular function assessed by 3D imaging for mitral valve surgery. *J Heart Valve Dis* 1994; 3: 483-90.
49. Glasson JR, Komeda M, Daughters GT, Niczyporuk MA, Bolger AF, Ingels NB, Miller DC. Three-dimensional regional dynamics of the normal mitral anulus during left ventricular ejection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 574-85.
50. Sakai T, Okita Y, Ueda Y et al , Distance between mitral annulus and papillary muscles: anatomic study in normal human hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:636-641.
51. Gams E, Hagl S, Schad H, Heimisch W, Mendler N, Sebening F. Significance of the subvalvular apparatus for left-ventricular dimensions and systolic function: experimental replacement of the mitral valve. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1991;39(5):12.
52. Moon MR, DeAnda Jr A, Daughters Ii GT, Ingels Jr NB, Miller DC. Experimental evaluation of different chordal preservation methods during mitral valve replacement. *The Annals of Thoracic Surgery* 1994;58:931e944.
53. Liao J, Vesely I. A structural basis for the size-related mechanical properties of mitral valve chordae tendineae. *Journal of Biomechanics* 2003;36:1125e1133.
54. Ritchie J, Warnock JN, Yoganathan AP – Structural characterization of the chordae tendineae in native porcine mitral valves. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:189-197.
55. Espino DM, Shepherd DE, Hukins DW, Buchan KG, The role of Chorda tendineae in mitral valve competence, *The Jurnal of heart valve disease*, 2005 Sep;14:5,pg 603-9
56. Kunzelman KS, Cochran RP. Stress/strain characteristics of porcine mitral valve tissue: parallel versus perpendicular collagen orientation. *Journal of Cardiac Surgery* 1992;7:71e78.
57. Millington-Sanders C, Meir A, Lawrence L et al – Structure of chordae tendineae in the left ventricle of the human heart. *J Anat* 1998; 192 (Pt 4):573-581.
58. Goetz WA, Lim HS, Lansac E et al – Anterior mitral basal ‘stay’ chords are essential for left ventricular geometry and function, *J Heart Valve Dis* 2005;14(2):195-202.
59. Timek TA, Nielsen SL, Green et al., Influence of anterior mitral leaflet second-order chordae on leaflet dynamics and valve competence. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(5):1689-1690.
60. Chen L, May-Newman K. Effect of strut chordae transection on mitral valve leaflet biomechanics. *Ann Biomed Eng* 2006 Jun; 34(6):917-926.
61. Devereux RB, Kramer-Fox R, Shear MK, et al. Diagnosis and classification of severity of mitral valve prolapse: methodologic, biologic, and prognostic considerations. *Am Heart J*. 1987;113:1265–1280.
62. Carpentier A, Branchini B, Cour JC, Asfaou E, Villani M, Deloche A, et al. Congenital malformations of the mitral valve in children. Pathology and surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;72:854-66.
63. Barlow JB, Pocock WA, Mitral leaflet billowing and prolapse, *Perspectives on the Mitral Valve*. Edited by Barlow JB. Philadelphia, FA Davis, 1987, pp 45-112.
64. Perloff JK, Child JS. Mitral valve prolapse: evolution and refinement of diagnostic techniques. *Circulation*. 1989;80:710–711,
65. Asante-Korang A, O’Leary PW, Anderson RH. Anatomy and echocardiography of the normal and abnormal mitral valve. *Cardiol Young* 2006;16 Suppl 3:27-34.

66. Barrea C, Levasseur S, Roman K, Nii M, Coles JG, Williams WG, et al., Three-dimensional echocardiography improves the understanding of left atrioventricular valve morphology and function in atrioventricular septal defects undergoing patch augmentation, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:746-53.
67. Devereux RB, Kramer-Fox R, Kligfield P. Mitral valve prolapse: causes, clinical manifestations, and management. *Ann Intern Med* 1989;11:305-17.
68. Duren DR, Becker AE, Dunning AJ. Long-term follow-up of idiopathic mitral valve prolapse in 300 patients: a prospective study, *J Am Coll Cardiol* 1988;11:42-7.
69. Marks AR, Choong CY, Sanfilippo AJ, Ferré M, Weyman AE. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral-valve prolapse, *N Engl J Med* 1989;320:1031-6.
70. Procacci PM, Savran SV, Schreiter SL, Bryson AL, Prevalence of clinical mitral-valve prolapse in 1169 young women. *N Engl J Med* 1976;294:1086-8.
71. Savage DD, Garrison RJ, Devereux RB, et al., Mitral valve prolapse in the general population. 1. Epidemiologic features: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106:571-6.
72. Savage DD, Devereux RB, Garrison RJ, et al. Mitral valve prolapse in the general population. 2. Clinical features: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106:577-81.
73. Warth DC, King ME, Cohen JM, Tesoriero VL, Marcus E, Weyman AE. Prevalence of mitral valve prolapse in normal children. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1173-7.
74. Ohara N, Mikajima T, Takagi J, Kato H. Mitral valve prolapse in childhood: the incidence and clinical presentations in different age groups. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33:467-475.
75. Judd VE. Mitral valve prolapse. In: Garson A, Bricker JT, McNamara DG, eds. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. New York: Lea & Febiger, 1992;1973-1986.
76. David C. Warth, Mary Etta King, John M. Cohen, V.L. Tesoriero, Eugenia Marcus, Arthur E. Weyman, Prevalence of mitral valve prolapse in normal children, *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 5, Issue 5, May 1985, Pages 1173-1177
77. Sahn DJ, Wood J, Allen HD, Peoples W, Goldberg SJ. Echocardiographic spectrum of mitral valve motion in children with and without prolapse: the nature of the false positive diagnosis. *Am J Cardiol* 1977;39:422-31
78. Kriwisky M, Fromm P, Gross M, Ribak J, Lewis BS. Usefulness of echocardiographically determined mitral leaflets motion for diagnosis of mitral valve prolapse in 17- and 18-year-old men. *Am J Cardiol*. 1987;59:1149-1151
79. Gilbert BW, Schatz RA, VonRamm OT, Behar VS, Kisslo JA: Mitral valve prolapse: two-dimensional echocardiographic and angiographic correlation. *Circulation* 54: 716, 1976.
80. Stewart WJ, Griffin B, Thomas JD. Multiplane transesophageal echocardiographic evaluation of mitral valve disease. *Am J Card Imaging* 1995;9:121-8.
81. Pu M, Griffin BP, Vandervoort PM, Leung DY, Cosgrove DM, Thomas JD. Intraoperative validation of mitral inflow determination by transesophageal echocardiography: comparison of single-plane, biplane and thermodilution techniques. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1047-53.

