

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.10.2021. godine, broj 7520/1-FV, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Ispitivanje uticaja morfoloških karakteristika intrakranijalnih aneurizmi u proceni rizika od rupture primenom trodimenzionalne digitalne suptrakcione angiografije“

kandidata dr Filipa Vitoševića, zaposlenog u Odseku invazivne i interventne neuroradiologije, Odeljenja neuroradiologije, Centra za radiologiju i magnetnu rezonancu, Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Lukas Rasulić, a komentor Prof. dr Dragan Sagić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Aleksandar Maliković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Dragan Mašulović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Ružica Maksimović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
4. Prof. dr Goran Tasić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
5. Prof. dr Petar Vuleković, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Filipa Vitoševića napisana je na ukupno 159 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalaze ukupno 43 tabele, 20 grafikona i 52 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je detaljno opisana anatomija intrakranijalnih arterija koje predstavljaju mesta nastanka intrakranijalnih aneurizmi. Definisano je šta su intrakranijalne aneurizme, koja je etiološka i patofiziološka osnova nastanka aneurizmi, koji tipovi aneurizmi postoje i kakvom se kliničkom slikom mogu manifestovati. Navedena je detaljna klasifikacija aneurizmi prema etiologiji i prema morfološkim karakteristikama. Posebno je opisano i stanje ruptur intrakranijalne aneurizme praćeno subarahnoidalnim krvarenjem sa mogućim rizicima i komplikacijama. Na adekvatan način je opisan dijagnostički postupak kod pacijenata sa prisutnom intrakranijalnom aneurizmom. Predstavljene su prednosti i mane svih dijagnostičkih metoda i jasno je objašnjena prednost i preciznost trodimenzionalne digitalne suptracione angiografije u prikazu morfoloških karakteristika intrakranijalnih krvnih sudova i intrakranijalnih aneurizmi. Prikazani su i modaliteti lečenja pacijenata sa rupturiranim i nerupturiranim intrakranijalnim aneurizmama. Detaljno su opisane i karakteristike aneurizmi pojedinačnih intrakranijalnih lokalizacija, sa originalnim primerima i ilustracijama, i sa osvrtom na dosadašnja saznanja o socio-demografskim, kliničkim i morfološkim karakteristikama koje su povezane sa rizikom za rupturu aneurizme.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od utvrđivanja morfoloških karakteristika rupturiranih i nerupturiranih intrakranijalnih aneurizmi upotrebom trodimenzionalne digitalne suptracione angiografije, te korelacije ovih karakteristika i definisanja prediktora potencijalne ruptur aneurizme. Takođe, kao cilj rada je i utvrđivanje socio-demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata sa rupturiranim i nerupturiranim intrakranijalnim aneurizmama i procena njihove povezanosti sa rupturom aneurizmi.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji slučajeva i kontrola kojom su obuhvaćeni svi pacijenti kojima je u petogodišnjem periodu urađena trodimenzionalna digitalna suptraciona angiografija na Odseku invazivne i interventne neuroradiologije Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije i tom prilikom dijagnostikovana ili potvrđena intrakranijalna aneurizma. Detaljno su opisani kriterijumi za uključnje i isključenje iz studije, kao i kriterijumi po kojima su pacijenti podeljeni u dve grupe: pacijenti sa krvarećim i pacijenti sa nekrvarećim aneurizmama. Detaljno su opisani kriterijumi po kojima su aneurizme klasifikovane kao krvareće, odnosno nekrvareće. Ova studija je odobrena i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Detaljno su opisani i definisani morfološki parametri koji su mereni trodimenzionalnom digitalnom suptracionom angiografijom, kao i način njihovog merenja. Takođe su jasno

definisani socio-demografski i klinički parametri pacijenata koji su analizirani. Statistička analiza dobijenih podataka je jasno i detaljno objašnjena.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno, tabelarno i grafički, predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Literatura sadrži spisak od 191 korišćene reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

