

ПРИМЉЕНО 18. 08. 2014			
Орг. јед.	Број	Прилог	Вредност

01-1/2517

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА ИНЖЕЊЕРСКИХ НАУКА**

Предмет: Извештај Комисије за оцену подобности кандидата и теме докторске дисертације кандидата Арса Вукићевића

Одлуком Стручног већа за техничко-технолошке науке Универзитета у Крагујевцу број IV-04-420/2 од 19.06.2014. године, постављени смо за чланове Комисије за оцену испуњености услова за пријаву докторске дисертације Арса Вукићевића, мастер инжењера машинства, као и оцену теме докторске дисертације под насловом:

**МОДЕЛИРАЊЕ И АНАЛИЗА РЕСТЕНОЗЕ КОРОНАРНИХ
АРТЕРИЈА НА ОСНОВУ МЕДИЦИНСКИХ СНИМАКА**

На основу увида у приложену документацију и личног познавања кандидата, Комисија подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

а) Лични подаци

Арсо Вукићевић, рођен 16.06.1987. године у Никшићу, Република Црна Гора, СФРЈ, од оца Миладина и мајке Велимирке, завршио је Основну школу „Милоје Симовић“ у Крагујевцу; потом је средњешколско образовање стекао у „Првој техничкој школи“ на смеру „Електротехничар рачунара“, такође у Крагујевцу.

Основне академске студије на Машинском факултету у Крагујевцу уписао је школске 2006/2007. године, а дана 20.10.2009. завршио студије као студент генерације на поменутом факултету на смеру Информатика у инжењерству са општим успехом 9,43 (девет 43/100) у току студија, и оценом 10 (десет) на завршном раду из предмета Базе података. Мастер студије на Факултету инжењерских наука у Крагујевцу уписао је школске 2009/2010. године, а дана 04.07.2011. завршио студије као студент генерације на поменутом факултету на смеру Информатика у инжењерству са општим успехом 9,94 (девет 94/100) у току студија, и оценом 10 (десет) на дипломском испиту из предмета Биоинжењеринг и биоинформатика.

Током студија, био је стипендиста Министарства просвете и науке Републике Србије. Био је добитник стипендије Универзитета у Крагујевцу, која се додељује најбољим студентима Универзитета. Такође, био је један од добитника награде за допринос и афирмацију и промоцију имена Факултета у змљи и свету на прослави педесет година факултета 2010 године, након победе на финалу такмичења *Microsoft Imagine Cup*

2009 за Србију и представљања Србије у Каиру где је освојио друго место, на највећем светском студентском такмичењу у информационим технологијама.

Докторске академске студије уписао је школске 2011/12. године на Факултету инжењерских наука у Крагујевцу, на смеру за примењену информатику и рачунарско инжењерство

Професионалну каријеру је започео 2011. године на Факултету инжењерских наука у Крагујевцу (Истраживачко-развојни центар за Биоинжењеринг BioIRC). Током докторских студија, активно учествује или је учествовао у извођењу вежби из предмета: Механика 1 – Статика, Механика 3 – Динамика, Рачунарски алати, Алгоритми и структуре података и Софтверски инжењеринг.

Ангажован је као рецензент (енг. Reviewer) од стране два часописа (Medical & Biological Engineering & Computing и Expert Systems with Applications).

Говори енглески језик.

б) Научно-истраживачки рад

Кандидат је коаутор 7 радова у међународним и националним часописима, као и на међународним конференцијама. До сада је био ангажован на једном међународном и једном националном пројекту.

Списак објављених радова

Рад у врхунском међународном часопису, [M₂₁]:

1. **Vukicevic Arso M**, Stepanovic Nemanja M, Jovicic Gordana R, Apostolovic Svetlana R, Filipovic Nenad D. Computer methods for follow-up study of hemodynamic and disease progression in the stented coronary artery by fusing IVUS and X-ray angiography. MEDICAL & BIOLOGICAL ENGINEERING & COMPUTING, ISSN: 0140-0118, eISSN: 1741-0444, 2014, vol. 52, br. 6, str. 539-556, doi: 10.1007/s11517-014-1155-9, [M₂₁].
2. **Arso M Vukicevic**, Gordana R Jovicic, Miroslav M Stojadinovic, Rade I Prelevic, Nenad D Filipovic. Evolutionary assembled neural networks for making medical decisions with minimal regret: Application for predicting advanced bladder cancer outcome. Expert Systems With Applications, ISSN: 0957-4174, 2014, vol. 41, br. 18, str. 8092–8100, doi: 10.1016/j.eswa.2014.07.006, [M₂₁].