82. Garwood S. Con: single-plane echocardiography does not provide an accurate and adequate examination of the native mitral valve. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:515–20.
83. Silbiger JJ. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus. *Am Heart J.* 2012 Aug;164(2):163-76. doi: 10.1016/j.ahj.2012.05.014.
84. Kwan J, Qin JX, Popovic ZB, Agler DA, Thomas JD, Shiota T. Geometric changes of mitral annulus assessed by real-time 3-dimensionalechocardiography: becoming enlarged and less nonplanar in the anteroposterior direction during systole in proportion to global left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:1179-84.
85. Ryan LP, Jackson BM, Enomoto Y, et al. Description of regional mitral annular nonplanarity in healthy human subjects: a novel methodology. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:644–8.
86. Levine RA, Stathogiannis E, Newell JB, et al. Reconsideration of echocardiographic standards for mitral valve prolapse: lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality [review]. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1010–19.
87. Freed LA, Levy D, Levine RA et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1999; 341: 1–7.
88. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1298–1304.
89. Marks AR, Choong CY, Sanfilippo AJ, Ferré M, Weyman AE. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1989;320:1031-6.
90. Perloff JK, Child JS. Mitral valve prolapse: evolution and refinement of diagnostic techniques. *Circulation* 1989;80:710-1.
91. Nidorf SM, Weyman AE, Hennessey R, Newell JB, Levine RA. The relationship between mitral valve morphology and prognosis in patients with mitral valve prolapse: a prospective echocardiographic study of 568 patients. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6:S8.
92. Devereux RB et al; Prevalence and Correlates of MVP in population based samples of American Indians; *Am J Med* 2001;111:679-685.
93. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, BiermanFZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update forthe clinical application of echocardiography – summary article:a report of the American College of Cardiology/AmericanHeart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelinesfor the Clinical Application of Echocardiography). *J Am CollCardiol* 2003; 42(5): 954–70.
94. Pandian NG, Roelandt J, Nanda NC, Sugeng L, Cao QL, Azevedo J, et al. Dynamic three-dimensional echocardiography: methods and clinical potential. *Echocardiography* 1994;11:237-59.
95. Franke A, Flachskampf FA, Kuhl HP, Klues HG, Job FP,Merx M, et al. Three-dimensional reconstruction of multiplanar transesophageal echocardiography images: a methodologic report with case examples. *Z Kardiol* 1995;84:633-42.

96. Hozumi T, Yoshikawa J, Yoshida K, Akasaka T, Takagi T, Yamamuro A. Three-dimensional echocardiographic measurement of left ventricular volumes and ejection fraction using a multiplane transesophageal probe in patients. *Am J Cardiol* 1996;78:1077-80.
97. Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, Jiang L, Song JK, Guerrero JL, et al. Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry. *Circulation* 1997;96:1999-2008.
98. Mahmood F, Karthik S, Subramaniam B, et al. Intraoperative application of geometric three-dimensional mitral valve assessment package: a feasibility study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:292-8.
99. Sattur S, Bates S, Reza MM. Prevalence of mitral valve prolapse and associated valvular regurgitations in healthy teenagers undergoing screening echocardiography. *Exp Clin Cardiol*. 2010; 15(1): e13-e15.
100. Hepner AD, Ahmadi-Kashani M, Movahed MR. The prevalence of mitral valve prolapse in patients undergoing echocardiography for clinical reason. *Int J Cardiol*. 2007;123:55-7.
101. Hepner AD, Morrell H, Greaves S, Greaves J, Movahed MR. Prevalence of mitral valvar prolapse in young athletes. *Cardiol Young*. 2008;18:402-4.
102. Braun WE, Ronan J, Schacter B, Gardin J, Isner J, Grecek D. HLA antigens in mitral valve prolapse. *Transplant Proc*. 1977 Dec;9(4):1869-71.
103. Kachru RB, Telischi M, Cruz JB, Patel R, Towne WD. The HLA antigens and ABO blood groups in an American Black population with mitral valve prolapse. *Tissue Antigens*. 1979 Sep;14(3):256-60
104. Judge DP, Rouf R, Habashi J, Dietz HC. Mitral valve disease in Marfan syndrome and related disorders. *J Cardiovasc Transl Res*. 2011 Dec;4(6):741-7.
105. Topilsky Y, Michelena H, Bichara V, Maalouf J, Mahoney DW, Enriquez-Sarano M. Mitral valve prolapse with mid-late systolic mitral regurgitation: pitfalls of evaluation and clinical outcome compared with holosystolic regurgitation. *Circulation*. 2012; 125(13):1643-51.
106. Sénéchal M, Michaud N, Machaalany J, Bernier M, Dubois M, Magne J, Couture C, Mathieu P, Bertrand OF, Voisine P., Relation of mitral valve morphology and motion to mitral regurgitation severity in patients with mitral valve prolapse. *Cardiovasc Ultrasound*. 2012 Jan 27;10:3.
107. Danford DA, Gumbiner CH, Martin AB, Fletcher SE. Effects of electrocardiography and chest radiography on the accuracy of preliminary diagnosis of common congenital cardiac defects. *Pediatrics Cardiol* 2000;21(4):334-40.
108. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777-802.
109. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, Zamorano JL: European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010, 11:307-332.

