

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Ante Rotim

**USPOREDBA PRIJEOPERACIJSKE I POSLIJEOPERACIJSKE
ANGIOGRAFIJE KAO TEHNIKE PROCJENE USPJEŠNOSTI LIJEČENJA
ANEURIZME SREDNJE MOŽDANE ARTERIJE**

Doktorska disertacija

Osijek, 2025.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Ante Rotim

**USPOREDBA PRIJEOPERACIJSKE I POSLIJEOPERACIJSKE
ANGIOGRAFIJE KAO TEHNIKE PROCJENE USPJEŠNOSTI LIJEČENJA
ANEURIZME SREDNJE MOŽDANE ARTERIJE**

Doktorska disertacija

Osijek, 2025.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURKA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Ante Rotim

**USPOREDBA PRIJEOPERACIJSKE I POSLIJEOPERACIJSKE
ANGIOGRAFIJE KAO TEHNIKE PROCJENE USPJEŠNOSTI LIJEČENJA
ANEURIZME SREDNJE MOŽDANE ARTERIJE**

Doktorska disertacija

Osijek, 2025.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Tomislav Sajko, dr. med.

Komentorica: prof. dr. sc. Silva Butković Soldo, dr. med.

Rad ima ukupno 82 stranice.

Predgovor

Doktorski rad te usporedno empirijsko istraživanje napravljeno je u sklopu Projekta „Angiografska usporedba uspješnosti liječenja cerebralne aneurizme endovaskularnim i neurokirurškim pristupom“ Zdravstvenog veleučilišta u Zagrebu.

Veliku zahvalu upućujem svojem mentoru, izv. prof. dr. sc. Tomislavu Sajku i komentorici rada, prof. dr. sc. Silvi Butković Soldo na uloženom vremenu, trudu, znanjima i predanosti koji su utkali u proces izrade moje disertacije.

Hvala i Vladi, Niki, Kreši, Kirilu i Anji na svim svesrdnim savjetima i pomoći. Marini, od srca hvala na prijateljstvu, a Moniki na ljubavi.

Mojoj obitelji i kumovima hvala što su uz mene u svim fazama života jer da nije vaše podrške, teško bih ostvario i realizirao svoje uspjehe!

*„I fly a starship across the Universe divide
And when I reach the other side
I'll find a place to rest my spirit if I can
Perhaps I may become a highwayman again
Or I may simply be a single drop of rain
But I will remain
And I'll be back again, and again
And again and again and again and again“.*
Jimmy Webb

Sadržaj

Sadržaj.....	I
Popis kratica.....	III
Popis tablica	IV
Popis slika.....	V
1. UVOD.....	1
1.1. Anatomija srednje moždane arterije	1
1.2. Intrakranijalne aneurizme.....	3
1.3. Slikovna dijagnostika aneurizmi.....	5
1.4. Digitalna suptraksijska angiografija	8
1.5. Liječenje aneurizmi srednje moždane arterije	10
1.6. Analiza neurokirurškoga i endovaskularnoga liječenja: prednosti i nedostaci	15
1.7. Procjena uspješnosti liječenja.....	18
2. HIPOTEZA	21
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	22
4. ISPITANICI I METODE	23
4.1. Ustroj studije.....	23
4.2. Statističke metode	27
4.3. Klaster analiza	28
4.4 WEKA analiza	34
5. REZULTATI	43
5.1. Rezultati klaster analize	43
5.2. Rezultati WEKA analize	65
5.3. Rezultati analize kliničkoga statusa	70
6. RASPRAVA	72
6.1. Uloga klaster analize u procjeni hemodinamskih parametara.....	72
6.2. Hemodinamske promjene analizirane metodom WEKA	75
6.3. Kliničke implikacije i prijedlozi za buduća istraživanja	77

6.4. Ograničenja provedenoga istraživanja	79
7. ZAKLJUČCI	80
8. SAŽETAK	81
9. SUMMARY	82
10. LITERATURA	83
11. ŽIVOTOPIS	108

Popis kratica

ACA	Prednja moždana arterija (eng. <i>Anterior Cerebral Artery</i>)
ACoA	Prednja komunikantna arterija (eng. <i>Anterior Communicating artery</i>)
BA	Bazilarna arterija (eng. <i>Basilar artery</i>)
DSA	Digitalna suptrakcijska angiografija
MCA	Srednja moždana arterija (eng. <i>Middle Cerebral Artery</i>)
PCA	Stražnja moždana arterija (eng. <i>Posterior Cerebral Artery</i>)
VA	Vertebralna arterija (eng. <i>Vertebral Artery</i>)

Popis tablica

Tablica 4.1. GCS skala vrednovanja bolesnika	25
Tablica 4.2. GOS i GOS-E skala vrednovanja bolesnika	26
Tablica 4.3. Rezultati klasifikacije parova slika prije i poslije zahvata	41
Tablica 5.1. Demografski podatci ispitanika po skupinama liječenje	43
Tablica 5.2. Rezultati Wilcoxon testa za klaster kod endovaskularno liječenih bolesnika	44
Tablica 5.3. Broj pozitivnih i negativnih razlika kod Wilcoxon testa po klasterima kod endovaskularno liječenih bolesnika	46
Tablica 5.4. Rezultati Wilcoxon testa za broj piksela po klasterima na angiografskim slikama prije i nakon endovaskularnog zahvata	48
Tablica 5.5. Broj piksela po klasterima kod endovaskularno liječenih bolesnika	50
Tablica 5.6. Rezultati Wilcoxon testa za klaster kod neurokirurški liječenih bolesnika ..	53
Tablica 5.7. Broj klastera kod neurokirurški liječenih bolesnika	55
Tablica 5.8. Rezultati Wilcoxon testa za broj piksela po klasterima na angiografskim slikama prije i nakon neurokirurškog zahvata	57
Tablica 5.9. Broj pozitivnih i negativnih razlika po pikselima klastera kod neurokirurški liječenih bolesnika	59
Tablica 5.10. Rezultati usporedbe razlike u distribuciji klastera između endovaskularno i neurokirurški liječenih bolesnika	61
Tablica 5.11. Rezultati Mann- Whitney U analize – broj piksela po klasterima u postoperativnim angiografskim slikama	63
Tablica 5.12. Rezultati Studentovog t-testa kod segmentiranih i pročišćenih piksela u endovaskularno liječenih bolesnika	65
Tablica 5.13. Rezultati Wilcoxon i Mann- Whitney U testa za segmentirane i pročišćene piksele kod neurokirurški liječenih bolesnika	67
Tablica 5.14. Usporedba segmentiranih i pročišćenih piksela između analiziranih skupina bolesnika	69

Popis slika

Slika 1.1. Shematski prikaz segmenata srednje moždane arterije i opskrbnog područja	2
Slika 1.2. Metode slikovne dijagnostike aneurizmatiskih proširenja.....	7
Slika 1.3. Prikaz aneurizmatiskog proširenja verificiranog metodom DSA.....	9
Slika 1.4. Prikaz neurokirurškog postupka liječenja aneurizmatiskih proširenja	11
Slika 1.5. Prikaz endovaskularnog postupka liječenja aneurizmatiskih proširenja	12
Slika 1.6. Prikaz uklonjenog aneurizmatiskog proširenja	15
Slika 4.1. Prikaz vizualizacije klasteriranja angiografske slike.....	30
Slika 4.2 Prikaz vizualizacije klasteriranja angiografske slike.....	31
Slika 4.3. Prikaz prisutnosti šuma i artefakata	33
Slika 4.4. Prikaz proces treniranja klasifikatora	37
Slika 4.5. Prikaz rezultata klasifikacije parova angiografskih slika prije i poslije operacije	38
Slika 4.6. Prikaz rezultata čišćenja šuma klasificiranih slika prije i poslije operacije.....	40
Slika 4.7. Prikaz vizualizacije WEKA analize angiografske slike.....	42
Slika 5.1. Prikaz rezultata klaster analize Wilcoxon testom kod endovaskularno liječenih bolesnika	45
Slika 5.2. Individualni prikaz vrijednosti po klasterima kod endovaskularno liječenih bolesnika	47
Slika 5.3. Vizualni prikaz broja piksela po klasterima prije i nakon endovaskularnog zahvata	49
Slika 5.4. Individualna usporedba vrijednosti broja piksela po ispitanicima kod endovaskularno liječenih bolesnika	51
Slika 5.5. Vizualni prikaz broja klastera prije i nakon neurokirurškog zahvata.....	54
Slika 5.6. Linijski prikaz individualnih vrijednosti klastera po ispitanicima prije i nakon zahvata kod neurokirurški liječenih bolesnika	56
Slika 5.7. Vizualni prikaz broja piksela po klasterima prije i nakon neurokirurškog zahvata	58

Slika 5.8. Linijski prikaz individualnih vrijednosti broja piksela klastera prije i nakon zahvata kod neurokirurški liječenih bolesnika	60
Slika 5.9. Grafički prikaz rezultata Mann-Whitney U analize za usporedbu postoperativnih vrijednosti klastera između skupina ispitanika.....	62
Slika 5.10. Grafički prikaz broja piksela po klasterima na postoperativnim angiografskim slikama za skupine endovaskularno i neurokirurški liječenih bolesnika	64
Slika 5.11. Vizualni prikaz rezultata WEKA analize u skupini endovaskularno liječenih bolesnika	66
Slika 5.12. Vizualni prikaz rezultata WEKA analize u skupini neurokirurški liječenih bolesnika	68
Slika 5.13. Prikaz usporedbe broja piksela između skupina kod postoperativnih angiografskih slika	69

1. Uvod

Moždane aneurizme predstavljaju lokalizirana patološka proširenja stijenki krvnih žila u mozgu, koja nastaju uslijed slabljenja vaskularne stijenke. Najčešće se razvijaju na granama arterija, unutar prednje cirkulacije mozga, u kojem je protok krvi najintenzivniji. Potonje promjene mogu ostati asimptomatske tijekom čitava života ili izazvati ozbiljne posljedice ako dođe do rupture aneurizme. Ruptura moždane aneurizme uzrokuje subarahnoidalno krvarenje, stanje koje nosi visok rizik smrtnosti i morbiditeta. Većina aneurizmi otkrivene su slučajno tijekom rutinskih slikovnih pretraga, dok se simptomi pojavljuju u slučaju rupture ili kod velikih aneurizmi, koje komprimiraju okolne strukture. Glavni rizični faktori za nastanak aneurizmi uključuju povišen krvni tlak, pušenje, genetsku predispoziciju i dob. Aneurizme mogu imati različite oblike i veličine, od malih sakularnih promjena, do velikih kompleksnih proširenja.

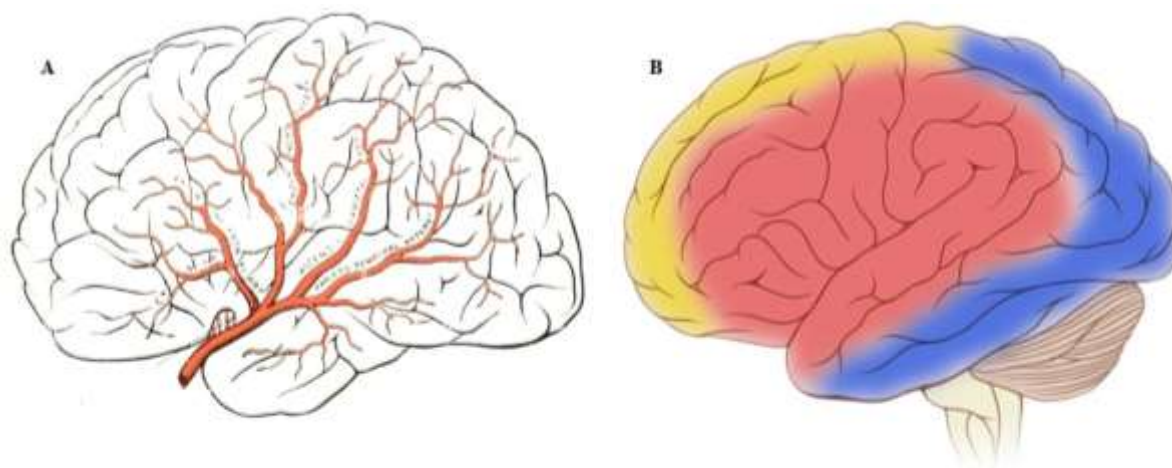
Procjena rizika rupture ključna je pri odabiru odgovarajućeg načina liječenja: kirurškog ili endovaskularnog. Prevencija i rano otkrivanje aneurizmi mogu značajno smanjiti rizik od životno ugrožavajućih komplikacija. Unatoč suvremenom napretku u dijagnostici i liječenju, moždane aneurizme i dalje jesu značajan izazov u neurokirurgiji.

1.1 Anatomija srednje moždane arterije

Srednja moždana arterija (eng. *Middle Cerebral Artery*, MCA) jedna je od glavnih arterija prednje cirkulacije mozga. Odvaja se od unutarnje karotidne arterije (eng. *Internal Carotid Artery*, ICA) i ima ključnu ulogu u krvnoj opskrbi velikih dijelova moždane kore, uključujući motoričke, senzorne i govorne centre. Također, MCA opskrbljuje lateralne dijelove čeonog, tjemenog i sljepoočnog režnja velikog mozga, što je ključno za integraciju motoričkih, kognitivnih i jezičnih funkcija (1-3). MCA se dijeli na četiri glavna segmenta s anatomskim i kliničkim implikacijama (Slika 1.1.):

- M1 segment (horizontalni dio): nastavlja se iz račvišta ICA do prvog grananja u lateralnoj, Sylvijevoj brazdi. Ovaj segment često sadrži perforantne arterije koje opskrbljuju duboke strukture mozga, poput bazalnih ganglija.

- M2 segment (Sylvijev segment): grananje unutar lateralne brazde dviju ili više glavnih grana koje opskrbljuju lateralnu moždanu koru velikoga mozga.
- M3 segment (kortikalne grane): nastavak grana iz lateralne brazde prema površinama moždane kore čeonog, tjemenog i sljepoočnog režnja.
- M4 segment (distalne terminalne grane): male kortikalne arterije koje opskrbljuju površinske dijelove moždane kore (3-5).



Slika 1.1. Shematski prikaz segmenata srednje moždane arterije i opskrbnog područja. A) Prikaz ogranaka MCA uključujući horizontalni, Sylvijev, kortikalni segment te distalne kortikalne grane. B) Prikaz opskrbnoga područja krvi MCA (srednja moždana arterija, eng. *Middle Cerebral Artery*) koji uključuje površinu moždane kore čeonog, tjemenog i sljepoočnog režnja, označen crvenom bojom. Dodatno, žutom bojom obilježeno je opskrbno područje prednje moždane arterije, a plavom je bojom obilježeno opskrbno područje stražnje moždane arterije. Prilagođeno prema anatomsom atlasu Rhoton i sur.

Tijekom liječenja aneurizmi, značajan izazov predstavlja anatomija MCA. Tipična mjesta nastanka aneurizmi MCA su bifurkacije arterija, osobito na prijelazu M1 segmenta u M2 segment. Ta su mjesta podložna nastanku aneurizmi zbog visokog hemodinamskog stresa na vaskularnu stijenu. Anatomske varijacije, poput broja i rasporeda grana MCA, ključne su u planiranju liječenja jer mogu utjecati na izbor neurokirurškoga ili endovaskularnoga pristupa (6,7). Ujedno, neurokirurški zahvati, poput klipanja, iziskuju precizno planiranje, kako bi se

izbjeglo oštećenje perforantnih arterija koje opskrbljuju bazalne ganglije. Endovaskularni pristupi, poput embolizacije, dodatno se kompliciraju kod aneurizmi, sa širokim vratovima ili nepravilnim oblicima. Optimalan izbor metode ovisi o individualnoj anatomiji bolesnika i tehničkoj dostupnosti liječnika (8, 9).

1.2. Intrakranijalne aneurizme

Moždane aneurizme definirane su kao proširenja krvnih žila mozga i značajan su epidemiološki faktor uz pojavnost od 1 do 2 % opće populacije (10). Dominantno, prema prezentirajućoj kliničkoj slici, razlikuju se rupturirane i nerupturirane aneurizme. Rupturirane aneurizme mogu uzrokovati subarahnoidalno krvarenje (eng. *Subarachnoid Hemorrhage*, SAH) i hemoragijski moždani udar, uzrokuju veliko opterećenje bolničkom sustavu zbog iznimno teških posljedica za bolesnike. Iako ukupni godišnji rizik rupture aneurizme, iznosi 1-2 % (11), navedeni postotak značajno varira i s obzirom na dob i spol pacijenta te s obzirom na veličinu i lokalizaciju aneurizme, hipertenziju, geografsko područje te i u odnosu na prisutnost SAH-a (12). Intrakranijalne aneurizme češće se pojavljuju kod žena, a prosječna dob pacijenta kod kojeg je otkrivena aneurizma je peto desetljeće života (13). Također, volumenom veće aneurizme sklonije su rupturi, a rupture aneurizme češće su u aneurizmama prednje cirkulacije (11). Od rizičnih čimbenika u nastanku i rupturi moždanih aneurizmi, značajno se ističe pušenje duhanskih proizvoda. Ujedno, pušenje je povezano i s nastankom višestrukih aneurizmi, kao i povećanog omjera vrata i fundusa aneurizme, što dodatno može povećati rizik rupture (14). Povrh toga, geografsko područje je također prediktivni čimbenik incidencije rupture intrakranijalnih aneurizmi, poglavito države Japan i Finska (6, 12). Prema određenim spoznajama, smatra se kako i meteorološki čimbenici imaju utjecaja na rupturu aneurizme, osobito promjene hidrostatskoga tlaka i vlažnosti zraka (15). Patogenetski, aneurizme nastaju zbog slabosti unutarnje krvožilne stijenke (lat. *tunicae intimae*), uslijed upalnih procesa i degeneracije tkiva koji dovode do disfunkcije endotelnih stanica (16, 17). Samim time, hipertenzija, odnosno, dodatno povećanje tlaka na ionako već oslabljenu stijenku krvne žile je jedan od najvažnijih epigenetskih čimbenika u rupturi aneurizme (18).

U kliničkoj primjeni je nekoliko ljestvica prema kojima se procjenjuje rizik rupture moždane aneurizme, poput PHASES Score-a (eng. *Population* – populacija, *Hypertension* – visoki krvni tlak, *Age* – dob, *Size of aneurysm* – veličina aneurizme, *Earlier SAH from another aneurysm* – prethodni SAH iz druge aneurizme, *Site of aneurysm* – lokalizacija aneurizme) i UIATS (eng. *Unruptured* – nerupturiran, *Intracranial* – intrakranijalno, *Aneurysm* – aneurizma, *Treatment* – liječenje, *Score* – skala) (19), koje u obzir uzimaju prethodno spomenute demografske, etiološke, kliničke, ali i morfološke karakteristike. Jednako tako, intrakranijalne aneurizme se dijele i po morfološkim karakteristikama. U navedenu skupinu uključeni su različiti oblici aneurizmatiskih proširenja, kao što su sakularne (bobičaste), fusiformne (višetruko izbočene), mikotične (gljivične-infektivne), disecirajuće (raslojavanje sloja krvne žile) te pseudoaneurizme (lažne aneurizme) (20). Veličina aneurizmatiskog proširenja je također determinirajući čimbenik rupture aneurizme. Prema studiji ISUIA (eng. *International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms* – Međunarodna studija nerupturiranih intrakranijalnih aneurizmi) aneurizme se dijele na aneurizme ≤ 7 milimetara (mm) te ≥ 7 mm, kojima značajno raste rizik od rupture (11). Prema tradicionalnim podjelama bitno je navesti i gigantske aneurizme, promjera ≥ 25 mm (21). Nadalje, omjer najvećeg promjera aneurizme i promjera matične krvne žile, bitan je pokazatelj rupture intrakranijalne aneurizme. Ostali čimbenici poput: kuta aneurizme, promjera vrata aneurizme, multilobularnosti, dodatnih bobičastih proširenja (eng. *daughter sac*), promjera matične krvne žile i sl. nisu jasni pokazatelji potencijalne rupture aneurizme (22).

Intrakranijalne aneurizme prema lokalizaciji, dijele se na aneurizme prednje i stražnje cirkulacije. Prednju cirkulaciju čini ICA, MCA te prednja moždana arterija (eng. *Anterior Cerebral Artery*, ACA). Stražnju cirkulaciju čine vertebralna arterija (eng. *Vertebral artery*, VA), bazilarna arterija (eng. *Basilar Artery*, BA) te stražnja moždana arterija (eng. *Posterior Cerebral Artery*, PCA). Dominantne su aneurizme prednje cirkulacije prisutne u više od 80 % slučajeva (Jersey i sur., 2024.). U najvećem broju slučajeva su smještene na prednjoj komunikantnoj arteriji (eng. *Anterior communicating artery*, ACoA), potom u MCA te ACA (2). Aneurizme ACoA učestalo se javljaju zbog kompleksnosti vaskularne anatomije koja uključuje bilateralne A1 i A2 ogranke te varijabilnost same ACoA (23). Drugo najčešće mjesto na kojem se može pojaviti aneurizma prednje cirkulacije je račvište MCA, kao posljedica hemodinamskih odnosa (24). Riječ je o

račvištu velike krvne žile u dvije ili više manjih, u kojima zbog djelovanja velikih sila tlaka dolazi do slabljenja ovojnice krvožilne stjenke i posljedično nastanak aneurizme (25). Aneurizme stražnje cirkulacije nastaju po redu pojavnosti na vršku BA, PCA te njihovim ograncima stražnjoj i gornjoj cerebelarnoj arteriji, postero-inferiornoj cerebelarnoj arteriji, VA i konačno antero-inferiornoj cerebelarnoj arteriji (26).

Iako se pojavljuju rjeđe, aneurizme stražnje cirkulacije, imaju i veći rizik rupture i najčešće teže kliničke posljedice (27). Klinička slika i ishod ovise o mjestu rupture, stoga ruptura aneurizme prednje cirkulacije, može dovesti do smetnji govora, pamćenja, motorike. Istovremeno, ruptura aneurizme stražnje cirkulacije kao posljedice može utjecati na smetnje koordinacije, vida ili ispade kranijalnih živaca (1). Stope rupture aneurizme češće su kod muškaraca u slučajevima u kojima je aneurizma smještena na bifurkaciji ICA i njezinog oftalmičkog segmenta, kao i bifurkaciji MCA. Rupture na ACoA i bifurkaciji MCA češće se pojavljuju kod mlađih bolesnika. Bifurkacijske aneurizme imaju značajno veće stope rupture na MCA i stražnjoj komunikantnoj arteriji, u kojima su dominantne karakteristike nepravilan oblik te složeniji hemodinamski odnosi (6).

1.3. Slikovna dijagnostika moždanih aneurizmi

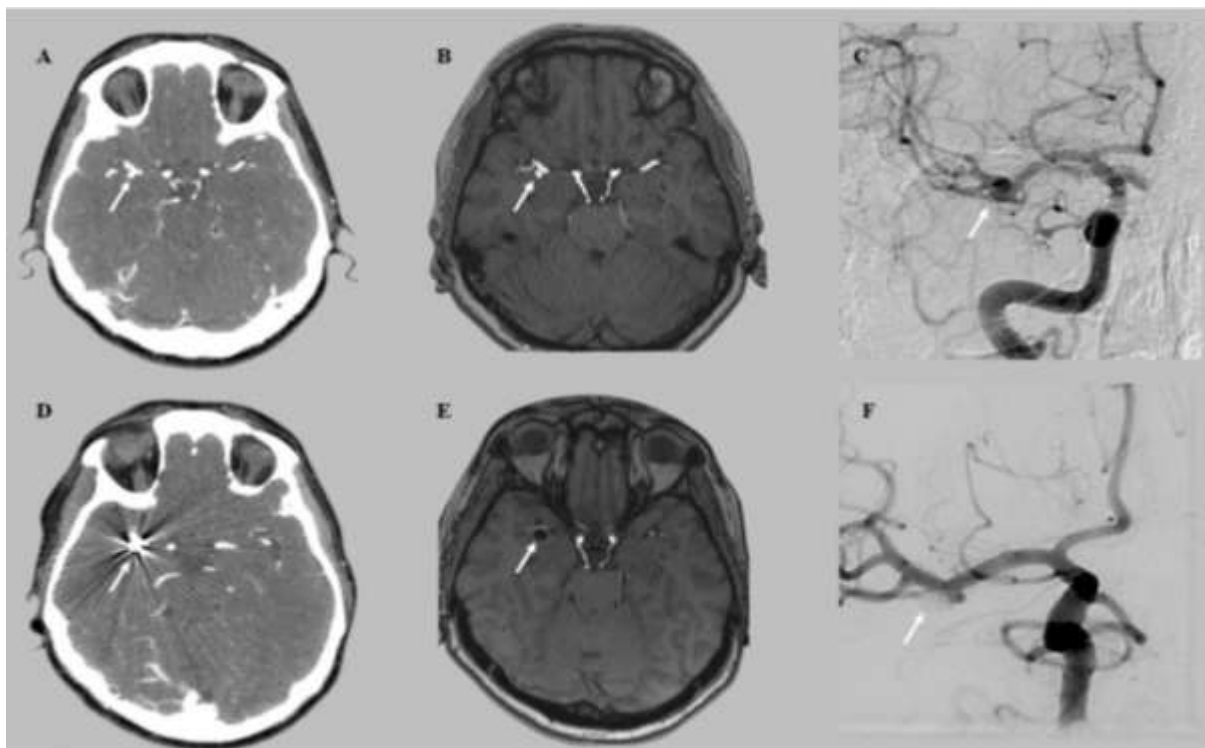
U rutinskoj bolničkoj primjeni za dijagnostiku aneurizmatških proširenja koriste se kompjuterizirana tomografija (CT) i CT angiografija zbog kratkog trajanja pretrage i mogućnosti 3D rekonstrukcije slike, što uvelike olakšava planiranje neurokirurške operacije (28). Iako je zlatni slikovni standard – preoperativna digitalna subtrakcijska angiografija (DSA) – barem u slučaju neurokirurških zahvata, nije u rutinskoj primjeni (29), najčešće zbog nedostatka stručnjaka ili opreme te činjenice kako se radi o invazivnoj metodi. Preoperativna DSA u sklopu endovaskularnih zahvata, koristi se pri planiranju zahvata na arteriovenskim malformacijama te aneurizmama kompleksne anatomije u kojima je detaljnija dijagnostička obrada potrebna za donošenje odluke o metodi ili pristupu liječenju (30). S obzirom kako se radi o sastavnom dijelu endovaskularnog zahvata, preoperativna DSA se ne izvodi kao zaseban postupak. Preoperativna magnetska rezonanca (MR) i MR angiografija nisu u standardnoj praksi, osobito zbog trajanja

pretrage, dostupnosti te slične dijagnostičke snage, jednako kao i CT angiografija (31).

Različite su prakse u slučajevima izbora kontrolnih postoperativnih slikovnih metoda u različitim centrima. Nakon neurokirurške operacije, kontrolna CT angiografija mozga snima se rutinski kroz šest mjeseci (Slika 1.2.). Riječ je o metodi pomoću koje se zadovoljavajuće može procijeniti stupanj okluzije aneurizme, odnosno, prisustvo eventualne rezidue (32). Usprkos tome, zbog artefakata koji uzrokuju ugrađeni materijali, CT angiografija nema apsolutnu i time zadovoljavajuću osjetljivost i specifičnost u kontrolnoj dijagnostici aneurizmatiskih proširenja (33). Treba jednako tako napomenuti i kako je MR angiografija manje osjetljiva metoda zbog artefakata prouzročenih titanskim klipsama (34) i to bez obzira što je DSA „zlatni standard“, kao metoda postoperativne kontrole bolesnika podvrgnutim neurokirurškoj operaciji, ali zbog svoje invazivnosti, kao i navedenih kvaliteta CT angiografije, nije u široj upotrebi. Izbor pretrage kojom se potvrđuje uspješnost zahvata na kraju se svodi na individualni izbor operatera. S jedne strane, iskustveno, upotreba postoperativne CT angiografije ipak nije zadovoljavajuća metoda, s osobitim obzirom na slučajeve, velikih aneurizmi, kompleksne vaskularne anatomije, kao primjerice aneurizme smještene na trifurkaciji MCA. S druge strane, tehnički, postoji nekoliko načina rane kontrolne DSA, primjerice pred otpust bolesnika ili pri samom kirurškom zahvatu pogotovo ako se zahvat odvija u hibridnoj sali, u kojoj se i operativni zahvat i kontrolno snimanje obavljaju u istom aktu (35). U slučaju urednog kontrolnog nalaza DSA, smatramo nepotrebnim daljnje CT ili MR angiografske kontrole. Zbog maksimalne osjetljivosti i specifičnosti metode, ovakav pristup je opravdan, osobito u usporedbi s protokolima u kojima se kontrolna snimanja u slučaju urednog neurološkog statusa bolesnika, ne provode, ili se koriste inferiorne slikovne metode (36). Odgođene kontrole su potrebne u nekoliko slučajeva: pri značajnim komorbiditetima, reakciji na ugrađeni materijal u sklopu bolesti vezivnog tkiva i sl. (37, 38).

CT angiografija kao postoperativna kontrola nije metoda izbora nakon endovaskularnih zahvata jer bez obzira na moderne metode, uređaji i materijali koji se ugrađuju i dalje uzrokuju artefakte (33, 39). Dodatno, treba napomenuti faktor radijacije kod CT angiografije, slijedom kojega, u rutinskoj kliničkoj primjeni su dominantno MR angiografija i DSA, kao invazivna metoda (31). Naglasak se pokušava staviti na MR angiografiju (3D TOF metoda), koja pokazuje visoku osjetljivost pri identifikaciji patentnosti ishodišne krvne žile, kao i rezidualnog protoka

unutar aneurizmatiskog proširenja (40).



Slika 1.2 Metode slikovne dijagnostike aneurizmatiskih proširenja. Na slici su prikazani različiti modaliteti neuroradiološkog snimanja kod istog bolesnika s aneurizmatiskim proširenjem smještenim na račvištu desne MCA (srednja moždana arterija, eng. *Middle Cerebral Artery*), preoperativno (gornji red) te postoperativno (donji red). A) Preoperativna CT angiografija krvnih žila mozga, strelicom označena aneurizma. B) Preoperativna MR angiografija krvnih žila mozga, strelicom označena aneurizma. C) Preoperativna DSA (digitalna suptrakcijska angiografija) krvnih žila mozga, strelicom označena aneurizma. D) Postoperativna CT angiografija krvnih žila mozga, strelicom označene endovaskularno postavljene zavojnice. E) Postoperativna MR angiografija krvnih žila mozga, strelicom prikazan defekt punjenja okludirane aneurizme. F) Postoperativna DSA krvnih žila mozga, strelicom označene endovaskularno postavljene zavojnice (Rad autora istraživanja).

Kod bolesnika liječenih potpornicama, kao metoda praćenja, osim superiorne metode DSA upotrebljava se i MR angiografija, koja verificira patentnost matične krvne žile, no s lošim

prikazom statusa unutar stenta (41). Daljnjim napretkom suvremene tehnologije, vrijednost MR angiografije bi se mogla približiti vrijednosti DSA. Kao što je slučaj kod neurokirurški liječenih bolesnika, algoritmi kontrolnih snimanja se razlikuju i ne postoji konsenzus oko vrste snimke kao i odmaka među snimanjima. Ako završna slika nakon endovaskularnog zahvata ne ostavlja prostor sumnjama, bilo da se radi o stupnju okluzije ili patentnosti matičnih žila, kontrolno snimanje se najčešće provodi unutar prvih tri do šest mjeseci, potom za godinu dana, zatim rjeđe i to u obliku MR angiografije (42). Ako na kontrolnim snimanjima postoje sumnje u rekanalizaciju aneurizme ili se radi o novonastaloj (lat. *de novo*) aneurizmi, tada je indicirana DSA. Također, DSA se može koristiti i kao primarna metoda kontrole bolesnika, i u slučajevima u kojima nema apsolutne indikacije za tim, ovisno o preferencijama operatera (43, 44).

1.4. Digitalna subtrakcijska angiografija

DSA je je „zlatni standard“ u dijagnostici aneurizmatiskih proširenja, zbog superiornosti prikaza vaskularnih struktura u odnosu na CT i MR angiografiju (45). DSA je kontrastna fluoroskopska tehnika koja se koristi za vizualiziranje krvnih žila (Slika 1.3.). Slika nastaje substrakcijom prekontrastne slike/maske od naknadnih slika nakon što je već aplicirano kontrastno sredstvo. Slike nastaju pomoću kontrolirane ekspozicije određenog područja rendgenskim zrakama. Količina kontrastnog sredstva koje se daje, ovisi paralelno o veličini područja koje se promatra (46), stoga razlikujemo selektivne i supraselektivne prikaze. S jedne strane, selektivni prikaz odnosi se na prikaz protoka kroz određenu krvnu žilu, a s druge strane, supraselektivni na prikaz manjih, distalnijih krvnih žila za detekciju okultnih krvarenja i lezija (47). DSA karakterizira izvrsna prostorna i vremenska rezolucija (48), kao i mogućnost procjene stvarnih hemodinamskih uvjeta i protoka krvi (49, 50). DSA je invazivna metoda pa samim time podrazumijeva i moguće komplikacije, poput alergijskih reakcija na jodirano kontrastno sredstvo koje kliničkom prezentacijom variraju od urtikarije do angioedema (51). S Obzirom kako pretraga podrazumijeva punkciju femoralne arterije, moguća su krvarenja (52, 53), a opisana je pojava retroperitonealnog hematoma, pseudoaneurizme, arteriovenske fistule, arterijske okluzije, neuropatije i infekcije (54). Stoga je iznimno bitna adekvatna hemostaza koja se postiže

manualnom kompresijom ili vaskularnim hemostatskim uređajima (55), što dalje podrazumijeva produženi boravak u bolnici. Izdvaja se i radijalni pristup s manjim stupnjem komplikacija i kraćim boravkom u bolnici (56, 57), čime isti postaje vijabilna alternativa ostalim dijagnostičkim metodama.



Slika 1.3. Prikaz aneurizmatškog proširenja verificiranog metodom DSA. Lijevo je prikazano aneurizmatško proširenje smješteno na M1 segmentu desne MCA (srednja moždana arterija, eng. *Middle Cerebral Artery*), a desno je prikazan rekonstruiran 3D prikaz iste aneurizme. Oba aneurizmatška proširenja su prikazana strelicama (Rad autora istraživanja).

U pregledu dostupne i objavljene literature do trenutka pisanja rada, prikazani su rezultati svega nekoliko studija, čiji je predmet usporedba preoperativne i postoperativne DSA kod neurokirurški i endovaskularno liječenih bolesnika (58), a potomje DSA su rezultirale razvojem klasifikacije stupnja okluzije na temelju angiografskog punjenja aneurizme i staze kontrastnog sredstva. Na ovom mjestu valja spomenuti i klasifikacije Raymond-Roya i O'Kelly-Marotta (59, 60). Međutim, istraživanjima su obuhvaćeni bolesnici s rupturiranim i s nerupturiranim aneurizmama raznih intrakranijalnih krvnih žila, a nalazi istraživanja u kojima se uspoređuju stupnjevi okluzije aneurizmi liječenih objema metodama na istom lokalitetu, nisu pronađeni i/ili objašnjeni do trenutka pisanja disertacije.

1.5. Liječenje aneurizmi srednje moždane arterije

Ruptura aneurizme je životno ugrožavajuće stanje pacijenata sa stopom mortaliteta više od 40 % (61). Od iznimne je važnosti stoga, pravovremena dijagnostika, kao i tretman bolesnika, koji zadovoljavaju kriterije jednoga od oblika liječenja. Metode liječenja aneurizmi, osim konzervativnog liječenja, odnosno, radiološkog praćenja, uključuju neurokirurško i endovaskularno liječenje. Neurokirurško liječenje podrazumijeva takozvanu otvorenu operaciju, u kojoj neurokirurg kraniotomijom (skidanjem koštanog poklopca) pristupa intrakranijalnom prostoru. Potom se otvara tvrda moždana ovojnica (durotomija) te se kroz subarahnoidalni sloj, preciznom resekcijom pristupi krvnoj žili i moždanoj aneurizmi. Aneurizma se zatim preparira od okolne arahnoidalne ovojnice moždanog parenhima, dovodne (aferetne) i odvodnih (eferetnih) krvnih žila, s ciljem potpunog prikaza vrata aneurizmatiskog proširenja (Slika 1.4.). U trenutku u kojem se pojavljuju jasni anatomske odnosi i prikazan vrat aneurizme, postavljanjem klipa na vrat aneurizme, stvara se fizikalna barijera te krv više ne utječe u aneurizmatisko proširenje (62).