C) Kratak opis postignutih rezultata

U studiju je uključeno 604 pacijenata sa 818 aneurizmi lokalizovanih na intrakranijalnim krvnim sudovima. Od toga 624 aneurizme kod 449 pacijenata ženskog pola i 194 aneurizme kod 155 pacijenata muškog pola. Pol, hipertenzija i kontrolisana hipertenzija, su se pokazale kao značajno povezane sa rupturom intrakranijalnih aneurizmi. Iako su intrakranijalne aneurizme u većem procentu bile prisutne kod pacijenata ženskog pola, kod pacijenata muškog pola ipak je bila statistički značajno veća učestalost rupturiranih aneurizmi. Hipertenzija je bila prisutna kod većine pacijenata sa intrakranijalnim aneurizmama, a pokazala se i kao faktor koji je značajno povezan sa rupturom intrakranijalnih aneurizmi. U grupi nerupturiranih aneurizmi bila je veća učestalost pacijenata sa

kontrolisanom hipertenzijom. Nakon analize socio-demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata pomoću univarijantne logističke regresije prema statusu rupture aneurizme, prisustvo hipertenzije je pokazalo veću povezanost sa rupturiranim aneurizmama, dok je kontrolisana hipertenzija pokazala povezanost sa mnogostruko manjim rizikom za rupturu intrakranijalnih aneurizmi (OR: 0.02, 95%CI: 0.01-0.05).

Najveći broj intrakranijalnih aneurizmi bio je lokalizovan je na ICA (47,5%), zatim na MCA (20,7%) te na AComA (19,3%). Gotovo sve morfološke karakteristike intrakranijalnih aneurizmi su se pokazale kao statistički značajno povezane sa rupturom. Intrakranijalne aneurizme sa manjim dijametrom vrata, većom maksimalnom i normalnom visinom, većom veličinom fundusa, većim vrednostima AR, SR, HW i BNR, manjim vrednostima ugla aneurizme (AA) i ugla grananja toka krvne struje (BA), većim vrednostima ugla ulaska toka krvne struje u fundus aneurizme (FA), su se pokazale kao značajno povezane sa rupturom. Takođe, intrakranijalne aneurizme sa prisutnim ispupčenjem na fundusu, iregularnom morfologijom zida aneurizme i iregularnim oblikom, su značajno povezane sa rupturom aneurizme. Veći procenat rupturiranih intrakranijalnih aneurizmi je bio kod pacijenata sa prisutnom samo jednom intrakranijalnom aneurizmom. Konfiguracija aneurizmatskog kompleksa se takođe pokazala kao značajno povezana sa rupturom, veći procenat rupturiranih aneurizmi bio je kod aneurizmi lokalizovanih na račvama intrakranijalnih krvnih sudova. I usmerenje fundusa aneurizme se pokazalo kao statistički značajno povezano sa rupturom, gde su aneurizme usmerene put anteriorno u većem procentu bile rupturirane aneurizme.

Nakon analize morfoloških karakteristika intrakranijalnih aneurizmi pomoću univarijantne logističke regresije pokazano je da su u odnosu na aneurizme lokalizovane na ACA (referentna vrednost), aneurizme AComA povezane sa skoro 3 puta, a aneurizme PComA sa skoro 7 puta većim rizikom za rupturu. Za razliku od njih, aneurizme ICA su povezane sa više od 2 puta, a aneurizme MCA sa više od 3 puta, manjim rizikom za rupturu. Skoro 3 puta je bio veći rizik za rupturu intrakranijalnih aneurizmi veličine fundusa većeg ili jednakog 5 mm u odnosu na one fundusa manjeg od 5 mm. U odnosu na izrazito male intrakranijalne aneurizme (manje od 3 mm), male aneurizme (3-5 mm) su povezane sa 4 puta, srednje (5-10 mm) sa skoro 9 puta, a velike (10-25 mm) sa 10 puta većim rizikom za rupturu. Veće vrednosti AR su povezane sa skoro 5 puta (OR: 4.93, 95%CI: 3.64-6.68), veće vrednosti SR sa skoro 2 puta (OR: 1.65, 95%CI: 1.45-1.87), veće vrednosti HWR sa skoro 5 puta (OR: 4.59, 95%CI: 2.79-7.55), a veće vrednosti BNR sa skoro 3 puta (OR: 2.84, 95%CI: 2.11-3.81) većim rizikom za rupturu intrakranijalnih aneurizmi. Više od 2 puta je bio veći rizik za

