

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, održanoj 17.11.2011. godine, određena je komisija za ocenu završene doktorske disertacije kandidata MR DR IGORA NIKOLIĆA, pod nazivom **“PRIMENA RAČUNARSKIH MODELA ZA PROSTORNU REKONSTRUKCIJU KRVNIH SUDOVA MOZGA U HIRURŠKOM LEČENJU INTRAKRANIJALNIH ANEURIZMI”** (Mentor: Prof. dr Branko Đurović, Klinika za neurohirurgiju KCS u Beogradu, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; Komentor: Prof. Dr ing. Srđan Stanković, Elektrotehnički fakultet Univerziteta u Beogradu), u sastavu:

1. Prof.dr Vaso Antunović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Doc.dr Goran Tasić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof.dr Dragan Pavlović, Fakulteta za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju Univerziteta u Beogradu

Nakon detaljnog pregleda priložene dokumentacije, konsultacija sa mentorom, komentorom i kandidatom, a prema kriterijumu za ocenu doktorske disertacije, članovi komisije podnose Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije:

Doktorska disertacija „Primena računarskih modela za prostornu rekonstrukciju krvnih sudova mozga u hirurškom lečenju intrakranijalnih aneurizmi“ je napisana na 123 strana, sadrži 18 slika, 36 tabela, 11 grafikona i 384 reference iz strane i domaće literature. Doktorska disertacija se sastoji iz uvoda (46 strana), cilja i hipoteza istraživanja (1 strana), materijala i metoda (5 strana), rezultata (22 strane), diskusije (18 strana), zaključka (1 strana), literature (24 strane), priloga – korišćene skraćenice (1strana) i sažetka na srpskom (1 strana) i engleskom jeziku (1 strana).

Uvodni deo sastoji se iz tri poglavlja: Arterije mozga, Intrakranijalne aneurizme, Prostorna rekonstrukcija krvnih sudova mozga.

Poglavljja: Arterije mozga – poglavlje obuhvata građu arterija mozga, kao i opise puta i vaskularizacije svih arterija karitdnog i vertebro-bazilarnog sliva, i opis glavne aenastomoze krvnih sduova mozga – Vilisov krug. Poglavlje Intrakranijalne aneurizme bavi se klasifikacijom prema poreklu i obliku intrakranijalnih aneurizmi, kliničkoj slici i klasifikacijom bolesnika sa krvarenjem aneurizmalnog porekla, dijagnostikom i modelitetima lečenja pacijenata sa intrakranijalnim aneurizmama. Poglavlje Prostorna rekonstrukcija krvnih sudova mozga bavi se prikazom personalnog računarskog modela dr Igora Nikolića i do sada

publikovanih modela za prostornu rekonstrukciju u krvnih sudova mozga od svojih početaka do današnjeg dana.

Ciljevi rada su jasno definisani – morfometrijska analiza aneurizme; postavljanje prediktivnog modela za rupturu aneurizme baziranog na morfometrijskim parametrima; komparativna analiza do sada publikovanih modela za rekonstrukciju krvnih sudova mozga (P. Hastreiter, E. Bullitt, T. Koyoma i dr.); usavršavanje postojećeg modela za 3D rekonstrukciju krvnih sudova mozga i aneurizmi.

Predložena je radna hipoteza: da se na osnovu morfometrijski paramtera aneurizme (a na bazi računarskih modela za prostornu rekonstrukciju krvnih sudova mozga) može postaviti predikcioni model za rupturu aneurizme.