Slika 1.4. Prikaz neurokirurškog postupka liječenja aneurizmatških proširenja. A) Neurokirurška sala. B) Namještaj bolesnika s glavom fiksiranom u držaču po Mayfield-u. Supinacijski položaj s glavom rotiranom u lijevu stranu. Na glavi bolesnika plavim markerom označena linija kožnog reza za pterionalnu kraniotomiju. C) Prikazano operativno polje nakon sterilnog pranja i pokrivanja s odignutim kožno-potkožnim i mišićnim režnjem. D) Prikaz operativnog polja po učinjenoj kraniotomiji. Brojem 1 označena je tvrda moždana ovojnica koja se polukružno otvara prema bazi lubanje. Brojem 2 i 3 označeni su desni sljepoočni i čeonni režnjevi velikog mozga, a brojem 4 Silvijeva ili lateralna brazda. E) Prikaz aneurizmatškog proširenja (označeno crnom strelicom), s retrakcijom čeonog i sljepoočnog režnja držačima zbog olakšanog pristupa. F) Prikaz neurokirurškog instrumentarija, raznih klipova i aplikatora klipova. G) Crnom strelicom označeno aneurizmatško proširenje koje je iz cirkulacije isključeno postavljenim klipom (Rad autora istraživanja).

Vrsta kraniotomije ovisi o lokalizaciji aneurizme pa se zato, primjerice za aneurizme MCA, s jedne strane, najčešće koristi pterionalna kraniotomija (63). Klipovi se dijele po dužini i obliku, a razlikuju se ravni, zavijeni i fenestrirani klipove, čiji izbor ovisi o anatomskim karakteristikama i odnosima aneurizme s okolnim strukturama. Gledano kroz prošlost, upotrebljavali su se klipovi različitih materijala, no u suvremenim su uvjetima u primjeni uglavnom titanski klipovi koji su ne-feromagnetski i kompatibilni sa magnetnim poljem (64).

S druge strane, endovaskularno liječenje podrazumijeva pristup intrakranijalnom prostoru kroz periferne krvne žile, najčešće femoralnu, ali i radijalnu arteriju, koristeći kateterske sustave (Slika 1.5.) (65).



Slika 1.5. Prikaz endovaskularnoga postupka liječenja aneurizmatiskih proširenja. A) Odnos biplanarnog uređaja i operacijskog stola. B) Kontrolna soba s komandnim uređajem radiološkog inženjera. C) Različite vrste pristupnih katetera. D) Crnom strelicom označena je zavojnica, bijelom strelicom označen je mikrokateter. E) Položaj bolesnika na operacijskom stolu. F) Prikaz hibridne sale s biplanarnim uređajem i operacijskim stolom kompatibilnim s neurokirurškim operacijama. Operacijski stol nije klasični neurokirurški, već se radi o karbonskom stolu koji ne stvara artefakte pri akviziciji slike biplanarnim uređajem (Rad autora istraživanja).

Nakon punkcije, u arteriju se uvodi potporni kateter. Kroz potporni kateter postavlja se dijagnostički kateter uz pomoć kojeg se kroz femoralnu, potom vanjsku pa zajedničku ilijačnu arteriju ulazi u aortu, kroz koju se zatim dalje pristupa u lijevu ili desnu zajedničku ICU, ili po potrebi lijevu ili desnu VA (ako se pristupa stražnjoj cirkulaciji). Dalje se dijagnostički kateter postavlja u unutarnju ICU te se preko njega dovodi potporni kateter, a dijagnostički se kateter potom odstranjuje. Nakon toga se stavlja mikrokateter, s prethodno postavljenom žicom, kojom

se ulazi u aneurizmatско proširenje. Preko žice se dovodi i mikrokater u aneurizmatско proširenje te se žica izvuče iz sustava. Kroz isti mikrokater se zatim u aneurizmu postavlja jedan od okluzijskih uređaja. Mikrokaterom se oslobađa i potpornica (eng. *stent*) u samoj krvnoj žili.

Razlikuje se nekoliko metoda zatvaranja aneurizmatских proširenja endovaskularnim načinom, svrstanih u dvije skupine. Jednu skupinu čine intrasakularni uređaji koji se oslobađaju u aneurizmatско proširenje, a drugu skupinu čine intravaskularne potpornice. Intrasakularne uređaje čine zavojnice (eng. *coil*) (11) i razni samošireći sustavi poput *Woven Endobridge Device* (MicroVention, SAD), *Contour* (Stryker, SAD), *MEDINA* (Medtronic, SAD) i *Artisse* (Medtronic, SAD) (66-68). Uzastopnim otpuštanjem zavojnica kroz mikrokater, aneurizmatско proširenje postupno se obliterira. Broj zavojnica i samim time gustoća pakiranja aneurizmatског proširenja, ovisi o preferenci operatera te za sada (u trenutku pisanja rada) nema jasnih pokazatelja o tome kako gušće pakiranje poboljšava uspješnost liječenja (69). Samošireći sustavi se za razliku od zavojnica, dostave odjednom te se pri otpuštanju iz katetera šire i priljubljuju uz unutarnji zid aneurizmatског proširenja i tako onemogućuju dotok krvi u aneurizmu (67). Zavojnice su sačinjene od platine, za razliku od nitinolских samoširećih sustava te su u obje vrste zavojnica najčešće dodani materijali poput najlona, poliestera i svila (70) s trombogenim svojstvima, a u cilju brže okluzije aneurizmatског proširenja i neoepitelizacije. Druga metoda endovaskularnog liječenja je samostalno korištena potpornica (riječ je o gusto pletenim stentovima, odnosno, preusmjerivačima protoka, eng. *flow diverter*) ili u kombinaciji s intrasakularnim uređajima. Postavljanjem preusmjerivača protoka u matičnu krvnu žilu dolazi do remodeliranja protoka krvi, čime se onemogućuje daljnji ulazak krvi u aneurizmatско proširenje. Učinak je vidljiv kroz nekoliko minuta, međutim potrebno je više od godine dana za potpuno isključenje aneurizme iz protoka (71). Na tržištu se nalazi nekoliko vrsta preusmjerivača protoka, poput *Pipeline Flex Embolization* (Medtronic, SAD) i *Silk Vista* (Balt, Francuska) (72, 73) koji se međusobno razlikuju po svojim fizikalnim svojstvima (riječ je o krom-kobalt leguri i platini), prvenstveno čvrstoći te se shodno tome i primjenjuju (74); primjerice čvršći preusmjerivači protoka kod bolesnika s tortuotičnim žilama u kojima se gubi sila pritiska uređaja sa svakim zavojem žile. Također, u današnje doba su u primjeni i preusmjerivači protoka s posebnim

premazima (75) koji zbog smanjene trombogenosti ne zahtijevaju upotrebu dvojne antiagregacijske terapije (76). Daljnjim usavršavanjem navedenih tehnologija, postoji mogućnost proizvodnje preusmjerivača protoka bez zahtjeva upotrebe antikoagulacijske i antiagregacijske terapije (77). U slučaju velikih aneurizmi, u obzir dolazi i kombinacija tehnika, odnosno, postavljanje potpornice (eng. *stenta*) te dodatno i zavojnica u aneurizmatско proširenje zbog smanjenja mogućnosti rekurencije aneurizme ili rezidualnog prisutstva aneurizme na kontrolnim radiološkim snimanjima (78). Takve potpornice su rjeđe pletene od preusmjerivača protoka, također građene od krom-kobalt legure ili nitinola s primjesama nitinola zbog radioopaciteta (79, 80). Za razliku od preusmjerivača protoka, koriste se isključivo kao potpora zavojnicama. Postoji više tehnika istovremenog postavljanja zavojnica i potpornica, a najsigurnijom tehnikom smatra se pritvaranje (eng. *jailing*) (81), u kojem se najprije uvede mikrokater u aneurizmatско proširenje, postavi se potpornica te se potom otpuste zavojnice kroz mikrokater, a prethodno postavljena potpornica onemogućuje nepovoljno formiranje zavojnice.

Intrasakularni uređaji ne ulaze u lumen krve žile te samim time ne zahtijevaju uvođenje antikoagulantne/antiagregacijske terapije. U slučaju nezadovoljavajućeg položaja, odnosno, protruzije zavojnice ili samoširećeg sustava u lumen krvne žile, postoji indikacija za kratkotrajno uvođenje antiagregacijske terapije (82), ako se tehnikom balon dilatacijom (83) ne postigne zadovoljavajući rezultat. Alternativno rješenje, u slučaju značajnije protruzije zavojnice, jest (istovremeno) postavljanje potpornice (84), što ujedno predmnijeva uvođenje antiagregacijske terapije. Konkretnije, moguće je postavljanje i samo potpornice, bilo da je riječ o aneurizmatским proširenjima nepovoljnih morfoloških obilježja (85) ili u situacijama u kojima postoji opasnost od kompresivnog učinka velikih aneurizmi na okolne živčane strukture (86). U takvim slučajevima postavljanje zavojnica u aneurizmatско proširenje, povećava maseni učinak (Slika 1.6.) i dodatno pogoršava okolnosti, a često se može pojaviti u gigantskoj aneurizmi osobito ICA koje kompresivno djeluju na optički živac i izazivaju smetnje vida (86). No, postavljanje potpornice bez zavojnica, često nije zadovoljavajuće rješenje, s osobitim obzirom jer postoji mogućnost nepotpune okluzije ili hemoragijskih komplikacija (87).



Slika 1.6. Prikaz uklonjenog aneurizmatskog proširenja na kojem se vidi protrudiranje prethodno endovaskularno postavljene zavojnice. U konkretnom slučaju, bolesnik je prethodno endovaskularno liječen zbog aneurizmatskog proširenja lijeve MCA (srednja moždana arterija, eng. *Middle Cerebral Artery*) te su postavljene zavojnice. Na kontrolnom snimanju prikazan je daljnji rast i punjenje aneurizmatskog proširenja, stoga je pacijent podvrgnut neurokirurškoj operaciji u kojoj je postavljen klip, a ostatna vreća ispunjena zavojnicama, prikazana na slici 1.6. je odstranjena (rad autora istraživanja).

1.6. Analiza neurokirurškoga i endovaskularnoga liječenja: prednosti i nedostaci

Angiografski stupanj okluzije aneurizmatskoga proširenja obično je definiran kroz Raymond-Roy klasifikaciju (59, 88). Okluzija tako može biti potpuna, onda kad se ne nalazi kontrastnog punjenja u aneurizmatskom proširenju i može biti nepotpuna. Nepotpune okluzije dijele se na zadovoljavajuće i nezadovoljavajuće. Zadovoljavajuća okluzija podrazumijeva ostatno punjenje vrata aneurizme bez kirurške ili endovaskularne intervencije, već daljnje praćenje. Nezadovoljavajuća okluzija podrazumijeva punjenje same aneurizmatske vreće, u kojoj zbog daljnjeg dotoka krvi u aneurizmu i dalje postoji opasnost rupture, što zahtijeva ponovljeno kirurško ili endovaskularno liječenje. Kirurškim pristupom najčešće je moguća potpuna vizualizacija vrata aneurizme, kao i rekonstrukcija (89, 90), a samim time idealno je i pozicioniranje klipa. Zbog toga, stupanj potpune okluzije aneurizmi kod kirurški liječenih

pacijenata iznosi $\geq 95\%$ (7,91). Iz ovog razloga „zlatni standard“ u liječenju aneurizmi prednje cirkulacije, osobito kod aneurizmi MCA, zbog lakoće pristupa te visokog stupnja okluzije je i dalje neurokirurško liječenje (92). Stupanj potpune okluzije u rukama iskusnih operatera je gotovo stopostotan (7), za razliku od endovaskularnog tretmana u kojem je taj podatak $\leq 60\%$, a stupanj zadovoljavajuće okluzije (s ostatnim vratom) $\leq 85\%$ (93). Kvantitativni se podaci podudaraju sa studijama koje se odnose na rupturirane aneurizme (60, 94). Iako se radi o značajnoj razlici, klinički to možda nije nužno jer je i zadovoljavajuća okluzija u većini slučajeva potencijalno trajno stabilna okluzija (95), bez nužno značajnijeg rizika postoperativne rupture i krvarenja (96).

I kirurške i endovaskularne metode liječenja imaju svojih prednosti i mana. Osim upotrebe antikoagulacijske/antiagregacijske terapije, koja ima svoje sistemske i lokalne opasnosti (97,98) prisutne su i dodatne nedoumice oko primjene takve terapije. Zbog toga za sada nije pokazan jedinstven algoritam administracije terapije te postoje razlike u centrima koje se bave vaskularnom neurokirurgijom. Nakon postavljanja presumjerivača protoka, obično se primjenjuje dvojna antiagregacijska terapija u kombinaciji s Aspirina i Ticagrelola/Klopidogrela/Prasugrela (99). Ticagrelol je potentniji lijek te uzrokuje manje slučajeva rezistencije, međutim limitirajući je faktor i sama dostupnost, osobito financijska. Sve u svemu, nema definitivnih studija koje su pokazale superiornost ticagrelola u slučajevima u kojima rezistentnost bolesnika nije faktor (100). Dvojna terapija primjenjuje se tijekom prva tri mjeseca do godina dana te po čemu se nastavlja s monoterapijom aspirinom (101). Osim veće mogućnosti tromboembolijskih događaja pri samom endovaskularnom zahvatu, također je prisutan rizik i od odgođenih tromboembolijskih incidenata, koji su prisutni čak i u slučajevima u kojima se pacijenti pridržavaju propisane terapije u algoritmom definiranih vremenskih okvira (102). Nadalje, manipulacija uređajima unutar stijenke krve žile može dovesti i do naknadnog vazospasma s neurološkim posljedicama (103), do kojih dolazi zbog usporenog protoka krvi i potencijalnog tromboembolijskog incidenta. Dodatni izazov predstavljaju i mogućnost tvorničke greške uređaja s potencijalno letalnim tromboembolijskim te perforacijskim incidentima (104).

Endovaskularno liječenje s jedne strane, i dalje nije jednako dostupno, oprema i uređaji predstavljaju značajno financijsko opterećenje u zdravstvenom sustavu te usprkos značajnom

tehnološkom napretku i dalje pokazuje manji stupanj okluzije, kao i povećan broj aneurizmatičkih rekurencija u odnosu na neurokirurški pristup (105). S druge strane, jasne su prednosti endovaskularnog pristupa. Primjerice, sve više kliničkih centara se u slučaju rupture aneurizme, osobito kad je u pitanju stražnja cirkulacija odlučuju na endovaskularno liječenje bolesnika zbog boljeg neurološkog ishoda te niže stope mortaliteta (94). Isto vrijedi i za nerupturirane aneurizme stražnje cirkulacije, u kojima se zbog otežanog kirurškog pristupa (106) sve više koristi endovaskularni tretman (107). Kompleksne aneurizme zahtijevaju individualizirani pristup. Kod prisutnosti perforantnih arterija koje polaze s aneurizmi, endovaskularno liječenje preusmjerivačima protoka ima potencijalnih prednosti zbog smanjenog dotoka krvi u aneurizmu, što smanjuje rizik od rupture, a istovremeno perforatori ostaju prohodni (108, 109). Isto nije moguće u slučaju kirurškog liječenja ovakvih aneurizmi, jer zatvaranjem vrata aneurizme, nema daljnjeg protoka krvi kroz perforatore s polazištem na aneurizmi. Kao kompleksne aneurizme, kao one višestrukoga grananja te gigantske aneurizme s kompresivnim učinkom, primjeri su aneurizmi nepodobnih za endovaskularno liječenje (110). Aneurizme širokog vrata su se također donedavno smatrale nepovoljnim pri endovaskularnom liječenju, međutim suvremeni uređaji dovode i u ovom konkretnom slučaju do promjene paradigme (111, 112). Daljna ograničenja endovaskularnog pristupa jesu pristup aneurizmatičkim proširenjima u bolesnika s naprednom aterosklerotskom bolesti zbog iznimno otežane femoralne punkcije (uz nepovoljan radijalni pristup) i kroničnih krvožilnih stenoza koja dodatno otežavaju manipulaciju i prolaz katetera (113, 114). Druge bolesti poput bolesti vezivnih tkiva, kao što su fibromuskularne displazije, u kojima zbog osjetljivog krvožilnog endotela (115) postoji opasnost od ozljede pri manipulaciji kateterom, isto su nepovoljni za endovaskularno liječenje. Izrazita tortuotičnost krvožilnog sustava također onemogućuje dovod i postavljanje te zadržavanje katetera u intrakranijalnim krvnim žilama (116, 117).

Bolesnicima s postavljenim potpornicama i preusmjerivačima protoka u terapiju se uvode antiagregacijski lijekovi (99, 100, 101). Iznimno je bitno pridržavati se zadane terapije jer u protivnom dolazi do okluzije potpornice i potencijalno fatalnog ishoda (118).

U pojedinim kompleksnim slučajevima, u kojima klipiranje nije moguće bitno je spomenuti alternativnu metodu liječenja –premosnice (eng. *bypass*). Riječ je o kirurškom postupku u kojem

se premošćuje promijenjenu krvnu žilu, u ovom slučaju zbog prisutne aneurizme, koja nije pogodna klipiranju, uspostavom protoka između zahvaćene intrakranijalne krvne žile s ekstrakranijalnom krvnom žilom (119, 120). Najčešća premosnica u slučajevima kompleksnih aneurizmi polazišta s MCA je između nje i temporalne arterije (lat. *arteria temporalis superficialis*), a kao donor koristi se i radijalna arterija (121, 122).

Endovaskularni pristup je minimalno invazivni pristup s manjim rizikom infekcije, kraćom duljinom boravka u bolnici, kao i oporavkom pacijenta, u odnosu na neurokirurški zahvat (123, 124). Bitno je napomenuti kako u slučaju urednog zahvata, vrijeme boravka bolesnika u analgosediranom stanju je kraće u endovaskularnom tretmanu (125, 126). Tako primjerice u ovoj studiji, najkraće analgosedirano stanje u endovaskularnoj skupini je 30 minuta, dok je u kirurškoj skupini najkraće vrijeme analgosedacije bolesnika 105 minuta. Isto tako, stope mortaliteta, barem u slučaju nerupturiranih aneurizmi su minimalne (iznose manje od jedan posto), kao i niske stope morbiditeta (pet do petnaest posto, ovisno o lokalizaciji aneurizme) (127).

Osim prethodno navedenih nedostataka kirurških zahvata, treba nadodati i rizik od simptomatskog vazospazma koji je veći u neurokirurškoj skupini (8) kod nerupturiranih aneurizmi, a i pokazana je jasna prednost endovaskularnoga tretmana u sprečavanju odgođenih neuroloških deficita izazvanih vazospazmom i u rupturiranih aneurizmi (128).

1.7. Procjena uspješnosti liječenja

Procjena uspješnosti u liječenju aneurizmi mozga predmnijeva multidisciplinarni pristup, a DSA se u tom smislu smatra „zlatnim standardom“ potonjeg procesa. Preciznost DSA metode omogućuje temeljitu evaluaciju prije i nakon liječenja, kao i praćenje eventualnih komplikacija, što je važno za dugoročni uspjeh terapije. DSA je ključna metoda za procjenu uspješnosti liječenja aneurizmi, prije i nakon intervencijskog zahvata. Prije zahvata, DSA pruža detaljnu vizualizaciju vaskularne arhitekture mozga, omogućujući lokalizaciju, veličinu i morfologiju aneurizme te njezin odnos prema susjednim krvnim žilama. Po završetku liječenja, koristi se kao

potvrda potpuna zatvaranja aneurizme. Prema referentnim studijama, potpuna angiografska okluzija (eng. *complete occlusion*) nakon zahvata, povezana je s nižim rizikom recidiva aneurizme (129). DSA također omogućuje preciznu procjenu anatomske rekonstrukcije krvnih žila nakon intervencije. Tehnički uspjeh zahvata procjenjuje se prema razini okluzije aneurizme, a mogućnosti suvremenih endovaskularnih tehnika, značajno su utjecale na rezultate liječenja (130). Postoperativna DSA, u kombinaciji s MRI ili CT angiografijom, ima visoku osjetljivost pri otkrivanju ostalih aneurizmi i pridonosi planiranju daljnjeg praćenja bolesnika, odnosno, njegova stanja i oporavka (16). Uz to, redovite angiografske kontrole važne su zbog praćenja potencijalnih promjena tijekom daljnjeg života pacijenta (131).

Prethodno su navedene metode preoperativne dijagnostike i postoperativne kontrole, a najveći problem je što kirurški liječeni bolesnici najčešće nisu podvrgnuti kontrolnom DSA snimanju (132). U slučajevima u kojima jesu, značajan broj operiranih aneurizmi, zahtjeva daljnju angiografsku kontrolu ili čak i odmah ponovljeno liječenje (133). Time je naglašena potreba standardiziranih metoda postoperativne evaluacije, zbog što jasnije usporedbe dviju korištenih metoda.

Jedna od glavnih prednosti metode DSA je identifikacija potencijalnih komplikacija:

- Rezidualne aneurizme: djelomično zatvorene aneurizme koje zahtijevaju dodatne intervencije i/ili kontinuirano praćenje.
- Recidiv aneurizmi: ponovno pojavljivanje aneurizmi na mjestu ranije liječene lezije.
- Nove promjene na krvnim žilama: razvoj *de novo* aneurizmi ili drugih patoloških promjena koje zahtijevaju dodatnu evaluaciju.
- Vazospazam i tromboza: učestale komplikacije nakon SAH-a koje mogu biti identificirane DSA-om i zahtijevaju promptnu terapiju (93).

Praćenje ovih komplikacija od presudne je važnosti pri procjeni sigurnosti i dugoročne uspješnosti zahvata. Rano otkrivanje rezidualnih aneurizmi pomoću DSA-a, omogućuje pravovremene dodatne intervencije, koje mogu utjecati na klinički ishod stanja bolesnika (135). Također, DSA se koristi i za praćenje razvoja pseudoaneurizmi, koje mogu posljedično nastati nakon prethodnih kirurških zahvata ili traume.

Usporedba preoperacijske i postoperativnih DSA slika, omogućuje sveobuhvatnu analizu promjena nastalih nakon liječenja. Takva analiza podrazumijeva nekoliko ključnih prednosti:

1. Procjena tehničke uspješnosti: preoperativne slike služe kao referentna točka pri evaluaciji postignutih rezultata nakon odrađenoga zahvata, što uključuje konačnu ocjenu zatvaranja aneurizme te eventualne promjene u morfologiji i fiziologiji vaskularne arhitekture.
2. Dugoročni izgledi bolesnika: detekcija potencijalnih ostataka aneurizmi ili neadekvatno zatvorenih lezija, ključne su za predviđanje budućih potencijalnih komplikacija i izradu daljnjeg plana i/ili protokola liječenja.
3. Dokumentacija napretka: usporedba slika omogućuje standardiziranu procjenu ishoda liječenja, što je izuzetno važno za kliničku dokumentaciju i daljnja znanstvena istraživanja.

Napredak u tehnologiji DSA-a, poput 3D rotacijske angiografije, dodatno je poboljšao osjetljivost i preciznost ove metode. Potonja tehnologija pruža bolje prostorne informacije o obliku i položaju aneurizmi te njihovu odnosu prema susjednim strukturama, što je od ključne važnosti za planiranje zahvata (136). Slijedom toga, integracija umjetne inteligencije u analizu DSA snimaka može ubrzati dijagnostički proces i povećati točnost detekcije patoloških promjena (137).

2. Hipoteza

Usporedbom preoperacijske i postoperacijske angiografije mogu se precizno procijeniti uspješnost okluzije moždane aneurizme, ali i hemodinamske promjene do kojih dolazi nakon okluzije.

3. Cilj istraživanja

Opći cilj istraživanja

Opći je cilj doktorskog istraživanja odrediti parametre prema kojima će se pratiti usporedba preoperativne i postoperativne angiografije.

Specifični ciljevi istraživanja

1. Klaster analizom (u programu Mathematica: NEURO.nb) angiografskih prikaza, prije i poslije operacije, kvantificirat će se promjene vaskularizacije nakon uklanjanja aneurizme neurokirurškim i endovaskularnim zatvaranjem.
2. Analizom angiografskih prikaza uz ImageJ program kvantificirat će se ostatna aneurizma i promjeri krvnih žila prije i poslije korekcije aneurizme neurokirurškim i endovaskularnim zatvaranjem.
3. Međusobno usporediti dva načina zatvaranja aneurizme (neurokirurški i endovaskularni), s obzirom na ostatnu aneurizmu, promjere krvnih žila i hemodinamske promjene.

4. Ispitanici i metode

4.1. Ustroj studije

U retrospektivnoj studiji analizirani su podatci iz dostupne elektroničke medicinske dokumentacije Klinike za neurokirurgiju i Kliničkog odjela za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu, iz razdoblja od 1. siječnja 2019. do 31. lipnja 2024. U studiju je uključeno 60 uzastopnih bolesnika odrasle životne dobi liječenih zbog nerupturirane aneurizme MCA. Odlukom neurokirurškog konzilija kojeg su činili specijalisti neurokirurgije, neurologije i radiologije postavljena je indikacija za liječenjem aneurizmatiskog proširenja. Bolesnici su nakon toga informirani o prednostima i manama oba postupka, nakon čega su dali pristanak za jednu od ponuđenih metoda/postupka liječenja. Uključeni bolesnici razvrstani su u dvije skupine: neurokiruršku, koja se sastojala od 30 bolesnika (27 žena i 3 muškarca, dob $\bar{x} = 57,5$ (11,4) godina), i endovaskularnu, s 29 bolesnika (25 žena i 4 muškarca, dob $\bar{x} = 59,0$ (9,0) godina), prikazano u Tablici 5.1.

U endovaskularnoj skupini inicijalno je bilo uključeno 30 bolesnika, no na ovom je mjestu važno napomenuti i kako je iz studije naknadno isključen jedan bolesnik kojemu je ugrađen preusmjerivač protoka, a koji se tijekom protokola nije pridržavao propisane dvojne antiagregacijske terapije, što je rezultiralo smrtnim ishodom.

Svi u istraživanju uključeni neurokirurški bolesnici, liječeni su postavljanjem titanskog klipa. U endovaskularnoj skupini kod deset bolesnika postavljene su zavojnice, sedam je liječeno preusmjerivačima protoka, šest kombinacijom potpornice i zavojnice, a preostalih šest bolesnika samoširećim sustavima. Većina aneurizmi incidentalno je verificirana MR angiografijom, koja je uglavnom indicirana zbog primarne obrade glavobolje.

Primijenjeni su kriteriji isključenja: puknuće aneurizme, nepridržavanje propisane terapije (eng. *non-compliance*), anatomske varijacije, poput ekstremne zakrivljenosti krvnih žila i značajna periferna stenoza uočena na neuroradiološkim slikama. Također, iz istraživačke su studije isključeni bolesnici kojima nije učinjena postoperativna DSA, zbog nemogućnosti ostvarivanja kontakata s bolesnicima, odnosno, njihova neodazivanja. Svim bolesnicima uključenima u studiju, učinjen je DSA prije i poslije zahvata; preoperativna DSA učinjena je dan

do tri dana prije operacije, dok je postoperativna DSA učinjena šest mjeseci do godinu dana nakon operacije i/ili endovaskularnog zahvata. I preoperativni i postoperativni DSA izvedeni su na istom uređaju (*Siemens Artis zee biplane system*, Njemačka), s identičnim parametrima snimanja, kako bi se izbjegli artefakti snimanja i posljedično pogreške kvantifikacije. Sve je bolesnike u obje skupine (neurokirurška i endovaskularna) operirao isti neurokirurg, konkretnije, isti intervencijski neuroradiolog. Skupovi slika dobiveni iz obje uključene faze DSA potom su obrađeni i analizirani u formi klaster analize i WEKA analize koje su detaljno opisane u nastavku rada.

Bolesnici su procijenjeni Glasgowskom skalom kome (eng. *Glasgow coma scale*, GCS) prije operativnog zahvata i Glasgowskom ishodišnom skalom (eng. *Glasgow outcome scale- extended*, GOS-E) postoperativno (Tablica 4.1. i Tablica 4.2.). Vrijednosti Hunt Hess i Fischer nisu određene jer se one odnose na rupturirane aneurizme. Jednako tako, bilježilo se vrijeme boravka bolesnika u bolnici, nakon endovaskularnog zahvata i same operacije te je usporedno izračunat vrat i fundus aneurizme kod svakog bolesnika.

Tablica 4.1. GCS (Glasgowska skala kome, eng. *Glasgow coma scale*) skala vrednovanja bolesnika. Vrijednost ljestvice ovisi o odgovoru bolesnika na podražaj, pratilo se otvaranje očiju te verbalni i motorni odgovori bolesnika. Ukupni rezultat odražava kliničko stanje bolesnika, a rezultat niži od osam (8) označava komatoznog bolesnika (Rad autora istraživanja).

Ponašanje	Odgovor	Rezultat
Otvaranje očiju	Spontano	4
	Reakcija na govor	3
	Reakcija na bol	2
	Bez odgovora	1
Verbalni odgovor	Orijentiran u tri pravca	5
	Konfuzan	4
	Nejasne riječi	3
	Nejasni zvukovi	2
	Bez odgovora	1
Motorni odgovor	Sluša zapovijedi	6
	Lokalizira bol	5
	Odmiče se na bol	4
	Abnormalna fleksija	3
	Abnormalna ekstenzija	2
	Bez odgovora	1
Ukupni rezultat	Kvalitetan odgovor	15
	Komatozan bolesnik	8 ili manje
	Bez odgovora	3

Tablica 4.2. GOS i GOS-E (Glasgowska ishodišna skala proširena, eng. *Glasgow outcome scale- extended*) skala vrednovanja bolesnika (Rad autora istraživanja).

GOS	GOSE	Objašnjenje
1= Preminuo	1= Preminuo	Preminuo
2= Vegetativno stanje	2= Vegetativno stanje	Odsustvo svijesti
3= Teški invaliditet	3= Niži teški invaliditet 4= Viši teški invaliditet	Potpuna pomoć od druge osobe u svakodnevnu životu Djelomična pomoć druge osobe u svakodnevnu životu
4= Umjereni invaliditet	5= Niži umjereni invaliditet 6= Viši umjereni invaliditet	Neovisan, ne može nastaviti sa socijalnim aktivnostima Djelomični nastavak socijalnih aktivnosti
5= Dobar oporavak	7= Niži dobar oporavak 8= Viši dobar oporavak	Manji primjetni fizički ili mentalni deficit Potpuni oporavak

Prikazano istraživanje provedeno je prema preporukama Etičkoga povjerenstva KBC-a Sestre milosrdnice iz Zagreba i Medicinskog fakulteta, Sveučilišta J. J. Strossmayera iz Osijeka. Pisani informirani pristanak dobiven je od svih bolesnika, u skladu s Helsinškom deklaracijom. Protokol je odobrilo Ustanovno povjerenstvo za reviziju KBC-a Sestre milosrdnice iz Zagreba i Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera iz Osijeka (2021/602-04/21-08/07).

4.2. Statističke metode

Analiza podataka provedena je korištenjem MedCalc Statistical Software (Medcalc Statistical Software, inačica 12.5.0, Ostend, Belgija). Rezultati su prikazani tablično i grafički, uz jasno istaknute deskriptivne statističke pokazatelje. Kontinuirane varijable prikazane su kao aritmetička sredina ($\bar{x}$) $\pm$ standardna devijacija (SD) kada je distribucija podataka bila normalna, odnosno kao medijan s interkvartilnim rasponom (*eng. interquartile range*, IQR) u slučaju odstupanja od normalnosti. Distribucija podataka prethodno je ispitana Shapiro-Wilk testom, koji je zbog osjetljivosti na manje uzorke bio prikladniji izbor od alternativnih testova normalnosti. Na temelju rezultata testa normalnosti odabirani su odgovarajući statistički testovi. Za podatke s normalnom distribucijom korišten je Studentov t-test za nezavisne uzorke te t-test za zavisne uzorke. U slučaju kada podaci nisu imali normalnu distribuciju ili kada se radi o ordinalnim skalama i/ili manjim uzorcima, primijenjeni su neparametrijski testovi, i to Mann-Whitney U test za usporedbu dviju nezavisnih skupina, Wilcoxon Signed-Rank test za zavisne uzorke, odnosno parna mjerenja unutar istih ispitanika. Uz p-vrijednosti, u rezultatima su prikazane i dodatne vrijednosti za lakše tumačenje: Z-vrijednosti kao standardizirani rezultat Wilcoxon i Mann-Whitney testova, stupnjevi slobode (*eng. Degrees of freedom*, DF) kod t-testa, intervali pouzdanosti (*eng. confidence interval*, CI) za medijane i srednje vrijednosti. Dodatno, kod Wilcoxon testa prikazani su i brojevi pozitivnih i negativnih razlika, čime se pruža kvalitativni uvid u smjer i raspodjelu promjena među pojedinačnim ispitanicima, čak i kad ukupna razlika nije statistički značajna. Statistička značajnost definirana je na razini $p < 0,05$, a u tekstu su posebno istaknuti rezultati koji pokazuju statističku značajnost ($p < 0,05$), trend prema značajnosti ($0,05 < p < 0,10$) te nedostatak značajnosti ($p \geq 0,10$), uz vizualno objašnjenje gdje je to relevantno.

4.3. Klaster analiza

Setovi preoperativnih i postoperativnih angiografskih slika analizirani su u programu Wolfram Mathematica (Wolfram Research, inačica 14.1, Champaign, Illinois, SAD) koristeći SymDIRECT algoritam. SymDIRECT (Symmetric DIRECT) je varijanta DIRECT algoritma (Dividing RECTangles), a koji se koristi za globalnu optimizaciju te je prilagođen za brzo i učinkovito pronalaženje optimalnih rješenja u višedimenzionalnom prostoru, osobito kad funkcija koja se optimizira ima simetriju ili pravilnost (138, 139). Algoritam djeluje tako da podijeli prostor pretraživanja na pravokutnike i pritom evaluira različite točke u svakom pravokutniku, kako bi pronašao one koji daju bolje rezultate.