110. Lai WW, Geva T, Shirali GS, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiography*, 2006; 19:1413–1430.
111. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al., Recommendations for chamber quantification, *Eur J Echocardiogr*, 2006;7:79–108
112. ACC/AHA 2006: guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists; endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006, 114:e84-231.
113. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230–68.
114. Garcia-Orta R, Moreno E, Vidal M, Ruiz-López F, Oyonarte JM, Lara J, Moreno T, García-Fernández MA, Azpitarte J: Three-dimensional versus two-dimensional transesophageal echocardiography in mitral valve repair. *J Am Soc Echocardiogr* 2007, 20:4-12.
115. Recommendations for transoesophageal echocardiography: update 2010 *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* (2010) 11(7): 557-576.
116. Sugeng L, Weinert L, Thiele K, Lang RM. Real-time three-dimensional echocardiography using a novel matrix array transducer. *Echocardiography* 2003; 20: 623-35.
117. Soriano BD, Hoch M, Ithuralde A, et al. Matrix-array 3-dimensional echocardiographic assessment of volumes, mass, and ejection fraction in young pediatric patients with a functional single ventricle: a comparison study with cardiac magnetic resonance. *Circulation* 2008; 117:1842–1848.
118. Birkebaek NH, Hansen LK, Elle B, Andersen PE, Friis M, Egeblad M, et al. Chest roentgenogram in the evaluation of heart defects in asymptomatic infants and children with a cardiac murmur: reproducibility and accuracy. *Pediatrics* 1999;103(2):E15.
119. Bennett D, Marcus R, Stokes M, Incidents and complications during pediatric cardiac catheterization. *Paediatr Anaesth* 15:1083–1088,2005
120. Liang H, Lukkarinen S, Hartimo I: A heart sound segmentation algorithm using wavelet decomposition and reconstruction. *Proceedings of the 19th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 1997, 4:1630-1633.
121. U. Femmer, E. Trowitzsch, Automatic phonocardiogram signal analysis in infants based on wavelet transforms and artificial neural networks: *Computers in Cardiology* 1995, IEEE, Vienna, Austria, 1995, pp.753–756.
122. Zamri, M. Z. , S. H Salleh and M. D. Sulaiman, 2003. Wavelet analysis and classification of mitral regurgitation and normal heart sounds based on artificial

- neural networks. Proceedings of the 7th International Symposium on Signal Processing and Its Applications, July 1-4, 2003, Paris, France, pp: 619-620.
123. V.Kudriavtsev, V.Polyshchuk, D.L.Roy, Heart energy signature spectrogram for cardiovascular diagnosis, *Bio Medical Engineering On Line* 2007, 6:16, 2007.
 124. Leung T, White P, Collis W, Brown E, Salmon A: Analysing paediatric heart murmurs with discriminant analysis. In Proceedings of the 19th Annual conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Hong Kong 1998:1628-1631.
 125. Wu CH: On the analysis and classification of heart sounds based on segmental Bayesian networks and time analysis: *Journal of the Chinese Institute of Electrical Engineering, Transactions of the Chinese Institute of Engineers, Series E* 1997, 4(4):343-350.
 126. De Groff CG, Bhatikar S, Hertzberg J, Shandas R, Valdes-Cruz L, Mahajan RL: Artificial neural network-based method of screening heart murmurs in children. *Circulation* 2001, 103:2711-2716.
 127. N.Andrisevic, G.Nordehn, S.Burns, K.Ejaz, F.R.Gutierrez, R.A.Flores, Detection of Heart Murmurs Using Wavelet Analysis and Artificial Neural Networks, *J Biomech. Eng.* 127(6), 899-904, 2005
 128. M.EL-Segaier, O.Lilja, S.Lukkarinen, L.S.Ornmo, R.Sepponen, E.Pesonen: Computer-Based Detection and Analysis of Heart Sound and Murmur, *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 33, No.7, July 2005, pp. 937–942
 129. Leung T, White P, Collis W, Brown E, Salmon A: Classification of heart sounds using time-frequency method and artificial neural networks. In Proceedings of the 22nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2:988-991. 23–28 July 2000
 130. Brusco M., Nazeran H., Digital phonocardiography, A PDA-based approach. Proceedings of the IEEE EMBS, 26th Annual International Conference 2004; pp 2299-2302.
 131. J.P. de Vos, M.M. Blanckenberg, “Automated Pediatric Cardiac Auscultation, *Biomedical Engineering, IEEE Transactions*, Volume 54, Issue 2, 2007, 244 – 252.
 132. Stasis A, Loukis E, Pavlopoulos S, Koutsouris D: Using decision tree algorithms as a basis for a heart sound diagnosis decision support system. *Information Technology Application in Biomedicine Conference Birmingham UK, IEEE-EMBS 2003.*
 133. Sengur A. An expert system based on linear discriminant analysis and adaptive neuro-fuzzy inference system to diagnosis heart valve diseases. *Expert Syst Appl.* 2008;35:214–22.
 134. Avci E, Turkoglu I. An intelligent diagnosis system based on principle component analysis and ANFIS for the heart valve diseases. *Expert Syst Appl.* 2009;36:2873–8.
 135. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:922–934
 136. B. El-Asir, L. Khadra, A. Al-Abbasi, M. Mohammed, Time–frequency analysis of heart sounds, in: Proc. of the 1996 IEEE TENCON Conf. on Dig. Sig. Proc. Appl., vol. 2, Perth, WA, Australia, 1996, pp. 553–558.
 137. H. Shino, H. Yoshida, K. Yana, K. Harada, J. Sudoh, and E. Harasawa, Detection and classification of systolic murmur for phonocardiogram screening. In Proc. of