rupturu bifurkacionih aneurizmi u odnosu na aneurizme lokalizovane na bočnom zidu intrakranijalnih krvnih sudova (OR: 2.36, 95%CI: 1.73-3.21). Takođe, aneurizme lokalizovane na bočnom zidu, ali iz čijeg vrata polazi arterijska grana su u 2 puta većem riziku za rupturu u odnosu na one iz kojih ne polazi grana (OR: 2.11, 95%CI: 1.35-3.29). Nesferičan oblik aneurizme i nepravilan oblik aneurizme povezani su sa mnogostruko većim rizikom za rupturu u odnosu na sferične (pravilne) intrakranijalne aneurizme.

Analizom ROC krive pokazana je značajnost izvedenih morfoloških parametara (SR, AR, HWR, BNR) i još jednom je pokazan uticaj morfoloških karakteristika intrakranijalne aneurizme na rupturu. Odnos između visine aneurizme i prosečnog dijametra svih krvnih sudova povezanih sa aneurizmom (SR) veći od 2,05 je povezan sa znatno većim rizikom za rupturu. Vrednost odnosa između normalne visine aneurizme i širine vrata aneurizme (AR) veći od 1,69 je povezan sa većim rizikom za rupturu. I vrednosti HWR veće od 1,09 i BNR veće od 1,64 su povezane sa znatno većim rizikom za rupturu.

Selektivnom analizom intrakranijalnih aneurizmi po lokalizacijama pokazano je i da je: muški pol češće povezan sa rupturom AComA aneurizmi; veći ugao ulaska toka krvne struje u fundus aneurizme jedina morfološka karakteristika koja je povezana sa značajno većim rizikom za rupturu aneurizmi M2 segmenta MCA; u odnosu na aneurizme lokalizovane na C4C5 i C6 segmentu ICA-e, aneurizme C7 i terminalnog C7 segmenta su povezane sa značajno većim rizikom za rupturu; starost pacijenata značajno povezana sa rizikom za rupturu aneurizmi bazilarne arterije te da su mlađi pacijenti u većem riziku za rupturu.

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Najveći broj ranijih studija o faktorima koji utiču na rupturu intrakranijalnih aneurizmi su pokazale da su lokalizacija aneurizme i veličina aneurizme dva najvažnija faktora koji utiču na rupturu. I novije studije su pokazale da su aneurizme lokalizovane na AComA i PComA sklonije rupturi u odnosu na aneurizme drugih intrakranijalnih lokalizacija. Ova studija je takođe pokazala da je lokalizacija intrakranijalne aneurizme značajno povezana sa rupturom, i da su aneurizme lokalizovane na AComA, PComA i PICA najčešće bile rupturirane aneurizme. Iako su dve velike studije pokazale da intrakranijalne aneurizme manje od 7 mm imaju izuzetno mali ili skoro nikakav rizik za rupturu (ISUIA, PHASES), ova studija je, kao i nekoliko novijih sličnih studija, pokazala da aneurizme ipak često rupturiraju i pri veličinama manjim od 7 mm, naročito one lokalizovane na krvnim sudovima manjeg dijametra (npr. AComA). Ova studija je pokazala da je prosečna veličina rupturiranih i

nerupturiranih intrakranijalnih aneurizmi statistički značajno različita, i da je prosečna veličina rupturirane intrakranijalne aneurizme 7,0 mm (1,2 - 22,0 mm), što je u skladu sa mnogim studijama iz ove oblasti.

U studiji autora *Dhar et al.* pokazano je da su vrednosti SR bile veće u grupi rupturiranih aneurizmi i da SR predstavlja značajan prediktor rupture intrakranijalne aneurizme. Autori *Rahman et al.* pokazali su iste rezultate, te je SR ustanovljen kao parametar koji je važan pokazatelj rizika rupture intrakranijalnih aneurizmi. I u ovoj studiji su se vrednosti SR pokazale kao statistički značajno povezane sa rupturom ($p < 0,001$). Ova značajnost se održala i u univarijantnoj analizi, a analizom ROC krive pokazano je da je optimalna tačka preseka za SR promenjivu 2,05. Idući rezultat su dobili i autori *Dhar et al.* u svojoj studiji.