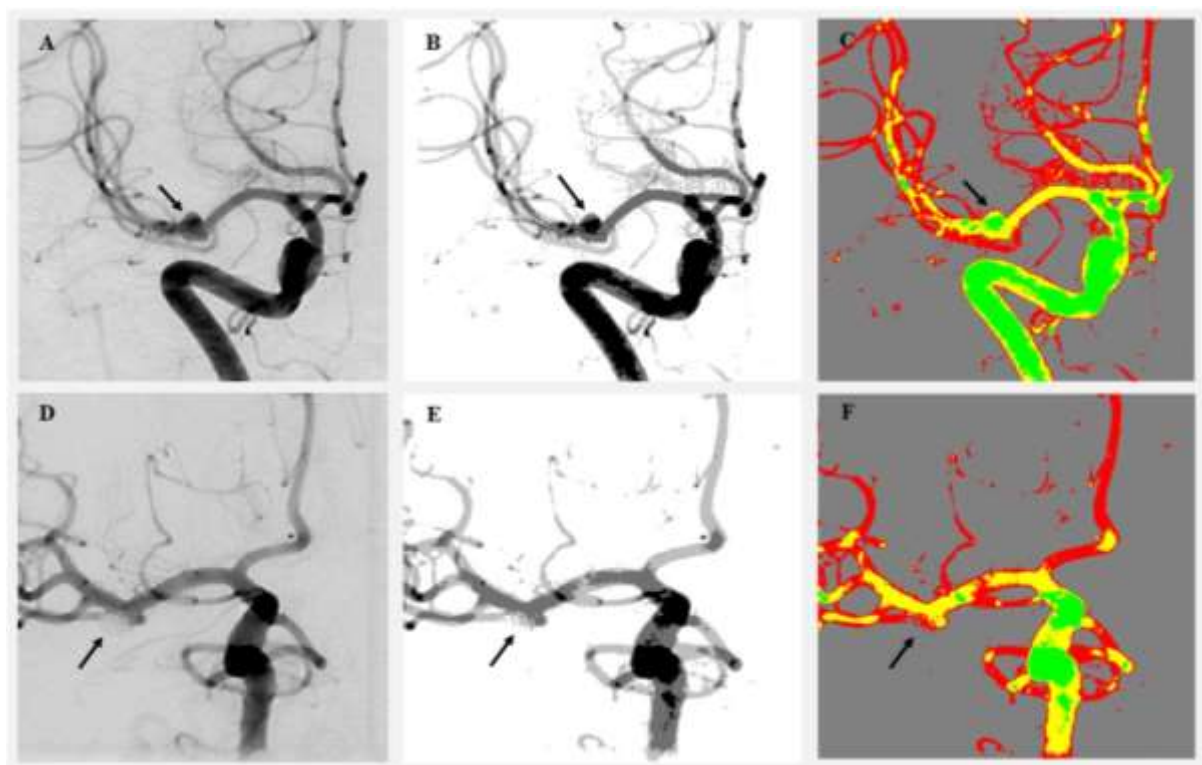
U kontekstu analize medicinskih slika, SymDIRECT algoritam je korišten za klasteriranje piksela s obzirom na njihov intenzitet sive boje, ali i s dodatnim prednostima učinkovitosti kod složenijih slika i u slučaju u kojem se žele segmentirati strukture prema određenoj simetriji. To znači, slijedom toga da algoritam omogućuje brže prepoznavanje klastera bez potrebe za ručnim preuređivanjem, dok istovremeno osigurava konzistentnost u rezultatima. Dakle, primjenom SymDIRECT algoritma napravljen je klaster analiza u cilju dobivanja četiri—particija; prvi klaster je (uvijek) pozadina. Centar svakog idućeg klastera je prosječna razina sivog za pojedinačni klaster, a broj elemenata u pojedinom klasteru, odgovara broju piksela oko centra klastera (pozadina, niska, srednja i visoka razina intenziteta).

Klasteriranje pomoću SymDIRECT algoritma uključuje nekoliko potrebnih koraka za učinkovitu segmentaciju i analizu slika, osobito kad su u pitanju složene slike, kao što je angiografija. Prvi korak je učitavanje slike koja se želi segmentirati. Slika se obično pretvara u format sive boje (*eng. grayscale*) jer algoritam SymDIRECT analizira intenzitet piksela, a format sive boje pojednostavljuje proces klasteriranja, tako da svaki piksel ima samo jednu vrijednost intenziteta. Nakon učitavanja, slika prolazi kroz predprocesiranje koje uključuje filtriranje šuma i normalizaciju intenziteta. Ukoliko slika sadrži šumove zbog načina skeniranja, artefakata i sl. utoliko se primjenjuju filteri, poput Gaussianovog ili median filter, a sve kako bi se smanjio šum što olakšava kasniju segmentaciju jer algoritam neće zamijeniti šum s relevantnim strukturama. Normalizacija intenziteta je bitna jer se intenziteti sive boje mogu prilagoditi, kako bi se

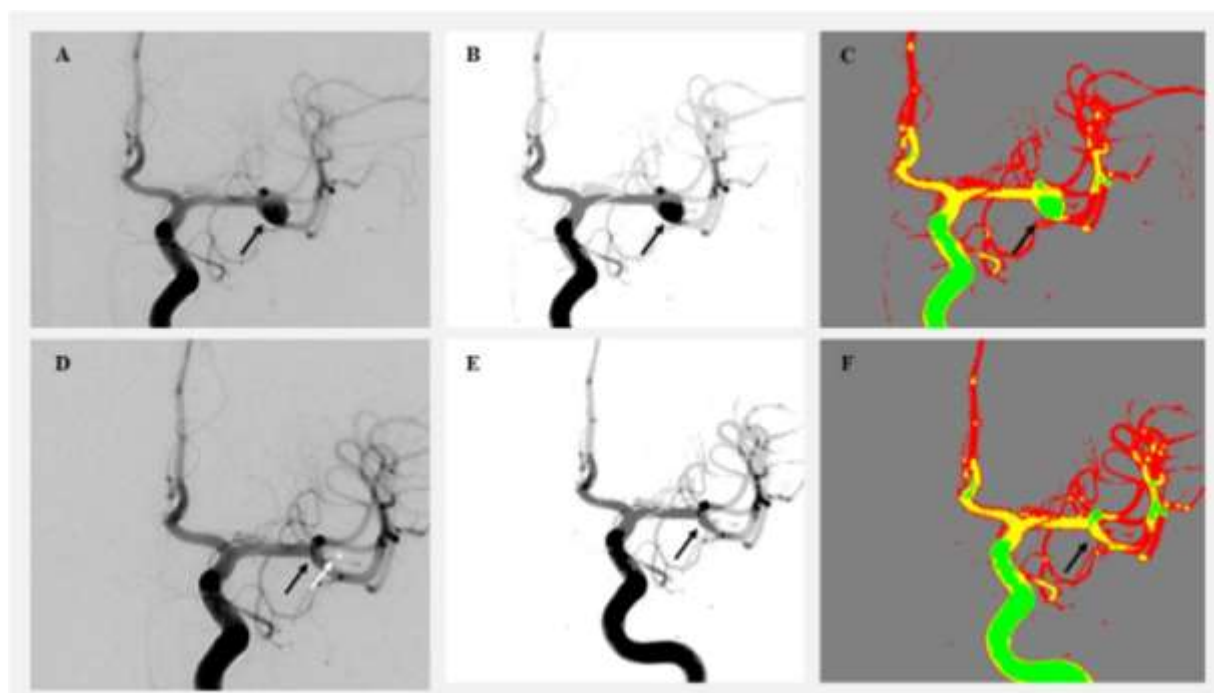
istaknule ključne strukture, osobito kad su razlike između intenziteta slabe. Nakon predprocesiranja, potrebno je definirati prostor pretraživanja u kojem će algoritam SymDIRECT djelovati. U slučaju klasteriranja piksela, prostor pretraživanja obuhvaća sve moguće vrijednosti intenziteta piksela (obično od 0 do 255 za slike formata sive boje). Simetrija prostora pretraživanja ključna je za SymDIRECT algoritam jer on dijeli prostor u pravokutnike sukladno simetričnim pravilima i traži optimalne točke unutar pravokutnika. U ovom istraživanju, simetrija se odnosi na ravnomjernu podjelu intenziteta, kako bi se osiguralo da algoritam jednako pokriva sve dijelove slike.

Po preciznoj definiciji prostora, algoritam SymDIRECT počinje s inicijalnim pravokutnikom koji obuhvaća cijeli prostor pretraživanja. Algoritam najprije dijeli prostor pretraživanja u simetrične pravokutnike i evaluira svaku točku unutar tih pravokutnika jer svaka točka predstavlja mogući centar klastera. Zatim algoritam koristi kriterije optimizacije, kako bi prepoznao pravokutnike koji imaju potencijal sadržavanja optimalnih centara klastera. Samo ti perspektivni pravokutnici nastavljaju s daljnjom podjelom. Kako algoritam napreduje, perspektivni pravokutnici se dijele na sve manje dijelove, što omogućuje precizniju detekciju centara klastera. Proces se nastavlja sve dok se ne postignu optimalne točke za svaki klaster ili dok algoritam ne dosegne zadani broj iteracija. Nakon što su definirani centri klastera, svaki piksel na slici, dodjeljuje se najbližem centru klastera prema intenzitetu. Na taj način pikseli koji imaju sličan intenzitet, grupiraju se u klastere, pri čemu svaki klaster predstavlja različit i zadan raspon intenziteta sive boje.

Klasterirane slike su prikazane na dva načina i to: prvo, slikom formata sive boje, u kojoj se pikselima u svakom klasteru dodjeljuje različita nijansa sive boje, ovisno o intenzitetu, a u pozadini bijela nijansa te drugom, slikom formata boje u kojoj se pikselima dodjeljuju boje poput sive za pozadinu, zatim zelene, žute i crvene za klastere s različitim intenzitetima (manji, srednji, visoki intenzitet). Ovakvim načinom jasnije su vizualizirane strukture različitih intenziteta, kao što su krvne žile prikazane na angiografskim slikama (Slika 4.1. i Slika 4.2.).



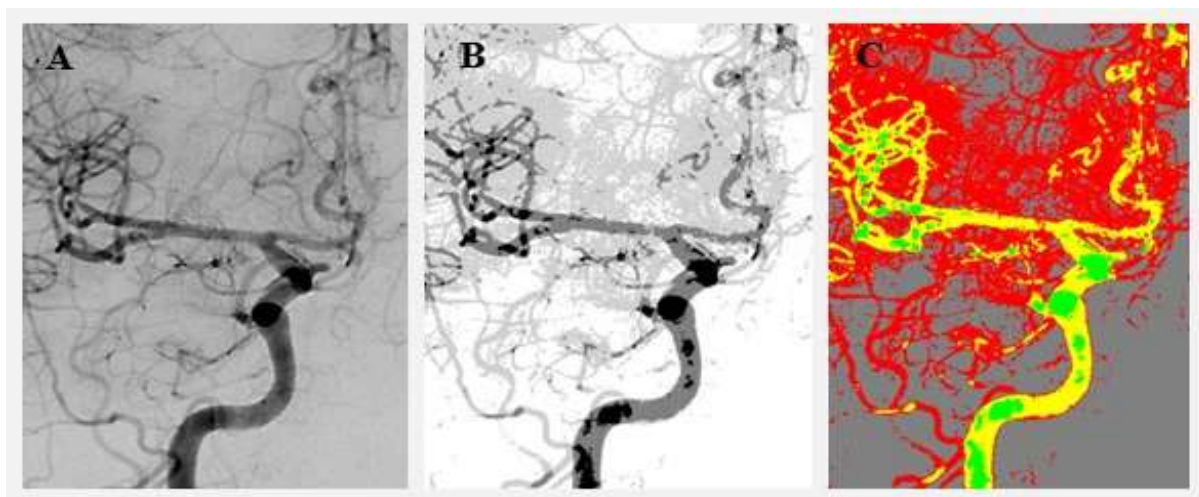
Slika 4.1. Prikaz vizualizacije klasteriranja angiografske slike. A) Originalna preoperativna angiografska slika. B) Preoperativna klaster analiza učinjena algoritmom SymDIRECT, koji pikselima u svakom klasteru dodjeljuje nijansu sive boje, a pozadinu boji u bijelu boju. C) preoperativna odgovarajuća slika u boji, koja pikselima dodjeljuje sivu boju za pozadinu te zelenu, žutu i crvenu za klaster s različitim intenzitetima. D) Originalna postoperativna angiografska slika. E) Postoperativna klaster analiza učinjena algoritmom SymDIRECT, koji pikselima u svakom klasteru dodjeljuje nijansu sive boje, a pozadinu boji u bijelu boju. F) Postoperativna odgovarajuća slika u boji, koja pikselima dodjeljuje sivu boju za pozadinu te zelenu, žutu i crvenu za klaster s različitim intenzitetima. Na preoperativnim slikama u gornjem redu, strelica označava aneurizmatско proširenje, dok na postoperativnim slikama u donjem redu, strelica označava izostanak piksela u posljedično endovaskularno obliteriranoj aneurizmi.



Slika 4.2. Prikaz vizualizacije klasteriranja angiografske slike. A) Originalna preoperativna angiografska slika. B) Preoperativna klaster analiza učinjena algoritmom SymDIRECT, koji pikselima u svakom klasteru dodjeljuje nijansu sive boje, a pozadinu boji u bijelu boju. C) preoperativna odgovarajuća slika u boji, koja pikselima dodjeljuje sivu boju za pozadinu te zelenu, žutu i crvenu za klaster s različitim intenzitetima. D) Originalna postoperativna angiografska slika. E) Postoperativna klaster analiza učinjena algoritmom SymDIRECT, koji pikselima u svakom klasteru dodjeljuje nijansu sive boje, a pozadinu boji u bijelu boju. F) Postoperativna odgovarajuća slika u boji, koja pikselima dodjeljuje sivu boju za pozadinu te zelenu, žutu i crvenu za klaster s različitim intenzitetima. Na preoperativnim slikama u gornjem redu, strelica označava aneurizmatско proširenje, dok na postoperativnim slikama u donjem redu, crna strelica označuje izostanak piksela u posljedično neurokirurški obliterated aneurizmi, dok bijela strelica pokazuje poziciju titanskog klipa.

Algoritam SymDIRECT, iako snažan za globalnu optimizaciju i zadatke koji uključuju simetriju i strukturirane obrasce, može imati određena ograničenja i poteškoće ako se primjenjuje na medicinske slike, osobito na složene slike, poput angiografije. Važno je spomenuti također i nekoliko poteškoća pri analizi podataka. Naime, sve uključene slike su zahtijevale

predprocesiranje primarno zbog visoka nelinearnosti i kompleksnosti strukture, prisustva šuma i artefakata te prevelikog intenzitetskog raspona (Slika 4.3.). Korišteni algoritam pretpostavlja kako optimizacijski prostor ima simetriju, no vaskularne strukture nemaju simetrične obrasce. Kad se pojave nepravilni ili nelinearni obrasci, algoritam može pogrešno procijeniti klasterne. Nadalje, kao što je prethodno spomenuto, šum i artefakti (na slici) mogu uzrokovati stvaranje dodatnih, neželjenih klastera. Algoritam se oslanja na čist prostor pretraživanja pa će prisutnost šuma otežati razlikovanje relevantnih struktura. S time u vezi, ako postoji mnogo različitih intenziteta sive boje u slici, algoritam mora procijeniti sve moguće kombinacije, što može dovesti do značajna usporavanja. Smanjenjem raspona intenziteta sive boje pomoću kvantizacije intenziteta prije primjene algoritma, smanjuje se broj mogućih intenziteta koje algoritam mora razmatrati, što ubrzava proces. Osim toga, segmentacija može biti poboljšana tako da se SymDIRECT primijeni na manja, specifična područja slike (regionalno klasteriranje) umjesto na čitavu sliku odjednom. Adekvatnim predprocesiranjem slike smanjili smo složenost strukture, što uključuje primjenu morfoloških filtera pri zaglađivanju slike, primjenu filtera šuma, konkretno Gaussian filter koji pomaže pri uklanjanju visokofrekventnog šuma, dok median filter može ukloniti sitne artefakte bez značajnog gubitka informacija. Dodatno, korištenje *thresholding* tehnika može pomoći pri uklanjanju pozadinskoga šuma.



Slika 4.3. Prikaz prisutnosti šuma i artefakata i vidljiva neadekvatna inicijalizacija algoritma koja rezultira neadekvatnom klaster analizom

Pri analizi važno je imati na umu i da ako slika sadrži mnogo simetričnih struktura, sličnih po intenzitetu, algoritam može imati poteškoće s razlikovanjem klastera, što zatim može dovesti do pogrešnog grupiranja piksela i gubitka detalja u strukturi. Kombinacijom algoritma SymDIRECT s algoritmima za detekciju rubova – *Canny edge detection* (140) moguće je dodatno naglasiti važne strukture i granice te smanjiti homogenost analizirane slike.

Na slikama s visokom rezolucijom moguća su ograničenja u računskoj složenosti; ako se algoritam koristi na slici koja ima milijune piksela, segmentacija može postati spora ili nemoguća zbog ograničenja u memoriji i brzini obrade. Smanjenjem veličine slike pomoću rezanja (eng. *downsampling*) slike u manjim regijama koje će se analizirati pojedinačno, podrazumijevaju bržu obradu, a samim time i kontrola nad performansama algoritma je bolja. U konačnici, jedan od važnijih faktora je neadekvatna inicijalizacija algoritma. Ako se parametri, poput broja iteracija ili pragova pretraživanja ne postave ispravno u početku, algoritam može zaglaviti u lokalnim minimumima ili dati nekonzistentne rezultate. Stoga je potrebno eksperimentirati s različitim postavkama parametara za algoritam, kako bi se pronašle optimalne vrijednosti za specifičnu vrstu slike, što smo učinili i u ovom istraživanju.

4.4. WEKA analiza

U svrhu analize setova slika preoperacijske i postoperacijske angiografije, korištene su mogućnosti strojnog učenja WEKA alata. Cilj analize jest diferencirati promjer i površinu krvnih žila prije i poslije operacije. Diferencijacija se može utvrditi razlikom u broju klasificiranih piksela krvne žile obuhvaćene analizom.

WEKA (eng. *Waikato Environment for Knowledge Analysis*, inačica 3.9.6., Sveučilište Waikato, Novi Zeland) je popularan i često korišten alat za strojno učenje (141). Riječ je o softverskom paketu otvorenoga koda (eng. *open source*) koji objedinjeno implementira više različitih metoda za analizu podataka kroz primjenu algoritama strojnoga učenja. Prema mogućnosti algoritama strojnoga učenja koje WEKA nudi, ubraja se: klasifikacija (korištena i za potrebe ovog rada), regresija grupiranja, redukcija dimenzionalnosti, itd. Prednost ovakva načina korištenja algoritama strojnoga učenja jest što u velikoj mjeri nije potrebno specifično poznavanje algoritama i računalnoga programiranja, čime se mogućnosti korištenja otvaraju široj zajednici u različitim područjima interesa. Također, za rad se koristi grafičko sučelje, čime je povećana intuitivnost u korištenju samog alata. WEKA je implementiran u Java tehnologiji, što doprinosi otvorenosti njegovog programskog koda. S time u vezi, postoje različite integracije s drugim otvorenim alatima, poput ImageJ besplatnog alata za digitalnu obradu slika (142). Za potrebe ovoga istraživanja korištena je ImageJ distribucija Fiji (143), koja objedinjuje WEKA alat u obliku proširenja (*Trainable Weka Segmentation*)(144) te je prije svega namijenjena znanstvenom istraživanju. Trainable Weka Segmentation proširenje omogućuje vizualan rad sa slikama nad kojima se provodi istraživanje. U osnovi je riječ od dva koraka:

1. proces učenja pri kojem se ručno navodi odabrani algoritam strojnog učenja na karakteristike koje se žele analizirati te trenirati klasifikator.
2. Proces analize pri kojem se trenirani klasifikator primjenjuje na slike koje se istražuju te se procesom obrade iz njih izvlače podaci za daljnju analizu.

Za potrebe doktorskoga istraživanja također su bili nužni dodatni prethodni koraci prije, ali i nakon korištenja WEKA klasifikacije. Korak prije klasifikacije uključivao je pripremu podataka za

treniranje i analizu, dok je korak nakon klasifikacije uključivao čišćenje rezultata od šuma nastalog tijekom WEKA obrade. Analiza je odrađena na ukupno 53 para preoperativnih i postoperativnih angiografskih slika. Odabrani algoritam za strojno učenje jest *Random Forest* algoritam (145, 146) koji je pogodan za analizu nebalansiranih izvora medicinskih podataka. Zbog svojih je karakteristika već korišten u nekim prethodnim istraživanjima (146). Također, *Random Forest* algoritam je inicijalno zadan kao algoritam koji se koristi u WEKA proširenju Fiji distribucije ImageJ alata. Računalna implementacija koja se koristi je *FastRandomForest* te omogućuje dodatna podešavanja ovisno o potrebama i specifičnostima pojedinoga istraživanja.

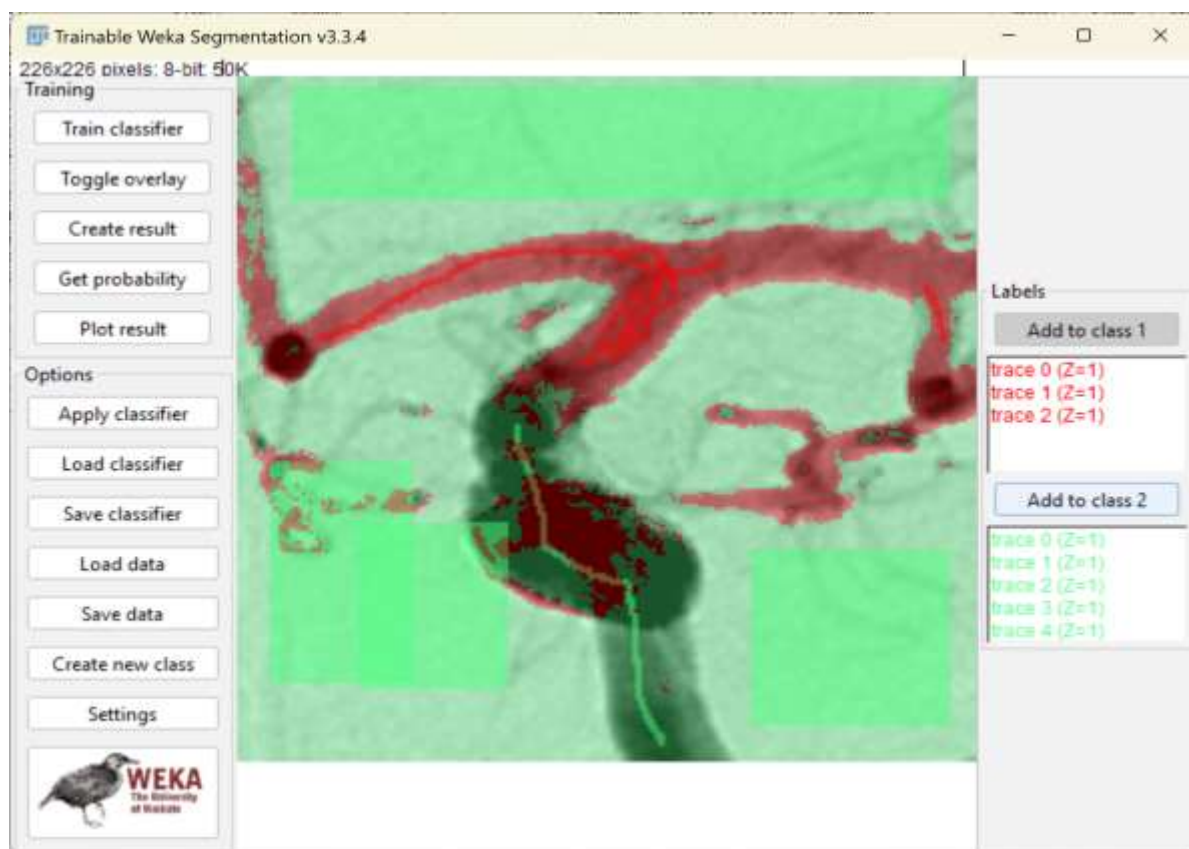
U ovom je istraživanju *Random Forest* segmentacijski klasifikator konfiguriran da koristi nekoliko parametara treniranja (*Trainable Weka Segmentation*): uključujući Gaussovo zamućivanje (eng. *Gaussian Blur*), projekciju membrana (eng. *Membrane Projections*), entropiju (eng. *Entropy*), razliku Gaussovih funkcija (eng. *Difference of Gaussians*) te susjedne piksele (eng. *Neighbors pixels*). Parametar Gaussovo zamućivanje koristi Gaussovu funkciju za zamućivanje slike i pomaže u smanjenju šuma i neželjenih detalja na slici, čineći glavne značajke izraženijima. U strojnom se učenju često koristi u pripremi podataka, kako bi se poboljšala analiza tekstura ili oblika, što je nužno u obradi angiografskih slika. Metoda projekcije membrana koristi se u identificiranju struktura koje podsjećaju na membrane, odnosno, rubova i tankih slojeva. To je nužno zbog značajki krvnih žila i detekcije njihovih rubova, kako bi se analizom izdvojile od pozadine. Uključivanjem opcije entropije mjeri se razina nasumičnosti u slici: primjerice, homogena područja imat će nisku entropiju, dok će kompleksne, detaljne teksture imati visoku entropiju. Time se doprinosi manjem šumu u izlaznom rezultatu obrade. Razlika Gaussovih funkcija je metoda za isticanje rubova i prijelaza na slici te se koristi u pronalaženju područja visokog kontrasta, što pomaže u detekciji objekata i značajki slike. Jedna od značajki angiografskih slika je uglavnom visoki kontrast između krvnih žila i pozadine, što ovaj parametar čini važnim prilikom treninga i obrade. Postavka susjedni pikseli se odnosi na analizu konteksta piksela u rezultirajućoj slici, u kojoj se u obzir uzimaju vrijednosti obližnjih (susjednih) piksela te se poboljšava detekcija lokalnih značajki, nužnih za kvalitetniju segmentaciju, uz manje šumova u izlazu.

Do navedenih parametara došlo se inicijalnim testiranjem, a s ciljem da krajnja klasifikacija pokazuje uniformne rezultate, uz što manju količinu šumova u generiranom izlazu, zbog toga što razliku između preoperativnih i postoperativnih slika određujemo temeljem brojanja piksela prikazane krvne žile.

Već u ranim fazama obrade slika, razvidno je kako postoje velike razlike između setova angiografskih slika, što predstavlja dodatan izazov za daljnju klasifikaciju. Manjak uniformnosti se očituje u različitoj orijentaciji glave po X, Y ili Z osi na slici prije operacije, u odnosu na sliku poslije operacije, različita je orijentacija glave u odnosu slika različitih bolesnika te je različita veličina slike prije i poslije operacije (važno zbog brojanja piksela – veća slika sadrži više piksela od manje slike, što doprinosi neujednačenoj količini izuzetih detalja prilikom treninga i obrade), razlike su prisutne i u rotaciji slike prije i poslije operacije, neujednačenost kontrasta slike prije i poslije operacije te fokusa, odnosno, oštine slike prije i poslije operacije i naposljetku, neujednačenost u opsegu slikanja prije i poslije operacije (obuhvaćena površina glave), kao i između različitih setova podataka.

Zbog navedenih je nedostataka ulazne podatke (slike) bilo potrebno ujednačiti i obraditi prije same klasifikacije. Taj je korak odrađen korištenjem standardnih funkcionalnosti ImageJ alata: rezanjem slike, promjenom veličine gdje je bilo potrebno, korekcijom kontrasta te rotacijom same slike. S obzirom kako je riječ o praktičnom problemu, u budućnosti bi valjalo razmisliti o korištenju specijaliziranih algoritama za ujednačavanje ulaznih slika koji bi ubrzali, ili automatizirali ovaj korak.

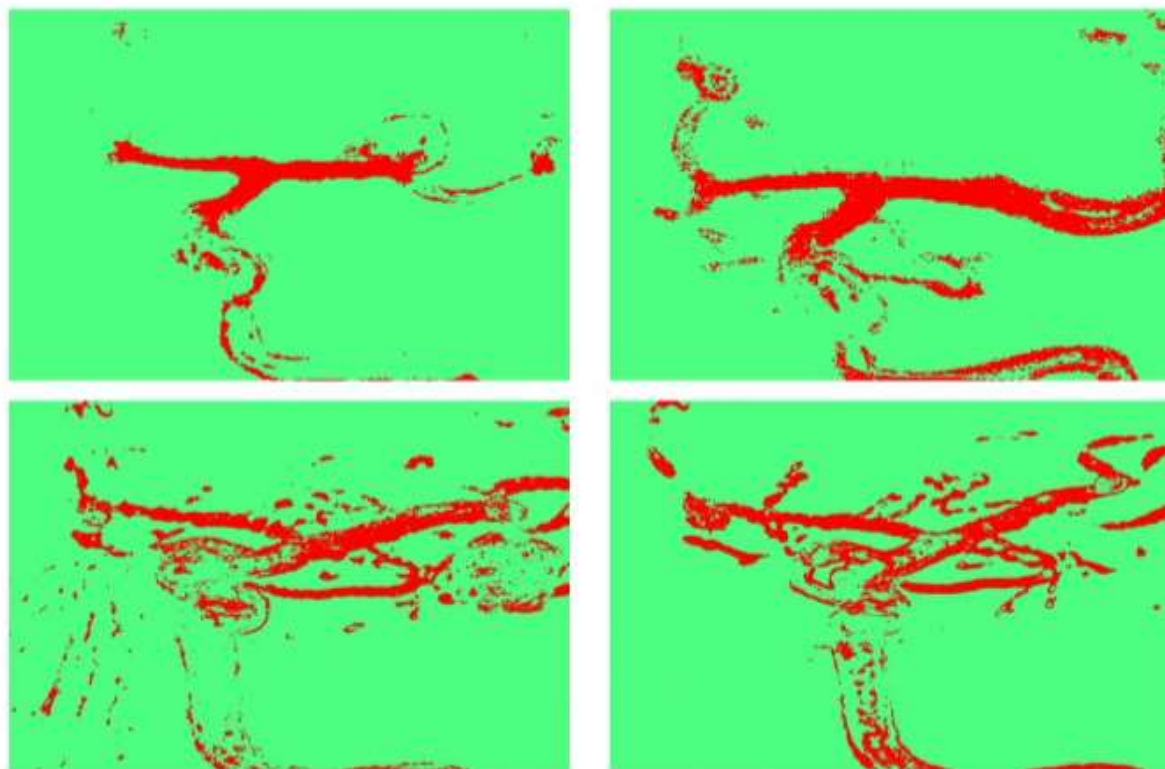
Random Forest klasifikator treniran je inkrementalno kroz korpus ulaznih slika. Proces treninga je manualan, uz kontinuiranu provjeru točnosti testne obrade pokretanjem analize dobivene segmentacije. Nakon što je postignuta zadovoljavajuća razina točnosti obrade klasifikatora na odabranom slikovnom uzorku, moglo se učitati novu sliku te nastaviti s procesom treniranja. Ovi se koraci ponavljaju sve do trenutka u kojem se analizom primjene klasifikatora na novo učitanoj slici, ne dobije zadovoljavajuća točnost (Slika 4.4.).



Slika 4.4. Prikaz procesa treniranja klasifikatora

Klasifikator je treniran na način da je ručno birano područje krvne žile te mu je atribuirana Klasa 1, dok je sve ostalo dio Klase 2. te su inkrementalno dodavana područja interesa sve dok rezultat nije postao zadovoljavajući.

U svrhu ovoga istraživanja inkrementalno je za proces učenja korišteno 15 setova, odnosno, parova preoperativnih i postoperativnih slika. Kvantitativno, 15 je parova definirano jer se nakon obrade 15 različitih parova dobio klasifikator, koji uspijeva obraditi ostale parove u istraživanju na relativno konzistentan način i uz zadovoljavajuću razinu točnosti, odnosno, postojala je dovoljno jasna razlika između izlaznih rezultata slika prije i poslije operacije. Drugi razlog je ograničenost procesnom snagom korištenog računala jer dobiveni klasifikator ima veličinu iznad 100 MB, čineći daljnju obradu značajno sporijom i kompleksnijom. Nakon treniranja dobiven je klasifikator kojim se moglo obraditi sve slike uključene u istraživanje. Primjenom su dobiveni izlazni rezultati s relativno jasno izuzetom slikom krvne žile (Slika 4.5.).



Slika 4.5. Prikaz rezultata klasifikacije parova angiografskih slika prije operacije (lijevo) i poslije operacije (desno), koja ne pokazuje zadovoljavajuće rezultate i samim time slike nisu adekvatne za daljnju analizu

Na slici 4.5. prikazana su dva para slika prije i poslije operacije. Razvidno je kako dobivene slike nisu dovoljno kvalitetne za daljnju analizu. Naime, ovisno o individualnim značajkama pojedine slike, one sadrže manju ili veću količinu šuma, a time i pogrešno identificirane piksele za naredni korak analize.

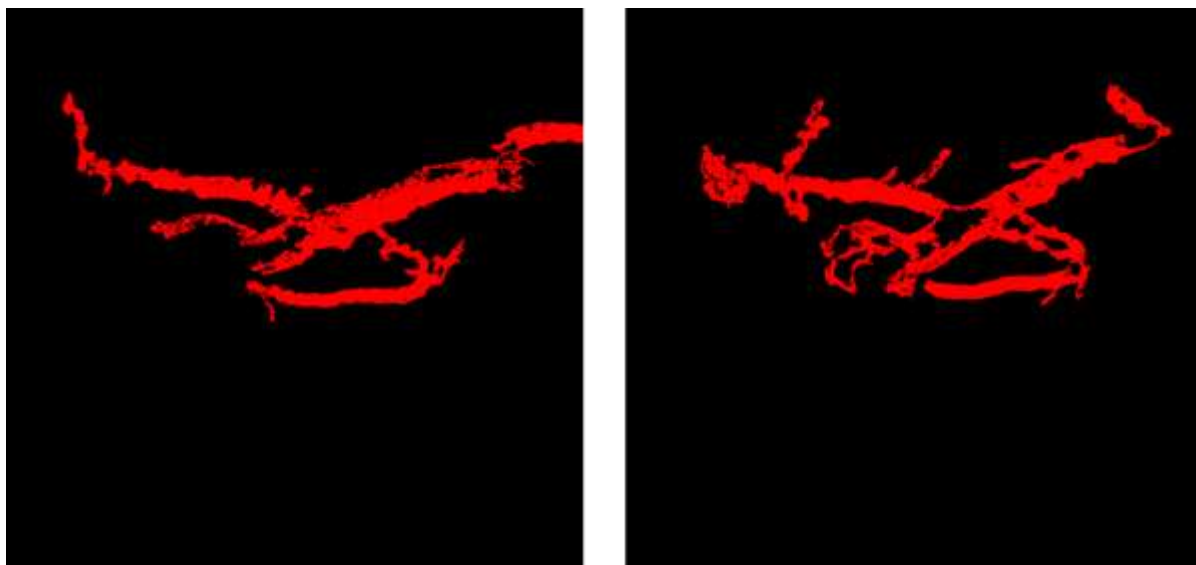
Šum se potencijalno mogao smanjiti dodatnim treniranjem klasifikatora, međutim to u ovom slučaju nije bilo moguće zbog dva glavna ograničenja. Prvi je nedovoljna veličina ukupnog seta podataka obuhvaćenoga, istraživanjem (53 para, odnosno, otprilike 120 slika prije i poslije operacije). Drugo je tehničko ograničenje zbog rastuće veličine samog klasifikatora uzrokovano dodatnim treniranjem i posljedično povećanjem količine podataka, a koje rezultira potrebom za većim računalnim resursima. Iz navedenih je razloga prihvaćen izlaz iz klasifikatora kao valjan, ali je dodan korak naknadne obrade izlazne slike s ciljem smanjenja generiranog šuma. U tu je

svrhu kreirana mini aplikacija koja se koristi u koraku naknadne obrade za svaku klasificiranu sliku.

Naknadna obrada klasificirane slike i micanje šuma implementirana je u programskom jeziku Python. Cilj naknadne obrade jest ukloniti šum iz izlazne slike WEKA alata. Glavna korištena baza za obradu jest *scikit-image* (147), koja uključuje kolekciju različitih algoritama za obrade slika. U konkretnom slučaju korišteni su moduli *skimage.morphology* (korišten pri uklanjanju manjih objekata sa slike, odnosno, šuma), *skimage.measure* (korišten za označavanje povezanih regija i analizu regija) i *skimage.io* (korišten pri učitavanju i spremanju, odnosno, pohrani slika).

Koraci i algoritmi naknadne obrade, odnosno, micanja šuma iz klasificirane slike su: učitavanje slike i konverzija u sive tonove prikladne za daljnju obradu, analiza regija, kojom se detektiraju regije piksela unutar slike te izračunavanje veličine svake regije s ciljem odabira najveće, morfološko filtriranje, tj. uklanjanje malih objekata kojim se uklanjaju povezane regije ispod minimalne veličine (prag za toleriranu razinu šuma), označavanje povezanih regija i maskiranje, s ciljem izuzimanja najveće regije, kako bi se očuvali samo relevantni pikseli, odnosno, uklonio šum.