Metod detaljno prikazuje studiranu populaciju pacijenata. Studija je prospektivnog karaktera, i obuhvata 137 pacijenata, sa spontanom subarahnoidalnom hemoragijom aneurizmalnog porekla, koji su hospitalizovani u Klinici za neurohirurgiju KCS u Beogradu u periodu 2006-2010. godine. Analizom su obuhvaćeni pacijenti koji su ispunili sledeće uslove: klinički, lumbalnom punkcijom (LP) i kompjuterizovanom tomografijom endokranijuma (CT) verifikovan atak spontane subarahnoidalne hemoragije (SAH); verifikovana jedna ili više aneurizmi prednjeg sliva krvnih sudova baze mozga pomoću digitalne supstrakcione angiografije (DSA); rađena operacija ili embolizacija. U analizi su korišćeni: angiografski nalazi, prostorna rekonstrukcija krvnih sudova mozga zasnovana na originalnom softveru za 3D rekonstrukciju proizvođača opreme, kao i na bazi računarskog modela ranije razvijenog u NHK, intraoperativni nalazi, kompletne istorije bolesti. Merenje morfometrijskih paramtera rađeno je na prostornoj rekonstrukciji krvnog suda i aneurizme pod različitim uglovima rotacije u prostoru po sve tri ose (korišćen Dekartov koordinatni sistem). Mereni su u milimetrima: dijametar krvnog suda na nivou separacije aneurizme od krvnog suda (neposredno ispod i iznad ostiuma aneurizme), dijametar vrata aneurizme (širina vrata aneurizme), maksimalni promer aneurizme i visina aneurizme. U stepenima je meren ugao inklinacije (ugao koji zaklapaju centralne linije krvne struje nosećeg krvnog suda i ulazne krvne struje u aneurizmu), tako što je uziman najmanji izmereni ugao u toku rotacije 3D modela. Na osnovu izmerenih vrednosti navedenih dijametara, računati su sledeći morfometrijski paramteri koji predstavljaju relativne odnose: odnos širine vrata aneurizme i promera krvnog suda u visini odvajanja aneurizme, odnos visine aneurizme i širine vrata aneurizme, odnos najvećeg dijametra aneurizme i visine aneurizme. U odnosu na intraoperativni nalaz rađeno je ocenjivanje pouzdanosti dijagnostičke procedure. U sklopu studije međusobno su poređene ocene pouzdanosti dijagnostičkih procedura. Komparativna analiza modela za prostornu rekonstrukciju krvnih sudova mozga, je zasnovana na meta-analizi do sada publikovanih računarskih modela. Takođe unapređen je i računarski model za prostornu rekonstrukciju krvnih sudova mozga ranije razvijen u Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije. U metodologiji su još opisane i korišćene statističke metode.

U rezultatima su detaljno testirana radna hipoteza kod ispitivane populacije. Rezultati obuhvataju sledeća poglavlja: Epidemioološke karakteristika (pol, životna dob i patoanatomski supstrat), Morfometrija aneurizme (oblik, ugao krvne struje, promeri aneurizme – najveći dijametar aneurizme, širina vrata aneurizme, odnos širine vrata aneurizme i promera krvnog suda u nivou odvajanja aneurizme (OR), odnos visine aneurizme i širine vrata aneurizme (AR), odnos najvećeg dijametra aneurizme i širine vrata aneurizme (SR), odnos najvećeg dijametra aneurizme i OR, binarni regresioni model morfometrijskih parametara aneurizme, Dijagnostičke procedure i tretman (stanje pacijenta na prijemu, kompjuterizovana tomografija endokranijuma na prijemu, angiografske metode – CT angiografija, MSCT angiografija, MR angiografija i digitalna subtrakciona angiografija; poređenje angiografskih procedura; tretman i ishod lečenja) i Pregled računarskih modela za prostornu rekonstrukciju krvnih sudova

U diskusiji se precizno komentarišu dobijeni rezultati. Prvo su prikazane epidemiološke karakteristika, a potom morfometrija aneurizme, tj. oblik, ugao krvne struje, promeri aneurizmi, kao i razmatranja vezana za morfometriju aneurizme i komparacija sa dosada publikovanim studijama. Zatim su obrađeni rezultati za dijagnostičke procedure i tretman pacijenata. Na kraju poglavlja sledi komparativna analiza računarskih modela za rekonstrukciju krvnih sudova mozga i intrakranijalnih aneurizmi.

Zaključak istraživanja usklađen je sa ciljem rada i navedenim hipotezama.

Literatura sadrži 384 referenci citiranih u radu. Reference su savremene i uređene prema Harvardskom sistemu citiranja.