Рад у међународном часопису, [M₂₃]:

1. Stojadinović MM, Prelević R, **Vukićević A**. Scoring system for prediction of lymph node metastasis in radical cystectomy cohort. International Urology and Nephrology, ISSN: 0301-1623, eISSN: 1573-2584, 2014, vol. 46, br. 7, str. 1317-1323, doi: 10.1007/s11255-014-0645-x, [M₂₃].

2. G Jovicic, A *Vukicevic*, N Filipovic. Computational Assessment of Stent Durability Using Fatigue to Fracture Approach. Journal of Medical Devices. Transactions of the ASME / American Society of Mechanical Engineers. ISSN: 1932-6181, eISSN: 1932-619X, 2014, Accepted (May 2014), doi:10.1115/1.4027687, [M₂₃].

Саопштење са међународног скупа штампано у целини, [M₃₃]:

1. A *Vukicevic*, G Jovicic, N Filipovic. Finite element analysis of generic expandable stent deployment: a worst case scenario prediction. Fourth Serbian (29th Yu) Congress on Theoretical and Applied Mechanics, 4-7 June 2013, M1-14, str. 825-830, Vrnjačka Banja, Serbia.

Рад у научном часопису, [M₅₃]:

1. A *Vukicevic*, N Stepanovic, D Nikolic, Z Milosevic, G Jovicic, S Savic, S Apostolovic, S Šalinger-Martinović, N Filipovic. Software tools for image-based modeling of fluid-solid interaction in coronary arteries fusing ivus and angiography modalities. Journal of the Serbian Society for Computational Mechanics / Vol. 6 / No. 2, 2012 / pp. 108-121 (UDC: 616.132.2-073 ; 616.1:004.41).
2. K Zelic, A *Vukicevic*, G Jovicic, S Aleksandrovic, N Filipovic, M Djuric. Finite element analysis of devitalized teeth. Journal of the Serbian Society for Computational Mechanics / Vol. 7 / No. 2, 2013 / pp. 38-44, (UDC: 611.314.08:004 ; 616.314.16-085).

Учешће на научно-истраживачким пројектима

1. Оквирни пројекат: FP7 – Large-scale Integrating Project (IP), ICT IP-224297 – ARTreat: *Multi-level patient-specific artery and atherogenesis model for outcome prediction, decision support treatment, and virtual hand-on training* (09/01/08 – 8/31/12), Координатор за Србију др Ненад Филиповић, редовни професор.
2. ИИИ41007, финансиран од стране Министарства за науку и технолошки развој, 2011-2014, *Примена биомедицинског инжењеринга у претклиничкој и клиничкој пракси*. Руководилац пројекта проф. др. Ненад Филиповић. Носилац истраживања Факултет инжењерских наука у Крагујевцу.

2. ПОДАЦИ О ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

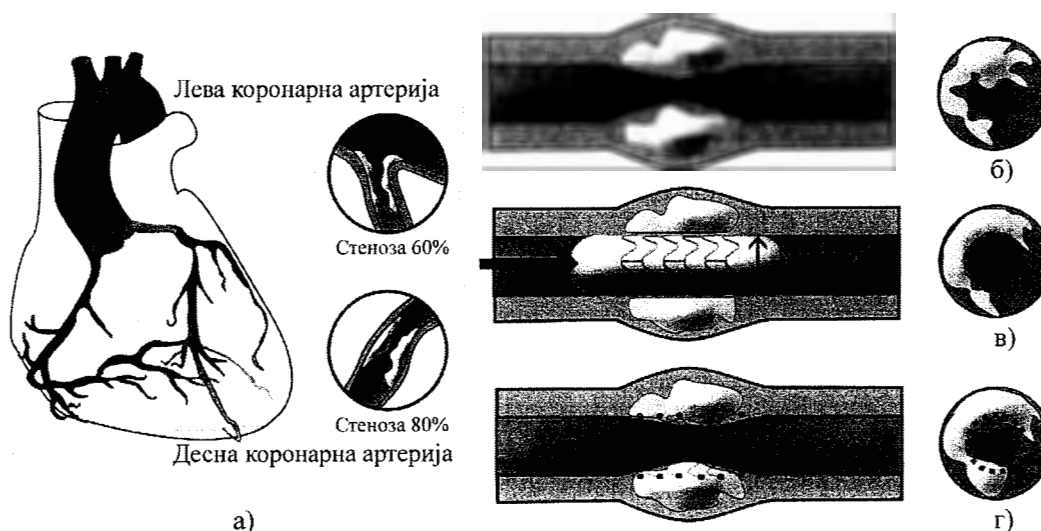
2.1 Наслов докторске дисертације

Комисија се слаже са предложеним насловом докторске дисертације:

МОДЕЛИРАЊЕ И АНАЛИЗА РЕСТЕНОЗЕ КОРОНАРНИХ АРТЕРИЈА НА ОСНОВУ МЕДИЦИНСКИХ СНИМАКА

2.2 Предмет и основне хипотезе докторске дисертације

Према клиничким студијама, кардиоваскуларне болести представљају најчешћи здравствени проблем у развијеном свету. На основу статистичких података који се односе на нашу земљу, ове болести су међу најчешћим узроцима смрти (преко 50% случајева). Појам кардиоваскуларних болести односи се на болести већег броја артерија и вена које заједно чине систем крвних судова и обезбеђују проток крви кроз организам. Предложена тема докторске дисертације фокусирана је на анализу и праћење рестенозе коронарних артерија (КА), које се налазе на спољашњем ободу срца. Процес развоја болести КА започиње са формирањем плака, акутном и хроничном опструкцијом зида крвног суда, поремећеним протоком крви, смањеном оксигенацијом ткива и на крају срчаним ударом као фаталним исходом болести. Како би се код критичних случајева спречило даље напредовање болести и сужавање зидова КА, развијени су *стентови*. Ширењем крвног суда на нормалну величину, стентови омогућавају нормалан проток и даље функционисање КА. Позиционирање стентова унутар оболелог крвног суда изводи клиничар-специјалиста, ручно наводећи катетер који носи стент, кроз кардиоваскуларни систем до места где је детектован плак. Након велике стопе успешности, посебно у поређењу са ангиопластијом, годишња потраживања за стентовима на глобалном нивоу су достигла број од пет милиона. Заједно са уградњом стентова (стентирањем), након неког времена, појавио се и проблем рестенозе стентираних артерија (РСА). РСА представља поновни развој болести унутар већ стентиране коронарне артерије (Слика 1.).



Слика 1. а) Положај КА на срцу и пример сужења крвних судова (стенозе) б, в) КА пре и после уградње стента, г) рестеноза КА са уграђеним стентом

У зависности од дизајна стента и реакције пацијента на терапију, РСА се јавља у 5-25% случајева што укупан проблем чини компликованим и клинички веома значајним. Клиничким студијама доказано је да на настанак и прогресију болести коронарних артерија утиче више физиолошких фактора, међу којима су навике човека (исхрана, физичка активност), физиолошке предиспозиције (наследни фактор, конституција) као и неке непредвиђене околности (стрес, реакција на спољашње услове, лекове и слично). Са аспектa биомеханике, изучавање РСА базира се на моделирању физичких величина (брзине, протоци, напони, притисак, трансфер честица из крви у зид) које се развијају и мењају под утицајем претходно поменутих физиолошких фактора. Експериментална истраживања спроведена у контролисаним условима показала су да постоји корелација између зона артерија са малим вредностима смичућих напона на зиду крвног суда и процеса настанка и развоја атеросклерозе. Повезивањем тих експериментално утврђених законитости са математичким моделима струјања крви и интеракције са зидом артерије могуће је нумерички одредити ризична места и предвидети исход терапије. На тај начин, уз одређене апроксимације и применом нумеричких метода, добијена решења се могу искористити за одређивање физичких величина које се не могу измерити у клиничким условима (*in-vivo*) или се врло тешко решавају аналитичким путем. Овај приступ анализи РСА назива се хемодинамички приступ (ХП). Приликом разматрања РСА за одређеног пацијента, тачност добијених резултата зависи од нивоа детаља који се моделирају (што захтева већу компјутерску моћ) и тачности разматране геометрије и материјалних карактеристика који су специфични за сваког пацијента.

Са убрзаним прогресом у развоју рачунара, паралелизацијом и појавом суперкомпјутера, ограничавајући фактор ХП није више време и процесорска моћ – већ алгоритми и методе за одређивање прецизне геометрије, граничних услова и материјалних карактеристика за сваког пацијента на основу његових медицинских снимака и других доступних клиничких података. За разлику од великих и релативно статичних артерија (као што су каротидне артерије, реналне артерије или аорта), димензије и динамика КА представљају велики изазов како са аспекта нумеричког моделирања тако и са аспекта реконструкције геометрије из медицинских слика. Уобичајене димензије КА су пречник од три до пет милиметара и дужина од десет до петнаест сантиметара. Поред тога, КА заједно са срцем пулсирају у просеку седамдесет пута у минути. С обзиром на димензије КА, промене положаја под утицајем контракција срчаног мишића су веома значајне што отежава добијање стабилних медицинских снимака-па самим тим и тродимензионалних модела из медицинских снимака. Због својих веома малих димензија и динамичне природе, за прецизно скенирање и реконструкцију коронарних артерија не могу се користити конвенционални модалитети (компјутерска томографија и магнетна резонанца) због недовољне резолуције, немогућности прецизне реконструкције зида КА и немогућности 3Д+т снимања. У интервентној кардиологији, за анализу болести КА најпоузданији су ИВУС (енг. IntraVascular UltraSound) и ХА (енг. X-ray Angiography) ангиографија. Оба модалитета омогућавају 2Д приказ, ХА пројекцију а ИВУС попречне пресеке дуж КА. Фузијом ова два модалитета и применом метода за анализу и реконструкцију медицинских слика могуће је добити веома прецизну реконструкцију (што се не може постићи коришћењем ИВУС модалитета, компјутерске томографије, магнетне резонанце или ХА понаособ). Тако добијена геометрија се даље може искористити за прецизно симулирање и анализу болести КА или интеракције КА са стентом.