Primjer ovako obrađene izlazne slike klasifikacije prikazano je na slici u nastavku. Lijevo je prikazan rezultat čišćenja šuma slike prije operativnog zahvata, dok je desno prikazan rezultat čišćenja šuma slike nakon operativnog zahvata. Na ovaj su način dobiveni rezultati koji se mogu analizirati brojanjem piksela, a koji predstavljaju površinu krvne žile (Slika 4.6.).



Slika 4.6. Prikaz rezultata čišćenja šuma klasificiranih slika prije i poslije operacije

Piksele, odnosno, postotak popunjenosti pročišćene klasificirane slike krvne žile izračunali su se pomoću mini aplikacije implementirane u Python programskom jeziku. Radi se o jednostavnoj aplikaciji, čija je jedina svrha pobrojati piksele boje koja označava krvnu žilu zadane slike.

U proces klasifikacije uključen je 51 par preoperacijskih i postoperacijskih slika. Dva para izuzeta su iz finalne analize zbog značajnih razlika između slika prije i poslije operacije. Prevelika razlika rezultira time da direktna usporedba prije i poslije, nije moguća te ne bi doprinijela istraživanju.

Od 51 para slika, kod 13 je rezultat klasifikacije bio takav da je broj piksela krvne žile poslije zahvata bio manji nego prije zahvata. U 38 slučajeva rezultat klasifikacije pokazuje kako je broj piksela krvne žile nakon zahvata veći nego prije zahvata. Iz tog razloga, u otprilike 75 % slučajeva dobiven je rezultat u kojem je broj piksela krvne žile veći nakon, nego prije zahvata (Tablica 4.3.).

Tablica 4.3. Rezultati klasifikacije parova slika prije i poslije zahvata

Ukupan broj parova slika	Rezultat klasifikacije	Frekvencija (n)	Postotak (%)
51	Broj piksela krvne žile manji nakon zahvata	13	25,5
51	Broj piksela krvne žile veći nakon zahvata	38	74,5

Legenda: n – apsolutna frekvencija; % – postotak slučajeva

Ako se uzme u obzir vrlo mala veličina uzorka uključenog u proces strojnog učenja, kao i velike razlike u slikama, koje su obuhvaćene istraživanjem, može se zaključiti kako se Random Forest algoritam pokazao korisnim jer je analizom dobiveno čak 75 % parova u kojim je količina piksela koji identificiraju krvnu žilu veći nakon operativnog zahvata, nego prije zahvata. Time je potvrđena relativno visoka razina točnosti samog algoritma, ali i ohrabrujuća činjenica kako se uz relativno mali uzorak za treniranje može dobiti klasifikator visoke razine točnosti.

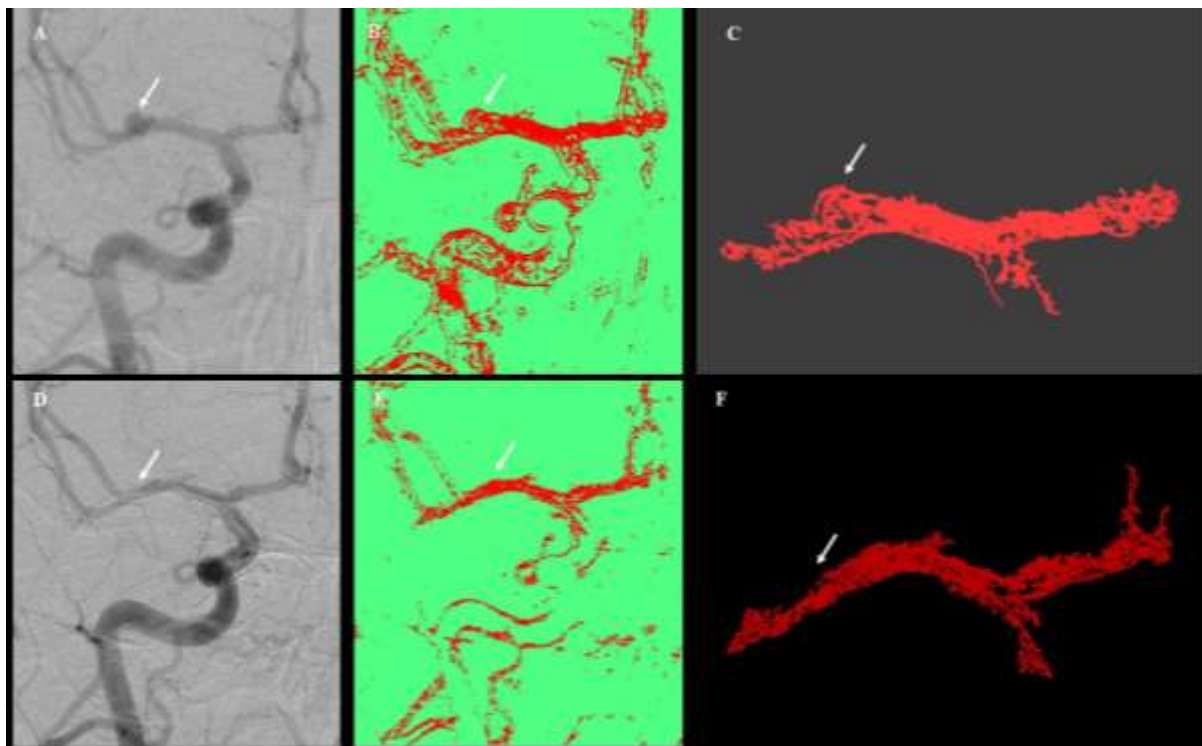
S obzirom na jasan trend dobivenih rezultata, zaključuje se kako bi ovaj postotak bio značajno veći ako bi se više vremena utrošilo na korak učenja klasifikatora. Također, kvaliteta izuzetih detalja u odnosu na količinu šuma, bi se poboljšala, povećanjem količine podataka nad kojima se provodi treniranje.

Korištenje *Random Forest* klasifikatora ima i značajne izazove koje je potrebno uzeti u obzir prije postupka. Kao prvo, ograničeno skaliranje i brzorastuća potreba za računalnim resursima (memorija, procesor), što otežava korištenje u scenarijima s izrazitom količinom varijacija poput angiografskih slika. Kao drugo, klasifikator je potrebno trenirati ručno, što stvara mogućnost greške i smanjene konzistentnosti u procesu samog učenja, a koje ovisi o vještinama osobe koja radi s klasifikatorom. Ono što je pozitivno jest činjenica kako se klasifikator može trenirati inkrementalno, čime njegova točnost i kvaliteta s vremenom rastu.

Razvojem strojnoga učenja, odnosno, umjetne inteligencije, valjalo bi razmisliti i o drugačijim mehanizmima obrade i analize s uključenom visokom razinom automatiziranosti, koje je moguće uključiti u proces prije obrade, ali i u proces učenja i klasifikacije s ciljem smanjenja količine

ručnog podešavanja, uz potencijal potpune automatizacije. Primjerice, uključene mogu biti konvolucijske neuronske mreže specijalizirane za segmentaciju, polunadzirano učenje ili pak automatizirano strojno učenje, ali uz napomenu kako ovakve metode zahtijevaju značajnije računalne resurse i veliku količinu podataka koje su potrebni za kvalitetno učenje.

U konačnici, prikazuje se sažeti vizualni prikaz WEKA analize od originalnih angiografskih slika i primjene klasifikatora te čišćenja šuma (Slika 4.7.)



Slika 4.7. Prikaz vizualizacije WEKA analize angiografske slike. A) Originalna preoperativna angiografska slika. B) Primjene klasifikatora na preoperativnoj slici. C) Prikaz nakon čišćenja šuma klasificirane preoperativne slike. D) Originalna postoperativna angiografska slika. E) Primjene klasifikatora na postoperativnoj slici. F) Prikaz nakon čišćenja šuma klasificirane preoperativne slike. Na preoperativnim slikama u gornjem redu, strelica označuje aneurizmatско proširenje, dok na postoperativnim slikama u donjem redu, strelica označuje izostanak piksela na posljedično endovaskularno obliteriranoj aneurizmi.

5. Rezultati

U ovom istraživanju korištene su metode klaster analize i WEKA analize radi usporedbe preoperativnih i postoperativnih angiografskih slika kod dvije skupine bolesnika, endovaskularno i neurokirurški liječenih zbog aneurizme srednje moždane arterije. Cilj je bio utvrditi postoje li značajne promjene u angiografskim nalazima nakon liječenja, kao i razlike između primijenjenih terapijskih pristupa.

U nastavku su najprije prikazani osnovni demografski podatci ispitanika uključenih u studiju, razvrstani po skupinama liječenja. Prikazani su broj ispitanika, srednja dob s pripadajućom standardnom devijacijom te spolna struktura svake skupine (Tablica 5.1.).

Tablica 5.1. Demografski podatci ispitanika po skupinama liječenja

Skupina liječenja	Broj ispitanika (n)	Dob, $\bar{x}$ (SD)	Spol (♀/♂)
Endovaskularno	29	59,4 (9,3)	25 / 4
Neurokirurški	30	57,0 (10,1)	27 / 3

Legenda: $\bar{x}$ – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; ♀ – žene; ♂ – muškarci

5.1. Rezultati klaster analize

U prethodnom poglavlju detaljno su opisane metode klaster analize primijenjene na angiografske slike, pri čemu su pikseli grupirani u četiri klastera: klaster 1 – pozadinski pikseli, klaster 2 – pikseli niskog intenziteta, klaster 3 – pikseli srednjeg intenziteta, klaster 4 – pikseli visokog intenziteta. Budući da broj elemenata u svakom klasteru odgovara broju piksela određenih karakteristika na slici, analizirane su razlike u broju piksela unutar svakog klastera prije i nakon endovaskularnog zahvata. S obzirom na to da su mjerenja provedena na istim ispitanicima, korišten je Wilcoxon Signed-Rank test, koji se preporučuje kada podaci nisu normalno distribuirani, a uspoređuju se povezani (zavisni) uzorci.

U Tablici 5.2. prikazani su rezultati Wilcoxon testa za svaki klaster, uključujući vrijednosti medijana prije i nakon zahvata, 95 % intervale pouzdanosti (CI), Z-vrijednosti te pripadajuće p-

vrijednosti. Iako nijedan rezultat nije dosegao razinu statističke značajnosti ($p < 0,05$), u klasteru 1 ($p = 0,056$) i klasteru 3 ($p = 0,080$) uočen je trend prema značajnosti. To upućuje na moguće promjene koje bi mogle postati značajne u većem uzorku ili pri daljnjoj analizi.

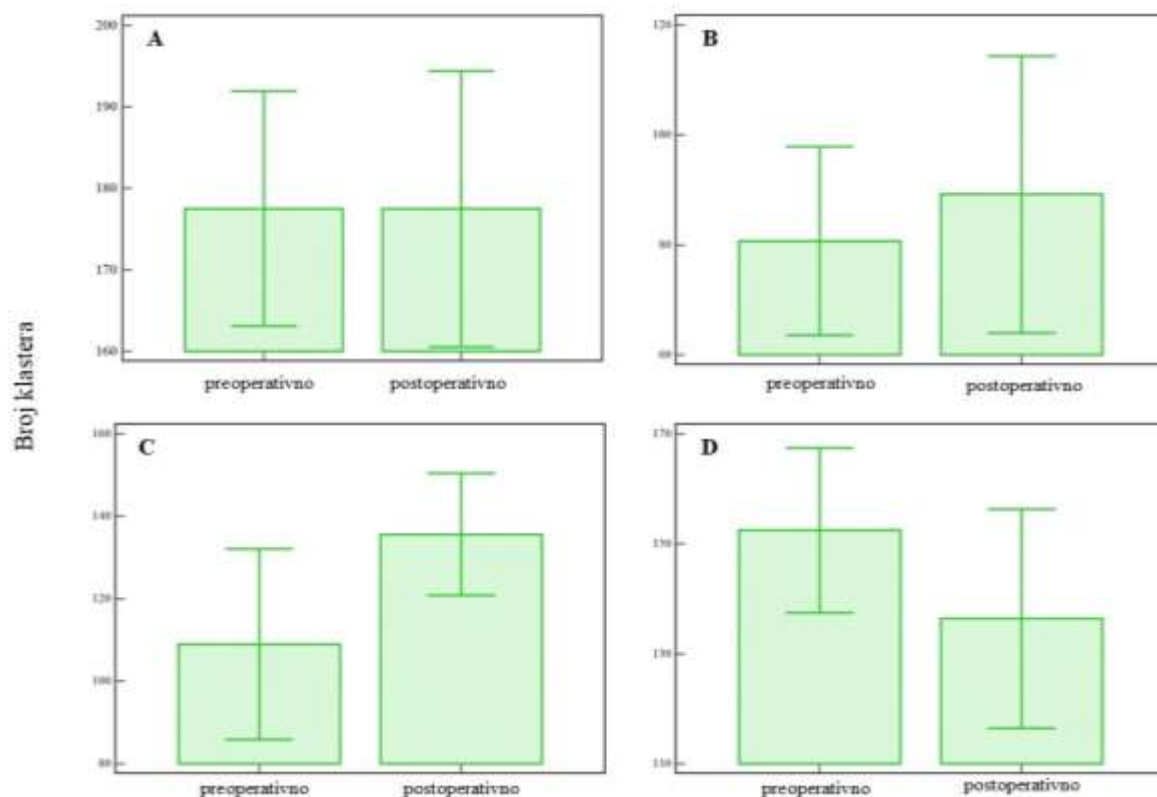
Tablica 5.2. Rezultati Wilcoxon testa za klastere kod endovaskularno liječenih bolesnika

Klaster	Medijan prije (95 % CI)	Medijan poslije (95 % CI)	Z	p vrijednost	Značajnos t
Klaster 1	185,52 (173,79 - 190,86)	190,25 (180,56 - 192,36)	-1,91	0,05	Trend
Klaster 2	78,62 (50,92 - 100,41)	96,93 (32,33 - 121,96)	-0,55	0,58	NS
Klaster 3	127,07 (86,75 - 141,34)	165,06 (155,63 - 171,58)	-1,69	0,08	Trend
Klaster 4	160,33 (152,65 - 167,26)	151,71 (116,32 - 164,71)	1,33	0,18	NS

Legenda: CI – interval pouzdanosti; p – razina značajnosti; Z – standardizirana vrijednost Wilcoxon testa; NS – nije značajno.

U svrhu vizualne interpretacije, na Slici 5.1 prikazane su razlike u broju piksela za svaki klaster, prije i nakon intervencije. Koriste se box-plot prikazi koji uključuju medijan, interkvartilni

raspon (IQR), te "brkove" koji označavaju minimum i maksimum bez izbačenih vrijednosti. Ova vizualizacija dodatno ističe trendove koji su kvantitativno zabilježeni, osobito u klasterima 1 i 3.



Slika 5.1. Prikaz rezultata klaster analize Wilcoxon testom kod endovaskularno liječenih bolesnika. Wilcoxon test nije pokazao statistički značajne razlike između preoperativnih i postoperativnih vrijednosti. A) Klaster 1 ($p = 0,05$), B) Klaster 2 ($p = 0,58$), C) Klaster 3 ($p = 0,08$), D) Klaster 4 ($p = 0,18$). Prikazane su kutije s interkvartilnim rasponom i medijanom, dok brkovi označavaju minimum i maksimum (bez izbačenih vrijednosti).

Kako bi se detaljnije ispitala priroda promjena između preoperativnih i postoperativnih angiografskih slika kod endovaskularno liječenih bolesnika, dodatno je provedena analiza smjera promjene na razini pojedinaca. Wilcoxon Signed-Rank test osim testiranja značajnosti razlika, omogućuje i pregled distribucije tih razlika putem broja slučajeva u kojima su postoperativne vrijednosti više (pozitivne razlike) ili niže (negativne razlike) u odnosu na preoperativne. Ova analiza je posebno korisna kada p-vrijednost ne ukazuje na jasnu statističku značajnost, ali se uočava potencijalni trend.

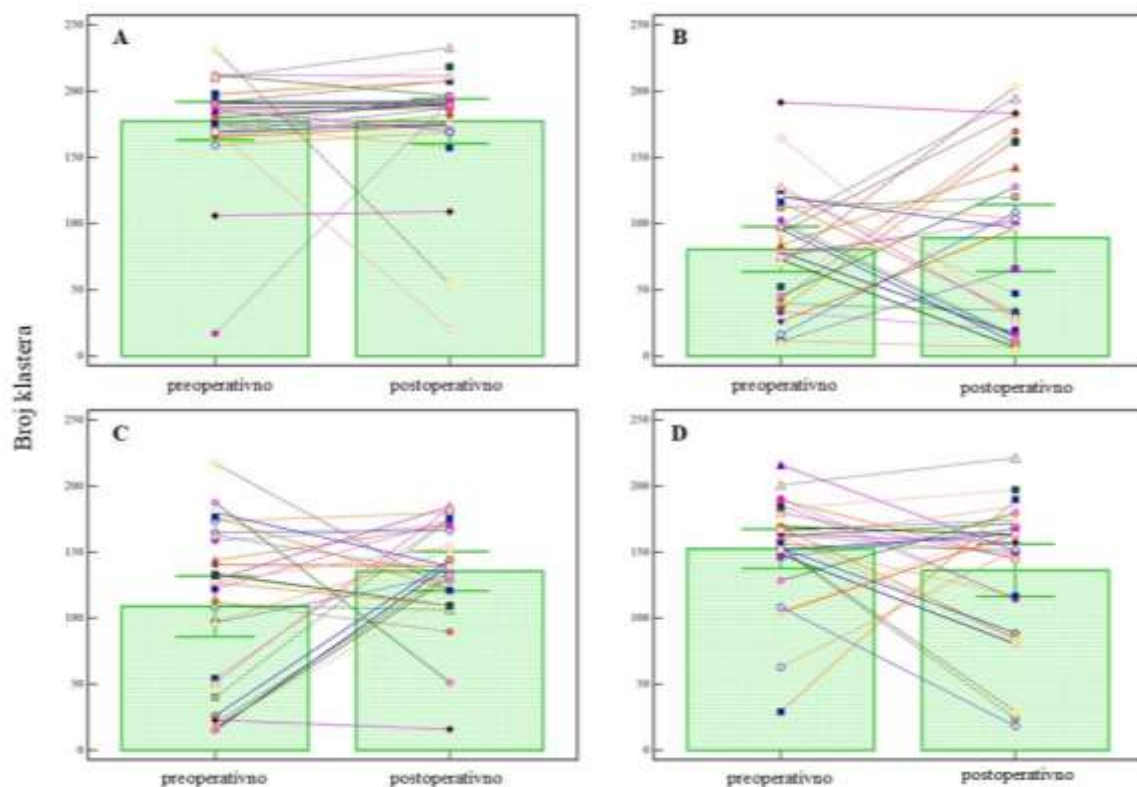
Rezultati prikazani u Tablici 5.3. upućuju na asimetrične distribucije pozitivnih i negativnih razlika unutar određenih klastera, osobito klastera 1 i 3, gdje dominiraju pozitivne razlike. To znači da je kod većine bolesnika broj piksela u tim klasterima bio veći nakon zahvata, što podupire prethodno zabilježene trendove prema statističkoj značajnosti u tim klasterima.

Tablica 5.3. Broj pozitivnih i negativnih razlika kod Wilcoxon testa po klasterima kod endovaskularno liječenih bolesnika

Klaster	Pozitivne razlike (Npoz)	Negativne razlike (Nneg)
Klaster 1	20	9
Klaster 2	14	15
Klaster 3	17	12
Klaster 4	12	17

Legenda: Npoz – broj pozitivnih razlika; Nneg – broj negativnih razlika; Z – Wilcoxonova standardizirana vrijednost; p – razina statističke značajnosti.

Slijedom numeričke analize, izrađena je i vizualna interpretacija rezultata prikazana na Slici 5.2, gdje svaka linija povezuje preoperativnu i postoperativnu vrijednost istog ispitanika unutar svakog klastera. Ovakav prikaz omogućuje uvid u pojedinačne smjerove promjene i njihove obrasce. Uočava se da kod klastera 3 većina linija ima pozitivan nagib, što znači da su vrijednosti kod većine bolesnika porasle nakon intervencije; iako bez formalne statističke značajnosti, ova pojava može biti klinički relevantna te opravdava dodatna istraživanja.



Slika 5.2. Individualni prikaz vrijednosti po klasterima kod endovaskularno liječenih bolesnika. Prikazane su preoperativne i postoperativne vrijednosti za svakog bolesnika u sva četiri klastera. Svaka linija predstavlja jednog ispitanika i spaja njegovu preoperativnu i postoperativnu vrijednost. Vizualna distribucija pokazuje da kod klastera 1 i posebno klastera 3 dominiraju pozitivne razlike, iako razlike nisu dosegle razinu statističke značajnosti.

U sljedećem dijelu analize fokus je bio na kvantifikaciji piksela unutar svakog klastera, segmentiranih angiografskih slika prije i nakon endovaskularnog liječenja. Klasteri su definirani u ranijim poglavljima prema intenzitetu signala: klaster 1 – pozadinski pikseli, klaster 2 – niskog intenziteta, klaster 3 – srednjeg intenziteta i klaster 4 – visokog intenziteta.

Budući da su se analize temeljile na istim ispitanicima mjerenima prije i nakon zahvata, korišten je Wilcoxon Signed-Rank test, koji je primjeren za zavisne (uparene) uzorke kada podaci ne slijede normalnu distribuciju. Cilj testa je bio ispitati postoji li statistički značajna razlika u broju piksela po klasterima između preoperativnih i postoperativnih slika.

Rezultati su prikazani u Tablici 5.4, koja uključuje medijane broja piksela za svaki klaster s pripadajućim intervalima pouzdanosti (95% CI), Z vrijednostima i pripadajućim p-vrijednostima. Ni u jednom klasteru nije postignuta statistička značajnost ($p > 0,05$), iako se kod klastera 1 primjećuje trend prema smanjenju piksela nakon zahvata, što bi moglo imati kliničku vrijednost, ali zahtijeva dodatna istraživanja.

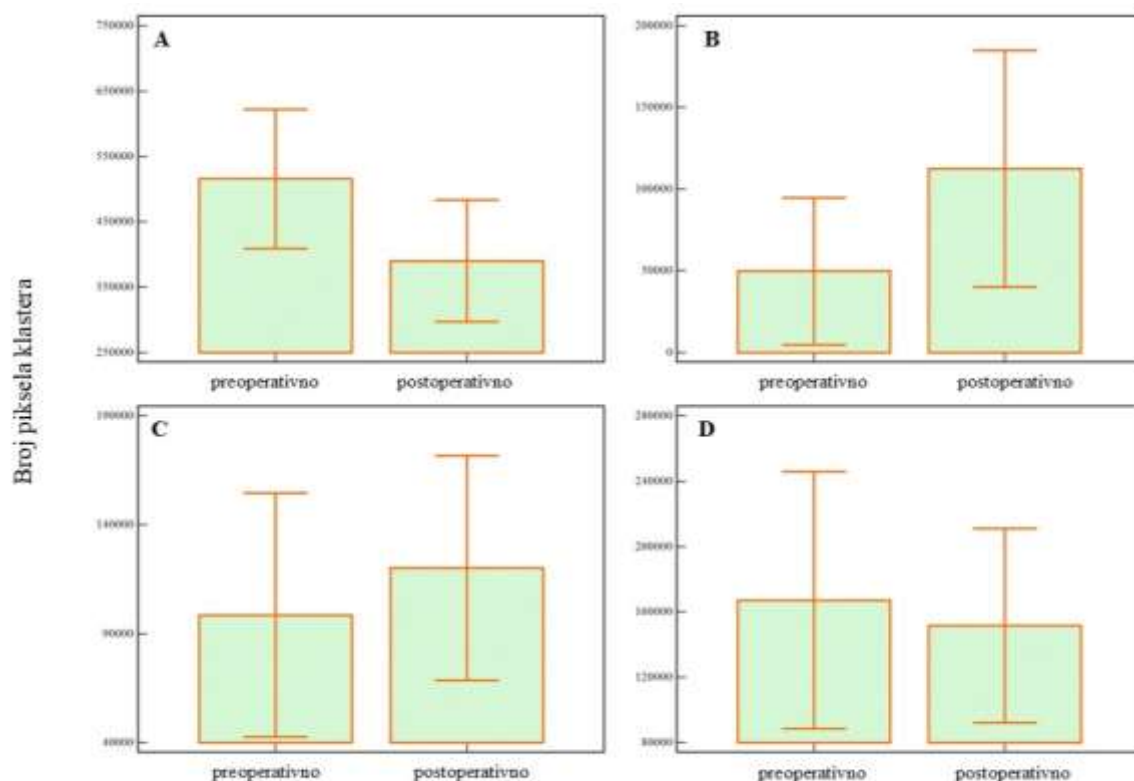
Tablica 5.4. Rezultati Wilcoxon testa za broj piksela po klasterima na angiografskim slikama prije i nakon endovaskularnog zahvata.

Klaster	Medijan prije (95 % CI)	Medijan poslije (95 % CI)	Z	p vrijednost	Značajnos t
Pikseli klastera 1	483,93 (388,25 – 722,29)	365,94 (226,95 – 537,48)	1,48	0,14	NS
Pikseli klastera 2	24,56 (12,59 – 35,61)	28,111 (19,34 – 110,29)	-0,87	0,38	NS
Pikseli klastera 3	44,45 (30,57 – 91,94)	66,88 (17,87 – 50,79)	-0,92	0,36	NS
Pikseli klastera 4	85,34 (64,12 - 121.27)	70,33 (42,59 – 188,06)	-0,16	0,87	NS

Legenda: CI – interval pouzdanosti; p – razina značajnosti; Z – standardizirana vrijednost Wilcoxon testa; NS – nije značajno.

Za dodatnu ilustraciju rezultata, izrađena je Slika 5.3, koja prikazuje broj piksela po klasterima prije i nakon zahvata. Svaki graf sadrži kutiju koja prikazuje interkvartilni raspon,

horizontalnu liniju koja označava medijan, te "brkove" koji prikazuju minimalne i maksimalne vrijednosti bez izbačenih vrijednosti. Vizualno, razlike nisu izražene, što je u skladu s rezultatima testa, ali se i dalje primjećuje tendencija smanjenja piksela u klasteru 1, koja potencijalno upućuje na efekt liječenja u pojedinim slučajevima.



Slika 5.3. Vizualni prikaz broja piksela po klasterima prije i nakon endovaskularnog zahvata. Prikazani su podaci o broju piksela po klasterima prije i nakon endovaskularnog zahvata. A) klaster 1, B) klaster 2, C) klaster 3, D) klaster 4. Kutije predstavljaju interkvartilni raspon, s horizontalnom linijom koja prikazuje medijan. Brkovi označavaju minimalne i maksimalne vrijednosti bez izbačenih vrijednosti. Nije uočena statistički značajna razlika između mjerenja, ali je klinički zanimljiv uzorak promjene posebno u klasteru 1.

Kako bi se dodatno ispitao učinak endovaskularnog zahvata na broj piksela po klasterima, provedena je analiza distribucije pozitivnih i negativnih razlika među ispitanicima. Time se dobiva uvid u smjer i konzistentnost promjena na razini pojedinaca, a ne samo u agregirane

(medijanske) vrijednosti. Analiza je provedena Wilcoxon Signed-Rank testom, koji je prikladan za zavisne uzorke, naročito kada podaci ne zadovoljavaju pretpostavku normalne distribucije. Ovaj test uzima u obzir ne samo smjer razlika (povećanje ili smanjenje), nego i njihov rang, čime daje osjetljiviju procjenu promjena nego samo brojanje slučajeva. Tablica 5.5 prikazuje broj pozitivnih i negativnih razlika za svaki klaster, uz pripadajuće Z i p vrijednosti. Niti jedan od rezultata nije dosegao razinu statističke značajnosti ($p > 0,05$), iako se u pojedinim klasterima vidi blaga asimetrija (npr. klaster 1 više negativnih razlika). Ove promjene ipak nisu bile dovoljno izražene niti konzistentne da bi bile značajne na razini uzorka.

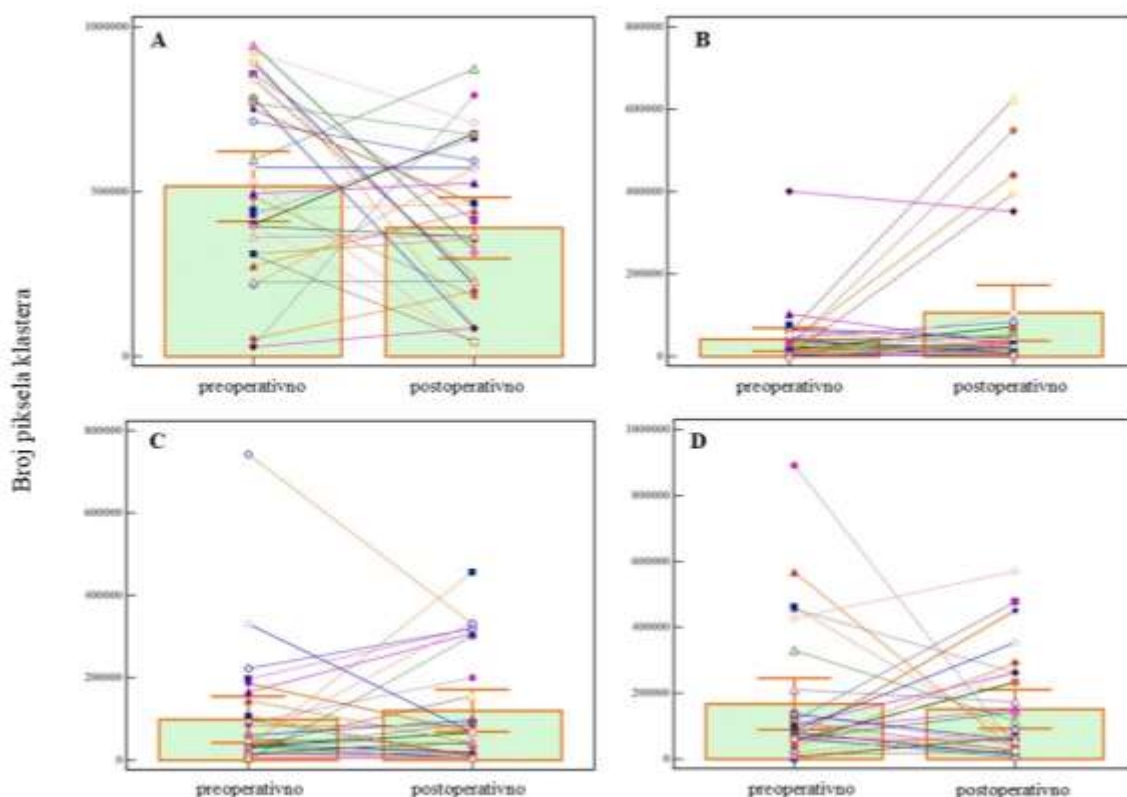
Tablica 5.5. Broj piksela po klasterima kod endovaskularno liječenih bolesnika.

Klaster	Pozitivne razlike (Npoz)	Negativne razlike (Nneg)	Z-vrijednost	p-vrijednost
Pikseli klastera 1	13	16	1,48	0,14
Pikseli klastera 2	15	14	-0,87	0,38
Pikseli klastera 3	16	13	-0,92	0,36
Pikseli klastera 4	14	15	-0,16	0,87

Legenda: Npoz – broj pozitivnih razlika; Nneg – broj negativnih razlika; Z – Wilcoxonova standardizirana vrijednost; p – razina statističke značajnosti.

Kako bi se dodatno ilustrirali obrasci individualnih promjena, izrađena je Slika 5.4, u kojoj je za svakog bolesnika nacrtana linija koja povezuje njegovu preoperativnu i postoperativnu

vrijednost. Vizualni prikaz omogućuje uočavanje trendova koji možda nisu dosegli statističku značajnost, ali mogu ukazivati na klinički relevantne pomake u pojedinim slučajevima. Ipak, ni u jednom klasteru promjene nisu bile dovoljno dosljedne da bi bile značajne na grupnoj razini.



Slika 5.4. Individualna usporedba vrijednosti broja piksela po ispitanicima kod endovaskularno liječenih bolesnika. Prikazana je vizualizacija preoperativnih i postoperativnih vrijednosti za svakog ispitanika. Svaka linija povezuje par vrijednosti jedne osobe. A) klaster 1 ($p = 0,14$), B) klaster 2 ($p = 0,38$), C) klaster 3 ($p = 0,36$), D) klaster 4 ($p = 0,87$). Promjene nisu bile statistički značajne, no vizualizacija sugerira potencijalne obrasce promjene kod pojedinih ispitanika.

Nakon što je prethodno opisana metodologija klaster analize angiografskih slika, provedena je analiza promjena u broju piksela po klasterima kod bolesnika liječenih neurokirurškim zahvatom. Klasteri su, kao i ranije, definirani prema intenzitetu piksela: klaster 1 – pozadinski pikseli, klaster 2 – niskog intenziteta, klaster 3 – srednjeg intenziteta, klaster 4 – visokog

intenziteta. Cilj ove analize bio je utvrditi postoji li značajna razlika u distribuciji piksela među klasterima prije i nakon intervencije. Budući da su u oba mjerenja korišteni isti ispitanici (mjerenja su parna), korišten je Wilcoxon Signed-Rank test, koji je prikladan za analizu zavisnih uzoraka s nenormalnom distribucijom. Ovaj test omogućava uvid u smjer i veličinu promjena kod istih bolesnika, rangiranjem razlika između parnih vrijednosti.

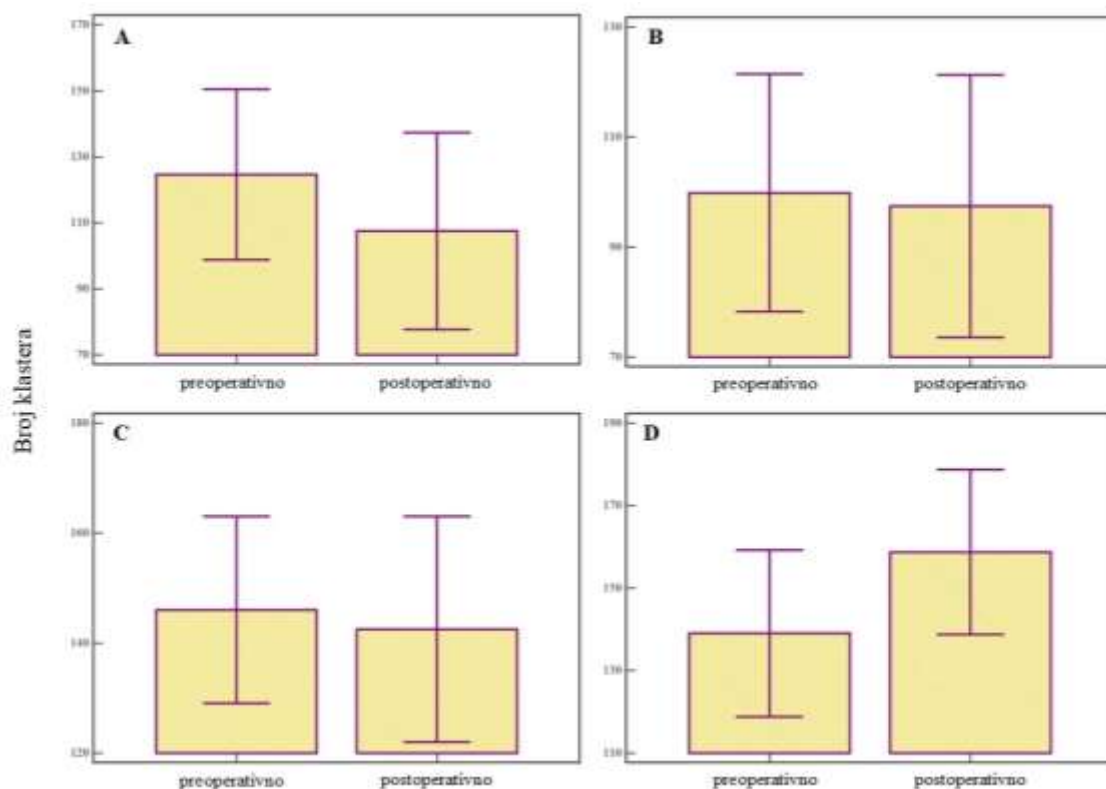
Rezultati analize prikazani su u Tablici 5.6, gdje su uz medijane i 95 % intervale pouzdanosti (CI) prikazane i pripadajuće Z- i p -vrijednosti. Niti jedan od klastera nije pokazao statistički značajnu razliku između preoperativnog i postoperativnog stanja ($p > 0,05$). Ipak, kod nekih klastera (npr. klaster 4) uočen je vizualni pomak u vrijednostima, iako on nije bio dovoljno izražen da bi dosegnuo statističku značajnost.