- the 18th Int'l Conf. of the IEEE Eng. in Med. and Biol. Soc., Volume 1, pp. 123–124. Amsterdam, The Netherlands.
138. H. Shino, H. Yoshida, H. Mizuta, K. Yana, Phonocardiogram classification using time–frequency representation, in: Proc. of the 19th Int'l Conf. of the IEEE Eng. in Med. and Biol. Soc., vol. 4, Chicago, IL, 1997, pp. 1636–1637
 139. Tovar-Corona B, Torry JN: Time-frequency representation of systolic murmurs using wavelets. *Computers in Cardiology* 1998:601-604. 13–16 Sep 1998.
 140. Hayek CS, Thompson WR: Wavelet processing of systolic murmurs to assist with clinical diagnosis of heart disease. *Biomedical instrumentation & technology, Association for the Advancement of Medical Instrumentation*, 2003, 37(4):263-70.
 141. Say O, Dokur Z, Ölmez T.: Classification of heart sounds by using wavelet transforms, *Proceedings of the Second Joint EMBS/BMES Conference*, 2002; pp.128-129
 142. Michael Unser and Akram Aldroubi, A Review of Wavelets in Biomedical Applications, *Proceedings of the IEEE*, April 1996 ;Vol. 84, No.4.,
 143. Turkoglu I, Arslan A, Erdogan I. An intelligent system for diagnosis of the heart valve diseases with wavelet packet neural networks, *Computers in Biology and Medicine*. July 2003; Volume 33, Issue 4, 319-331.
 144. L.G. Durand, P. Pibarot, Digital signal processing of the phonocardiogram: review of the most recent advancements, *Critical Reviews in Biomedical Engineering*. (1995); 23(3/4):163–219.
 145. McKusick VA., Webb GN., Humphries JN., Reid JA., On cardiovascular sound: further observations by means of spectral phonocardiography., *Circulation* 1955; 11:849-870.
 146. McKusick VA., Massengale ON Jr, Wigod M, Webb GN., Spectral phonocardiographic studies in congenital heart disease. *Brit. Heart. J.* 1956,18:403-416.
 147. McKusick VA., *Cardiovascular sound in health and disease*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1958.
 148. McKusick VA, *Spectral phonocardiography.*, *Am. J. Cardiol.* 1959, 4:200-206.
 149. Balster DA, Chan DP, Rowland DG, Allen HD, Digital acoustic analysis of precordial innocent versus ventricular septal defect murmurs in children., *Am. J Cardiol.* 1997;79(11):1552-1555.
 150. A.L. Nojonen, S. Lukkarinen, A. Angela and R. Sepponen, Phono-Spectrographic Analysis of Heart Murmur in Children, *BMC Pediatrics*, 2007;7:23,
 151. Lukkarinen S, Nojonen AL. Heart auscultation: audio samples and phonocardiograms. In: *Evidence-Based Medicine Guidelines* [online] Helsinki, Duodecim Medical Publications Ltd; 2004.
 152. Suzuki Y, Ono K. Personal computer system for ECG ST-segment recognition based on neural networks. *Med Biol Eng Comput.* 1992;30:2–8.
 153. Silipo R, Gori M, Taddei A, et al. Classification of arrhythmic events in ambulatory electrocardiogram, using artificial neural networks. *Comput Biomed Res.* 1995;28:305–318.
 154. Itchhaporia D, Snow P, Almasy R, Oetgen W. Artificial neural networks: current status in cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(2):515—21.

155. D. Barschdorff, S. Ester, T. Dorsel, and E. Most, "Neural network based multi-sensor heart sound analysis," *Computers in Cardiology*, pp.303-306,1990.
156. D. Barschdorff, U. Femmer, and E. Trowitzsch, "Automatic phonocardiogram signal analysis in infants based on wavelet transforms and artificial neural networks," *Computers in Cardiology*, pp.753-756,1995.
157. Cathers I. Neural network assisted cardiac auscultation, *Artif.Intell.Med.* 1995;7(1):53-66.
158. Sanjay R. Bhatikar, Curt DeGroff, Roop L. Mahajan, A classifier based on the artificial neural network approach for cardiologic auscultation in pediatrics, *Artificial Intelligence in Medicine*, Volume 33, Issue 3, Pages 251-260, March 2005
159. Bhatikar, S. The artificial neural network for pattern recognition in engineering and the life sciences. Ph.D. thesis. Boulder, CO: University of Colorado; 2002.
160. T.R. Reed, N.E. Reed, P. Fritzson, "Heart sound analysis for symptom detection and computer-aided diagnosis", *Simulation Modeling Practice and Theory*, Vol. 12, pp. 129-146, 2004.
161. C. Ahlstrom, "Processing of the Phonocardiographic Signal – Methods dor the Intelligent Stethoscope", PhD Thesis, 2006.
162. H. Nazeran, "Wavelet-based Segmentation and Feature Extraction of Heart Sounds for Intelligent PDA-based Phonocardiography", *Methods Inf Med*, Vol. 46, pp. 135-141, February 2007.
163. C.S. Lima, M.J. Cardoso, "Phonocardiogram segmentation by using hidden Markov models", in *Proc. 5th IASTED International Conference: biomedical engineering, BIEN 2007*, Anaheim, California, USA.
164. National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000
165. Hosmer W. David, Lemeshow Stanley, *Applied Logistic Regression*-second edition, Wiley Series, 2000
166. Devereux, R.B., Jones, E.C., Roman, M.J., Howard, B.V., Fabsitz, R.R., Liu, J.E., Palmieri, V., Welty, T.K., Lee, E.T. Prevalence and Correlates of Mitral Valve Prolapse in a Population-Based Sample of American Indians: The Strong Heart Study. *American Journal of Medicine*, 111(9) 679-685, 2001.
167. Strahan NV, Murphy EA, Fortuin NJ, Come PC, Humphrie JO. Inheritance of the mitral valve prolapse syndrome. Discussion of a three dimensional penetrance model. *Am J Med* 1983; 74: 967-72.
168. Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ 3rd, Bailey KR, Shub C, Nishimura RA, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M: Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation* 2002, 106(11):1355-1361
169. Kumar UK, Sahasranam KV., Mitral valve prolapse syndrome and associated thoracic skeletal abnormalities. *Assoc. Physicians India*. 1991 Jul; 39(7):536-9
170. Salomon J, Shah PM, Heinle RA, Thoracic skeletal abnormalities in idiopathic mitral valve prolapse, *Am J Cardiol*. 1975 Jul; 36(1):32-6
171. Rokicki W, Krzystolik-Ladzińska J, Goc B. Clinical characteristics of primary mitral valve prolapse syndrome in children. *Acta Cardiol*. 1995; 50(2):147-53.
172. Devereux RB, Kramer-Fox R, Kligfield P, Mitral valve prolapse: causes, clinical manifestations, and management. *Annals of Internal Medicine*, 1989, 111(4):305-317