Утицај стента на појаву РСА објашњава се повредама зида током стентирања или оштећењем стента. Пошто су уграђени стентови, заједно са КА, изложени цикличним оптерећењима (око 70 циклуса у минути) произилази да оштећења стента (која могу проузроковати РСА) настају као резултат замора материјала. Узимајући у обзир да је применом претходно описаних метода могуће за сваког пацијента одредити геометрију и динамику понашања, применом тих оптерећења на стент могуће је предвидети понашање

стента у физиолошким условима специфичним за пацијента. Поред овог приступа издвојеног понашања хемодинамике РСА и механике стента, могуће је и посматрати их као систем од два тела која су у међусобној интеракцији заједно са флуидом. Примена таквог приступа за анализу РСА на основу медицинских снимака има доста ограничења те се стога и углавном примењује за оптимизацију дизајна стента или анализу стента при идеализованим условима (коронарна артерија се посматра као права цев). Пошто се тренутним модалитетима и методама обраде медицинских слика не може прецизно реконструисати положај и геометрија стента унутар КА, акценат ће бити на ХП приступу (при чему је стент део зида крвног суда па не утиче на хемодинамику) и анализи стента (при чему се узимају гранични услови специфични за пацијента).

Као последица изложеног проблема, захтеви за развој нових методологија и алата који би омогућили бољи третман, праћење и анализу РСА бележе константан раст у развијеним земљама. Поред обимног истраживачког рада из различитих научних области (обрада медицинских слика, процесирање сигнала, моделирање, биоматеријали, компјутерска реконструкција геометрије, вештачка интелигенција, медицина), још увек није доступно решење које покрива све аспекте проблема РСА. Полазећи од наведених чињеница, предмет рада ове тезе представља развој компјутерских метода за потребе реконструкције, праћења и анализирања РСА коронарних артерија са циљем примене у клиничкој пракси. За потребе реконструкције геометрије коронарних артерија биће коришћене различите методе из области дискретне, диференцијалне и компјутерске геометрије, процесирања сигнала и вештачке интелигенције. За нумеричку анализу биће коришћен метод коначних елемената (МКЕ) и теорија механике лома и замора. Као резултат мултидисциплинарног истраживачког рада из наведених области, применом развијених метода добиће се бољи увид у процес прогресије РСА и одзив пацијента на прописану терапију.

Овај рад се заснива на следећим хипотезама:

- Компјутерском обрадом медицинских слика и употребом вештачке интелигенције могуће је аутоматски анализирати велики број IVUS снимака.
- 3Д реконструкција се може добити без додатне нестандартне опреме (калибрације). На основу математичке формулације генерисања ХА снимака могуће је неутралисати или минимизирати грешке настале услед механичке природе уређаја.
- Посматрањем IVUS снимака као низ попречних пресека, могуће је КА представити као 1Д сигнал који садржи потребне информације о КА. Посматрање и поређење прогреса РСА из медицинских снимака насталих у различитим временским периодима може се извести упаривањем и анализом 1Д сигнала који описују КА.
- На основу утврђених корелација физичких величина струјања крви и прогресије плака, методом коначних елемената могуће је симулирати процес развоја плака у КА.
- Применом граничних услова добијених обрадом медицинских слика (геометрија, материјалне карактеристике и динамика КА) специфичних за пацијента могуће је предвидети одзив пацијента на прописану терапију-уграђени стент.

2.3 Подобност кандидата

На основу досадашњег истраживања и објављених радова у страним и домаћим часописима, а и на конференцијама, испуњени су сви предуслови за израду докторске дисертације.