Prilog obuhvata sistematizaciju skraćenica korišćenih u disertaciji, kao i sažetak na srpskom i engleskom jeziku.

B. Kratak opis postignutih rezultata:

Observirana grupa obuhvata 137 pacijenta oba pola (90 žena i 47 muškaraca), srednje životne dobi 50.38 ± 8.25 godina, lečenih u Klinici za neurohirurgiju KCS u periodu 2006-2010.godine

Doktorska disertacija je pokazala sledeće rezultate:

1. Digitalna subtrakciona angiografija sa 3D rekonstrukcijom predstavlja i dalje zlatni standard u dijagnostici intrakranijalnih aneurizmi (3DCTA u odnosu na 3DMSCTA i DSA ima statistički lošiju ocenu pouzdanosti). Danas prednjače modeli razvijani na personalnim računarima sa svim tipovima rekonstrukcije (SSD, MIP, CRP, VR). Od modela baziranih na CTA i MRI najkvalitetniji i najprihvaćeniji je Medialvis, a od onih baziranih na DSA može se smatrati da je Beogradski model (personalni model dr Igora Nikolića) tj. model razvojen u Klinici za neurohirurgiju KCS najpodesniji. Svi postojeći modeli za rekonstrukciju krvnih sudova mozga bazirani su na standardnoj dijagnostici i vezani su za njene limite u pogledu rezolucije i kvaliteta slike.
2. Oblik aneurizme je važan morfometrijski parametar. Aneurizme bisakularnog, izduženog ili nepravilnog (multilobarnog) oblika su pod visokim rizikom za rupturu.
3. Srednja vrednost dijametra rupturirane aneurizme bila je 12.07 ± 7.63 mm, a nerupturirane 8.5 ± 6.74 mm ($p < 0.01$).
4. Srednja vrednost širine vrata rupturirane aneurizme bila je 4.212 ± 2.252 mm, a kod nerupturirane 3.556 ± 1.928 mm ($p < 0.05$).
5. Odnos širine vrata aneurizme i dijametra nosećeg krvnog suda u nivou separacije (OR) kod rupturiranih je bio 1.58 ± 0.61 , kod nerupturiranih 1.14 ± 0.52 ($p < 0.01$).
6. Odnos visine aneurizme i širine vrata aneurizme (AR) kod rupturiranih aneurizme je bio 1.89 ± 0.59 , a kod nerupturiranih aneurizmi 1.33 ± 0.17 ($p < 0.05$).
7. Ugao inklinacije kod rupturiranih aneurizmi iznosio je 139.22 ± 21.53 , dok je kod nerupturiranih on iznosio 101.73 ± 21.26 ($p < 0.01$).
8. Na osnovu rezultata istraživanja može se identifikovati prediktivni model za rupturu aneurizme baziran na morfometrijskim karakteristikama intrakranijalne aneurizme i njenog nosećeg krvnog suda: nepravilan oblik aneurizme, $AR > 1.6$, $OR > 1.5$ i ugao inklinacije $> 135^\circ$.

C) Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima iz literature:

Ovo je prva studija o primeni računarskih modela za rekonstrukciju krvnih sudova mozga i intrakranijalnih aneurizmi u našoj zemlji. Pokazano je da je na osnovu morfometrijskih parametara merenih na prostornim rekonstrukcijama angiograma moguće postaviti predikcioni model za njihovu rupturu koji obuhvata oblik aneurizme, AR, OR i ugao inklijacije.

Doktorska disertacija je pokazala statistički značajnu razliku vrednosti AR, OR i ugla inklinacije kod rupturiranih i neurpturiranih aneurizmi, kao i kod oblika aneurizmi koje su krvarile u odnosu na one koje nisu krvarile.

Rezultati pokazuju da je nepravilan oblik aneurizme značajan prediponirajući faktor za njenu rupturu, što je u skladu sa literarnim podacima. Vrednost AR prema rezultatima dobijenim u disertaciji koja je veća od 1.6 predstavlja statistički značajan predisponirajući faktor za rupturu, što je u skladu sa podacima japanskih, finskih, nemačkih i američkih autora.