173. Bouknight DP, O'Rourke RA. Current management of mitral valve prolapse. *Am Fam Physician*. 2000 Jun 1;61(11):3343-50,3353-4.
174. Devereux RB. Mitral valve prolapse. *Am Med Womens Assoc*. 1994 Nov-Dec;49(6):192-7.
175. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study, Mass. 01702-6334, USA. *The New England Journal of Medicine* [1999, 341(1):1-7]
176. Toren P, Eldar S, Cendorf D, Wolmer L, Weizman R, Zubadi R, Koren S, Laor N. The prevalence of mitral valve prolapse in children with anxiety disorders, *J Psychiatr Res*. 1999 Jul-Aug;33(4):357-61.
177. Lenders JW, Fast JH, Blankers J, de Boo T, Lemmens WA, Thien T. Normal sympathetic neural activity in patients with mitral valve prolapse. *Clin Cardiol*. 1986 May;9(5):177-82
178. Pasternac A, Tubau JF, Puddu PE, Król RB, de Champlain J. Increased plasma catecholamine levels in patients with symptomatic mitral valve prolapse. *J Med*. 1982 Dec;73(6):783-90.
179. Zeppilli P, Pirrami MM, Sassara MM, et al. T-wave abnormalities in top ranking athletes: effects of isoproterenol, atropine and physical exercises. *Am. Heart J*. 1980; 100:213
180. Wroblewska-Kaluzewska M, Piorecka-Makula A, Tomik A: Arrhythmia and repolarization in children with mitral valve prolapse. *Wiad Lek* 53 (9-10): 513-7, 2000.
181. Boudoulas H, Schaal SF, Stang JM, Fontana ME, Kolibash AJ, Wooley CF. Mitral valve prolapse: cardiac arrest with long-term survival. *Int J Cardiol*. 1990 Jan;26(1):37-44.
182. Stojanović G. Prolaps mitralnog zaliska. U: Nedeljković IS (urednik) *Kardiologija III izdanje* D. p. "Beograd" Beograd 2000: 833
183. Kitliński M, Piwowska W. Arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Folia Med Cracov*. 1994;35(1-4):61-7.
184. DeMaria AN, Amsterdam EA, Vismara LA, Neumann A, Mason DT. Arrhythmias in the mitral valve prolapse syndrome. Prevalence, nature, and frequency. *Ann Intern Med*. 1976 Jun;84(6):656-60.
185. Kramer HM, Kligfield P, Devereux RB, Savage DD, Kramer-Fox R. Arrhythmias in mitral valve prolapse (effect of selection bias). *Arch Intern Med*. 1984;144:2360-2364.
186. Mason DT, Lee G, Chan MC, DeMaria AN. Arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. Types, evaluation, and therapy. *Med Clin North Am*. 1984 Sep;68(5):1039-49.
187. Kligfield P, Hochreiter C, Kramer H, Devereux RB, Niles N, Kramer-Fox R, Borer JS Complex arrhythmias in mitral regurgitation with and without mitral valve prolapse: contrast to arrhythmias in mitral valve prolapse without mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 1985;55(13 Pt 1):1545
188. Picca M, Bisceglia J, Zocca A, Pelosi G. Prevalence and severity of mitral insufficiency and arrhythmia in mitral valve prolapse *G Ital Cardiol*. 1994 Nov;24(11):1387-94.