2.4 Преглед стања у подручју истраживања

Тема ове докторске дисертације је анализа и симулација рестенозе коронарних артерија. Ово је један комплексан интердисциплинарни проблем који захтева примену компјутерских метода из више научних области и њихово повезивање у једну целину, како би се добили применљиви и валидни резултати. Постоји неколико теоретских и математичких приступа који су развијени у циљу изучавања овог проблема. Истраживања у оквиру ове докторске дисертације ослањаће се на истраживања представљена у следећој полазној литератури:

- [1] Alberti M, Balocco S, Carrillo X, Mauri J, Radeva P (2013) Automatic Non-rigid Temporal Alignment of Intravascular Ultrasound Sequences: Method and Quantitative Validation. *Ultrasound in Medicine and Biology* 39(9):1698-1712
- [2] Allen, RJ, Booth, GS, Jutla, T, (1988) A review of Fatigue Crack Growth Characterisation by Linear Elastic Fracture Mechanics (LEFM). part I—principles and methods of data generation. *Fatigue & Fracture of Engineering Materials & Structures* 11(1):45–69
- [3] Antiga L, Piccinelli M, Botti L, Ene-Iordache B, Remuzzi A, Steinman DA (2008) An image-based modeling framework for patient-specific computational hemodynamics. *Medical & Biological Engineering & Computing* 46(11):1097-1112
- [4] Balocco S, Gatta C, Alberti M, Carrillo X, Rigla J, Radeva P (2012) Relation between plaque type, plaque thickness, blood shear stress and plaque stress in coronary arteries assessed by X-ray Angiography and Intravascular Ultrasound. *Medical Physics* 39(12):7430-45
- [5] Bathe KJ (1996) *Finite Element Procedures*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ
- [6] Belongie S, Malik J, Puzicha J (2002) Shape matching and object recognition using shape contexts. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 24(4):509-522
- [7] Butterworth S (1930) On the Theory of Filter Amplifiers. *Wireless Engineer* 7:536-541
- [8] Chen SY, Carroll JD, Messenger JC (2002) Quantitative analysis of reconstructed 3-D coronary arterial tree and intracoronary devices. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 21(7):724-740
- [9] Chrzanowski L, Drozd J, Strzelecki M, Krzeminska-Pakula M, Jedrzejewski K, Kasprzak J (2008) Application of Neural Networks for the Analysis of Intravascular Ultrasound and Histological Aortic Wall Appearance-An In Vitro Tissue Characterization Study. *Ultrasound in Medicine & Biology* 34(1):103-113
- [10] Dascalu C (2007) An Introduction to Fracture Mechanics in Linear Elastic Materials. *Revue européenne de génie civil* 11:893-906
- [11] De Beule M, Van Impe R, Verheghe B, Segers P, Verdonck P (2006) Finite Element Analysis and Stent Design: Reduction of Dogboning. *Technol Health Care* 14:233–241
- [12] de Boor C (1972) On calculating with B-splines. *Journal of Approximation Theory* 6(1):50-62
- [13] Donea J (1983) Arbitrary Lagrangian–Eulerian finite elements methods. In T. Belytschko & T.J.R. Hughes (eds.), *Computational Methods for Transient Analysis*, Elsevier, Amsterdam, pp: 473-516
- [14] Edelman ER, Rogers C (1998) Pathobiologic responses to stenting. *Am. J. Cardiol.* 81:4E–6E
- [15] El-Haddad MH, Topper TH, Smith KN (1979) Prediction of Non-Propagating Cracks. *Engng. Fract. Mech.* 11:573-84
- [16] Elizabeth G, Nabel MD, Braunwald E, Silverman MD (2012) Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *The New England Journal of Medicine* 366:54-63
- [17] Filipovic N (2013) PAK-Athero, Finite Element Program for plaque formation and development. University of Kragujevac, Serbia
- [18] Filipovic N, Rosic M, Tanaskovic I, Milosevic Z, Nikolic D, Zdravkovic N, Peulic A, Fotiadis D, Parodi O (2011) ARTreat project: Three-dimensional Numerical Simulation of Plaque Formation and Development in the Arteries. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine* 16(2):272-278
- [19] Filipovic N, Teng Z, Radovic M, Saveljic I, Fotiadis D, Parodi O (2013) Computer simulation of three dimensional plaque formation and progression in the carotid artery. *Medical & Biological Engineering & Computing* 51(6):607-616