Detmer et al. i *Liu et al.* su pokazali da su vrednosti AR značajno veće kod rupturiranih u odnosu na nerupturirane aneurizme ($p < 0,001$). *Choi et al.* su pokazali da ukoliko je vrednost AR veća od 1,6 povećava se rizik za rupturu AComA aneurizme. I u ovoj studiji se AR pokazao kao statistički značajno povezan sa rupturom intrakranijalnih aneurizmi ($p < 0,001$), te je prosečna vrednost AR kod rupturiranih aneurizmi bila 2,0 dok je kod nerupturiranih bila 1,4. Ova značajnost se održala i u univarijantnoj analizi, gde su veće vrednosti AR povezane sa skoro 5 puta većim rizikom za rupturu, dok je analiza ROC krive pokazala da su vrednosti AR veće od 1,69 povezane sa većom verovatnoćom za rupturu.

U ovoj studiji se pokazalo da je rizik za rupturu skoro 3 puta veći kod intrakranijalnih aneurizmi većih vrednosti BNR-a, a analiza ROC krive da su vrednosti BNR-a veće od 1,64 povezane sa većim rizikom za rupturu. *Detmer et al.* i *Huang et al.* su takođe pokazali značajnu povezanost između većih vrednosti BNR-a i rupture intrakranijalnih aneurizmi. *Hoh et al.* su u svojoj studiji čak pokazali da je BNR najbolji pojedinačni prediktor rupture aneurizme. Isti autori su pokazali i da rupturirane aneurizme imaju veće vrednost HWR-a. *Duan et al.* su u svojoj studiji takođe pokazali da su vrednosti HWR-a bile veće u grupi rupturiranih aneurizmi. Ova studija je pokazala iste rezultate, da su vrednosti HWR-a bile statistički značajno veće u grupi rupturiranih aneurizmi, dok je univarijantna analiza pokazala da su veće vrednosti HWR-a povezane sa skoro 5 puta većim rizikom za rupturu.

U mnogim studijama je pokazano da intrakranijalne aneurizme nepravilnog oblika, iregularnog zida fundusa, i sa prisutnim ispupčenjima na fundusu, češće rupturiraju. *Bjorkman et al.* su u svojoj studiji pokazali da je iregularnost oblika aneurizme najjače povezana sa

rupturom od svih testiranih faktora, a *Lindgren et al.* da je iregularnost oblika aneurizme jedini faktor koji je konstantno povezan sa rupturom intrakranijalnih aneurizmi svih lokalizacija nezavisno od kliničkih i drugih morfoloških parametara. I u ovoj studiji je pokazano da su aneurizme iregularnog oblika značajno povezane sa rupturom, i da je rizik za rupturu ovakvih aneurizmi čak 20 puta veći u odnosu na aneurizme pravilnog (sferičnog) oblika. Osim iregularnosti oblika fundusa, i postojanje ispupčenja na fundusu aneurizme je morfološki faktor koji je u mnogim studijama pokazan kao povezan sa rupturom. *Cebral et al.* su našli da su se ispupčenja najčešće formirala na mestima fundusa koja su trpela najveći stres od udara toka krvne struje. Ipak, ima i studija koje nisu pokazale povezanost rupture intrakranijalnih aneurizmi i postojanja ispupčenja na njenom fundusu. U ovoj studiji se prisustvo ispupčenja na fundusu aneurizme pokazalo kao značajno povezano sa rupturom, te da su aneurizme sa prisutnim ispupčenjem u mnogostruko većem riziku za rupturu u odnosu na aneurizme bez prisutnih ispupčenja.

Duan et al. i *Lin et al.* su pokazali da FA ima najjaču nezavisnu korelaciju sa rupturiranim aneurizmama od svih ispitivanih faktora, te da je zajedno sa lokalizacijom najvažniji faktor za rupturu aneurizmi. *Mo et al.* su pokazali da se sa povećanjem FA, naročito iznad 110°, rizik od rupture intrakranijalne aneurizme znatno povećava. Rezultati ove studije pokazuju da je FA jedan od parametara koji je povezan sa rupturom intrakranijalnih aneurizmi, te da je prosečan FA rupturiranih aneurizmi 135°.