189. Braunwald E: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 6-th edition. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders Comp, 2001: 1669.
190. Wit AL, Fenoglio JJ, Hordof AJ, Reemtsma K: Ultrastructures and transmembrane potentials of cardiac muscle in the human anterior mitral valve leaflet. *Circulation* 59:1283, 1979. *Am Heart J.* 1994 Nov;128(5):919-27.
191. Sano S, Komori S, Amano T, Kohno I, Ishihara T, Sawanobori T, et al. Prevalence of ventricular preexcitation in Japanese schoolchildren. *Heart* 1998; 79:374–378.
192. Timmermans C, Smeets JL, Rodriguez LM, Vrochou G, van den Dool A, Wellens HJ. Aborted sudden death in the Wolff–Parkinson–White syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 76:492–494.
193. Puffer JC. Overview of the athletics heart syndrome. In: Thompson PD. Ed. Exercise and sports cardiology. Singapore: Mc Graw-Hill; 2001; 30-42.
194. Maks S. Et al. Cardiac arrhythmias in the athlete. *Cardiol. Rev.* 2001; 9(1); 21-30.
195. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O’Gara PT, O’Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: e1–e142.
196. Fauchier JP, Babuty D, Fauchier L, Charniot JC, Rouesnel P, Poret P, Cosnay P: Mitral valve prolapse, arrhythmias and sudden death, *Arch Mal Coeur Vaiss*; 2000 Dec;93(12):1541-7
197. Donnerstein, R. L. and V. S. Thomsen (1994, September). Hemodynamic and anatomic factors affecting the frequency content of Still’s innocent murmur. *The American Journal of Cardiology* 74,508–510.
198. Dahl LB, Hasvold P, Arild E, Hasvold T., Heart murmurs recorded by a sensor based electronic stethoscope and e-mailed for remote assessment. *Arch Dis Child.* 2002;87:297–300. doi: 10.1136/adc.87.4.297. Cited by 48
199. Sicotte C, Lehoux P, van Doesburg N, Cardinal G, Leblanc Y. A cost-effectiveness analysis of interactive paediatric cardiology. *J Telemed Telecare.* 2004;10:78–83.
200. J.P. Finley, A.E. Warren, G.P. Sharratt, M.Amit, Assessing Children's Heart Sounds at a Distance With Digital Recordings, *Pediatrics* Vol. 118 No.6 December 1, 2006, pp. 2322 -2325 Cited by 13

IX

**ПРИЛОГ И
БИОГРАФИЈА АУТОРА
СА БИБЛИОГРАФИЈОМ**

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

I. Аутор	
Име и презиме:	Весна Богдановић
Датум и место рођења:	27.07.1954, Оточац, Хрватска
Садашње запослење:	Дом здравља “Звездара“, Олге Јовановић 11, 11000 Београд
II. Докторска дисертација	
Наслов:	Прилог неинвазивним дијагностичким методама са адаптивним приступом детекцији пролапса митралне валвуле код педијатријских пацијената
Број страница:	119
Број слика:	47
Број табела	19
Број библиографских података:	200
Установа и место где је рад израђен:	Дом здравља “Звездара“, Олге Јовановић 11, 11000 Београд
Научна област (УДК):	Медицина
Ментор:	Проф.Др. Владимир Јаковљевић
III. Оцена и одбрана	
Датум пријаве теме:	29. 10. 2010
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:	1235/23, од 28.09.2011
Комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације	<ul style="list-style-type: none"> - Проф. др Мирко Росић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, - Проф. др Ненад Филиповић, члан, ванредни професор Машинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Примељена механика и примељена информатика и рачунарско инжењерство, - Проф. др Владимир Јаковљевић, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, - Проф. др Драган Миловановић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, - Доц. др Милан Ђукић, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија.
Комисија за оцену докторске дисертације:	<ul style="list-style-type: none"> - Проф. др Небојша Здравковић председник, ванредни професор Факултета медицинских наука

	<p>Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Медицинска статистика и информатика,</p> <ul style="list-style-type: none"> - Доц. др Милан Ђукић, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија - Проф. др Ирини Рељин, члан, редовни професор Електротехничког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Телекомуникације - Проф. др Драган Миловановић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија - Проф. др Ненад Филиповић, члан, редовни професор Машинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Примењена механика и Примењена информатика и рачунарско инжењерство
<p>Комисија за одбрану докторске дисертације:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Проф. др Небојша Здравковић председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Медицинска статистика и информатика, - Доц. др Милан Ђукић, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија - Проф. др Ирини Рељин, члан, редовни професор Електротехничког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Телекомуникације - Проф. др Драган Миловановић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија - Проф. др Ненад Филиповић, члан, редовни професор Машинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Примењена механика и Примењена информатика и рачунарско инжењерство
<p>Датум одбране дисертације:</p>	

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

Редни број: РБ	
Идентификациони број: ИБР	
Тип документације: ТД	Монографска публикација
Тип записа: ТЗ	Текстуални штампани материјал
Врста рада: ВР	Докторска дисертација
Аутор: АУ	Весна Богдановић
Ментор/коментор: МН	Проф. др Владимир Јаковљевић
Наслов рада: НР	Прилог неинвазивним дијагностичким методама са адаптивним приступом детекцији пролапса митралне валвуле код педијатријских пацијената
Језик публикације: ЈП	Српски (ћирилица)
Језик извода: ЈИ	Српски/Енглески
Земља публикавања: ЗП	Република Србија
Уже географско подручје: УГП	Шумадијски округ
Година: ГО	2013
Издавач: ИЗ	Ауторски репринт
Место и адреса: МС	34000 Крагујевац, Улица Светозара Марковића број 69
Физичи опис рада: ФО	119/47/19/200
Научна област:	Медицина
Научна дисциплина: ДИ	Педијатрија
Предметна одредница/ кључне речи ПО	Пролапс митралне валвуле, фонокардиографија, вештачке неуралне мреже
Извод: ИД	Циљ: Рано препознавање болести срца је од посебне важности у педијатрији. Висока преваленца (77-90%) шума на срцу је значајан проблем у овој популацији. Класична

дијагностика у педијатријској пракси је базирана на неинвазивним методама (аускултација, EKG, Rtg.) које имају релативно ниске перформансе. Зато се процена тежине шума одређује ехокардиографски. Ехокардиографија је углавном доступна у здравственим центрима већих градова. Циљ ове докторске дисертације је развој јефтине дијагностичке методе, базиране на аутоматској детекцији пролапса митралне валвуле (локализација клик синдрома на фонокардиограму), као подршке у разликовању бенигну и патолошких шума срца коришћењем фонокардиографије и аускултације.