Tablica 5.6. Rezultati Wilcoxon testa za klaster kod neurokirurški liječenih bolesnika.

Klaster	Medijan prije (95 % CI)	Medijan poslije (95 % CI)	Z	p vrijednost	Značajnos t
Klaster 1	150,54 (68,89 – 185,63)	146,15 (25,17 – 165,68)	1,21	0,23	NS
Klaster 2	118,24 (74,27 – 130,02)	106,15 (96,70 – 128,89)	0,71	0,48	NS
Klaster 3	163,90 (152,09 – 168,27)	165,06 (155,63 – 171,58)	-0,07	0,94	NS
Klaster 4	160,99 (112,38 – 180,11)	182,79 (124,29 – 191,15)	-1,59	0,11	NS

Legenda: CI – interval pouzdanosti; p – razina značajnosti; Z – standardizirana vrijednost Wilcoxon testa; NS – nije značajno.

Kako bi se dobio bolji uvid u raspodjelu podataka, prikazani su i box-plot grafovi u Slici 5.5, koji vizualno ilustriraju promjene po ispitanicima. Svaki graf prikazuje medijan, interkvartilni raspon te minimum i maksimum bez izbačenih vrijednosti. Iako se vizualno u pojedinim klasterima mogu uočiti promjene (primjerice, blago povećanje vrijednosti u klasteru 4), one nisu bile dovoljno izražene da bi se smatrale statistički značajnima.



Slika 5.5. Vizualni prikaz broja klastera prije i nakon neurokirurškog zahvata. A) klaster 1 ($p = 0,23$), B) klaster 2 ($p = 0,48$), C) klaster 3 ($p = 0,94$), D) klaster 4 ($p = 0,11$). Wilcoxon Signed-Rank test nije pokazao statistički značajnu razliku između mjerenja. Prikazane su kutije koje označavaju interkvartilni raspon (IQR), linija označava medijan, a 'brkovi' minimalne i maksimalne vrijednosti.

Nakon prikaza rezultata Wilcoxon testa u prethodnoj analizi, provedena je dodatna interpretacija rezultata s ciljem boljeg uvida u strukturu i smjer promjena po pojedinim ispitanicima. Umjesto da se sagledaju samo agregirane vrijednosti (medijani i p -vrijednosti), ovdje su analizirani brojevi pozitivnih i negativnih razlika u vrijednostima broja piksela po klasterima prije i nakon neurokirurškog zahvata. Pozitivne razlike (Npoz) označavaju broj ispitanika kod kojih je vrijednost nakon operacije porasla, dok negativne razlike (Nneg) označavaju one kod kojih je vrijednost opala. Ovakav prikaz omogućava bolji uvid u konzistentnost ili varijabilnost učinka terapijskog zahvata među ispitanicima. Rezultati su prikazani u Tablici 5.7.

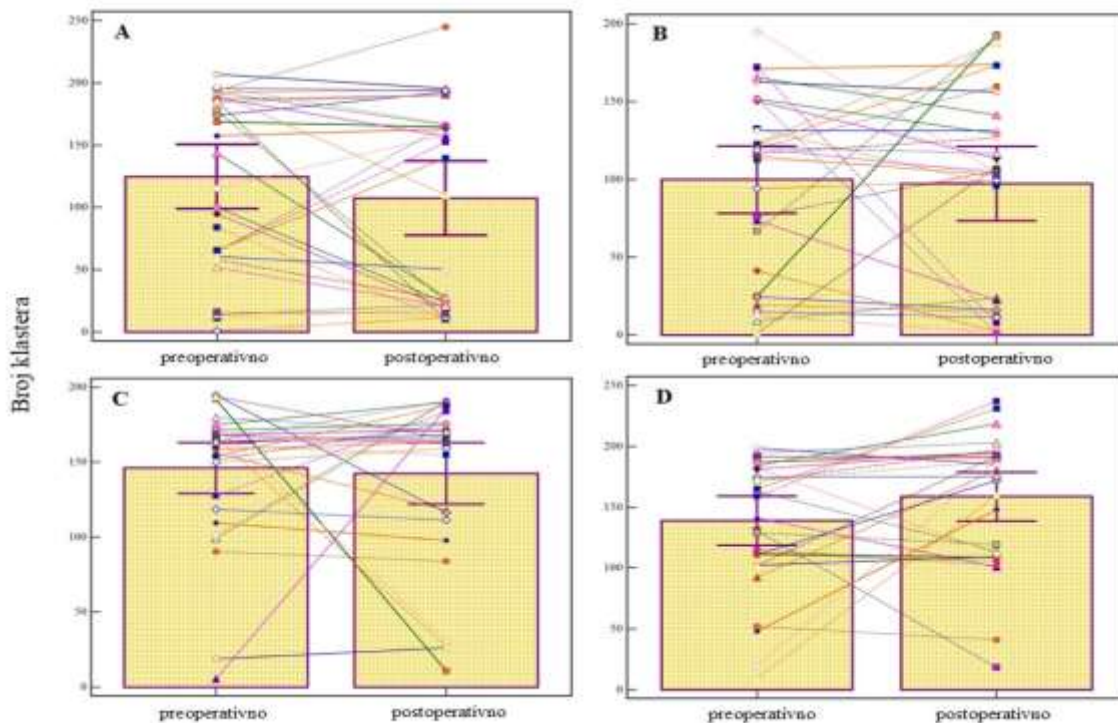
Iz tablice je vidljivo da su razlike među ispitanicima u različitim smjerovima – kod nekih se vrijednosti povećavaju, dok se kod drugih smanjuju. Nijedna od usporedbi nije bila statistički značajna ($p > 0,05$), iako se u nekim klasterima (npr. klaster 4) vidi prevaga pozitivnih razlika, što može upućivati na potencijalni trend koji bi mogao biti značajan u većem uzorku.

Tablica 5.7. Broj klastera kod neurokirurški liječenih bolesnika.

Klaster	Pozitivne razlike (Npoz)	Negativne razlike (Nneg)	p vrijednost
Klaster 1	13	17	0,23
Klaster 2	11	19	0,48
Klaster 3	16	14	0,94
Klaster 4	19	11	0,11

Legenda: Npoz – broj pozitivnih razlika; Nneg – broj negativnih razlika; Z – Wilcoxonova standardizirana vrijednost; p – razina statističke značajnosti.

Za dodatnu ilustraciju provedena je i vizualizacija individualnih promjena, gdje je za svakog ispitanika nacrtana linija koja povezuje vrijednosti prije i nakon operacije. Rezultati su prikazani na Slici 5.6, što omogućava intuitivno sagledavanje smjera i intenziteta promjena kod svakog pojedinca.



Slika 5.6. Linijski prikaz individualnih vrijednosti klastera po ispitanicima prije i nakon zahvata kod neurokirurški liječenih bolesnika. A) klaster 1 ($p = 0,23$), B) klaster 2 ($p = 0,48$), C) klaster 3 ($p = 0,94$), D) klaster 4 ($p = 0,11$). Svaka linija prikazuje promjenu pojedinog ispitanika. Iako su razlike uočljive, osobito u klasterima 1 i 4, statistička analiza nije pokazala značajne promjene. Prikaz doprinosi razumijevanju individualne varijabilnosti odgovora na zahvat.

U svrhu dodatnog razumijevanja efekata neurokirurškog liječenja aneurizme srednje moždane arterije, provedena je analiza broja piksela unutar svakog od četiri prethodno definirana klastera na angiografskim slikama prije i nakon operacije. Budući da se radi o zavisnim mjerenjima - isti su ispitanici bili promatrani u dvije vremenske točke - kao statistička metoda odabran je Wilcoxon Signed-Rank test, prikladan za usporedbu parova u neparametrijskim distribucijama. Ovaj test omogućava detekciju sistematskih promjena između dvaju mjerenja, bez pretpostavke o normalnosti distribucije podataka.

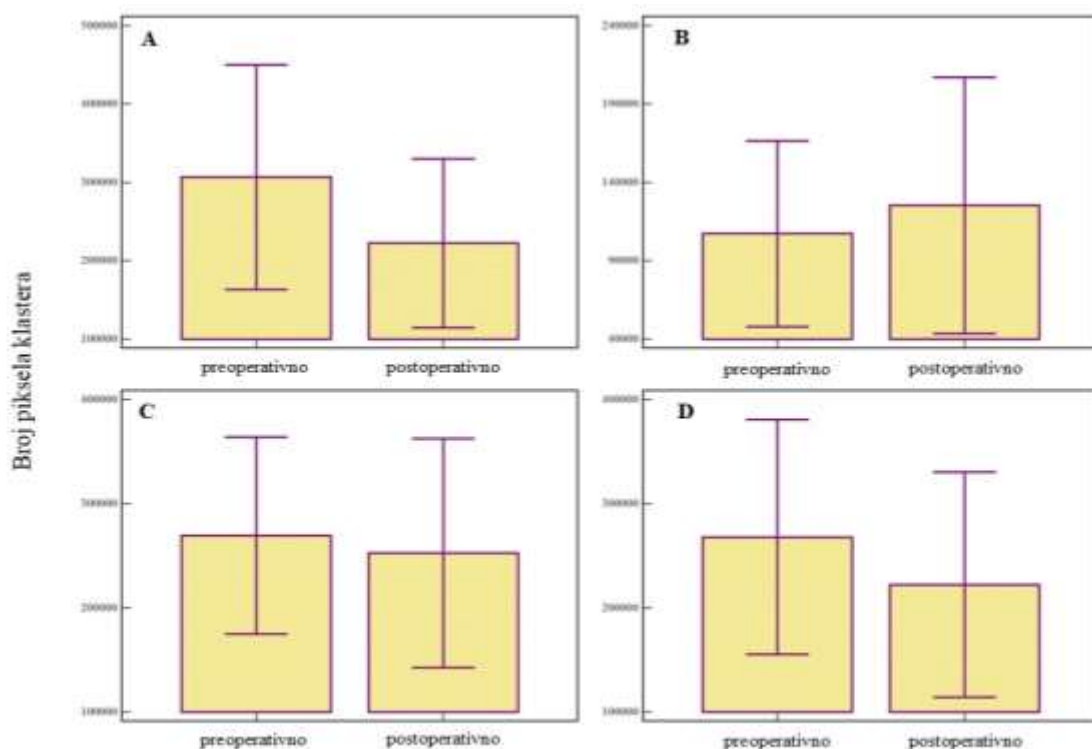
Rezultati su prikazani u Tablici 5.8, gdje su istaknuti medijani vrijednosti prije i nakon zahvata, pripadajući 95 % intervali pouzdanosti (CI), Z-vrijednosti te p -vrijednosti.

Tablica 5.8. Rezultati Wilcoxon testa za broj piksela po klasterima na angiografskim slikama prije i nakon neurokirurškog zahvata.

Klaster	Medijan prije (95 % CI)	Medijan poslije (95 % CI)	Z	p vrijednost	Značajnos t
Klaster 1	97,05 (23,54 – 337,01)	85,99 (26,92 – 199,47)	0,19	0,84	NS
Klaster 2	45,88 (29,98 – 63,09)	50,21 (27,92 – 81,89)	0,19	0,84	NS
Klaster 3	187,03 (90,64 – 271,01)	127,07 (33,39 – 333,24)	0,65	0,52	NS
Klaster 4	83,03 (66,55 – 333,91)	85,98 (26,92 – 199,47)	0,05	0,96	NS

Legenda: CI – interval pouzdanosti; p – razina značajnosti; Z – standardizirana vrijednost Wilcoxon testa; NS – nije značajno.

Iz tablice je razvidno da se, iako postoje numeričke razlike između mjerenja prije i nakon zahvata, nijedna od usporedbi nije bila statistički značajna ($p > 0,05$). U klasterima 3 i 4 uočene su relativno velike varijacije u vrijednostima (široki CI), što može ukazivati na visoku međusubjektivnu varijabilnost. Dodatno, Slika 5.7 sadrži vizualni prikaz pomoću box-plotova za svaki klaster.



Slika 5.7. Vizualni prikaz broja piksela po klasterima prije i nakon neurokirurškog zahvata. A) klaster 1, B) klaster 2, C) klaster 3, D) klaster 4. Prikazane su vrijednosti za svaki klaster u preoperativnoj i postoperativnoj fazi. Svaki box-plot prikazuje interkvartilni raspon, medijan (linija unutar kutije) te minimum i maksimum (brkovi). Unatoč jasno uočenim razlikama u distribucijama, osobito u klasterima 3 i 4, Wilcoxon Signed-Rank test nije potvrdio statističku značajnost promjena.

Za dublje razumijevanje dinamike promjena u broju piksela po klasterima prije i nakon neurokirurškog zahvata, osim osnovnih statističkih testova, provedena je analiza smjera promjena za svakog pojedinog ispitanika. Wilcoxon Signed-Rank test ne koristi samo veličinu razlika, već i njihov smjer – povećanje ili smanjenje vrijednosti nakon intervencije. Broj ispitanika s pozitivnom (N_{poz}) i negativnom razlikom (N_{neg}) po svakom klasteru prikazan je u Tablici 5.9, dok Slika 5.8 ilustrira individualne promjene pomoću linijskog prikaza. Takav prikaz omogućuje vizualizaciju intraindividualnih varijacija, gdje svaka linija predstavlja jednog ispitanika i njegovu

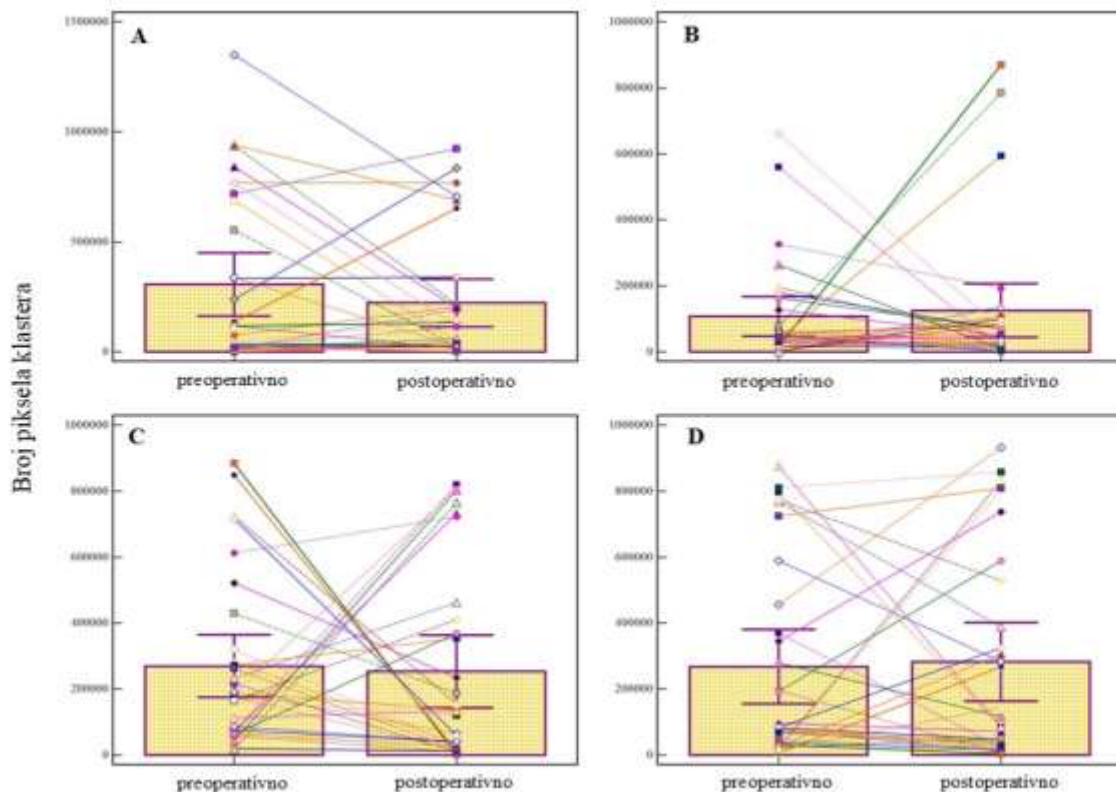
promjenu između dvije točke mjerenja. Time se mogu detektirati obrasci koji možda nisu vidljivi iz samih p -vrijednosti, poput asimetrije distribucije promjena.

Tablica 5.9. Broj pozitivnih i negativnih razlika po pikselima klastera kod neurokirurški liječenih bolesnika

Klaster	Pozitivne razlike (Npoz)	Negativne razlike (Nneg)	p vrijednost
Pikseli klastera 1	18	12	0,84
Pikseli klastera 2	14	16	0,84
Pikseli klastera 3	11	19	0,58
Pikseli klastera 4	12	18	0,96

Legenda: Npoz – broj pozitivnih razlika; Nneg – broj negativnih razlika; Z – Wilcoxonova standardizirana vrijednost; p – razina statističke značajnosti.

Iako je broj pozitivnih i negativnih razlika varirao među klasterima, niti jedan rezultat nije dosegao statističku značajnost ($p > 0,05$). U nekim slučajevima, primjerice u klasteru 3, primjetna je tendencija smanjenja vrijednosti kod većeg broja ispitanika, no ona nije bila dovoljno izražena za postizanje značajnosti (Slika 5.8.).



Slika 5.8. Linijski prikaz individualnih vrijednosti broja piksela klastera prije i nakon zahvata kod neurokirurški liječenih bolesnika. Svaka linija u grafovima A–D predstavlja jednog ispitanika, povezujući vrijednosti prije i nakon operacije. Ovakav prikaz omogućuje vizualno praćenje smjera i opsega promjene, pri čemu se može uočiti kako većina vrijednosti oscilira unutar sličnog raspona. A) klaster 1 ($p = 0,84$), B) klaster 2 ($p = 0,84$), C) klaster 3 ($p = 0,52$), D) klaster 4 ($p = 0,96$). Iako nisu utvrđene statistički značajne razlike, individualne varijacije sugeriraju da bi se u većem uzorku mogla potvrditi postojanost nekih promjena, posebice u klasteru 3.

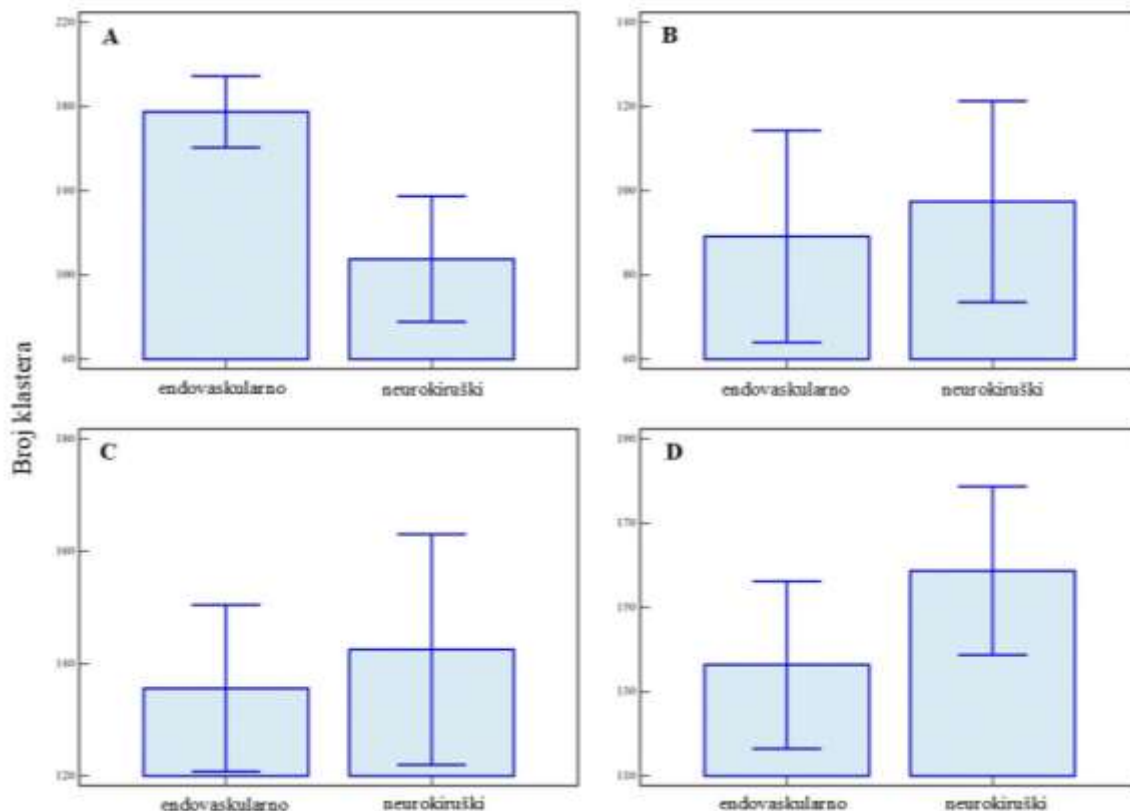
Kako bi se istražile razlike u distribuciji klastera između endovaskularno i neurokirurški liječenih bolesnika, provedena je neparametrijska analiza nezavisnih uzoraka. Budući da se radi o dvije nezavisne skupine bolesnika, a distribucije podataka nisu zadovoljavale pretpostavku normalnosti (prema Shapiro-Wilk testu), korišten je Mann-Whitney U test kao metoda za usporedbu medijana između skupina.

Rezultati prikazani u Tablici 5.10 pokazuju da je statistički značajna razlika uočena u klasteru 1 ($p < 0,01$) i klasteru 4 ($p = 0,04$), pri čemu su vrijednosti kod endovaskularno liječenih bile više za klaster 1, a niže za klaster 4 u odnosu na neurokirurški liječene bolesnike. Klasteri 2 i 3 nisu pokazali statistički značajne razlike ($p > 0,05$), iako su vizualne razlike na grafovima i dalje jasno izražene (Slika 5.9).

Tablica 5.10. Rezultati usporedbe razlike u distribuciji klastera između endovaskularno i neurokirurški liječenih bolesnika.

Klaster	Medijan endo (95% CI)	Medijan nrk (95% CI)	U	Z	P
Klaster 1	190,25 (180,56 - 192,36)	146,15 (125,17 – 165,67)	186,00	3,77	< 0,01
Klaster 2	96,93 (32,33 - 121,96)	106,14 (96,71 - 128,89)	412,00	0,35	0,73
Klaster 3	139,13 (121,25 – 157,42)	165,06 (155,63 – 171,58)	337,00	1,49	0,14
Klaster 4	151,71 (116,32 - 164,71)	182,79 (124,29 - 191,15)	298,00	2,08	0,04

Legenda: CI – interval pouzdanosti; U – vrijednost Mann-Whitney U testa; Z – standardizirana vrijednost; p – razina značajnosti.



Slika 5.9. Grafički prikaz rezultata Mann-Whitney U analize za usporedbu postoperativnih vrijednosti klastera između skupina ispitanika. Prikazane su kutije s interkvartilnim rasponom (IQR), medijanom i brkovima koji označavaju minimum i maksimum bez značajnih vrijednosti: A) klastera 1 ($p < 0,01$), B) klastera 2 ($p = 0,73$), C) klastera 3 ($p = 0,14$), D) klastera 4 ($p = 0,04$). Uočavaju se izražene razlike, osobito u klasteru 1 gdje su vrijednosti značajno veće u endovaskularnoj skupini, što može upućivati na razlike u vaskularnoj strukturi nakon zahvata.

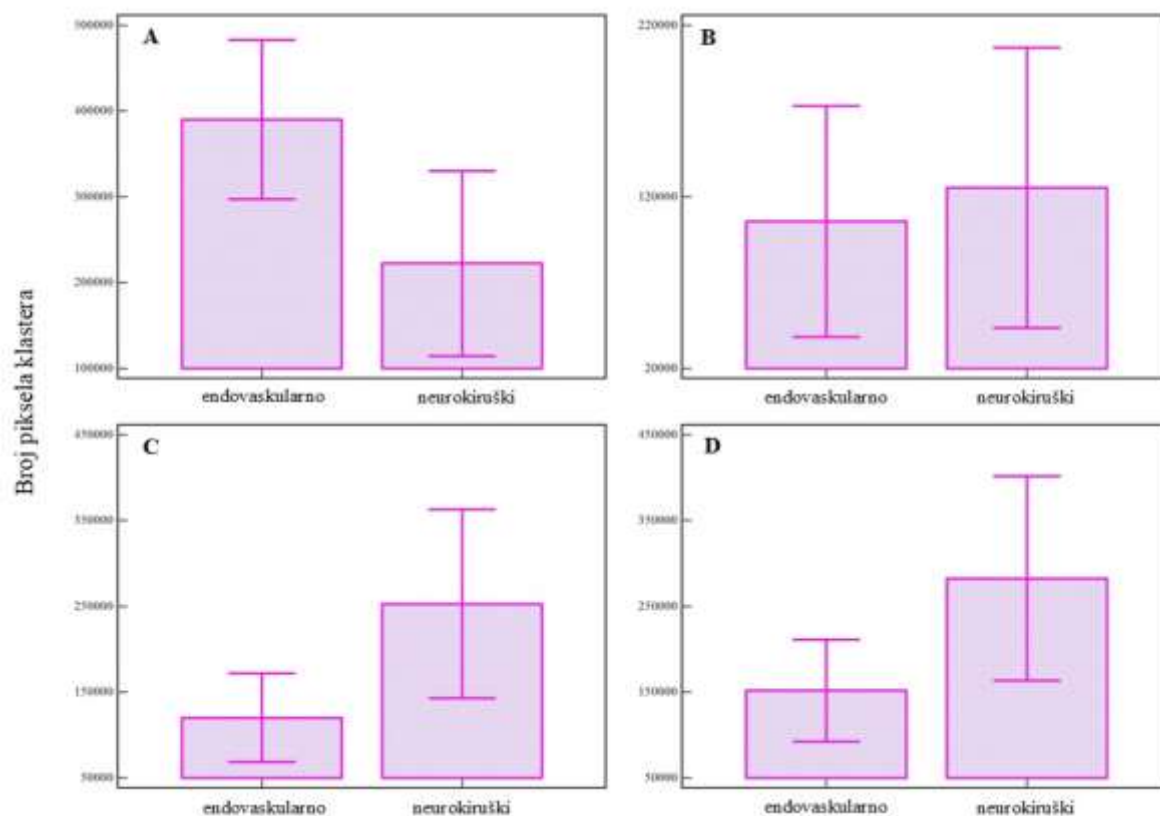
Kako bi se dodatno procijenile razlike u vaskularnoj strukturi nakon liječenja, analiziran je broj piksela unutar svakog klastera na postoperativnim angiografskim slikama između dvije skupine bolesnika, endovaskularno i neurokirurški liječenih. S obzirom na to da se radi o dvije nezavisne skupine i da podaci ne zadovoljavaju uvjete normalne distribucije (prema Shapiro-Wilk testu), za usporedbu je korišten Mann-Whitney U test. Rezultati su prikazani u Tablici 5.11, gdje se ističe statistički značajna razlika u klasteru 1 ($p < 0,01$), s višim vrijednostima u skupini endovaskularno liječenih bolesnika. Ova razlika može odražavati prisutnost većeg broja pozadinskih piksela, što bi moglo upućivati na promjene u angiografskoj jasnoći ili rezidualne

vaskularne strukture. Ostali klasteri nisu pokazali statistički značajne razlike ($p > 0,05$), iako su pojedini trendovi vidljivi na grafovima (Slika 5.10).

Tablica 5.11. Rezultati Mann-Whitney U analize – broj piksela po klasterima u postoperativnim angiografskim slikama.

Klaster	Medijan endo (95% CI)	Medijan nrk (95% CI)	U	Z	P
Klaster 1	365942,00 (226953,54 – 537477,56)	85988,00 (26924,75 – 199465,79)	233,00	3,06	< 0,01
Klaster 2	28111,00 (17870,11 – 50796,45)	50201,50 (27925,09 – 81887,23)	337,00	1,49	0,14
Klaster 3	66884,00 (19340,37 – 110290,47)	127067,50 0 (33398,51 – 333234,79)	339,00	1,46	0,14
Klaster 4	70326,00 (42587,69 – 188059,95)	101054,50 (42576,75 – 322164,36)	375,00	0,91	0,36

Legenda: CI – interval pouzdanosti; U – vrijednost Mann-Whitney U testa; Z – standardizirana vrijednost; p – razina značajnosti.



Slika 5.10. Grafički prikaz broja piksela po klasterima na postoperativnim angiografskim slikama za skupine endovaskularno i neurokirurški liječenih bolesnika. Prikazane su razlike u A) klasteru 1 ($p < 0,01$), s jasno višim vrijednostima u endovaskularnoj skupini, B) klasteru 2 ($p = 0.14$), C) klasteru 3 ($p = 0.14$), i D) klasteru 4 ($p = 0.36$), gdje razlike nisu dosegle razinu statističke značajnosti. Vizualizacija uključuje box-plot prikaz s medijanima, interkvartilnim rasponima i brkovima, čime se dodatno ističe varijabilnost unutar svake skupine.

5.2. Rezultati WEKA analize

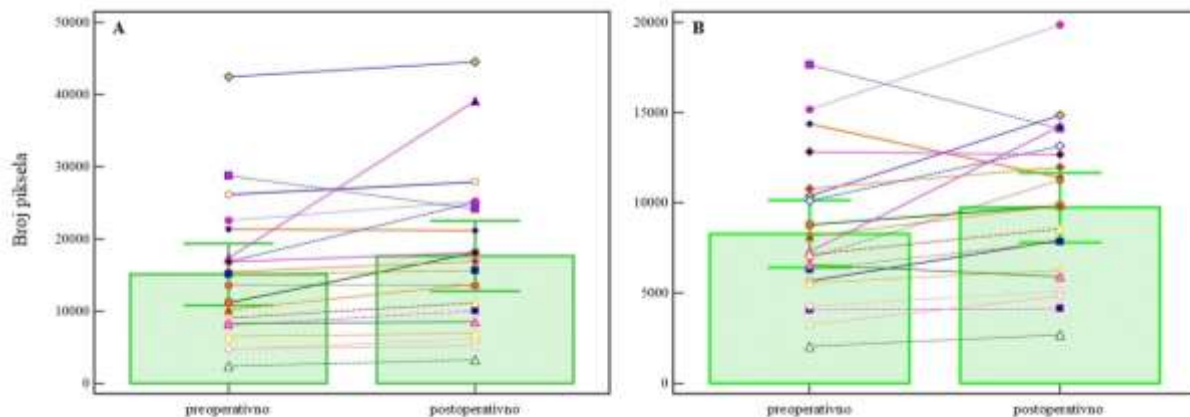
Kako bi se dodatno kvantificirao učinak endovaskularnog liječenja na promjene u vaskularnoj morfologiji, korištena je WEKA analiza kojom su pikseli angiografskih slika automatski segmentirani i dodatno pročišćeni. Segmentacija omogućuje identificiranje područja od interesa na temelju intenziteta signala, dok pročišćavanje dodatno filtrira relevantne vaskularne strukture iz pozadinskog šuma. Ova metoda omogućuje precizniju i objektivniju usporedbu stanja prije i nakon zahvata. Budući da su usporedbe rađene unutar iste skupine bolesnika prije i nakon zahvata, korišten je Studentov t-test za zavisne uzorke, koji se koristi kada su podaci normalno distribuirani (što je potvrđeno Shapiro-Wilk testom). Test procjenjuje je li srednja razlika između parova statistički značajna.

Rezultati su prikazani u Tablici 5.12, gdje su za obje varijable – broj segmentiranih i broj pročišćenih piksela – zabilježene statistički značajne razlike, s povećanjem broja piksela nakon zahvata. Ovo ukazuje na moguće povećanje vidljivosti vaskularnih struktura ili promjene u njihovoj distribuciji uslijed liječenja.

Tablica 5.12. Rezultati Studentovog t-testa kod segmentiranih i pročišćenih piksela u endovaskularno liječenih bolesnika

Mjerenje	Vrijednos t prije $\bar{x}$ (SD)	Vrijednos t poslije $\bar{x}$ (SD)	t- vrijednost	DF	p- vrijednost
Segmentirani pikseli	15098,10 (9456,80)	17624,57 (10701,15)	2,27	20	0,03
Pročišćeni pikseli	8273,81 (4090,08)	9739,00 (4259,04)	2,78	20	0,02

Legenda: SD – standardna devijacija; DF – stupnjevi slobode; p – razina značajnosti. Statistički značajnim smatraju se rezultati s $p < 0,05$.



Slika 5.11. Vizualni prikaz rezultata WEKA analize u skupini endovaskularno liječenih bolesnika. A) prikazuje broj segmentiranih piksela prije i nakon zahvata ($p = 0.03$), dok B) prikazuje broj pročišćenih piksela ($p = 0.02$). U oba slučaja vidljivo je povećanje broja piksela nakon liječenja. Grafički prikaz sadrži srednje vrijednosti i raspon standardne devijacije za bolju interpretaciju varijabilnosti podataka.

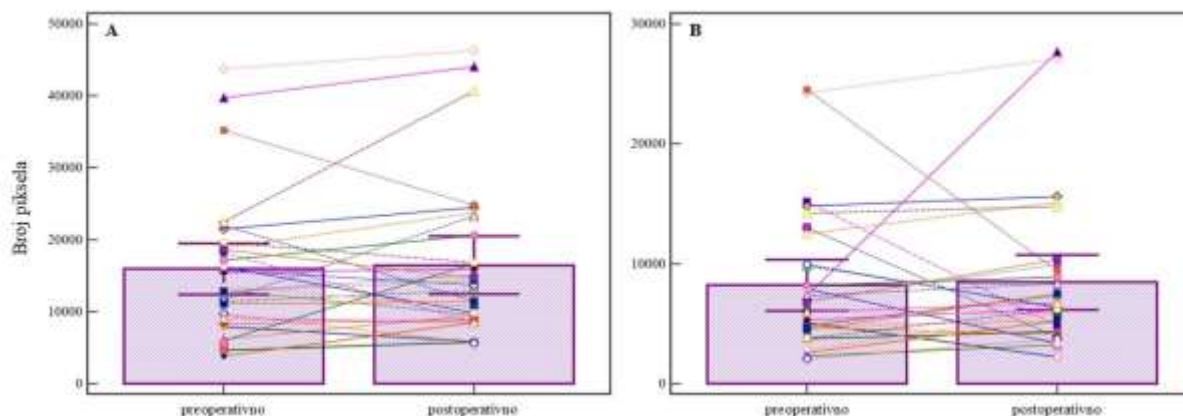
Nakon što su u prethodnoj analizi prikazani rezultati za endovaskularno liječene bolesnike, u ovom dijelu prikazani su rezultati segmentacije i pročišćavanja piksela na angiografskim slikama kod $p = 0,04$. WEKA analiza ponovno je korištena za detekciju relevantnih vaskularnih područja na slikama prije i nakon operacije. Za evaluaciju statističke značajnosti promjena korišteni su neparametrijski testovi, jer distribucija podataka nije bila normalna prema Shapiro-Wilk testu. S obzirom na zavisni dizajn (isti bolesnici prije i nakon zahvata), korišten je Wilcoxon Signed-Rank test. Dodatno, kao dopuna, primijenjen je i Mann-Whitney U test, koji, iako tipično za nezavisne uzorke, u ovom kontekstu potvrđuje robusnost nalaza.

