**2021.8.31 논의사항**

1. **현재 연구의 목표는 기존의 King’s system, MiToS의 단점을 극복한 staging system을 단점을 극복한 시스템을 제안하는 것으로 함.**
   1. **King’s system: staging이 고르게 분포하지만 한번 분절의 이상을 반영한 이후에는 분절(bulbar, upper limb, lower limb, diaphragm)의 progression을 반영하지 못하는 단점이 있음**
   2. **MiToS: independence가 상실되기 이전까지는 천천히 진행하다가 2개정도의 영역에서 independence가 상실된 시점부터는 급격히 진행하는 점이 있어 후기에 치우치게됨.**
   3. **새로운 시스템은 각 분절의 progression을 반영하기 위해 ALSFRS-R을 B(bulbar), M(motor), R(respiration)으로 나눠서 0부터 2점까지로 점수를 매긴다.**
   4. **Validation 분석에 포함할 서울대병원과 보라매병원 data 중 inclusion, exclusion은 기존의 King’s system, MiToS system에서 차용했던 기준에 기반해서 결정.**
   5. **HMM을 이용한 staging system은 algorithm이 어느정도 구축된 후 진행가능할 것이므로 장기적인 목표로 상정.**
2. **새로운 staging system: BMR system**
   1. **B(bulbar)M(motor)R(respiration)으로 나눠서 결정. 3단계의 collapse가 필요함.**
   2. **3rd step of Collapse: BMR을 최종적인 stage로 collapse해야하는데 stage 0은 B0M0R0로 하고 stage 4는 King’s system 4A,4B와 같이 NIV, gastrostomy가 필요한 상태나 B2M2R2로 정하고 stage 3는 BMR중 2개가 2점인 경우로. Stage 1과 2는 BMR 2와 1의 개수에 따라 여러 경우의 수를 테스트해보고 결정.**
   3. **2nd step of Collapse: ALSFRS-R을 BMR로 collapse해야함. ALSFRS-R 1~3을 B로, 4~9를 M로, 10~12를 R로 collapse해야 하는데 기준을 정해야 하고 이 부분은 여러 경우의 수를 고려한다.**
   4. **1st step of Collapse: ALSFRS-R 1~12까지의 세부점수를 collapse해서 분석하되 ALSFRS 1~11은 0과1을 0으로, 2와3을 1로, 4를 3으로 collapse하고 ALSFRS 12는 0은 0으로 1~3은 1로 4는 2로 collapse한다. (reference: Evidence of multidimensionality in the ALSFRS-R Scale: a critical appraisal on its measurement properties using Rasch analysis, 2015, JNNP)**
3. **Staging system의 결정과 validation**
   1. **PROACT의 ALSFRS-R과 survival data를 가지고 staging system모델을 구축**
   2. **Validation은 서울대병원과 보라매병원 환자 데이터를 가지고 validation을 함.**
   3. **모델의 적합성은 standardized median time (time of symptom onset to stage/ survival time of dead patients), survival plot, stage간의 discriminatory ability, stage내의 homogeneity를 구하고 King’s system, MiToS system으로 나눈 결과와 비교해본다.**
   4. **Validation data를 가지고도 분석을 해서 우리 모델의 적합도를 확인해서 기존 staging system보다 우수한지 확인한다.**
   5. **논문 작성시 제시할 사항: staging system을 통해 환자의 생존기간을 예측해 볼 수 있고 임상시험시에 특정 stage의 환자를 대상으로 선별할 수 있으며 endpoint로 사용해서 임상시험 기간을 단축시킬 수 있고 follow-up loss되는 환자를 줄일 수 있음.**
4. **고민, 해결이 필요한 사항**
   1. **Panel data의 단점 극복: PROACT data, validation을 위한 data가 모두 follow-up interval이 제각각이고 censored data가 있음.**
   2. **ALSFRS-R subscore중 drooling은 bulbar domain평가시에 noise로 작용할 수 있으며 motor domain중 계단 오르기는 환경에 따라 점수가 바뀌는 면이 있어 제외하고 평가하는 것이 더 적절할지?**