Метод: Предложени метод је базиран на акустичним сигнаlima срца. Изабрани метод користи вишеслојни перцептрон (MLP) са алгоритмом серијског обучања и постепним доласком до решења пропагацијом грешке уназад. MLP неурална мрежа се састоји од *feed-forward* мреже неурона. Неурони су организовани у три слоја (улазни, скривени и излазни слој). MLP обезбеђује нелинеарно мапирање између улаза и излаза. Сваки неурон MLP користи нелинеарну сигмоидалну активациону функцију. Фонокардиограми на улазу у мрежу су аутоматски класификовани у једну од три могуће класе (PMV, здрави, остали-нити PMV нити здрави). Први корак је креирање тренинг и тест скупа за сваку итерацију кросвалидације и иницијализацију свих параметара VNM. Други корак је *back-propagation* алгоритам: укључује прорачун *cost* функције, поступни долазак до решења и подешавање тежина. Подешавањем тежина минимализује се *cost* функција са циљем смањења грешке у класификацији. Последњи корак је класификација коришћењем алгоритма *one-versus-all*.

Резултати: VNM садржи 64.033 неурона у улазном слоју (укучујући један неурон као bias улаз), 95 неурона у скривеном слоју и три неурона у излазном слоју (по један за сваку класу). Ово је било компромисно решење између перформанси и тачности мреже. Скуп улазних података садржи 135 фонокардиограма подељених у три класе PMV (48), здрави (49) и остали (38). За сваки скуп примењена је метода кросвалидације. Класификациона тачност предложене VNM износи 79,85%, сензитивност

	<p>90% и специфичност 75%.</p> <p>Закључак: Аускултација је важан дијагностички индикатор хемодинамских поремећаја. Развој прецизне дијагностичке методе је од посебног значаја за рано препознавање обољења срца и смањење трошкова у здравству. VNM су вредан алат за нелинеарно адаптивно филтрирање, препознавање и класификацију. Добијени резултати се могу сматрати корисним за клиничку подршку у раном откривању пролапса митралне валвуле у педијатријској популацији.</p>
УДК	
Чува се: ЧУ	У библиотеци Факултета медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Република Србија
Важна напомена: МН	
Датум прихватања теме од стране ННВ: ДП	28.09.2011. године
Датум одбране: ДО	
Чланови комисије: КО	<ul style="list-style-type: none"> - Проф. др Небојша Здравковић председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Медицинска статистика и информатика, - Доц. др Милан Ђукић, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија - Проф. др Ирини Рељин, члан, редовни професор Електротехничког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Телекомуникације - Проф. др Драган Миловановић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија - Проф. др Ненад Филиповић, члан, редовни професор Машинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Примењена механика и Примењена информатика и рачунарско инжењерство

KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Documentation type: DT	Monografic publication
Type of record: TR	Textual material, printed
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Vesna Bogdanovic
Menthor/co-mentor MN	Vladimir Jakovljevic, MD, PhD, Associate Professor, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Depatment for Experimental and Applied Physiology with Sports Medicine
Title: TI	Contribution to non-invasive diagnostic methods by adaptive approach for the detection of mitral valve prolapse in pediatrics patients
Language of text: LT	Serbian (cyrilic)
Language of abstract:	Serbian/English
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Sumadija District
Publication year: PY	2013
Publisher: PU	Author`s reprint
Publication place: PP	Svetozara Markovica 69, 34000 Kragujevac,
Physical description PD	119/47/19/200
Scientific field: SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Pediatics
Subject/key words: SKW	Mitral valve prolapse, Phonocardiography, Artificial neural network
Abstract: AB	Objective: Early recognition of heart disease is an important goal in pediatrics. This is a significant problem in pediatric cardiology

because of the high rate of prevalence (77-90%) of heart murmurs in this population. Classical diagnosis of heart murmurs in pediatric practice is based on non-invasive methods (auscultation, ECG, X-ray), which have relatively low performance. Thus, patients with heart murmurs are frequently assessed by echocardiography. However, echocardiography is usually only available in healthcare centers in major cities. The objective of the present doctoral dissertations is to develop an inexpensive diagnostic method, based on automatic detection of mitral valve prolapse (localization of click syndrome in phonocardiograms), that can assist in the differentiation between innocent and pathological heart murmurs via phonocardiography and auscultation.

Methods: The proposed method is heart signal-based. Selected method uses a multilayer perceptron (MLP) with back-propagation batch gradient descent learning algorithm. MLP neural network consists of a feed-forward, layered network of neurons. Neurons are organized in three layers (input layer, hidden layer, and output layer). An MLP provides a nonlinear mapping between its input and output. Each neuron in an MLP has a nonlinear sigmoid activation function. Input phonocardiograms are automatically classified in one of three possible classes (MVP, healthy, others – neither MVP nor healthy). The first step is to create training and test sets for each iteration of cross-validation method and to initialize all parameters for ANN. The second step is back-propagation algorithm; it includes calculation of cost function, descent gradients and adjusting weights of ANN. With adjusting weights we try to minimize cost function with goals to minimize error in classification. Final step is classification using *one-versus-all* algorithm.