Rezultati prikazani u Tablici 5.13 ukazuju da nema statistički značajnih razlika između preoperativnih i postoperativnih vrijednosti ni za segmentirane ni za pročišćene piksele. Oba testa (Wilcoxon i Mann-Whitney) dosljedno potvrđuju ove nalaze ($p > 0,05$).

Tablica 5.13. Rezultati Wilcoxon i Mann-Whitney U testa za segmentirane i pročišćene piksele kod neurokirurški liječenih bolesnika

Vrsta piksela	Medija n prije (95 % CI)	Medija n poslije (95 % CI)	Z (MW)	p (MW)	Z (Wilcoxon)	p (Wilcoxon)
Segmentirani pikseli	13271 (11387,65 – 18083,09)	13352 (9998,11 - 16582,13)	0.08	0.93	-0.46	0.64
Pročišćeni pikseli	6398 (4836,15 – 8148,23)	6367.5 (5337,44 – 8215,69)	0.32	0.74	-1.09	0.28

Legenda: MW – Mann-Whitney U test; CI – interval pouzdanosti; Wilcoxon – Wilcoxon Signed-Rank test; *p* – razina značajnosti; Z – standardizirana vrijednost testa.



Slika 5.12. Vizualni prikaz rezultata WEKA analize u skupini neurokirurški liječenih bolesnika. A) Prikazuje broj segmentiranih piksela prije i nakon operacije ($p = 0.93$), dok B) prikazuje broj pročišćenih piksela ($p = 0.74$). Oba grafička prikaza ukazuju na nepostojanje statistički značajnih razlika. Ipak, linijski prikazi pojedinačnih vrijednosti mogu sugerirati individualne varijacije u odgovoru na liječenje.

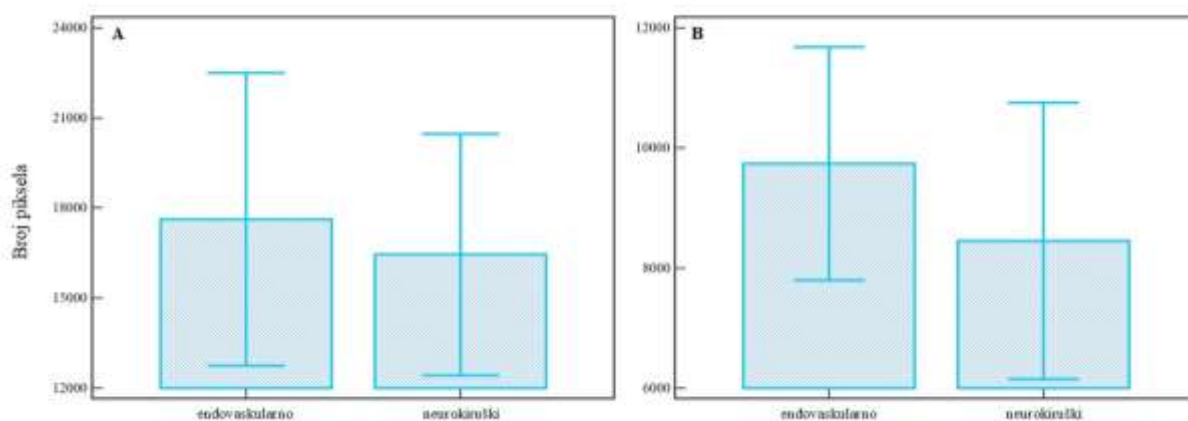
Nakon analize unutar svake skupine, u ovoj fazi provedena je usporedba među skupinama rezultata segmentacije i pročišćavanja piksela na postoperativnim angiografskim slikama. Cilj je bio ispitati postoje li značajne razlike u broju segmentiranih i pročišćenih piksela između endovaskularno i neurokirurški liječenih bolesnika. Budući da se radi o dvjema nezavisnim skupinama ispitanika, primijenjen je neparametrijski Mann-Whitney U test, koji omogućuje procjenu razlika između distribucija, neovisno o normalnosti podataka. Vrijednosti su prikazane u obliku medijana s 95 % intervalima pouzdanosti, što dodatno osigurava robustnost prikaza kod asimetričnih distribucija.

Rezultati su prikazani u Tablici 5.14, koja pokazuje da, iako se numerički razlikuju vrijednosti između skupina, statistički značajne razlike nisu utvrđene za nijednu od dviju analiziranih varijabli ($p > 0,05$). Osobito je kod pročišćenih piksela primijećen trend prema značajnosti ($p = 0,080$), što može ukazivati na potencijalnu kliničku relevantnost koju bi bilo korisno dodatno ispitati u većem uzorku.

Tablica 5.14. Usporedba segmentiranih i pročišćenih piksela između analiziranih skupina bolesnika

Vrsta piksela	Medijan - Endo (95 % CI)	Medijan - Nrk (95 % CI)	U	Z	P
Segmentirani	15,62 (10,69 – 22,48)	13,35 (9,99 – 16,58)	279,00	0,69	0,49
Pročišćeni	9,84 (7,17 – 12,29)	6,37 (5,34 – 8,21)	226,00	1,71	0,08

Legenda: CI – interval pouzdanosti; U – Mann-Whitney test statistika; Z – standardizirana vrijednost testa; p – razina značajnosti.



Slika 5.13. Prikaz usporedbe broja piksela između skupina kod postoperativnih angiografskih slika. A) Segmentirani pikseli: iako je broj veći u endovaskularnoj skupini, razlika nije statistički značajna ($p = 0,49$). B) Pročišćeni pikseli: prisutan je trend prema značajnosti u korist endovaskularne skupine ($p = 0,08$), no rezultat ostaje ispod praga značajnosti. Prikaz koristi box-plotove s IQR, medijanom i 'brkovima' koji ilustriraju varijabilnost distribucije.

5.3. Rezultati analize kliničkoga statusa bolesnika

U cilju procjene kliničkog statusa bolesnika, provedena je analiza neurološkog funkcionalnog ishoda prije i nakon liječenja, uključujući dužinu hospitalizacije i morfološke karakteristike aneurizme. Svi uključeni bolesnici su preoperativno ocijenjeni pomoću Glasgowske ljestvice kome (Glasgow Coma Score, GCS) i svi su postigli maksimalni rezultat od 15, što je bio jedan od kriterija za uključivanje u istraživanje. Nadalje, nije zabilježena niti jedna ozbiljnija perioperativna ni postoperativna komplikacija, što potvrđuje sigurnosni profil primijenjenih metoda liječenja.

Procjena oporavka provedena je proširenom Glasgowskom ljestvicom ishoda (Glasgow Outcome Scale – extended, GOS-E) na kontrolnom pregledu. Rezultati su bili sljedeći:

- Endovaskularna skupina: GOS-E = 8 (0.95)
- Neurokirurška skupina: GOS-E = 8 (0.59)

U neurokirurškoj skupini zabilježene su blaže postoperativne tegobe (npr. glavobolja), što može objašnjavati manju varijabilnost u skoru.

Skale Hunt-Hess i Fisher nisu uključene jer su svi bolesnici imali nerupturirane aneurizme, čime su bili izvan primjene tih klasifikacija.

Osim neurološkog ishoda, analizirana je i duljina hospitalizacije, s jasnom razlikom u korist manje invazivne metode:

- Endovaskularno liječenje: 4 (1.5) dana
- Neurokirurško liječenje: 7 (2) dana

Morfometrijska analiza aneurizmi dodatno je omogućila uvid u kompleksnost kirurških zahvata. Izračunata je dimenzija vrata i fundusa aneurizme: 3.01 (0.75) mm x 8.03 (4.34) mm u neurokirurškoj skupini, a 2.85 (0.85) mm x 5.13 (3.34) mm u endovaskularnoj skupini. U prvoj skupini od 45 % bolesnika imalo je aneurizmatско proširenje veće od 7 mm. U endovaskularnoj skupini 27 % bolesnika imalo je aneurizmatско proširenje veće od 7 mm.

Ovi podaci upućuju na to da su u neurokirurškoj skupini bili zastupljeni bolesnici s većim i potencijalno kompleksnijim aneurizmama, što može objasniti dužu hospitalizaciju i veći terapijski izazov.

6. Rasprava

Doktorsko je istraživanje predmnijevalo korištenje naprednih računalnih programa i algoritama u svrhu kvantitativne procjene stupnja obliteracije aneurizme i procjene hemodinamskih promjena na temelju preoperativnih i postoperativnih angiografskih slika bolesnika liječenih zbog aneurizme srednje moždane arterije. Klaster i WEKA analiza omogućile su objektivnu detekciju promjena u broju i distribuciji piksela koji predstavljaju vaskularne strukture.

Dobiveni rezultati djelomično potvrđuju početnu hipotezu da se računalna analiza može koristiti kao alat za procjenu uspješnosti okluzije aneurizme. U više klastera zabilježene su statistički značajne razlike između preoperativnih i postoperativnih slika, što ukazuje na potencijalne hemodinamske promjene, odnosno učinkovitost liječenja. Posebno su kod endovaskularno liječenih bolesnika detektirane promjene u broju piksela koji odgovaraju segmentiranim i pročišćenim dijelovima krvnih žila, što dodatno podupire vrijednost korištenih metoda. Ipak, početna hipoteza nije u potpunosti potvrđena. Uzorak bolesnika bio je relativno malen, segmentacija je provedena ručno, a primijenjeni statistički testovi pokazali su osjetljivost na strukturu podataka i varijabilnost mjerenja. Osim toga, iako su razlike u više analiza bile jasno vidljive na grafovima, u statističkom smislu nisu uvijek dosegle prag značajnosti. Stoga se rezultati moraju interpretirati s određenim oprezom.

Potvrda učinkovitosti predloženih računalnih metoda zahtijeva daljnja istraživanja na većim uzorcima, primjenu automatizirane segmentacije te standardizaciju procesa obrade podataka. U nastavku rada slijedi rasprava u kojoj će se detaljnije interpretirati i kontekstualizirati dobiveni kvantitativni nalazi.

6.1. Uloga klaster analize u procjeni hemodinamskih parametara

Klaster analiza predmnijeva grupiranje skupa objekata na način da su objekti u istoj skupini (klaster) sličniji (definirao i odredio analitičar) jedni drugima, nego onima u drugim skupinama (klasterima). Klaster analiza se koristi u mnogim područjima, uključujući prepoznavanje uzoraka

(148), analizu slike (149, 150), bioinformatiku (151, 152), kao i kompresiju podataka, pronalaženje informacija te strojno učenje (153, 154). Klaster analize u području medicine koriste se za biostatistička istraživanja u kojima se temeljem zadanih parametara, primjerice anamnestičkih ili fenotipskih definiraju različite grupe te potencijalni modaliteti liječenja ili ishodi za svaku (155-157). Nadalje, analiza se primjenjuje i pri obradi slikovnih podataka, primjerice pojedine sekvence i presjeke MR snimke, kao i CT i RTG snimki, u kojima se ponovno, zadanim morfološkim parametrima grupiraju povezani čimbenici u svrhu formiranja potencijalno klinički relevantnijih klasifikacija (158-160). Hemodinamske studije fokusirane su na razvoj modela i kompjutersku analizu kretanja krvi uz koje se nastoji objasniti patofiziologija vaskularnih bolesti (161-163).

Usporedno, hemodinamske kliničke studije koje uključuju klaster analizu, baziraju se na neinvazivnim metodama mjerenja, kao što su ultrazvučna metoda (164,165) i grupiranje anamnestičkih, uglavnom kardioloških podataka (166,167). Međutim, pretraživanjem dostupne literature, nisu pronađena istraživanja i usporedne nalaze, u kojima se hemodinamika analizira temeljem parametara definiranih DSA slikom, odnosno, prikazom. Također, još uvijek nema ni provedenih istraživanja koja koriste podatke DSA slike za bilo kakvu klasterSKU analizu.

U planiranju i oblikovanju istraživanja, očekivano je kako će korištenje algoritama za klasteriranje ukazati na razlike u hemodinamskim značajkama na osnovi razlike u intenzitetu između preoperativne i postoperativne slike, promjene u vaskularnim strukturama nakon intervencije ako se broj piksela u klasterima s visokim intenzitetom značajno poveća ili smanji te identifikaciju područja s mogućom okluzijom ili krvarenjem prepoznavanjem klastera s visokim intenzitetom. Analizom rezultata uočena je najveća promjena u klasterima srednjeg ili višeg intenziteta, što je prikazano klasterom 3 ili 4. Pretpostavlja se kako ti klasteri oslikavaju jaču hemodinamsku promjenu te redistribuciju krvotoka u krvnoj žili. Isto je opažanje kod klastera 2 koji označava nizak intenzitet promjene. Dodatno, kako korišteni algoritam zbog klasteriranja prema broju piksela na angiografskoj snimci, tako analiza piksela pojedinog klastera načelno prati prikazanu analizu pojedinog klastera kod uključenih skupina bolesnika. Iako je na prikazanim grafovima preoperativne i postoperativne analize klastera 2, 3 i 4 vidljiva razlika, ona u ovoj ispitivanoj kohorti nije statistički značajna. Pretpostavlja se kako bi uključivanje više

bolesnika u studiju doprinijelo jačanju statističke značajnosti između analiziranih klastera. Zanimljivo je navesti kako je usporedbom preoperacijskih i postoperacijskih rezultata za svakog bolesnika uočen nejasan trend ukupnog smanjenja i povećanja brojeva po klasteru. Naime, iako je za svakog bolesnika jasno prikazana značajna promjena brojeva po klasteru određenog intenziteta, svi uključeni bolesnici ne prate isti trend. Potonje možemo objasniti individualnom vaskularnom anatomijom postojanjem većih ili manjih krvnih žila, kojima se preraspodjeljuje tlak ili protok nakon okluzije aneurizme, što kod svakog bolesnika rezultira hemodinamskom promjenom koja ne mora nužno pratiti identičan obrazac. Slijedom toga, uspoređeni su rezultati klaster analize i analize piksela pojedinih klastera na postoperativnim angiografskim slikama obje skupine. Indikativno je kako je najveća promjena u broju intenziteta klastera prikazana na klasteru 1 koji predstavlja pozadinu, unatoč tomu što su sve slike prošle identičnu inicijalnu predpripremu. Kako je došlo do potpune okluzije aneurizmatiskog proširenja krvne žile, on je postao dio pozadine postoperativne slike te na taj način možemo djelomično objasniti navedenu promjenu. Iako postoji neka razlika između vrijednosti klastera 2, 3 i 4, odnosno, klastera niskog, srednjeg i visokog inteziteta sive boje na angiografskoj slici, obje metode liječenja prema obrađenim slikama prikazuju praktično potpunu okluziju aneurizmatiskog proširenja kod svih bolesnika. Okluzija proširenja je vizualno prikazana na svim slikama klaster analize te dodatno analizom klastera 1, odnosno, pozadine. Mala razlika opservirana između dvije različite metode liječenja, mogla bi se eventualno objasniti samom metodom, a ne hemodinamskim razlikama.

Analizom su, među ostalim, prikazane i dokazane neke istraživačke zanimljivosti. Metodološki, važno je napomenuti kako broj elemenata unutar pojedinog klastera, kao i ukupan broj klastera, ima važnu ulogu u pouzdanosti analize. Broj elemenata u klasteru izravno može odražavati dosljednost pojedinih obrazaca, u našem slučaju potencijalnih hemodinamskih promjena. Manji broj elemenata može biti skloniji pogreškama, dok veći broj elemenata osigurava klasterima pouzdanije predstavljanje promjena. Iako korišteni algoritam pruža visoku preciznost kod klasteriranja intenziteta, kad se koristi uz odgovarajuće tehnike predprocesiranja i prilagodbe, nikako nije idealan za sve vrste slika. Osim ograničenja metodologije koja su prethodno spomenuta i načina na koji premošteni pojedini izazovi, važno je spomenuti još jedno ograničenje. Dizajniranje studije sa analizom četiri klastera može biti (pre)jednostavno za

složenije angiografske slike u kojima različita tkiva zahtijevaju više nivoa segmentacije. Iako bi analiza bilo značajno složenija i zahtjevnija da je uključeno ne samo više ukupnih klastera koji reflektiraju element krvi, već i morfološki parametri, kao što su promjer analizirane krvne žile, zavoji analizirane žile i sl. može se zaključiti kako bi rezultati bili egzaktniji. U svjetlu rezultata ovog istraživanja, gdje su jasno prikazane promjene u pojedinim klasterima individualnih bolesnika, zaključuje se kako bi se uključivanjem većeg broja definiranih klastera jasnije prikazale potencijalne hemodinamske promjene analizirane krvne žile. No, hemodinamika je kompleksan neurofiziološki proces koji je definiran većim brojem morfoloških, fizioloških i ostalih parametara, a ovakva i daljnje proširena istraživanja mogu djelomično doprinijeti razumijevanju promjene obrasca hemodinamike nakon zahvata obliteracije aneurizme.

Konačno, kad se uspoređuje klasična DSA s korištenom klaster analizom same DSA, u studiji se jasno ističe nekoliko prednosti korištenja klaster analize. Riječ je o potencijalnom prikazu hemodinamskih promjena kod bolesnika, jasnom prikazu okluzije aneurizmatkog proširenja i boljem uvidu u razumijevanje neurovaskularne anatomije i fiziologije. Važno je napomenuti i kako je korištenje klaster analize u bolničkim kliničkim uvjetima izuzetno otežano. Nažalost (do trenutka pisanja rada) ne postoji automatizirani protokol kojim se mogu pripremiti i obraditi slike, već se svaka slika mora individualno predprocesuirati, obraditi, izrezati i potom analizirati i to za svakog bolesnika posebno, koristeći zahtjevne matematičke programe s uključenim poznavanje, višeprogramskih jezika. Pri analizi svakog uključenog bolesnika klaster analiza bi trajala minimalno 30-45 minuta i to kod stručnjaka koji je upućen u prethodno navedeno, što je vremenski izuzetno zahtjevno, osobito ako je uključen veći broj slika, s većim brojem klastera, a u ovoj studiji obrađivano je čak 120 slika. Za obradu svake pojedine slike, stručnjaku za navedene programe, nužna je konzultacija s liječnikom koji poznaje metodologiju DSA i može bez poteškoća detaljno objasniti prikazanu anatomiju.

Napretkom računalne tehnologije, koristeći strojno učenje i umjetnu inteligenciju, ovakve analize mogle bi se raditi brže, biti dostupnije i svakako egzaktnije, no ne treba zaboraviti kako je za korištenje takvog programa nužna kvalitetna angiografska slika, snimljena na dobrom uređaju, rađena s istim uključenim parametrima snimanja, uz tim iskusnih liječnika. Konačno,

ovakva analiza zahtijeva interdisciplinirani pristup, ne samo medicinski, nego i biomedicinski, informatički, matematički i elektrotehnički.

6.2. Hemodinamske promjene analizirane metodom WEKA

U ovom je istraživanju provedena WEKA analiza (100) preoperativne i postoperativne angiografije, čime je analizirana razlika broja piksela ispitivane krvne žile kod dvije skupine bolesnika. Ovakav se postupak, odnosno, analiza u dostupnoj literaturi, opisivala pri analizi i obradi raznih podataka, a u medicinskim istraživanjima korištena je kao alat u analizi radioloških slika i to konkretno radiograma (168, 169). Bez obzira što ovakva analiza do trenutka pisanja rada nije korištena u analizi kompleksnijih neuroradioloških slika, kao niti angiografskih slika, smatra se kvalitetnim okvirom. Kao što je prethodno u radu predstavljeno, WEKA analizom kao prvo uspoređeni su segmentirani pikseli preoperativne i postoperativne snimke unutar promatranih skupina, a kao drugo i pročišćeni pikseli, odnosno, oni pikseli koji se nalaze u ciljanom području (pikseli unutar krvne žile na kojoj je smještena aneurizma). Kod obje skupine ispitanika i u segmentiranoj i pročišćenoj analizi, rezultat je bila jasna razlika u broju piksela, kao što je prikazano na grafovima u sekciji rezultata. Kao i kod klaster analize, kod određenih ispitanika, broj piksela se smanjio na postoperativnim slikama, dok se kod tri četvrtine ispitanika u obje skupine, broj piksela ipak povećao. Smanjenje broja piksela objašnjava se okluzijom aneurizmatiskog proširenja, čime se ono isključuje iz krvotoka, a posljedično ne puni kontrastom i ne prikazuje na angiografskoj slici. Navedeno objašnjenje bi se osobito moglo odnositi u slučajevima u kojima su prisutna veća aneurizmatiska proširenja. S obzirom kako je program djelomično istreniran na 15 parova angiografskih slika, taj broj ne pokriva individualne vaskularnu anatomiju i patologiju, vrste, oblike i usmjerenja aneurizme pa je shodno tome moguće kako je i to doprinijelo smanjenju broja piksela kod određenih ispitanika. Važno je napomenuti i kako je neovisno o utreniranom programu, svaka slika morala biti analizirana ručno i individualno, što je prethodno podrazumijevalo dobro poznavanje metode snimanja, poznavanja anatomije i vaskularne patologije te multidisciplinarni pristup u istraživanju. Kao preporuka za buduće istraživačke pothvate i daljnje analize u ovom programu, nužno je uključiti

puno veći broj slika na kojima će se trenirati program, što može dovesti do tzv. *spiralnog obrasca* u kojem treniranje klasifikatora i učenje novih informacija, dodatno otežava daljnju obradu i u konačnici daje pogrešne rezultate, kao što je u prethodnom poglavlju rada objašnjeno.

Iako je u fazi operacionalizacije istraživanja ipak očekivano smanjenje broja segmentiranih i pročišćenih piksela na postoperativno obrađenim slikama, posljedično i na okluziji aneurizmatiskog proširenja, broj piksela se u većini slučajeva u većoj mjeri povećavao. Takva djelomično neočekivana sklonost rasta piksela tumači se i među ostalim kao posljedica niza faktora, od spomenutih parametara slike do potencijalno previđenih algoritamskih izazova u obradi podataka. Istovremeno, rast broja piksela predstavlja i potencijalno moguću posljedicu povećanoga ili ubranoga protoka krvi kroz analiziranu krvnu žilu ili proširenje analizirane krvne žile. Drugim riječima, temeljem rezultata WEKA analize, zaključuje se kako je došlo i do povećanja površine krvne žile na postoperativno obrađenim angiografskim snimcima, a kako je rast površine predmeta, u konkretnom slučaju krvne žile, proporcionalan s njezinim promjerom te se tako razmatra kako je rast piksela posljedičan širenju krve žile. Sve u svemu, potrebne su daljnje hemodinamske studije koje bi potencijalno potvrdile ovakva razmišljanja.

Predmnijeva se kako će u budućnosti ovakva istraživanja odmicati od izazovne i vremenski opterećujuće ručne analize s konstantnim multidisciplinarnim pristupom i uključivati napredne metode strojnog učenja, kao što je prethodno u radu već spomenuto. Isto tako, Kanuri i suradnici su za segmentaciju dentalnih radiografija koristili WEKA analizu koja u osnovi provodi i koristi strojno učenje umjesto ručne segmentacije (170). Metodološki je za očekivati kako će u narednim godinama automatizirane analize koje su bazirane na strojnom učenju i umjetnoj inteligenciji, u potpunosti zamijeniti ručne analize, ubrzati i značajno proširiti spektar istraživanja te uključiti značajno veći broj ispitanika, što je posebno važno u medicinskim istraživanjima.

6.3. Kliničke implikacije i prijedlozi za buduća istraživanja

Rezultati istraživanja pokazali su podjednaku razinu obliteracije aneurizmatiskog proširenja u promatranim skupinama bolesnika uključenih u analizu. Klaster analizom utvrđeno je kako nema

statistički značajnih hemodinamskih razlika u postoperativnim snimkama između dvije grupe bolesnika. Slijedom toga, smatra se kako je isti izostanak statistički značajne razlike na preoperativnim i postoperativnim slikama unutar grupa, među ostalim, rezultat premalog broja uključenih bolesnika u uzorak istraživanja. Uz veći broj bolesnika na kojima bi se provodila analiza predmnijeva se jasnija i statistički značajnija hemodinamska promjena unutar grupa bolesnika, s obzirom kako je razvidan trend/smjernost promjena kod svakog uključenog bolesnika. No, uključivanje dodatnog broja bolesnika, ne znači nužno povećanje razlike u stupnju obliteracije aneurizmatičkih proširenja između dvije grupe pristupa u liječenju jer nisu svi bolesnici podobni za obje metode liječenja. S time u vezi, morfološke karakteristike aneurizmatičkih proširenja u određenim slučajevima same isključuju jednu od metoda liječenja.

Određeni istraživački centri u svijetu visoko se specijalizirano bave vaskularnom neurokirurgijom te imaju uspješne i provjerene algoritme kontrolnih snimanja, što svakako potvrđuje tezu o značajnosti ovakve vrste kliničkih istraživanja. Temeljem referentne bibliografije te dosadašnjeg iskustva autora rada i projektnih članova, smatra se kako je neophodno izvršiti ranu kontrolnu DSA odmah po završetku zahvata ili prije samog otpusta pacijenta iz bolnice, kako bi se verificirala razina okluzije aneurizme, a što je korak prema personaliziranom liječenju. Ukoliko je okluzija zadovoljavajuća, utoliko se predlaže kontrolna MR angiografija za šest mjeseci, a ukoliko okluziju smatramo nedostatnom, utoliko je prijedlog kontrolni DSA u istom vremenskom intervalu. Bolesnicima s potpunom i zadovoljavajućom okluzijom predlaže se kontrolna MR angiografija nakon svake dvije godine uz pretpostavku da bolesnik nema komorbiditeta. Klaster analiza se također može redovito primjenjivati, čak i ne toliko zbog promatranja hemodinamskih promjena, koliko zbog olakšane vizualizacije okluzije aneurizme.

Prijedlog za naredne studije jest kako bi trebale obuhvatiti veći broj ispitanika, uz proširenje korištenih metoda i to zato što bi se na taj način pojačala statistička značajnost istraživanja. Usprkos tome, rezultati provedenog istraživanja ukazuju na potpunu obliteraciju aneurizmatičkog proširenja korištenjem obje metode jer u istraživanje nisu uključene one aneurizme kod kojih je moguća samo jedna metoda liječenja. Uključivanjem i takvih slučajeva u istraživanja, uz potrebne metodološke korekcije, označila bi se uspješnost liječenja. S obzirom

kako je kontrolno angiografsko snimanje učinjeno u razdoblju od dvije godine, zaključujemo kako nedostaje dugoročnija kontrola bolesnika. Temeljem ranijih studija, moguće su rekurencije aneurizmatiskih proširenja, bilo da je riječ o rupturiranim ili nerupturiranim aneurizmama i protekom razdoblja od četiri godine, dok nakon šest godina, broj rekurencija postaje zanemariv (171). Daljnja i buduća istraživanja mogla bi se usmjeriti i na bolesnike s rupturiranim aneurizmama, u kojima bi se klaster metodom definirali i uključili i drugi elementi, primjerice količina SAH-a koja bi potom korelirala s hemodinamskim promjenama, uključujući vazospazam. Uz napredak tehnologije, s osobitim obzirom na promjene u računarstvu, može se očekivati dodatni razvoj modela koji bi automatski predprocesuirali, obrađivali i analizirali slike i tako brže i jednostavnije prikazali stupanj uspješnosti zahvata i posljedične hemodinamske promjene. Isto tako, usavršavanjem umjetne inteligencije, očekuje se mogućnost obrade ne samo jedne angiografske slike, s predstavljenim stanjem krvotoka u datom trenutku, već i čitave angiografske snimke, čime će se moći prikazati čitav proces realnog toka krvi kroz mozak. Takvim dinamičkim prikazom potencijalno bi se definirali i označili i parametri dodatnih grupa klastera te dobili dodatni vrijedni nalazi.

Također, automatiziranjem procesa, kod skupine bolesnika iz uzorka, kao dodatne parametre moguće je uključiti i druge podatke, osobito anamnestičke koje su od značajnog interesa za promatranu grupu. U konkretnom slučaju, pušenje duhanskih proizvoda, krvni tlak, prehrambene navike, geografska pripadnost pa čak i podaci o prethodnim vaskularnim zbivanjima/promjenama, bilo hemoragijskim ili ishemijskim mogli bi formirati dodatne klastere, koji uz već postojeće i dodatne hemodinamske bi potencijalno korelirali određene čimbenike.

Samim time, postoji mogućnost stvaranja novih klasifikacija, ne samo etioloških i radioloških, već i patogenetskih, u odnosu na primjećene hemodinamske promjene. Isto tako, moguće je uvrstiti i klastere definirane parametrima MR ili CT snimki promatranog sustava, u ovom slučaju moždanog krvožilnog te ih korelirati s postojećim snimkama. Korištenjem naprednih računalnih alata, uz primjerenu interpretaciju klasificiranih podataka, mogli bi biti krojeni novi modaliteti liječenja promatranih bolesnika ne samo grupno, već i individualno.

6.4. Ograničenja provedenoga istraživanja

Usprkos činjenici što su rezultati provedenoga istraživanja zanimljivi i ohrabrujući za provedbu novih, multidisciplinarnih, bioinženjerskih studija, važno je na ovom mjestu napomenuti i nekoliko ograničavajućih čimbenika. Analiza je provedena retrospektivno, uključivala je bolesnike različite dobi, spola i trajanja eventualnih simptoma prije početne procjene, što može uvesti varijabilnost rezultata. Štoviše, studija je provedena u jednoj zdravstvenoj ustanovi što može ograničiti poopćavanje rezultata i na druge populacije i/ili klinička okruženja. Premda je studija uključivala 60 bolesnika, veći je uzorak potreban kako bi se statistički ojačala analiza i potvrdila neke od početnih pretpostavki istraživača. Kao prvo, iz studije je isključen jedan ispitanik koji se nije pridržavao propisane dvojne antiagregacijske terapije te je naknadno primljen u ustanovu tri dana od otpusta u komatoznom stanju, ubrzo nakon kojeg je došlo do letalnog ishoda uslijed okluzije ugrađenog preusmjerivača protoka. Kao drugo, određeni čimbenici koji bi mogli utjecati na nastanak aneurizmatiskog proširenja i potencijalnu rupturu, poput socioekonomskih čimbenika, možda nisu u potpunosti uzeti u obzir u konkretnoj studiji. Kao treće, analizom nisu obuhvaćeni kompleksniji slučajevi, prigodni za samo jednu metodu liječenja, čime je određeni dio bolesnika isključen iz studije, a što je posljedično svakako utjecalo na same rezultate. U studiju su bili uključeni bolesnici operirani jednom od metoda kod istog operatera, što također ima indikaciju utjecaja na konačne istraživačke nalaze. Kao četvrto, istraživački nisu bili obuhvaćeni bolesnici koji nisu mogli biti podvrgnuti objema metodama liječenja. Metodološka ograničenja u vezi s korištenjem klaster i WEKA metode su prethodno u radu navedene.

Prepoznavanje važnosti ovih ograničenja ključno je pri tumačenju rezultata doktorskog istraživanja i svakako razumijevanje njihove primjenjivosti u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

7. Zaključci

Dobiveni rezultati djelomično potvrđuju početnu hipotezu da se računalna analiza preoperativnih i postoperativnih angiografskih slika može koristiti kao alat za procjenu uspješnosti okluzije aneurizme srednje moždane arterije. Klaster i WEKA analiza omogućile su identifikaciju promjena u broju piksela krvnih žila prije i nakon liječenja, pri čemu su u više klastera uočene statistički značajne razlike koje ukazuju na potencijalne hemodinamske promjene, odnosno učinkovitost liječenja. Međutim, s obzirom na ograničen uzorak, ručnu segmentaciju te varijabilnosti u primjeni statističkih testova i prikazu podataka, rezultati se trebaju tumačiti s oprezom. Potvrda učinkovitosti algoritama zahtijeva daljnja istraživanja na većim uzorcima i uz standardiziranu obradu podataka.

Ključne spoznaje:

1. Klaster i WEKA analiza predstavljaju dodatne alate za matematičku procjenu okluzije aneurizme.
2. Pozadinski klasteri mogu poslužiti kao indikator stupnja obliteracije, a dodatno klasteriranje može doprinijeti diferencijaciji hemodinamskih promjena.
3. Vizualizacija u boji poboljšava interpretaciju rezultata u kliničkom kontekstu.
4. Uključivanje dodatnih kliničkih, vaskularnih i genetskih parametara može doprinijeti personaliziranoj dijagnostici i liječenju.
5. U uvjetima optimalne izvedbe, angiografski rezultati i klinički ishodi dviju metoda liječenja (neurokirurške i endovaskularne) su podjednaki.
6. Kontrolno angiografsko snimanje se preporučuje nakon učinjenog zahvata, neovisno o primijenjenoj metodi.

8. Sažetak

Cilj istraživanja: Odrediti parametre kojima će se pratiti usporedba preoperativne i postoperativne angiografije. Međusobno usporediti dva načina zatvaranja aneurizme (neurokirurški i endovaskularni), s obzirom na ostatnu aneurizmu, promjere krvnih žila i hemodinamske promjene.

Nacrt studije: Retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 60 bolesnika s nerupturiranom aneurizmom srednje moždane arterije liječenih neurokirurškom i endovaskularnom metodom u jednom centru kroz petogodišnji period.

Ispitanici i metode: Klaster i WEKA analizom uspoređene su preoperativne i postoperativne angiografske slike. Pozadinskim klasterom prikazan je stupanj obliteracije aneurizmatiskog proširenja, a preostalim klasterima hemodinamske promjene. WEKA analizom je definirana promjena površine (širine) krvnih žila.

Rezultati: Klaster analizom pokazana je gotovo potpuna obliteracija aneurizmatiskim proširenja na kontrolnim angiografskim snimanjima kod obje skupine bolesnika. Preostali klasteri pokazuju potencijalne hemodinamske promjene nakon provedenoga liječenja, međutim one nisu statistički značajne. WEKA analiza pokazala je povećanje broja piksela na postoperativnim slikama kod velike većine bolesnika uključenih u istraživanje. Metode korištene i primjenjene u radu iskusnih operatera jednako su uspješne, što je potvrđeno ne samo angiografskim, već i kliničkim rezultatima.

Zaključak: Ovom istraživačkom analizom pokazano je i kako klaster i WEKA analize potencijalno mogu matematički procijeniti okluziju aneurizme, ali i hemodinamske promjene. Uvođenjem dodatnih klusterskih parametara, kao i korištenjem naprednog strojnog učenja i umjetne inteligencije, u budućim istraživanjima bit će moguće brže, egzaktnije i automatizirano obraditi veće količine kliničkih i slikovnih parametara, što će svakako ubrzati i pospješiti te doprinijeti svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Ključne riječi: intrakranijalne aneurizme, srednja moždana arterija, klaster analiza, WEKA analiza

9. Summary

Research objective: Determine the parameters that will be used to monitor the comparison of preoperative and postoperative angiography. To compare the two methods of aneurysm closure (neurosurgical and endovascular) with respect to the remaining aneurysm, blood vessel diameters and hemodynamic changes.

Design of the study: The retrospective study included 60 patients with unruptured aneurysm of the middle cerebral artery treated with neurosurgical and endovascular methods in one center over a five-year period.

Patients and methods: Cluster and WEKA analysis compared preoperative and postoperative angiographic images. The background cluster shows the degree of obliteration of aneurysmal expansion, and the remaining clusters show hemodynamic changes. With the WEKA analysis, the change in the surface (width) of the blood vessels is defined.

Results: Cluster analysis showed almost complete obliteration of aneurysmal dilatation on control angiographic imaging for both groups of patients. The remaining clusters show potential hemodynamic changes after the treatment, however, they are not statistically significant. WEKA analysis showed an increase in the number of pixels on postoperative images in the vast majority of patients. In the hands of experienced operators, both methods are equally successful, which is confirmed not only by angiographic, but also by clinical results.

Conclusion: This study has shown that cluster and WEKA analysis can potentially mathematically assess aneurysm occlusion, as well as hemodynamic changes. By introducing additional cluster parameters, as well as using advanced machine learning and artificial intelligence, in future research it will be possible to process larger amounts of clinical and imaging parameters faster, more accurately and automatically, which will certainly contribute to daily clinical practice.