Demografski deo mnogih studija o faktorima koji utiču na rupturu aneurizmi naglašava veću učestalost pacijenata ženskog pola, kako kod pacijenata sa intrakranijalnim aneurizmama, tako i kod pacijenata sa rupturiranim intrakranijalnim aneurizmama. Ipak, ima i studija koje nisu pokazale povezanost pola i rupture aneurizmi, ali i onih koje su pokazale veću učestalost pacijenata muškog pola u grupi rupturiranih aneurizmi. Ova studija jeste pokazala veću učestalost pacijenata ženskog pola u ukupnom broju pacijenata sa intrakranijalnim aneurizmama (74,3%), ali je povezanost sa rupturom bila statistički značajna sa pacijentima muškog pola, te su muškarci bili u 2 puta većem riziku za rupturu u odnosu na žene. *Detmer et al.* su pokazali slične rezultate.

Mnogo je studija koje su pokazale da hipertenzija može uticati kako na formiranje aneurizmatičkih proširenja, tako i na rupturu postojećih intrakranijalnih aneurizmi. Neki autori su pak ispitali povezanost rupture intrakranijalnih aneurizmi i nekontrolisane ili neregulisane hipertenzije, a ne samo hipertenzije, te našli da je nestabilan krvni pritisak sa

fluktuacijama veći faktor rizika za rupturu nego sama hipertenzija. I u ovoj studiji su pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom bili u mnogostruko većem riziku za rupturu aneurizmi u odnosu na pacijente sa kontrolisanom hipertenzijom ili one bez hipertenzije. Nakon analize intrakranijalnih aneurizmi i po lokalizacijama zasebno, kontrolisana hipertenzija se pokazala kao jedan od najstalnijih parametara koji je povezan sa rupturom.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Vitošević F, Milošević Medenica S, Kalousek V, Mandic-Rajčević S, Vitošević M, Lepić M, Rotim K, Rasulić L. Clinical characteristics and morphological parameters associated with the rupture of anterior communicating artery aneurysms. Acta Clin Croat 2021;60(4) DOI: 10.20471/acc.2021.60.04.03

Vitošević F, Rasulić L, Milosević Medenica S. Morphological characteristics of posterior cerebral circulation: an analysis based on non-invasive imaging. Turkish Neurosurg, 2019; 29(5):625-630

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Ispitivanje uticaja morfoloških karakteristika intrakranijalnih aneurizmi u proceni rizika od rupture primenom trodimenzionalne digitalne suptracione angiografije“ dr Filipa Vitoševića kao jedinstvena ovakva studija u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju pre svega uticaja morfoloških karakteristika intrakranijalnih aneurizmi na rupturu, ali i uticaja socio-demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata na rupturu aneurizmi. Dobijeni rezultati i izvedeni zaključci će omogućiti da se sa sve širom primenom vizualizacionih radioloških dijagnostičkih metoda izdvoje upravo oni pacijenti sa prisutnom intrakranijalnom aneurizmom koji su u riziku za rupturu, te da se pravovremenim terapijskim postupcima predupredi ruptura aneurizme i posledična visoka stopa morbiditeta i mortaliteta kod ovakvih pacijenata. Takođe, izdvajanjem kontrolisane hipertenzije kao jednog od faktora koji značajno smanjuje rizik za rupturu intrakranijalnih aneurizmi, prepoznat je faktor povezan sa rupturom na koji možemo relativno jednostavno i da utičemo.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Filipa Vitoševića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 16.11.2021.

Članovi Komisije:

Prof. dr Aleksandar Maliković

Prof. dr Dragan Mašulović

Prof. dr Ružica Maksimović

Prof. dr Goran Tasić

Prof. dr Petar Vuleković

Mentor:

Prof. dr Lukas Rasulić

Komentor:

Prof. dr Dragan Sagić