Results: ANN consists of 64.033 neurons in input layers (including one neuron for bias input), 95 neurons in hidden layer, and three neurons in output layer (one for each class). This was a compromise solution between

	<p>performance and accuracy. The resulting data comprised 135 phonocardiograms; the three data sets are labeled as MVP(48), healthy(49) and others (38). Cross-validation method is applied on every dataset. The proposed ANN showed 79,85% classification accuracy, 90% sensitivity and 75% specificity.</p> <p>Conclusion: The auscultation method is an important diagnostic indicator for hemodynamic anomalies. Developing a more accurate screening and diagnostic method is vital in early recognition of heart disease and reducing health care costs. Artificial neural networks (ANNs) are valuable tools used in nonlinear adaptive filtering, complex pattern recognition and classification tasks. Obtained result can be considered as a quite useful tool for clinical support and early detection of mitral valve prolapse in pediatric population.</p>
UDC	
Holding data: HD	Library of Faculty of medical sciences, University of Kragujevac, Republic of Serbia
Note: N	
Accepted by the Scientific Board on: ASB	28.09.2011.
Defended on: DE	
Thesis defended board (Degree/name/surname/title/faculty) DB	<ul style="list-style-type: none"> - Nebojsa Zdravkovic, MD,Ph.D, Chair, Associate Professor, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Department for Medical Statistics and Informatics. - Milan Djukic, MD, Ph.D, member, Assistant Professor, Medical Faculty, University of Belgrade, University Children's Hospital. - 3. Irini Reljin, Ph.D, member, Full Professor, Faculty of Electrical Engineering, University of Belgrade, Telecommunications Department. - Dragan Milovanovic, MD,Ph.D, member, Full Professor, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Department for Pharmacology and Toxicology. - Nenad Filipovic, Ph.D, member, Full Professor, Faculty of Mechanical Engineering, University of Kragujevac, Department for Applied mechanics and Applied informatics and computer engineering

БИОГРАФИЈА АУТОРА

Лични подаци

Презиме	Богдановић
Име	Весна
Датум рођења	27.07.1954.
Адреса	Београд, Есад Пашина 37
Националност	Српска

Звање	1993	Лекар специјалиста педијатрије
	2006	Примаријус

Подаци о запослењу

Назив установе	Дом здравља Звездара,	
Адреса	Олге Јовановић 11, 11050 Београд	
Датум запослења	1983	Дому здравља Звездара

Основно и средње образовање	1969	Основна школа Веселин Маслеша, Београд
		Диплома: Вук Караџић, Светозар Марковић, Михајло Петровић-Алас
	1973	XII Београдска Гимназија, Београд
		Диплома: Вук Караџић
		Награда: Иво Андрић

Основне студије	1979	Медицински факултет универзитета у Београду
------------------------	------	---

Последипломске студије

Специјалистичке студије	1989-1993	Педијатрија, Универзитетска дечја клиника београд;
Академске специјалистичке студије	2007	Медицина спорта, Медицински факултет универзитета у Београду;
Докторске студије	2008	Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином, Медицински факултет универзитета у Крагујевцу;

Стручно усавшавање	1998-2013	Континуирана медицинска едукација
---------------------------	-----------	-----------------------------------

Страни језици	1969	Енглески језик, Центар за наставу страних језика Коларчев народни универзитет, Београд
----------------------	------	--

Чланство у стручним удружењима

Српско лекарско друштво
Лекарска комора Србије
Удружење педијатара Србије

БИБЛИОГРАФИЈА

1. **Vesna Bogdanovic** , Dragan Djuric , Bosiljka Ugrinic-Sklopic , Slobodan Radojevic and Vladimir Jakovljevic, Possible New Method for Evaluation of Mitral Valve Prolapsus (MVP) in Children and Adolescents, *Adaptive Medicine* 4(4): 224-232, 2012
2. **Vesna Bogdanovic**, Ivan Bozic, Ana Gavrovska, Vladimir Jakovljevic, Phonocardiography-based mitral valve prolapse detection using artificial neural network, *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*, Vol 14, No 3 (2013);
3. Veselinovic MV, Zivkovic VI, Toncev S, Tasic N, **Bogdanovic V**, Djuric DM, Jakovljevic VLj., Carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated vasodilatation in patients with rheumatoid arthritis. *Vasa*. 2012 Sep;41(5):343-51. doi: 10.1024/0301-1

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Потписник

Др. Весна Богдановић

Број одлуке и датум прихватања:

1235/23, од 28.09.2011. године

ИЗЈАВЉУЈЕМ да је докторска дисертација под називом “Прилог неинвазивним дијагностичким методама са адаптивним приступом детекцији пролапса митралне валвуле код педијатријских пацијената“

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

Крагујевац

19.12.2013. године

Потпис аутора

Др. Весна Богдановић

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Потписник

Др. Весна Богдановић

Број одлуке и датум прихватања:

1235/23, од 28.09.2011. године

Студијски програм:

Докторске академске студије

Наслов рада:

Прилог неинвазивним дијагностичким методама са адаптивним приступом детекцији пролапса митралне валвуле код педијатријских пацијената

Ментор:

Проф. др. Владимир Јаковљевић

ИЗЈАВЉУЈЕМ да је штампана верзија докторске дисертације истоветна електронској верзији коју сам предао за објављивање на порталу ДИГИТАЛНОГ РЕПОЗИТОРИЈУМА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ.

ДОЗВОЉАВАМ да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су: име и презиме, година и место рођења, датум одбране рада. Ови лични подаци могу се објавити мрежним станицама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама универзитета у Крагујевцу.

Крагујевац

19.12.2013. године

Потпис аутора

Др. Весна Богдановић

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

ОВЛАШЋУЈЕМ Универзитетску библиотеку да у дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом " Прилог неинвазивним дијагностичким методама са адаптивним приступом детекцији пролапса митралне валвуле код педијатријских пацијената", која је моје ауторско дело.

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

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative commons), за коју сам се одлучио:

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

Крагујевац

Потпис аутора

19.12.2013. године

Др. Весна Богдановић