Keywords: intracranial aneurysms, middle cerebrovascular artery, cluster analysis, WEKA analysis

10. Literatura

1. Hillen B, Hoogstraten HW, Van Overbeeke JJ, Van der Zwan A. Functional anatomy of the circulus arteriosus cerebri (WillisII). *Bull Assoc Anat (Nancy)*. 1991 Jun;75(229):123-6. PMID: 1777698.
2. Hernesniemi J, Dashti R, Lehecka M, Niemelä M, Rinne J, Lehto H, Ronkainen A, Koivisto T, Jääskeläinen JE. Microneurosurgical management of anterior communicating artery aneurysms. *Surg Neurol*. 2008 Jul;70(1):8-28; discussion 29. doi: 10.1016/j.surneu.2008.01.056. Epub 2008 May 2. PMID: 18452980.
3. Rhoton AL, *Cranial Anatomy and Surgical Approaches*, reprint Oxford: Oxford University Press; 2019.
4. Splavski B, *Osnove neurokirurgije*, 1. izd., Zagreb: Medicinska naklada; 2024.
5. Rotim K, *Cerebrovaskularna neurokirurgija*, 1. izd., Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
6. Detmer FJ, Hadad S, Chung BJ, Mut F, Slawski M, Juchler N, Kurtcuoglu V, Hirsch S, Bijlenga P, Uchiyama Y, Fujimura S, Yamamoto M, Murayama Y, Takao H, Koivisto T, Frösen J, Cebal JR. Extending statistical learning for aneurysm rupture assessment to Finnish and Japanese populations using morphology, hemodynamics, and patient characteristics. *Neurosurg Focus*. 2019 Jul 1;47(1):E16. doi: 10.3171/2019.4.FOCUS19145. PMID: 31261120; PMCID: PMC7132362.
7. Schwartz C, Aster HC, Al-Schameri R, Müller-Thies-Broussalis E, Griessenauer CJ, Killer-Oberpfalzer M. Microsurgical clipping and endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms in an interdisciplinary treatment concept: Comparison of long-term results. *Interv Neuroradiol*. 2018 Dec;24(6):608-614. doi: 10.1177/1591019918792231. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30071740; PMCID: PMC6259340.
8. Natarajan SK, Sekhar LN, Ghodke B, Britz GW, Bhagawati D, Temkin N. Outcomes of ruptured intracranial aneurysms treated by microsurgical clipping and endovascular coiling in a high-volume center. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Apr;29(4):753-9. doi: 10.3174/ajnr.A0895. Epub 2008 Jan 9. PMID: 18184845; PMCID: PMC7978182.
9. Bradac GB, Bergui M, Stura G, Fontanella M, Daniele D, Gozzoli L, Berardino M, Ducati A.

- Periprocedural morbidity and mortality by endovascular treatment of cerebral aneurysms with GDC: a retrospective 12-year experience of a single center. *Neurosurg Rev.* 2007 Apr;30(2):117-25; discussion 125-6. doi: 10.1007/s10143-006-0059-z. Epub 2007 Jan 11. PMID: 17216530.
10. Brown RD Jr, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol.* 2014 Apr;13(4):393-404. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70015-8. PMID: 24646873.
 11. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet.* 2003 Jul 12;362(9378):103-10. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13860-3. PMID: 12867109.
 12. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, Morita A, Juvela S, Yonekura M, Ishibashi T, Torner JC, Nakayama T, Rinkel GJ, Algra A. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol.* 2014 Jan;13(1):59-66. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70263-1. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24290159.
 13. Jersey AM, Foster DM. Cerebral Aneurysm. [Updated 2023 Apr 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507902/5>. Ho AL, Lin N, Frerichs KU, Du R. Smoking and Intracranial Aneurysm Morphology. *Neurosurgery.* 2015 Jul;77(1):59-66; discussion 66. doi: 10.1227/NEU.0000000000000735. PMID: 25839377.
 14. Xin WQ, Sun PJ, Li F, Cheng MX, Yang SX, Cui BL, Wang ZG, Yang XY. Risk factors involved in the formation of multiple intracranial aneurysms. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Nov;198:106172. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106172. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32942133.
 15. Rotim A, Raguž M, Gajski D, Vrban F, Jurilj M, Orešković D, Hrabar J, Kalousek V, Sajko T, Rotim K. METEOROLOGICAL VARIABLES ASSOCIATED WITH SUBARACHNOID

- HEMORRHAGE: A SINGLE CENTER STUDY. *Acta Clin Croat.* 2022 Dec;61(4):673-680. doi: 10.20471/acc.2022.61.04.14. PMID: 37868170; PMCID: PMC10588386.
16. Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke.* 2013 Dec;44(12):3613-22. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002390. Epub 2013 Oct 15. PMID: 24130141.
 17. Sheinberg DL, McCarthy DJ, Elwardany O, Bryant JP, Luther E, Chen SH, Thompson JW, Starke RM. Endothelial dysfunction in cerebral aneurysms. *Neurosurg Focus.* 2019 Jul 1;47(1):E3. doi: 10.3171/2019.4.FOCUS19221. PMID: 31389675.
 18. Taylor CL, Yuan Z, Selman WR, Ratcheson RA, Rimm AA. Cerebral arterial aneurysm formation and rupture in 20,767 elderly patients: hypertension and other risk factors. *J Neurosurg.* 1995 Nov;83(5):812-9. doi: 10.3171/jns.1995.83.5.0812. PMID: 7472548.
 19. Neulen A, Pantel T, König J, Brockmann MA, Ringel F, Kantelhardt SR. Comparison of Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score and PHASES Score in Subarachnoid Hemorrhage Patients With Multiple Intracranial Aneurysms. *Front Neurol.* 2021 Apr 7;12:616497. doi: 10.3389/fneur.2021.616497. PMID: 33897586; PMCID: PMC8059702.
 20. Zou, Xiang MD; Chen, Liang MD, PhD; Mao, Ying MD, PhD. Commentary: Analysis of Wide-Neck Aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *Neurosurgery* 85(5):p E822-E824, November 2019. | DOI: 10.1093/neuros/nyy498
 21. Hanel RA, Spetzler RF. Surgical treatment of complex intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 2008 Jun;62(6 Suppl 3):1289-97; discussion 1297-9. doi: 10.1227/01.neu.0000333794.13844.d9. PMID: 18695549.
 22. Mocco J, Brown RD Jr, Torner JC, Capuano AW, Fargen KM, Raghavan ML, Piepgras DG, Meissner I, Huston J III; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Aneurysm Morphology and Prediction of Rupture: An International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Analysis. *Neurosurgery.* 2018 Apr 1;82(4):491-496. doi: 10.1093/neuros/nyx226. PMID: 28605486; PMCID: PMC6256940.
 23. Chen J, Li M, Zhu X, Chen Y, Zhang C, Shi W, Chen Q, Wang Y. Anterior Communicating Artery Aneurysms: Anatomical Considerations and Microsurgical Strategies. *Front Neurol.* 2020 Sep 8;11:1020. doi: 10.3389/fneur.2020.01020. Erratum in: *Front Neurol.*

- 2020 Nov 20;11:620226. doi: 10.3389/fneur.2020.620226. PMID: 33013671; PMCID: PMC7509403.
24. Tan J, Zhu H, Huang J, Ouyang HY, Pan X, Zhao Y, Li M. The Association of Morphological Differences of Middle Cerebral Artery Bifurcation and Aneurysm Formation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2022 Nov;167:17-27. doi: 10.1016/j.wneu.2022.08.075. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36028112.
 25. Gao, BL., Hao, H., Hao, W. et al. Cerebral aneurysms at major arterial bifurcations are associated with the arterial branch forming a smaller angle with the parent artery. *Sci Rep* 12, 5106 (2022). doi:10.1038/s41598-022-09000-7.
 26. You W, Meng J, Yang X, Zhang J, Jiang G, Yan Z, Gu F, Tao X, Chen Z, Wang Z, Chen G. Microsurgical Management of Posterior Circulation Aneurysms: A Retrospective Study on Epidemiology, Outcomes, and Surgical Approaches. *Brain Sci.* 2022 Aug 11;12(8):1066. doi: 10.3390/brainsci12081066. PMID: 36009128; PMCID: PMC9406061.
 27. Dawkins D, Sayyahmelli S, Baskaya MK. Posterior Circulation Aneurysms. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2022;44:55-77. doi: 10.1007/978-3-030-87649-4_3. PMID: 35107673.
 28. Kato Y, Sano H, Katada K, Ogura Y, Hayakawa M, Kanaoka N, Kanno T. Application of three-dimensional CT angiography (3D-CTA) to cerebral aneurysms. *Surg Neurol.* 1999 Aug;52(2):113-21; discussion 121-2. doi: 10.1016/s0090-3019(99)00062-2. PMID: 10447276.
 29. Sebök M, Dufour JP, Cenzato M, Kaku Y, Tanaka M, Tsukahara T, Regli L, Esposito G. When Is Diagnostic Subtraction Angiography Indicated Before Clipping of Unruptured and Ruptured Intracranial Aneurysms? An International Survey of Current Practice. 2021 May 11. In: Esposito G, Regli L, Cenzato M, Kaku Y, Tanaka M, Tsukahara T, editors. *Trends in Cerebrovascular Surgery and Interventions [Internet]*. Cham (CH): Springer; 2021. PMID: 35853120
 30. Zwanzger C, López-Rueda A, Campodónico D, Rosati S, Blasco J, San Román L, Macho J. Usefulness of CT angiography for characterizing cerebral arteriovenous malformations presenting as hemorrhage: comparison with digital subtraction angiography. *Radiologia (Engl Ed).* 2020 Sep-Oct;62(5):392-399. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2020.01.006.

- Epub 2020 Mar 13. PMID: 32178881.
31. Papke K, Brassel F. Modern cross-sectional imaging in the diagnosis and follow-up of intracranial aneurysms. *Eur Radiol.* 2006 Sep;16(9):2051-66. doi: 10.1007/s00330-005-0092-2. Epub 2006 Jan 14. PMID: 16416105.
 32. Roach CJ, Russell CL, Hanson EH, Bluett B, Orrison WW Jr. Appearance and impact of post-operative intracranial clips and coils on whole-brain CT angiography and perfusion. *Eur J Radiol.* 2012 May;81(5):960-7. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.01.118. Epub 2011 Mar 1. PMID: 21367552.
 33. Uricchio M, Gupta S, Jakowenko N, Levito M, Vu N, Doucette J, Liew A, Papatheodorou S, Khawaja AM, Aglio LS, Aziz-Sultan MA, Zaidi H, Smith TR, Mekary RA. Computed Tomography Angiography Versus Digital Subtraction Angiography for Postclipping Aneurysm Obliteration Detection. *Stroke.* 2019 Feb;50(2):381-388. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023614. PMID: 30661494.
 34. Steiger HJ, van Loon JJ. Virtues and drawbacks of titanium alloy aneurysm clips. *Acta Neurochir Suppl.* 1999;72:81-8. doi: 10.1007/978-3-7091-6377-1_7. PMID: 10337415.
 35. Park JH, Lee JY, Jeon HJ, Lim BC, Park SW, Cho BM. Safety and completeness of using indocyanine green videoangiography combined with digital subtraction angiography for aneurysm surgery in a hybrid operating theater. *Neurosurg Rev.* 2020 Aug;43(4):1163-1171. doi: 10.1007/s10143-019-01141-0. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31317284.
 36. Scheer N, Ghaznawi R, van Walderveen MAA, Koot RW, Willems PWA. Evaluation of the yield of post-clipping angiography and nationwide current practice. *Acta Neurochir (Wien).* 2019 Apr;161(4):783-790. doi: 10.1007/s00701-019-03834-3. Epub 2019 Feb 19. PMID: 30783804; PMCID: PMC6431297.
 37. Bender MT, Hurtado C, Jiang B, Campos JK, Huang J, Tamargo RJ, Lin LM, Coon AL, Colby GP. Safety Assessment of Endovascular Treatment of Cerebral Aneurysms in Patients with Fibromuscular Dysplasia. *Interv Neurol.* 2018 Feb;7(1-2):110-117. doi: 10.1159/000485133.
 38. Onyia CU, Ojo OA. Strategies for Treatment of Multiple Brain Aneurysms Without Intraoperative Adjuncts. *World Neurosurg.* 2022 Oct;166:54-59. doi:

- 10.1016/j.wneu.2022.07.050. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35863645.
39. Zaeske C, Hickethier T, Borggreffe J, Goertz L, Dettmeyer R, Schlamann M, Abdullayev N, Kabbasch C. Postinterventional Assessment after Stent and Flow-Diverter Implantation Using CT: Influence of Spectral Image Reconstructions and Different Device Types. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021 Mar;42(3):516-523. doi: 10.3174/ajnr.A6952. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33384288; PMCID: PMC7959427.
 40. Xiang S, Fan F, Hu P, Yang K, Zhai X, Geng J, Ji Z, Lu J, Zhang H. The sensitivity and specificity of TOF-MRA compared with DSA in the follow-up of treated intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg*. 2021 Dec;13(12):1172-1179. doi: 10.1136/neurintsurg-2020-016788. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33632877.
 41. Marciano D, Soize S, Metaxas G, Portefaix C, Pierot L. Follow-up of intracranial aneurysms treated with stent-assisted coiling: Comparison of contrast-enhanced MRA, time-of-flight MRA, and digital subtraction angiography. *J Neuroradiol*. 2017 Feb;44(1):44-51. doi: 10.1016/j.neurad.2016.10.004. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27836654.
 42. Delgado F, Saiz A, Hilario A, Murias E, San Román Manzanera L, Lagares Gomez-Abascal A, Gabarrós A, González García A; representación del Grupo de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurorradiología (SENOR). Seguimiento mediante técnicas de neuroimagen de los aneurismas cerebrales tratados por vía endovascular [Neuroimaging follow-up of cerebral aneurysms treated with endovascular techniques]. *Radiologia*. 2014 Mar-Apr;56(2):118-28. Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2013.06.003. Epub 2013 Oct 19. PMID: 24144295.
 43. Cognard C, Weill A, Spelle L, Piotin M, Castaings L, Rey A, Moret J. Long-term angiographic follow-up of 169 intracranial berry aneurysms occluded with detachable coils. *Radiology*. 1999 Aug;212(2):348-56. doi: 10.1148/radiology.212.2.r99jl47348. PMID: 10429689.
 44. Howard BM, Hu R, Barrow JW, Barrow DL. Comprehensive review of imaging of intracranial aneurysms and angiographically negative subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus*. 2019 Dec 1;47(6):E20. doi: 10.3171/2019.9.FOCUS19653. PMID: 31786554.

45. Jeans WD. The development and use of digital subtraction angiography. *Br J Radiol.* 1990 Mar;63(747):161-8. doi: 10.1259/0007-1285-63-747-161. PMID: 2185864.
46. Crummy AB, Strother CM, Mistretta CA. The History of Digital Subtraction Angiography. *J Vasc Interv Radiol.* 2018 Aug;29(8):1138-1141. doi: 10.1016/j.jvir.2018.03.030. PMID: 30055783.
47. Dimancea A, Trebern H, Sourour N, Lenck S, Clarençon F, Shotar E. Superselective 3D digital subtraction angiography and magnetic resonance fusion imaging for the management of micro-arteriovenous malformations. *J Neuroradiol.* 2023 May;50(3):366-367. doi: 10.1016/j.neurad.2023.02.005. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36841511.
48. Dobrocky T, Matzinger M, Piechowiak EI, Kaesmacher J, Pilgram-Pastor S, Goldberg J, Bervini D, Klail T, Pereira VM, Z'Graggen W, Raabe A, Mordasini P, Gralla J. Benefit of Advanced 3D DSA and MRI/CT Fusion in Neurovascular Pathology. *Clin Neuroradiol.* 2023 Sep;33(3):669-676. doi: 10.1007/s00062-022-01260-0. Epub 2023 Feb 6. PMID: 36745215; PMCID: PMC10449735.
49. Jansen IGH, Berkhemer OA, Yoo AJ, Vos JA, Lycklama À Nijeholt GJ, Sprengers MES, van Zwam WH, Schonewille WJ, Boiten J, van Walderveen MAA, van Oostenbrugge RJ, van der Lugt A, Marquering HA, Majoie CBLM; MR CLEAN investigators (www.mrclean-trial.org); MR CLEAN investigators (www.mrclean-trial.org). Comparison of CTA- and DSA-Based Collateral Flow Assessment in Patients with Anterior Circulation Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016 Nov;37(11):2037-2042. doi: 10.3174/ajnr.A4878. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27418474; PMCID: PMC7963800.
50. Chen KK, Lin CJ. Estimating Pulsatile Flow Velocity using Four-Dimensional Digital Subtraction Angiography. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2023 Jul;2023:1-4. doi: 10.1109/EMBC40787.2023.10340843. PMID: 38082691.
51. Rosado Ingelmo A, Doña Díaz I, Cabañas Moreno R, Moya Quesada MC, García-Avilés C, García Nuñez I, Martínez Tadeo JI, Mielgo Ballesteros R, Ortega-Rodríguez N, Padial Vilchez MA, Sánchez-Morillas L, Vila Albelda C, Moreno Rodilla E, Torres Jaén MJ. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to

- Contrast Media. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(3):144-55; quiz 2 p following 155. doi: 10.18176/jiaci.0058. PMID: 27326981.
52. Bjarnason J, Jonsson HM, Flygering B. [Iatrogenic femoral AV-fistula]. *Laeknabladid*. 2023 Apr;109(4):193-195. Icelandic. doi: 10.17992/lbl.2023.04.740. PMID: 36988132.
 53. Yang XC, Qin YL, Xiang H, Mo W, Huang AZ, Xiang B, Xu Y, Zhu ZL. Risk Factors for Postoperative Puncture Site Bleeding after Interventional Treatment of Cerebrovascular Disease via Common Femoral Artery Puncture: A Retrospective Analysis of 710 Cases. *Tohoku J Exp Med*. 2023 Oct 7;261(2):109-116. doi: 10.1620/tjem.2023.J054. Epub 2023 Jul 6. PMID: 37407440.
 54. Rashid, S. & Hughes, S.. (2016). Risk factors for femoral arterial complications and management. *British Journal of Cardiology*. 23. 155-158. 10.5837/bjc.2016.040.
 55. Mayer K, Gewalt S, Morath T, Emmer C, Hilz R, Linhardt M, Hoppe K, Schmidt R, Bott-Flügel L, Laugwitz KL, Schunkert H, Kastrati A, Schüpke S, Sarafoff N. Comparison of Vascular Closure Devices vs Manual Compression After Femoral Artery Puncture in Patients on Oral Anticoagulation - Post Hoc Analysis of the ISAR-CLOSURE Trial. *J Invasive Cardiol*. 2021 Sep;33(9):E709-E715. doi: 10.25270/jic/21.00081. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34170841.
 56. Nardin M, Verdoia M, Barbieri L, Schaffer A, Suryapranata H, De Luca G. Radial vs Femoral Approach in Acute Coronary Syndromes: A Meta- Analysis of Randomized Trials. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;16(1):79-92. doi: 10.2174/1570161115666170504125831. PMID: 28490313.
 57. Santucci A, Gargiulo G, Ariotti S, Marino M, Magnani G, Baldo A, Piccolo R, Franzone A, Valgimigli M. Radial versus femoral approach in STEMI: what do we know so far? *Minerva Cardioangiol*. 2016 Jun;64(3):219-37. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26934660.
 58. Al-Schameri AR, Baltsavias G, Winkler P, Lunzer M, Kral M, Machegger L, Weymayr F, Emich S, Sherif C, Richling B. Computerized Angiographic Occlusion Rating for Ruptured Clipped Aneurysms is Superior to Subjective Occlusion Rating. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Sep;36(9):1704-9. doi: 10.3174/ajnr.A4399. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26228876;

PMCID: PMC7968785.

59. Griffin A, Lerner E, Zuchowski A, Zomorodi A, Gonzalez LF, Hauck EF. Flow diversion of fusiform intracranial aneurysms. *Neurosurg Rev.* 2021 Jun;44(3):1471-1478. doi: 10.1007/s10143-020-01332-0. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32562019.
60. Darflinger R, Thompson LA, Zhang Z, Chao K. Recurrence, retreatment, and rebleed rates of coiled aneurysms with respect to the Raymond-Roy scale: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg.* 2016 May;8(5):507-11. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-011668. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25921230.
61. Park SW, Lee JY, Heo NH, Han JJ, Lee EC, Hong DY, Lee DH, Lee MR, Oh JS. Short- and long-term mortality of subarachnoid hemorrhage according to hospital volume and severity using a nationwide multicenter registry study. *Front Neurol.* 2022 Aug 5;13:952794. doi: 10.3389/fneur.2022.952794. PMID: 35989903; PMCID: PMC9389169.
62. Acciarri N, Toniato G, Raabe A, Lanzino G. Clipping techniques in cerebral aneurysm surgery. *J Neurosurg Sci.* 2016 Mar;60(1):83-94. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26657306.
63. Wu X, Zhang S, Cheng Z, Aung TT, Fang Y, Li C. Comparison of Supraorbital and Pterional Keyhole Approach for Clipping Middle Cerebral Artery Aneurysm: A Chinese Population-Based Study. *World Neurosurg.* 2019 Jan;121:e596-e604. doi: 10.1016/j.wneu.2018.09.174. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30292031.
64. Degollado-García J, Rodríguez-Rubio HA, Bonilla-Suastegui A, Serrano-Rubio A, Nicolas-Cruz CF, Nathal E. Limitation of fenestrated clips during clipping of middle cerebral artery aneurysm: Technical note. *Surg Neurol Int.* 2023 Jun 16;14:204. doi: 10.25259/SNI_374_2023. PMID: 37404494; PMCID: PMC10316142.
65. Silva MA, Elawady SS, Maier I, Al Kasab S, Jabbour P, Kim JT, Wolfe SQ, Rai A, Psychogios MN, Samaniego EA, Goyal N, Yoshimura S, Cuellar H, Grossberg JA, Alawieh A, Alaraj A, Ezzeldin M, Romano DG, Tanweer O, Mascitelli J, Fragata I, Polifka AJ, Siddiqui FM, Osbun JW, Crosa RJ, Matouk C, Levitt MR, Brinjikji W, Moss M, Dumont TM, Williamson R, Navia P, Kan P, De Leacy RA, Chowdhry SA, Spiotta AM, Park MS, Starke RM; STAR Collaborators. Comparison between transradial and transfemoral mechanical thrombectomy for ICA and M1 occlusions: insights from the Stroke Thrombectomy and

- Aneurysm Registry (STAR). *J Neurointerv Surg*. 2024 Feb 22;jnis-2023-021358. doi: 10.1136/jnis-2023-021358. Epub ahead of print. PMID: 38388480.
66. Moore KA, Goyal N, Arthur AS. The Woven EndoBridge embolization device for the treatment of intracranial wide-necked bifurcation aneurysms. *Future Cardiol*. 2021 Sep;17(6):953-961. doi: 10.2217/fca-2020-0173. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33559501.
 67. Bhogal P, Udani S, Cognard C, Piotin M, Brouwer P, Sourour NA, Andersson T, Makalanda L, Wong K, Fiorella D, Arthur AS, Yeo LL, Soderman M, Henkes H, Pierot L. Endosaccular flow disruption: where are we now? *J Neurointerv Surg*. 2019 Oct;11(10):1024-1025. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014623. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31197026.
 68. Piotin M, Fahed R, Redjem H, Smajda S, Desilles JP, Escalard S, Maïer B, Hebert S, Delvoye F, Mazighi M, Blanc R. The ARTISSE intrasaccular device for intracranial aneurysm treatment: short-term, mid-term and long-term clinical and angiographic results. *J Neurointerv Surg*. 2022 Oct;14(10):957-961. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-017806. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34611032.
 69. Hassankhani A, Ghozy S, Bilgin C, Kadirvel R, Kallmes DF. Packing density and the angiographic results of coil embolization of intracranial aneurysms: A systematic review and meta-analysis. *Interv Neuroradiol*. 2023 Feb 12;15910199231155288. doi: 10.1177/15910199231155288. Epub ahead of print. PMID: 36775969.
 70. Xiao N, Lewandowski RJ. Embolic Agents: Coils. *Semin Intervent Radiol*. 2022 Feb 18;39(1):113-118. doi: 10.1055/s-0041-1740939. PMID: 35210741; PMCID: PMC8856776.
 71. Briganti F, Leone G, Marseglia M, Mariniello G, Caranci F, Brunetti A, Maiuri F. Endovascular treatment of cerebral aneurysms using flow-diverter devices: A systematic review. *Neuroradiol J*. 2015 Aug;28(4):365-75. doi: 10.1177/1971400915602803. Epub 2015 Aug 27. PMID: 26314872; PMCID: PMC4757311.
 72. (Pumar JM, Mosqueira A, Olier J, Rodriguez-Fernandez C, Vega P, Gonzalez-Diaz E. Treatment of Intracranial Aneurysms Using the New Silk Vista Flow Diverter: Safety Outcomes at Short-Term Follow-Up. *Front Neurol*. 2021 Jul 9;12:713389. doi: 10.3389/fneur.2021.713389. PMID: 34305807; PMCID: PMC8299702.

73. (Pereira VM, Kelly M, Vega P, Murias E, Yilmaz H, Erceg G, Pellaton A, Lovblad KO, Krings T. New Pipeline Flex device: initial experience and technical nuances. *J Neurointerv Surg*. 2015 Dec;7(12):920-5. doi: 10.1136/neurintsurg-2014-011347. Epub 2014 Oct 3. PMID: 25280568.
74. Alderazi YJ, Shastri D, Kass-Hout T, Prestigiacomo CJ, Gandhi CD. Flow diverters for intracranial aneurysms. *Stroke Res Treat*. 2014;2014:415653. doi: 10.1155/2014/415653. Epub 2014 May 20. PMID: 24967131; PMCID: PMC4054970.
75. Pierot L. Coated Flow Diverters and Single Antiplatelet Treatment: Where are We? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022 Sep;45(9):1375-1376. doi: 10.1007/s00270-022-03185-0. Epub 2022 Jul 11. PMID: 35817931; PMCID: PMC9458681.
76. Bhogal P, Petrov A, Rentsenkhu G, Nota B, Ganzorig E, Regzengombo B, Jagusch S, Henkes E, Henkes H. Early clinical experience with the p48MW HPC and p64MW HPC flow diverters in the anterior circulation aneurysm using single anti-platelet treatment. *Interv Neuroradiol*. 2022 Jun;28(3):266-276. doi: 10.1177/15910199211029503. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34233547; PMCID: PMC9178779.
77. Chiu, Albert Ho Yuen MBBS (Hons), FRANZCR, CCINR; Phillips, Timothy John MBBS, FRANZCR, CCINR. Future Directions of Flow Diverter Therapy. *Neurosurgery* 86(Supplement_1):p S106-S116, January 2020. | DOI: 10.1093/neuros/nyz343
78. Phan K, Huo YR, Jia F, Phan S, Rao PJ, Mobbs RJ, Mortimer AM. Meta-analysis of stent-assisted coiling versus coiling-only for the treatment of intracranial aneurysms. *J Clin Neurosci*. 2016 Sep;31:15-22. doi: 10.1016/j.jocn.2016.01.035. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27344091.
79. Kuhn A, Singh J, Marwah S, *et al* E-025 LVIS EVO intracranial stent – the latest generation intracranial stent for cerebral aneurysm treatment *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2024;**16**:A94-A95.
80. Stoeckel D, Pelton A, Duerig T. Self-expanding nitinol stents: material and design considerations. *Eur Radiol*. 2004 Feb;14(2):292-301. doi: 10.1007/s00330-003-2022-5. Epub 2003 Sep 3. PMID: 12955452.
81. Xu N, Meng H, Liu T, Feng Y, Qi Y, Zhang D, Wang H. Stent-Jailing Technique Reduces

- Aneurysm Recurrence More Than Stent-Jack Technique by Causing Less Mechanical Forces and Angiogenesis and Inhibiting TGF- β /Smad2,3,4 Signaling Pathway in Intracranial Aneurysm Patients. *Front Physiol.* 2019 Jan 8;9:1862. doi: 10.3389/fphys.2018.01862. PMID: 30670979; PMCID: PMC6331523.
82. Yonaha H, Hyodo A, Inaji T, Ito K, Kushi S, Tsuchida K, Saito A, Sugimoto K, Yoshii Y. Thromboembolic Events Associated with Coil Protrusion into Parent Arteries after GDC Treatment. *Interv Neuroradiol.* 2006 Jan 20;12(Suppl 1):105-11. doi: 10.1177/159101990601205116. Epub 2006 Jun 15. PMID: 20569612; PMCID: PMC3387935.
83. Youn SO, Lee JI, Ko JK, Lee TH, Choi CH. Endovascular Treatment of Wide-Necked Intracranial Aneurysms Using Balloon-Assisted Technique with HyperForm Balloon. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010 Sep;48(3):207-12. doi: 10.3340/jkns.2010.48.3.207. Epub 2010 Sep 30. PMID: 21082046; PMCID: PMC2966720.
84. Piotin M, Blanc R. Balloons and stents in the endovascular treatment of cerebral aneurysms: vascular anatomy remodeled. *Front Neurol.* 2014 Apr 8;5:41. doi: 10.3389/fneur.2014.00041. PMID: 24782817; PMCID: PMC3986530.
85. Cagnazzo F, Derraz I, Dargazanli C, Lefevre PH, Coelho Ferreira I, Gasco G, Riquelme C, Fanti A, Ahmed R, Frandon J, Bonafe A, Costalat V. Flow-Diversion Treatment for Unruptured ICA Bifurcation Aneurysms with Unfavorable Morphology for Coiling. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021 Jun;42(6):1087-1092. doi: 10.3174/ajnr.A7125. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33858823; PMCID: PMC8191670.
86. Lee JK, Choi JH, Kim BS, Shin YS. Recovery from Cranial Nerve Symptoms after Flow Diversion without Coiling for Unruptured Very Large and Giant ICA Aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022 May;43(5):736-740. doi: 10.3174/ajnr.A7498. Epub 2022 Apr 21. PMID: 35450858; PMCID: PMC9089254.
87. Lv N, Ma H, Zhou Y, Li Z, Zeng Y, Li Q, Zhao R, Fang Y, Yang P, Huang Q, Hong B, Xu Y, Lin Z, Liu J. Coiling followed by staged flow diversion for large and giant intracranial aneurysms. *Front Neurol.* 2022 Dec 1;13:1024447. doi: 10.3389/fneur.2022.1024447. PMID: 36530617; PMCID: PMC9751354.

88. Saqib R, Wuppalapati S, Sonwalkar H, Vanchilingam K, Chatterjee S, Roberts G, Gurusinghe N. Can further subdivision of the Raymond-Roy classification of intracranial aneurysms be useful in predicting recurrence and need for future retreatment following endovascular coiling? *Surg Neurol Int.* 2022 Apr 29;13:170. doi: 10.25259/SNI_991_2021. PMID: 35509568; PMCID: PMC9062957.
89. Hendricks BK, Spetzler RF. Clipping of Complex Internal Cerebral Artery Terminus Aneurysm: 2-Dimensional Operative Video. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2020 Sep 1;19(3):E291. doi: 10.1093/ons/opaa126. PMID: 32421833.
90. Takeda R, Kurita H. "Mass Reduction" Clipping Technique for Large and Complex Intracranial Middle Cerebral Artery Aneurysm. *World Neurosurg.* 2019 May;125:150-155. doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.191. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30743028.
91. Sauvigny J, Drexler R, Pantel TF, Ricklefs FL, Catapano JS, Wanebo JE, Lawton MT, Sanchin A, Hecht N, Vajkoczy P, Raygor K, Tonetti D, Abula A, El Naamani K, Tjoumakaris SI, Jabbour P, Jankowitz BT, Salem MM, Burkhardt JK, Wagner A, Wostrack M, Gempt J, Meyer B, Gaub M, Mascitelli JR, Dodier P, Bavinzski G, Roessler K, Stroh N, Gmeiner M, Gruber A, Figueiredo EG, Coelho ACS, Bervitskiy AV, Anisimov ED, Rzaev JA, Krenzlin H, Keric N, Ringel F, Park D, Kim MC, Marcati E, Cenzato M, Krause L, Westphal M, Dührsen L, Sauvigny T. Microsurgical Clipping of Unruptured Anterior Circulation Aneurysms-A Global Multicenter Investigation of Perioperative Outcomes. *Neurosurgery.* 2024 Jan 19;94(6):1218–26. doi: 10.1227/neu.0000000000002829. Epub ahead of print. PMID: 38240568; PMCID: PMC11073773.
92. Zhang Z, Liu JY, Xing HS, Ma JY, Li AJ. Microsurgical clipping and endovascular intervention for middle cerebral artery aneurysm: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023 Aug 25;102(34):e34956. doi: 10.1097/MD.00000000000034956. PMID: 37653731; PMCID: PMC10470800.
93. Pierot L, Spelle L, Vitry F. ATENA: the first prospective, multicentric evaluation of the endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms. *J Neuroradiol.* 2008 May;35(2):67-70. doi: 10.1016/j.neurad.2008.02.006. Epub 2008 May 7. Erratum in: *J Neuroradiol.* 2008 Oct;35(4):252. PMID: 18466978.

94. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005 Sep 3-9;366(9488):809-17. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67214-5. PMID: 16139655.
95. Pierot L, Barbe C, Herbreteau D, Gauthier JY, Januel AC, Bala F, Ricolfi F, Desal H, Velasco S, Aggour M, Chabert E, Sedat J, Trystram D, Marnat G, Gallas S, Rodesch G, Clarençon F, Papagiannaki C, White P, Spelle L; From the Departments of Neuroradiology, Research, and Public Health. Immediate post-operative aneurysm occlusion after endovascular treatment of intracranial aneurysms with coiling or balloon-assisted coiling in a prospective multicenter cohort of 1189 patients: Analysis of Recanalization after Endovascular Treatment of intracranial Aneurysm (ARETA) Study. *J Neurointerv Surg*. 2021 Oct;13(10):918-923. doi: 10.1136/neurintsurg-2020-017012. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33443137.
96. Metayer T, Terrier L, de Schlichting E, Lechanoine F, Bougaci N, Derrey S, Barbier C, Papagiannaki C, Ashraf A, Tahon F, Leplus A, Naveau M, Gay E, Emery E, Lonjon M, Vivien D, Gaberel T. Rate of Rebleed and Retreatment of Previously Treated Intracranial Aneurysms. *World Neurosurg*. 2021 Apr;148:e650-e657. doi: 10.1016/j.wneu.2021.01.050. Epub 2021 Jan 23. PMID: 33497825.
97. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MDC, de la Vega-Sánchez JM, Leon Jimenez D. Bleeding risk assessment for stroke patients on antithrombotic therapy. *Clin Investig Arterioscler*. 2019 Nov-Dec;31(6):282-288. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2019.01.006. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31005341.
98. Hink U, Voigtländer T. Necessity of Antiaggregation and Anticoagulation and Its Prognostic Impact: A Cardiologist's View. *Visc Med*. 2020 Aug;36(4):264-273. doi: 10.1159/000509896. Epub 2020 Jul 21. PMID: 33005651; PMCID: PMC7506297.