Poseban značaj ove doktorske disertacije je statistički dokumentovan značaj odnosa širine vrata aneurizme i promera nosećeg krvnog suda u nivou odvajanja aneurizme kao prediktornog faktora za rupturu aneurizme. Naime, ovo predstavlja originalni doprinos, obzirom da dosadašnjim pregledom literature nije identifikovan njegov značaj,

C. Objavljeni radovi koji čine, ili su povezani sa doktorskom disertacijom

1. Nikolić IM, Nagulić M, Antunović V: Značaj prostorne rekonstrukcije zasnovane na matematičkom modeliranju u operativnom lečenju džinovskih intrakranijalnih aneurizmi – prikaz slučaja. *Vojnosanit Pregl* 2006 63(1):65-68
2. Nikilić IM: Primena personalnog računara u prostornoj rekonstrukciji moždanih krvnih sudova i intrakranijalnih aneurizmi. *Med Pregl* 2006; 59(1-2): 24-27
3. Nikolić IM, Rakić MLj, Slavik EE, Tasić GM, Djurović BM, Jovanović VT, Radulović DV, Joković MB, Rasulić LG, Stanković S: Prostorna rekonstrukcija aneurizmi vertebro-bazilarnog sliva zasnovana na konvencionalnoj angiografiji – naša iskustva. *Acta Chir Iugosl* 2008;55(2):75-8
4. Tasic G, Jovanovic V, Djurovic B, Nikolic I, Janicijevic M, Samardzic M, Antunovic V, Bogosavljevic V. Natural course of the arteriovenous malformations of the brain initially presented by hemorrhage: analysis of a clinical series of 39 patients. *Turk Neurosurg.* 2011;21(3):280-9.
5. Nikolić I, Nestorović B, Tasić G, Radkić M, Antunović V, Jovanović V, Djurović B. Uporedni rezultati operativnog i endovaskularnog tretmana aneurizmi na krvnim sudovima mozga. *Acta Chir Iugosl* (u štampi)
6. Nikolic I, Tasic G, Bogosavljevic V, Nestorovic B, Jovanovic V, Kojic Z, Djoric I, Djurovic B. Predictible morphometric parameters for rupture of intracranial aneurysms – series of 142 operated aneurysms. *Turk Neurosurg* (accepted for publishing)
7. Nikolić I, Tasić G, Antunović V, Rakić M, Mihajlović M, Joković M, Stojisavljević M, Kojić Z, Radlović V, Đurović B. Comparative analysis of the animal model and results of the clinical research of the aneurysm inclination angle as the predisposing factor for the rupture to occur (na recenziji u Srpskom Arhivu za celokupno lekarstvo)

D. Zaključak

Doktorska disertacija „Primena računarskih modela za prostornu rekonstrukciju krvnih sudova mozga u hirurškom lečenju intrakranijalnih aneurizmi“ kandidata dr Igora Nikolića je do sada jedina sveobuhvatna studija u Srbiji koja se bavila ulogom morfometrijskih parametara aneurizme kao prediktora njene rupture, kao i ulogom računarskim modelima za prostornu rekonstrukciju krvnih sudova i intrakranijalnih aneurizmi u kliničkim protokolima za lečenje. Primenjeni metod i veličina uzorka su adekvatni postavljenom cilju, pa se dobijeni rezultati istraživanja mogu smatrati pouzdanim. Originalni naučni doprinos ove disertacije sastoji se u potvrdi da je predložena metoda ispitivanja morfometrijskih parametara bezbedna, precizna i pouzdana, pa time i od velikog značaja u proceni rizika od krvarenja intrakranijalnih aneurizmi.

Na osnovu analize doktorske disertacije kandidata, Komisija predlaže Veću naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Igora Nikolića i odobri javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 30.11.2011. godine

Mentor

Članovi Komisije

Prof.dr Bramko Đurović

Prof.dr Vaso Antunović

Komentor

Doc.dr Goran Tasić

Prof.dr ing. Srđan Stanković

Prof.dr Dragan Pavlović