- [20] Garvaso F, Capelli C, Petrini L, Lattanzio S, Di Virgilio L, Migliavacca F (2008) On the Effects of Different Strategies in Modelling Ballon-Expandable Stenting by Means of Finite Element Method. *Journal of Biomechanics* 41:1206-1212
- [21] Gourisankaran V, Sharma MG (2000) The Finite-Element Analysis of Stresses in Atherosclerotic Arteries During Bballoon Angioplasty. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 28:47-51
- [22] Hao P, Enoki M, Sakurai K (2012) Finite Element Analysis of Tensile Fatigue Behavior of Coronary Stent. *The Japan Institute of Metals and Materials* 53(5):959-962
- [23] Hartley R, Zisserman A (2004) Multiple View Geometry in Computer Vision. Cambridge University Press, pp 239-261
- [24] Hernández-Sabaté A, Gil D, Fernandez-Nofrerias E, Radeva P, Martí E (2009) Approaching rigid artery dynamics in IVUS. *IEEE Transaction on Medical Imaging* 28(11):1670-1680
- [25] Hoffmann KR, Wahle A, Pellot-Barakat C, Sklansky J, Sonka M (1999) Biplane X-ray angiograms, intravascular ultrasound, and 3D visualization of coronary vessels. *International Journal of Cardiac Imaging* 15(6):495-512
- [26] Iliopoulos CS, Rahman MS (2008) Algorithms for computing variants of the longest common subsequence problem. *Theoretical Computer Science* 395(2-3):255-267
- [27] ISO-25539-2 International – standard – Cardiovascular implants – Endovascular devices – Part 2, 2008.
- [28] Ito Y, Shih AM, Soni BK (2009) Octree-based reasonable-quality hexahedral mesh generation using a new set of refinement templates. *International Journal for Numerical Methods in Engineering* 77(13):1809-1833
- [29] Iwasaki K, Kishigami S, Arai J, Ohba T, Zhu X, Yamamoto T, Hikichi Y, Umezu M (2013) Flexibility and Stent Fracture Potentials Against Cyclically Bending Coronary Artery Motions: Comparison Between 2-Link and 3-Link DESs. *The American Journal of Cardiology* 111(7): 26B
- [30] Jovicic G (2005) An Extended Finite Element Method for Fracture Mechanics and Fatigue Analysis, PhD Theses, Faculty of Mechanical Engineering University of Kragujevac
- [31] Jovicic G, Nikolic R, Zivkovic M, Milovanovic D, Maksimovic S (2013) An Estimation of the High-Pressure Pipe Residual Life. *Archives of Civil and Mechanical Engineering*
- [32] Kass M, Witkin A, Terzopoulos D (1988) Snakes: Active Contour Models. *International Journal of Computer Vision* 1(4):321-331
- [33] Kedem O, Katchalsky A (1961) A Physical Interpretation of the Phenomenological Coefficients of Membrane Permeability. *The Journal of General Physiology* 45(1):143-179
- [34] Kojić M, Filipović N, Slavković R, Živković M, Grujović N (1998) PAKF: Program for FE analysis of fluid flow with heat transfer. Faculty of Mechanical Engineering Kragujevac, University of Kragujevac
- [35] Kojic M, Bathe KJ (2005) *Inelastic Analysis of Solids and Structures*. Springer
- [36] Kojic M, Filipovic N, Stojanovic B, Kojic N (2008) *Computer Modeling in Bioengineering – Theoretical Background, Examples and Software*. J. Wiley and Sons
- [37] Kojic M, Slavkovic R, Zivkovic M, Grujovic N, Jovicic G, Vulovic S (2005) PAK-FM&F – Software for Fracture Mechanics and Fatigue based on the FEM and X-FEM. Manual, University of Kragujevac, Serbia
- [38] Kottke TE, Faith DA, Jordan CO, Pronk NP, Thomas RJ, Capewell S (2008) The Comparative Effectiveness of Heart Disease Prevention and Treatment Strategies. *Am. J. Prev. Med.* 36(1):82-88
- [39] Kumar M (2010) A Review of Coronary Stents and Study of Its Interaction with Artery Using Finite Element Analysis. *Journal of Innovative Research in Engineering and Science* 1(1):134-138
- [40] Laine AF (2012) A State-of-the-Art Review on Segmentation Algorithms in Intravascular Ultrasound (IVUS) Images. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine* 16(5):823-834
- [41] Lally C, Dolan F, Prendergast PJ (2005) Cardiovascular Stent Design and Vessel Strees: a Finite Element Analysis. *Journal of Biomechanics* 38:1574-1581
- [42] Latecki LJ, Megalooikonomou V, Wang Q, Lakämper R, Ratanamahatana C, Keogh EJ (2005) Partial Elastic Matching of Time Series. *Fifth IEEE International Conference on Data Mining ICDM*; Houston TX pp:701-704