99. Tonetti DA, Jankowitz BT, Gross BA. Antiplatelet Therapy in Flow Diversion. *Neurosurgery*. 2020 Jan 1;86(Suppl 1):S47-S52. doi: 10.1093/neuros/nyz391. PMID: 31838537.
100. Zhang Y, Peng W, Shi X, Han J, Wang Y, Fang Z, Lin Y. Ticagrelor vs. Clopidogrel in Older Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Insights From a Real-World Registry. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Mar 15;9:859962. doi: 10.3389/fcvm.2022.859962. PMID: 35369358; PMCID: PMC8964993.
101. Enomoto Y, Matsubara H, Ishihara T, Shoda K, Mizutani D, Egashira Y, Ishii A, Sakamoto M, Sumita K, Nakagawa I, Higashi T, Yoshimura S. Optimal duration of dual antiplatelet therapy for stent-assisted coiling or flow diverter placement. *J Neurointerv Surg*. 2024 Apr 23;16(5):491-497. doi: 10.1136/jnis-2023-020285. PMID: 37344176; PMCID: PMC11041548.
102. Hwang G, Kim JG, Song KS, Lee YJ, Villavicencio JB, Suroto NS, Park NM, Park SJ, Jeong EA, Kwon OK. Delayed ischemic stroke after stent-assisted coil placement in cerebral aneurysm: characteristics and optimal duration of preventative dual antiplatelet therapy. *Radiology*. 2014 Oct;273(1):194-201. doi: 10.1148/radiol.14140070. Epub 2014 Jun 11. PMID: 24918960.
103. Schob S, Richter C, Scherlach C, Lindner D, Planitzer U, Hamerla G, Ziganshyna S, Werdehausen R, Struck MF, Schob B, Gaber K, Meixensberger J, Hoffmann KT, Quäschling U. Delayed Stroke after Aneurysm Treatment with Flow Diverters in Small Cerebral Vessels: A Potentially Critical Complication Caused by Subacute Vasospasm. *J Clin Med*. 2019 Oct 10;8(10):1649. doi: 10.3390/jcm8101649. PMID: 31658743; PMCID: PMC6832548.
104. Eddleman CS, Welch BG, Vance AZ, Rickert KL, White JA, Pride GL, Purdy PD. Endovascular coils: properties, technical complications and salvage techniques. *J Neurointerv Surg*. 2013 Mar;5(2):104-9. doi: 10.1136/neurintsurg-2012-010263. Epub 2012 Feb 19. PMID: 22345145.

105. Brown MA, Parish J, Guandique CF, Payner TD, Horner T, Leipzig T, Rupani KV, Kim R, Bohnstedt BN, Cohen-Gadol AA. A long-term study of durability and risk factors for aneurysm recurrence after microsurgical clip ligation. *J Neurosurg*. 2017 Mar;126(3):819-824. doi: 10.3171/2016.2.JNS152059. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27128583.
106. Li J, Azarhomayoun A, Nouri M, Sakarunchai I, Yamada Y, Yamashiro K, Kato Y. Surgical Approaches to Basilar Apex Aneurysms: An Illustrative Review. *Asian J Neurosurg*. 2020 May 29;15(2):272-277. doi: 10.4103/ajns.AJNS_76_16. PMID: 32656118; PMCID: PMC7335150.
107. Kaku Y, Yamada T, Yasuda S, Kanou K, Oka N, Kokuzawa J. The Hybrid Neurosurgeon: The Japanese Experience. *Acta Neurochir Suppl*. 2021;132:145-149. doi: 10.1007/978-3-030-63453-7_21. PMID: 33973042.
108. Trivelato FP, Salles Rezende MT, Ulhôa AC, Henrique de Castro-Afonso L, Nakiri GS, Abud DG. Occlusion rates of intracranial aneurysms treated with the Pipeline embolization device: the role of branches arising from the sac. *J Neurosurg*. 2018 Apr 6;130(2):543-549. doi: 10.3171/2017.10.JNS172175. PMID: 29624153.
109. Schüngel MS, Wohlgemuth WA, Eloff E, Rensch L, Brill R, Schob S. Review: Flow Diversion for the Treatment of Middle Cerebral Artery Aneurysms. *Rofo*. 2024 Jul 8. English. doi: 10.1055/a-2343-0046. Epub ahead of print. PMID: 38977012.
110. Mazur MD, Taussky P, Park MS, Couldwell WT. Contemporary endovascular and open aneurysm treatment in the era of flow diversion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Mar;89(3):277-286. doi: 10.1136/jnnp-2016-314477. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29025918.
111. Abouei Mehrizi MA, Habibi MA, Keykhosravi E, Eazi SM, Minaee P, Mirjani MS. The Safety and Efficacy of eCLIPs for Treatment of Wide-Necked Bifurcation Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2023 Dec;180:213-223.e7. doi: 10.1016/j.wneu.2023.10.011. Epub 2023 Oct 7. PMID: 37813336.
112. Ghozy S, Ramzan A, Kobeissi H, Motawei AS, Abdelghaffar M, Dmytriw AA, Kallmes DF, Kadirvel R. eCLIPs bifurcation remodeling system for treatment of wide-neck bifurcation

- aneurysms: A systematic review and meta-analysis of safety and efficacy. *Neuroradiol J.* 2024 Dec;37(6):699-704. doi: 10.1177/19714009241247463. Epub 2024 Apr 15. PMID: 38621366; PMCID: PMC11531051.
113. Roy T, Liu G, Shaikh N, Dueck AD, Wright GA. Puncturing Plaques. *J Endovasc Ther.* 2017 Feb;24(1):35-46. doi: 10.1177/1526602816671135. Epub 2016 Sep 25. PMID: 27659155.
114. White CJ, Ramee SR, Collins TJ, Jenkins JS, Reilly JP, Patel RA. Carotid artery stenting: patient, lesion, and procedural characteristics that increase procedural complications. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013 Nov 1;82(5):715-26. doi: 10.1002/ccd.24984. Epub 2013 Aug 9. PMID: 23630062.
115. Kesav P, Manesh Raj D, John S. Cerebrovascular Fibromuscular Dysplasia - A Practical Review. *Vasc Health Risk Manag.* 2023 Aug 28;19:543-556. doi: 10.2147/VHRM.S388257. PMID: 37664168; PMCID: PMC10473246.
116. Leker RR, Kasner SE, El Hasan HA, Sacagiu T, Honig A, Gomori JM, Guan S, Choudhry O, Hurst RW, Kung D, Pukenas B, Sedora-Roman N, Ramchand P, Cohen JE. Impact of carotid tortuosity on outcome after endovascular thrombectomy. *Neurol Sci.* 2021 Jun;42(6):2347-2351. doi: 10.1007/s10072-020-04813-8. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33047199.
117. Farooq J, Lee JY. Vascular tortuosity in endovascular mechanical thrombectomy. *Brain Circ.* 2021 Mar 30;7(1):3-7. doi: 10.4103/bc.bc_5_21. PMID: 34084969; PMCID: PMC8057096.
118. Kang H, Luo B, Liu J, Zhang H, Li T, Song D, Zhao Y, Guan S, Maimaitili A, Wang Y, Feng W, Wang Y, Wan J, Mao G, Shi H, Zhang Y, Yang X. Postoperative occlusion degree after flow-diverter placement with adjunctive coiling: analysis of complications. *J Neurointerv Surg.* 2022 Apr;14(4):371-375. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-017445. Epub 2021 May 13. PMID: 33986109.
119. Kalani MY, Rangel-Castilla L, Ramey W, Nakaji P, Albuquerque FC, McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM. Indications and results of direct cerebral revascularization in the modern era. *World Neurosurg.* 2015 Mar;83(3):345-50. doi: 10.1016/j.wneu.2014.10.013. Epub 2014 Oct 19. PMID: 25451808.

120. Sakamoto Y, Maeda K, Takemoto M, Choo J, Ikezawa M, Fujita O, Sago F, Somiya D, Ikeda A. A case of middle cerebral artery large circumferential aneurysm treated with bypass-assisted trapping surgery. *Nagoya J Med Sci.* 2023 May;85(2):380-387. doi: 10.18999/nagjms.85.2.380. PMID: 37346836; PMCID: PMC10281836.
121. Jin L, Tao W, Li X, Qian X, Zhou H, Zhao J, Yang S. Trapping Combined Double-bypass to Manage Unruptured Giant Thrombosed MCA Aneurysm. *Neurol India.* 2024 Sep 1;72(5):1084-1088. doi: 10.4103/neurol-india.NI_1867_20. Epub 2024 Oct 19. PMID: 39428787.
122. Liu P, Shi Y, An Q, Zhu W. Left middle cerebral artery M1-2 segment dissecting aneurysm resection and reanastomosis under double-barrel STA-MCA bypass protection. *Acta Neurochir (Wien).* 2022 Dec;164(12):3209-3213. doi: 10.1007/s00701-022-05386-5. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36222904.
123. Carroll E, Lewis A. Prevention of surgical site infections after brain surgery: the prehistoric period to the present. *Neurosurg Focus.* 2019 Aug 1;47(2):E2. doi: 10.3171/2019.5.FOCUS19250. PMID: 31370023.
124. Zhang X, Tang H, Huang Q, Hong B, Xu Y, Liu J. Total Hospital Costs and Length of Stay of Endovascular Coiling Versus Neurosurgical Clipping for Unruptured Intracranial Aneurysms: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2018 Jul;115:393-399. doi: 10.1016/j.wneu.2018.04.028. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29656151.
125. Wang J, Wu J, Cao Y, Kan Z, Wang S. Comparison between frontolateral approach and pterional approach in the surgical treatment of paraclinoid aneurysms. *J Clin Neurosci.* 2018 Jun;52:80-87. doi: 10.1016/j.jocn.2018.03.027. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29605277.
126. Mascitelli JR, Patel AB, Polykarpou MF, Patel AA, Moyle H. Analysis of early angiographic outcome using unique large diameter coils in comparison with standard coils in the embolization of cerebral aneurysms: a retrospective review. *J Neurointerv Surg.* 2015 Feb;7(2):126-30. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-011008. Epub 2014 Jan 29. PMID: 24476963.

127. Ogilvy CS, Carter BS. Stratification of outcome for surgically treated unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2003 Jan;52(1):82-7; discussion 87-8. doi: 10.1097/00006123-200301000-00010. PMID: 12493104.
128. Imamura H, Tani S, Adachi H, Fukumitsu R, Sunohara T, Fukui N, Omura Y, Sasaki N, Akiyama T, Fukuda T, Kajiura S, Shigeyasu M, Asakura K, Horii R, Sakai N. Comparison of Symptomatic Vasospasm after Surgical Clipping and Endovascular Coiling. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2022 May 15;62(5):223-230. doi: 10.2176/jns-nmc.2021-0126. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35418528; PMCID: PMC9178112.
129. Brinjikji W, Murad MH, Lanzino G, Cloft HJ, Kallmes DF. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: a meta-analysis. *Stroke*. 2013 Feb;44(2):442-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.678151. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23321438.
130. Yarahmadi P, Kabiri A, Bavandipour A, Jabbour P, Yousefi O. Intra-procedural complications, success rate, and need for retreatment of endovascular treatments in anterior communicating artery aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2022 Oct;45(5):3157-3170. doi: 10.1007/s10143-022-01853-w. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36029421.
131. Soize S, Gawlitza M, Raoult H, Pierot L. Imaging Follow-Up of Intracranial Aneurysms Treated by Endovascular Means: Why, When, and How? *Stroke*. 2016 May;47(5):1407-12. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011414. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27026629.
132. Raymond J, Kotowski M, Darsaut TE, Molyneux AJ, Kerr RS. Ruptured aneurysms and the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): What is known and what remains to be questioned. *Neurochirurgie*. 2012 Apr-Jun;58(2-3):103-14. English, French. doi: 10.1016/j.neuchi.2012.02.020. Epub 2012 Apr 4. PMID: 22481029.
133. Jabbarli R, Pierscianek D, Wrede K, Dammann P, Schlamann M, Forsting M, Müller O, Sure U. Aneurysm remnant after clipping: the risks and consequences. *J Neurosurg*. 2016 Nov;125(5):1249-1255. doi: 10.3171/2015.10.JNS151536. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26871206.
134. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P; American Heart

- Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1711-37. doi: 10.1161/STR.0b013e3182587839. Epub 2012 May 3. PMID: 22556195.
135. Pierot L, Wakhloo AK. Endovascular treatment of intracranial aneurysms: current status. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2046-54. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000733. PMID: 23798560.
136. van Rooij WJ, Sprengers ME, de Gast AN, Peluso JP, Sluzewski M. 3D rotational angiography: the new gold standard in the detection of additional intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 May;29(5):976-9. doi: 10.3174/ajnr.A0964. Epub 2008 Feb 7. PMID: 18258703; PMCID: PMC8128578.
137. Choi KS, Sunwoo L. Artificial Intelligence in Neuroimaging: Clinical Applications. *Investig Magn Reson Imaging*. 2022 Mar;26(1):1-9. <https://doi.org/10.13104/imri.2022.26.1.1>
138. Jones, D., & Martins, J. (2020). The DIRECT algorithm: 25 years Later. *Journal of Global Optimization*, 79, 521 - 566. doi:10.1007/s10898-020-00952-6.
139. Shah, K., Fu, H., & Kosorok, M. (2021). Stabilized direct learning for efficient estimation of individualized treatment rules. *Biometrics*, 79, 2843 - 2856. doi:10.1111/biom.13818.
140. Canny J. A computational approach to edge detection. *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence*. 1986;(6):679–98.
141. Eibe Frank, Mark A. Hall, Ian H. Witten, *The WEKA Workbench: Online Appendix for "Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques"* (Morgan Kaufmann, Fourth Edition, 2016), PDF document. Dostupno na adresi: https://ml.cms.waikato.ac.nz/weka/Witten_et_al_2016_appendix.pdf. Datum pristupa: 8. 10. 2024.
142. ImageJ: Image Processing and Analysis in Java. Dostupno na adresi: <https://imagej.net/ij/>. Datum pristupa: 18. 06. 2014.

143. Fiji. Dostupno na adresi <https://fiji.sc/>. Datum pristupa: 18. 06. 2024.
144. Trainable Weka Segmentation. Dostupno na adresi: <https://imagej.net/plugins/tws/>. Datum pristupa: 18. 06. 2024.
145. Cutler, Adele & Cutler, David & Stevens, John. Random Forests (2011). 10.1007/978-1-4419-9326-7_5.
146. N.Venkatesan, G.Priya, *A Study of Random Forest Algorithm with implementation using Weka* (International Journal of Innovative Research in Computer Science and Engineering (IJIRCSE), Vol 1, Issue 6, 2015)
147. Image Processing in Python. Dostupno na adresi: <https://scikit-image.org/>, Datum pristupa: 19. 07. 2024.
148. Baraldi and P. Blonda, "A survey of fuzzy clustering algorithms for pattern recognition. I," in IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part B (Cybernetics), vol. 29, no. 6, pp. 778-785, Dec. 1999, doi: 10.1109/3477.809032.
149. B.Sathya, R.Manavalan . Image Segmentation by Clustering Methods: Performance Analysis. International Journal of Computer Applications. 29, 11 (September 2011), 27-32. DOI=10.5120/3688-5127
150. Singh, Krishna Kant & Singh, Akansha. (2010). A Study Of Image Segmentation Algorithms For Different Types Of Images. International Journal of Computer Science Issues. 7.
151. Wismüller, A., Lange, O., Dersch, D.R. et al. Cluster Analysis of Biomedical Image Time-Series. International Journal of Computer Vision 46, 103–128 (2002). doi:0.1023/A:1013550313321
152. Koon-Pong Wong, Dagan Feng, S. R. Meikle and M. J. Fulham, "Segmentation of dynamic PET images using cluster analysis," in IEEE Transactions on Nuclear Science, vol. 49, no. 1, pp. 200-207, Feb. 2002, doi: 10.1109/TNS.2002.998752.
153. Raymond, T., Ng., Jiawei, Han. (1994). Efficient and Effective Clustering Methods for Spatial Data Mining. 144-155.

154. Absalom E. Ezugwu, Abiodun M. Ikotun, Olaide O. Oyelade, Laith Abualigah, Jeffery O. Agushaka, Christopher I. Eke, Andronicus A. Akinyelu, A comprehensive survey of clustering algorithms: State-of-the-art machine learning applications, taxonomy, challenges, and future research prospects, *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, Volume 110, 2022, 104743, ISSN 0952-1976, doi:10.1016/j.engappai.2022.104743.
155. Sharma A, Zheng Y, Ezekowitz JA, Westerhout CM, Udell JA, Goodman SG, Armstrong PW, Buse JB, Green JB, Josse RG, Kaufman KD, McGuire DK, Ambrosio G, Chuang LM, Lopes RD, Peterson ED, Holman RR. Cluster Analysis of Cardiovascular Phenotypes in Patients With Type 2 Diabetes and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Potential Approach to Precision Medicine. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(1):204-212. doi: 10.2337/dc20-2806. PMID: 34716214; PMCID: PMC9004312.
156. Weatherall M, Shirtcliffe P, Travers J, Beasley R. Use of cluster analysis to define COPD phenotypes. *Eur Respir J*. 2010 Sep;36(3):472-4. doi: 10.1183/09031936.00035210. PMID: 20930198.
157. Gilbody S, Bower P, Torgerson D, Richards D. Cluster randomized trials produced similar results to individually randomized trials in a meta-analysis of enhanced care for depression. *J Clin Epidemiol*. 2008 Feb;61(2):160-168. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.04.015. Epub 2007 Oct 22. PMID: 18177789.
158. Eddy RL, McIntosh MJ, Matheson AM, McCormack DG, Licskai C, Parraga G. Pulmonary MRI and Cluster Analysis Help Identify Novel Asthma Phenotypes. *J Magn Reson Imaging*. 2022 Nov;56(5):1475-1486. doi: 10.1002/jmri.28152. Epub 2022 Mar 12. PMID: 35278011.
159. Borri M, Schmidt MA, Powell C, Koh DM, Riddell AM, Partridge M, Bhide SA, Nutting CM, Harrington KJ, Newbold KL, Leach MO. Characterizing Heterogeneity within Head and Neck Lesions Using Cluster Analysis of Multi-Parametric MRI Data. *PLoS One*. 2015 Sep 23;10(9):e0138545. doi: 10.1371/journal.pone.0138545. PMID: 26398888; PMCID: PMC4580650.

160. Papiris SA, Georgakopoulos A, Papaioannou AI, Pianou N, Kallergi M, Kelekis NL, Gialafos H, Manali ED, Chatziioannou S. Emerging phenotypes of sarcoidosis based on 18F-FDG PET/CT: a hierarchical cluster analysis. *Expert Rev Respir Med*. 2020 Feb;14(2):229-238. doi: 10.1080/17476348.2020.1684902. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31647341.
161. Anderson, Dale, et al. *Computational fluid mechanics and heat transfer*. CRC press, 2020.
162. Suo J, Oshinski JN, Giddens DP. Blood flow patterns in the proximal human coronary arteries: relationship to atherosclerotic plaque occurrence. *Mol Cell Biomech*. 2008 Mar;5(1):9-18. PMID: 18524242.
163. Zhang Y, Fan J, Xiu Y, Zhang L, Chen G, Fan J, Lin X, Ding C, Feng M, Wang R, Liu Y. Numerical simulation flow dynamics of an intracranial aneurysm. *Biomed Mater Eng*. 2022;33(2):123-129. doi: 10.3233/BME-211270. PMID: 34633312.
164. Fraser AG, Claus P. Noninvasive Estimation of the Severity of Aortic Stenosis: Going Beyond Bernoulli. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Jan;10(1):e005967. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005967. PMID: 28093416.
165. Galarce F, Lombardi D, Mula O. Reconstructing haemodynamics quantities of interest from Doppler ultrasound imaging. *Int J Numer Method Biomed Eng*. 2021 Feb;37(2):e3416. doi: 10.1002/cnm.3416. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33219632.
166. Janowski AM, Ravellette KS, Insel M, Garcia JGN, Rischard FP, Vanderpool RR. Advanced hemodynamic and cluster analysis for identifying novel RV function subphenotypes in patients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2024 May;43(5):755-770. doi: 10.1016/j.healun.2023.12.009. Epub 2023 Dec 21. PMID: 38141893.
167. Ahmad T, Desai N, Wilson F, Schulte P, Dunning A, Jacoby D, Allen L, Fiuzat M, Rogers J, Felker GM, O'Connor C, Patel CB. Clinical Implications of Cluster Analysis-Based Classification of Acute Decompensated Heart Failure and Correlation with Bedside Hemodynamic Profiles. *PLoS One*. 2016 Feb 3;11(2):e0145881. doi: 10.1371/journal.pone.0145881. PMID: 26840410; PMCID: PMC4739604.

168. Dou Y, Meng W. Comparative analysis of weka-based classification algorithms on medical diagnosis datasets. *Technol Health Care*. 2023;31(S1):397-408. doi: 10.3233/THC-236034. PMID: 37066939; PMCID: PMC10200164.
169. Arora, Rohit & Suman, Suman. (2012). Comparative Analysis of Classification Algorithms on Different Datasets using WEKA. *International Journal of Computer Applications*. 54. 21-25. 10.5120/8626-2492.
170. Kanuri N, Abdelkarim AZ, Rathore SA. Trainable WEKA (Waikato Environment for Knowledge Analysis) Segmentation Tool: Machine-Learning-Enabled Segmentation on Features of Panoramic Radiographs. *Cureus*. 2022 Jan 31;14(1):e21777. doi: 10.7759/cureus.21777. PMID: 35251847; PMCID: PMC8890604.
171. Crobeddu E, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ. Review of 2 decades of aneurysm-recurrence literature, part 2: Managing recurrence after endovascular coiling. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Mar;34(3):481-5. doi: 10.3174/ajnr.A2958. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22422182; PMCID: PMC7964895.

11. Životopis

OPĆI PODACI:

Ime i prezime: Ante Rotim

Datum i mjesto rođenja: 26. listopada 1992., Zagreb

Adresa: Livadarski put 1, Zagreb

e-mail: ante.rotim92gmail. com

Mobitel: 0959999324

OBRAZOVANJE:

2018.- danas: Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i Zdravstvo, Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

2012.-2017.: Medicinski fakultet Rijeka, Sveučilište u Rijeci

2011.-2012.: Medicinski fakultet u Mostaru, Sveučilište u Mostaru

2009.-2011.: II. gimnazija, Zagreb

2007.-2009.: XVIII. Gimnazija, Zagreb

2002.-2007.: Osnovna škola Ksaver Šandor Gjalski, Zagreb

1999.-2002.: Osnovna škola Jordanovac, Zagreb

RADNO ISKUSTVO:

2025.-danas: specijalist Klinike za neurokirurgiju, KBC Sestre Milosrdnice

2021.-2025.: specijalizant Klinike za neurokirurgiju, KBC Sestre Milosrdnice

2018.-2021.: specijalizant Zavoda za neurokirurgiju, KB Dubrava

2017.-2018.: pripravnički staž, Zavod za neurokirurgiju, KB Dubrava

ČLANSTVA:

Hrvatski liječnički zbor

Hrvatsko neurokirurško društvo

Udruga neurokirurga jugoistočne Europe

Hrvatsko društvo za cerebrovaskularnu neurokirurgiju

STRUČNE AKTIVNOSTI:

Jednogodišnji stručni studij Menadžer u zdravstvu, Poslovno učilište Experta

Jednogodišnji stručni studij diplomacije, Ministarstvo vanjskih poslova

PUBLIKACIJE:

Boban M, Persic V, Laviano A, Jovanovic Z, Rotim A, Miletic B, Milosevic M. Nutritional risk screening of patients scheduled for rehabilitation after treatment for ischemic or valvular heart disease. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Oct;67(10):1116. doi: 10.1038/ejcn.2013.102. Epub 2013 May 22. PMID: 23695209.

Cengiđ T, Brkljacić M, Turina IS, Corluka S, Mavrinac M, Rotim A, Kolundzić R, Racz A. Can Croatian medicine do without palliative medicine?--Study investigating the need for formal education. *Coll Antropol.* 2013 Dec;37(4):1133-7. PMID: 24611325.

Boban M, Laviano A, Persic V, Rotim A, Jovanovic Z, Vcev A. Characteristics of NRS-2002 Nutritional Risk Screening in patients hospitalized for secondary cardiovascular prevention and rehabilitation. *J Am Coll Nutr.* 2014;33(6):466-73. doi: 10.1080/07315724.2013.876902. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25387165.

Boban M, Persic V, Jovanovic Z, Brozina A, Miletic B, Rotim A, Drinkovic N Jr, Manola S, Laskarin G, Boban L. Obesity dilemma in the global burden of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract.* 2014 Feb;68(2):173-9. doi: 10.1111/ijcp.12254. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24355081.

Turina IS, Brkljacić M, Cengiđ T, Ratz A, Rotim A, Kes VB. Clinical ethics in Croatia: an overview of education, services and research (an appeal for change). *Acta Clin Croat.* 2014 Jun;53(2):166-75. PMID: 25163232.

Petricević M, Milicic D, White A, Boban M, Mihaljevic MZ, Piljic D, Rotim A, Buca A, Mihalj M, Biocina B. Development of a concept for a personalized approach in the perioperative antiplatelet therapy administration/discontinuation management based on multiple electrode aggregometry in patients undergoing coronary artery surgery. *J Thromb Thrombolysis.* 2015 Oct;40(3):383-91. doi: 10.1007/s11239-015-1246-y. PMID: 26143174.

Novaković N, Lepić M, Minić L, Radenović K, Rotim A, Rasulić L. Combined Treatment of Ruptured Middle Cerebral Artery Aneurysm Followed by Subarachnoid Hemorrhage and Acute Subdural Hematoma in Multiple Aneurysm Disease of Cerebral Blood Vessels: Case Report. *Acta Clin Croat.* 2016 Dec;55(4):659-662. doi: 10.20471/acc.2016.55.04.19. PMID: 29117659.

Boban M, Pesa V, Beck N, Manola S, Zulj M, Rotim A, Vcev A. Supplementary Diagnostic Landmarks of Left Ventricular Non-Compaction on Magnetic Resonance Imaging. *Yonsei Med J.* 2018 Jan;59(1):63-71. doi: 10.3349/ymj.2018.59.1.63. PMID: 29214778; PMCID: PMC5725366.

Boban M, Pesa V, Antic Kauzlaric H, Brusich S, Rotim A, Madzar T, Zulj M, Vcev A. Ventricular diastolic dimension over maximal myocardial thickness is robust landmark of systolic impairment in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Med Sci Monit.* 2018 Mar 31;24:1880-1886. doi: 10.12659/msm.906111. PMID: 29602944; PMCID: PMC5892461.

Omerhodžić I, Bilalović N, Rovčanin B, Imširović B, Suljić E, Rotim A, Arnautović K. PRIMARY EPITHELIOID HEMANGIOENDOTHELIOMA IN THE CEREBELLUM: CASE REPORT WITH REFERENCE TO DRASTIC CHANGE IN THE WHO CLASSIFICATION. *Acta Clin Croat.* 2018 Sep;57(3):570-576. doi: 10.20471/acc.2018.57.03.21. PMID: 31168191; PMCID: PMC6536283.

Splavski B, Rotim A, Brumini I, Koprek I, Gajski D, Božić B, Rotim K. LUMBAR SPINE SYNOVIAL CYST: A CASE SERIES REPORT AND REVIEW OF SURGICAL STRATEGIES. *Acta Clin Croat.* 2019 Sep;58(3):491-496. doi: 10.20471/acc.2019.58.03.13. PMID: 31969762; PMCID: PMC6971798.

Karan M, Vučković N, Vuleković P, Rotim A, Lasica N, Rasulić L. Nocardial brain abscess mimicking lung cancer metastasis in immunocompetent patient with pulmonary nocardiosis: a case report. *Acta Clin Croat.* 2019 Sep;58(3):540-545. doi: 10.20471/acc.2019.58.03.20. PMID: 31969769; PMCID: PMC6971799.

Kalousek V, Splavski B, Beroš V, Čulo B, Vrbanić F, Rotim A, Rotim K. LARGE ANEURYSM OF BASILAR ARTERY TIP MIMICKING MIDBRAIN TUMOR AND CAUSING UNILATERAL OBSTRUCTIVE HYDROCEPHALUS: A CASE REPORT AND TECHNICAL NOTE. *Acta Clin Croat.* 2020 Mar;59(1):166-172. doi: 10.20471/acc.2020.59.01.21. PMID: 32724289; PMCID: PMC7382873.

Petricević M, Knežević J, Samouković G, Bradarić B, Safradin I, Mestrovic M, Papestiev V, Hodalin A, Madzar T, Mihalj M, Rotim A, Biocina B. Diagnosis and Management of Acquired von

Willebrand Disease in Heart Disease: A Review of the Literature. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Apr;68(3):200-211. doi: 10.1055/s-0038-1673670. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30458570.

Rotim K, Splavski B, Trkanjec Z, Kalousek V, Rotim A, Sajko T. THE RISK OF MULTIPLE INTRACRANIAL ANEURYSM FORMATION IN PATIENTS WITH MALIGNANT DISEASE UNDERGOING RADIATION THERAPY: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW. *Acta Clin Croat.* 2020 Jun;59(2):359-364. doi: 10.20471/acc.2020.59.02.21. PMID: 33456125; PMCID: PMC7808237.

Orešković D, Raguž M, Predrijevac N, Rotim A, Romić D, Majić A, Sesar P, Živković M, Marinović T, Chudy D. Hemoglobin A1c in Patients with Glioblastoma-A Preliminary Study. *World Neurosurg.* 2020 Sep;141:e553-e558. doi: 10.1016/j.wneu.2020.05.231. Epub 2020 May 31. PMID: 32492547.

Rotim K, Raguž M, Rotim A, Splavski B, Kalousek V. LATE ANEURYSM RELAPSE AFTER MICROSURGICAL TREATMENT OF MIDDLE CEREBRAL ARTERY ANEURYSM: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW OF TREATMENT OPTIONS. *Acta Clin Croat.* 2020 Sep;59(3):532-538. doi: 10.20471/acc.2020.59.03.19. PMID: 34177065; PMCID: PMC8212637.

Koruga N, Soldo Koruga A, Hećimović I, Kondža G, Bakran Ž, Zubčić V, Rotim A, Gomes da Silva VT. Lumbar spondyloptosis after severe polytrauma: a case report. *Acta Clin Croat.* 2020 Sep;59(3):555-559. doi: 10.20471/acc.2020.59.03.23. PMID: 34177069; PMCID: PMC8212659.

Sajko T, Rotim K, Kurtovic B, Rotim C, Rotim A. Prospective randomized appraisal of the best pain relief option after L4/L5 discectomy. *Neurol Res.* 2020 Dec;42(12):1003-1009. doi: 10.1080/01616412.2020.1796383. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32713326.

Kalousek V, Sajko T, Splavski B, Rotim K, Jurilj M, Čulo B, Rotim A. CURRENT ENDOVASCULAR MANAGEMENT OF INFECTED DISTAL BRANCH INTRACRANIAL ANEURYSMS: A CASE REPORT AND INSIGHT INTO THE LITERATURE. *Acta Clin Croat.* 2020 Dec;59(4):754-760. doi: 10.20471/acc.2020.59.04.24. PMID: 34285448; PMCID: PMC8253077.

Raguž M, Predrijevac N, Dlaka D, Orešković D, Rotim A, Romić D, Almahariq F, Marčinković P, Deletis V, Kostović I, Chudy D. Structural changes in brains of patients with disorders of consciousness treated with deep brain stimulation. *Sci Rep.* 2021 Feb 23;11(1):4401. doi: 10.1038/s41598-021-83873-y. PMID: 33623134; PMCID: PMC7902623.

Rotim K, Kalousek V, Splavski B, Tomasović S, Rotim A. HYBRID MICROSURGICAL AND ENDOVASCULAR APPROACH IN THE TREATMENT OF MULTIPLE CEREBRAL ANEURYSMS: AN ILLUSTRATIVE CASE SERIES IN CORRELATION WITH LITERATURE DATA. *Acta Clin Croat.* 2021 Mar;60(1):33-40. doi: 10.20471/acc.2021.60.01.05. PMID: 34588719; PMCID: PMC8305362.

Raguž M, Rotim A, Sajko T, Jurilj M, Splavski B, Rotim K. MICROSURGICAL MANAGEMENT OF A RARE INCIDENTAL INTRAVENTRICULAR MENINGIOMA: A CASE REPORT AND RELEVANT LITERATURE REVIEW. *Acta Clin Croat.* 2021 Mar;60(1):156-160. doi: 10.20471/acc.2021.60.01.24. PMID: 34588738; PMCID: PMC8305356.

Martínez-Galdámez M, Fernández JG, Arteaga MS, Pérez-Sánchez L, Arenillas JF, Rodríguez-Arias C, Čulo B, Rotim A, Rotim K, Kalousek V. Smart glasses evaluation during the COVID-19 pandemic: First-use on Neurointerventional procedures. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021 Apr 19;205:106655. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106655. Epub ahead of print. PMID: 33962147; PMCID: PMC8054524.

Petricević M, Knezevic J, Biocina B, Mikus M, Konosic L, Rasic M, Milosevic M, Rotim C, Madzar T, Rotim A, Gasparovic H, Goerlinger K. Association among Clopidogrel Cessation, Platelet Function, and Bleeding in Coronary Bypass Surgery: An Observational Trial. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Oct;69(7):630-638. doi: 10.1055/s-0039-1693122. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31362327.

Raguž M, Dumić-Čule I, Almahariq F, Romić D, Gajski D, Blažević A, Predrijevac N, Rotim A, Snoj Ž, Brkljačić B, Chudy D. FORAMEN OVALE AND FORAMEN ROTUNDUM: CHARACTERIZATION OF POSTNATAL DEVELOPMENT. *Acta Clin Croat.* 2022 Feb;60(3):415-422. doi: 10.20471/acc.2021.60.03.11. PMID: 35282494; PMCID: PMC8907938.

Rotim A, Kalousek V, Raguž M, Orešković D, Vrbanić F, Brumini I, Rotim K. TRANSVENOUS APPROACH FOR INDIRECT CAROTID-CAVERNOUS FISTULA USING DETACHABLE COILS: A CASE REPORT AND REVIEW OF TREATMENT OPTIONS. *Acta Clin Croat.* 2022 Nov;61(3):555-559. doi: 10.20471/acc.2022.61.03.24. PMID: 37492351; PMCID: PMC10364098.

Splavski B, Iveković R, Bošnjak I, Splavski B Jr, Rotim A, Rotim K. SURGICAL MANAGEMENT OF A PENETRATING BRAIN WOUND AND ASSOCIATED PERFORATING OCULAR INJURY CAUSED BY A LOW-VELOCITY SHARP METALLIC OBJECT: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW. *Acta*

Clin Croat. 2022 Nov;61(3):537-546. doi: 10.20471/acc.2022.61.03.21. PMID: 37492370; PMCID: PMC10364107.

Koruga N, Pekmezović T, Tomaš I, Soldo Koruga A, Marjanović K, Rajc J, Rotim A, Rotim K. IMPACT OF NEUROTROPIC VIRUSES ON SURVIVAL OF PATIENTS WITH SURGICALLY TREATED GLIOBLASTOMA. Acta Clin Croat. 2022 Nov;61(3):476-481. doi: 10.20471/acc.2022.61.03.12. PMID: 37492371; PMCID: PMC10364100.

Rotim A, Raguž M, Gajski D, Vrban F, Jurilj M, Orešković D, Hrabar J, Kalousek V, Sajko T, Rotim K. METEOROLOGICAL VARIABLES ASSOCIATED WITH SUBARACHNOID HEMORRHAGE: A SINGLE CENTER STUDY. Acta Clin Croat. 2022 Dec;61(4):673-680. doi: 10.20471/acc.2022.61.04.14. PMID: 37868170; PMCID: PMC10588386.

Orešković D, Madero Pohlen A, Cvitković I, Alen JF, Álvarez-Sala de la Cuadra A, Bazarra Castro GJ, Bušić Ž, Kaštelančić A, Konstantinović I, Rotim A, Lakić M, Ledenko V, Martínez Macho C, Raguž M, Žarak M, Chudy D, Marinović T. Glycemia and Coagulation in Patients with Glioblastomas. World Neurosurg. 2024 Sep;189:e999-e1005. doi: 10.1016/j.wneu.2024.07.060. Epub 2024 Jul 14. PMID: 39004176.

Rotim A, Raguž M, Fulir N, Orešković D, Kalousek V, Marčinković P, Rotim K, Splavski B, Butković Soldo S, Sajko T. Quantitative DSA Analysis of MCA Aneurysms Using SymDIRECT Pixel Clustering: A Novel Framework for Objective Post-Treatment Evaluation. Diagnostics (Basel). 2025 Aug 14;15(16):2036. doi: 10.3390/diagnostics15162036. PMID: 40870888; PMCID: PMC12385858.