- [43] Latecki LJ, Megalooikonomou V, Wang Q, Yu D (2007) An elastic partial shape matching technique. *Pattern Recognition* 40(11):3069-3080
- [44] Li J, Luo Q, Xie Z, Li Y, Zeng Y (2010) Fatigue Life Analysis and Experimental Verification of Coronary Stent. *Heart Vessels* 25:333-337
- [45] Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM (2002) Coronary in-stent restenosis: Current status and future strategies. *Journal of the American College of Cardiology* 39(2):183-193
- [46] Markelj P, Tomažević D, Likar B, Pernuš F (2012) A review of 3D/2D registration methods for image-guided interventions. *Medical Image Analysis* 16(3):642-661
- [47] Marrey RV, Burgermeister R, Grishaber RB, Ritchie RO (2006) Fatigue and Life Prediction for Cobalt-Chromium Stent: A Fracture Mechanics Analysis. *Biomaterials* 27:1988-2000
- [48] Morlacchi S, Migliavacca F (2013) Modeling Stented Coronary Arteries: Where We are, Where to Go. *Annals of Biomedical Engineering* 41(7):1428-1444
- [49] Parodi O, Exarchos TP, Marraccini P, Vozi F, Milosevic Z, Nikolic D, Sakellarios A, Siogkas PK, Fotiadis DI, Filipovic N (2012) Patient-Specific Prediction of Coronary Plaque Growth From CTA Angiography: A Multiscale Model for Plaque Formation and Progression. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine* 16(5):952-965
- [50] Perry M, Oktay S, Muskivitch JC (2002) Finite Element Analysis and Fatigue of Stents. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies* 11(4):165-171
- [51] Petrini L, Migliavacca F, Auricchio F, Dubini G (2004) Numerical Investigation of the Intravascular Coronary Stent Flexibility. *J. Biomech.* 37(4):495-501
- [52] Piegl L, Tiller W (1995) *The Nurbs Book* 2nd Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg
- [53] Rebelo N, Radford R, Zipse A, Schlun M, Dreher G (2011) On Modeling Assumptions in Finite Element Analysis of Stents. *J. Med. Devices* 5(3):031007-7
- [54] Rice JR (1967) Mechanics of Crack Tip Deformation and Extension by Fatigue, Fatigue Crack Propagation. *ASTM STP 415*, ASTM, West Conshocken, PA, p.249
- [55] Ritchie RO (1999) Mechanisms of Fatigue-Crack Propagation in Ductile and Brittle Solids. *International Journal of Fracture* 100:55-83
- [56] Schievano S, Parenzan G, Migliavacca F, Petrini L, Dubini G, Bonheffer P (2006) Stent Fracture In Percutaneous Pulmonary Valve Implantation: a Finite Element Study. *Journal of Biomechanics* 39(1):S292-S293
- [57] Schievano S, Taylor AM, Capelli C, Lurz P (2010) Patient Specific Finite Element Analysis Results in More Accurate Prediction of Stent Fractures: Application to Percutaneous Pulmonary Valve Implantation. *Journal of Biomechanics* 43(4):687-693
- [58] Serruys PW, Kutryk MJB, Ong ATL (2006) Coronary-Artery Stents. *N. Engl. J. Med.* 354(6):483-95
- [59] Silverman ME (2006) Coronary-artery stents. *The New England Journal of Medicine* *N Engl J Med* 354(6):483-495
- [60] Siogkas P, Sakellarios A, Exarchos TP, Athanasiou L, Karvounis E, Stefanou K, Fotiou E, Fotiadis DI, Naka KK, Michalis LK, Filipovic N and Parodi O (2011) Multiscale-patient-specific artery and atherogenesis models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 58(12):3464-3468
- [61] Stephens, R. I., Fatemi, A., Stephens, R. R., and Fuchs, H. O., *Metal Fatigue in Engineering*, Second edition, John Wiley&Sons.
- [62] Wahle A, Prause G, DeJong S, Sonka M (1999) Geometrically Correct 3-D Reconstruction of Intravascular Ultrasound Images by Fusion with Biplane Angiography - Methods and Validation. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 30(1):187-198
- [63] Weickert J (1998) *Anisotropic Diffusion in Image Processing*. ECMI Series, Teubner-Verlag, Stuttgart
- [64] Yang J, Wang Y, Liu Y, Tang S, Chen W (2009) Novel approach for 3-D reconstruction of coronary arteries from two uncalibrated angiographic images. *IEEE Transactions on image processing* *IEEE Trans Image Process* 18(7):1563-1572
- [65] Zhang D, Lu G (2004) Review of shape representation and description techniques, *Pattern Recognition*, 37(1):1-19
- [66] Zhu H, Oakeson KD, Morton H (2003) Retrieval of Cardiac Phase from IVUS Sequences. *Medical imaging: Ultrasonic Imaging and Signal Processing* 5035:135-146

2.5 Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Значај истраживања се огледа у могућностима примене предложених компјутерских метода за симулирање и анализу развоја болести у коронарним артеријама са уграђеним стентом. Циљ тезе је да се мултидисциплинарним истраживачким радом развију методе које ће омогућити бољи увид у процес развоја и лечења РСА. У те сврхе потребно је унапредити постојеће или развити нове методе за:

- Аутоматску анализу и упаривање пресека КА из ИВУС снимака, узимајући у обзир природу РСА и њен утицај на промену геометрије зида крвног суда.
- Реконструкцију 3Д модела КА фузијом ХА и ИВУС модалитета. Потребно је развити методу која не захтева било какав облик рестриктивних протокола приликом аквизиције у ангио сали или примену додатне нестандартне опреме која може отежати рад или успорити клиничаре током интервенције.
- Анализу РСА на основу медицинских снимака и резултата симулација раста плака. При чему за потребе симулирања раста плака треба узети у обзир физиолошке услове који су специфични за пацијента.
- Структурна анализа механичког понашања стента и коронарних артерија за предвиђени период експлоатације (~десет година) при чему треба узети у обзир геометрију и динамику КА пацијента, као и специфичности физиолошког заморног оптерећења стента.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

У току свог истраживачког рада, кандидат се бавио истраживањима у области у којој је предложена тема дисертације што се види из радова које је објављивао. Током истраживања на докторским студијама, кандидат је објавио неколико радова који су блиско повезани са симулацијама струјања крви кроз кардиоваскуларни систем, моделирањем коронарних стентова, као и моделирањем и анализом коронарних артерија на основу медицинских снимака.

2.7 Методе истраживања

За истраживања у оквиру ове докторске дисертације биће коришћене различите методе из области дискретне и нумеричке анализе, компјутерског дизајна геометрије, процесирања сигнала и вештачке интелигенције. Коришћене методе могу се груписати према карактеристичним фазама реализације у којима ће се користити:

- Први корак представља развој метода за аутоматску анализу 2Д ИВУС снимака са потребе моделирања и анализе РСА. У те сврхе користиће се методе за обраду медицинских слика (енг. Snake algorithm, енг. Wavelets, енг. Decision forest, енг. Gaussian process, енг. Coherence-enhancing anisotropic diffusion, енг. Neural networks). За потребе поравнања (налажења одговарајућих пресека КА у медицинским снимцима из различитих временских периода) користиће се методе претраге и парцијалног преклапања сигнала (енг. Minimal Variance Matching, енг. Optimal Subsequence Bijection).

- Други корак односи се на решавање проблема 3Д реконструкције коронарних артерија фузијом реконструкције 3Д путање катетера ИВУСа из некалибрисаних ХА снимака и попречних пресека добијених из ИВУСа. У те сврхе користиће се методе из области компјутерске и диференцијалне геометрије (енг. NURBS, Еиполарна геометрија, енг. Frenet-Serret формуле) и методе оптимизације (Генетски алгоритам, енг. Dynamic Time Warping).
- Трећи део биће развој метода за анализу динамике КА у циљу моделирања КА и стента у физиолошким условима карактеристичним за пацијента. У те сврхе користиће се методе филтрирања и анализе сигнала (енг. Gabor, енг. Butterworth band-pass филтер, Фуријеова трансформација).
- Четврти део односи се на нумеричку анализу РСА (одређивање ризичних места КА и брзине раста плака). У те сврхе користиће се Метода коначних елемената.
- Пети део односи се на структурну анализу понашања стента и КА у условима карактеристичним за пацијента. У те сврхе користиће се методе из теорије замора материјала, тј., напонски заснована процена замора (енг. Stress-Based Fatigue Estimation) као и процена преосталог века стента применом теорије механике лома (појава иницијализације прслине и њено прогресивно ширење услед цикличног физиолошког оптерећења).
- Шести део представља валидацију метода. У те сврхе биће коришћена вишемесечна клиничка студија у којој ће се пратити процес РСА и поредити са добијеним резултатима.

Имплементација метода биће урађена коришћењем програмских пакета Matlab, C++ Visual Studio и Visual Fortran. Симулације ће бити обављане помоћу програмског пакета PAK, развијеним у Лабораторији за инжењерски софтвер на Факултету инжењерских наука у Крагујевцу и софтверском пакету ANSYS. Добијени резултати биће приказивани помоћу апликације ParaView.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Реализацијом предвиђених истраживања у оквиру ове докторске дисертације очекују се следећи резултати, који представљају допринос овог рада:

- Аутоматским налажењем одговарајућих пресека-парова КА из IVUS снимака клиничарима ће бити омогућена брза анализа и упоређивање великог броја медицинских снимака насталих у различитим временским интервалима.
- Оптимизацијом математичког модела ангиографије биће могуће извршити 3Д реконструкцију путање катетера (или централних линија КА) без рестриктивних протокола или употребе додатне нестандартне опреме за калибрацију уређаја који могу отежати интервенцију клиничарима.
- Анализом медицинских снимака и резултата добијених нумеричком анализом утврдиће се места која могу довести до РСА.
- Узимањем у обзир геометрије и динамике КА специфичним за пацијента, нумеричком анализом стента и коронарних артерија омогућиће се предвиђање ризика од оштећења која могу настати током предвиђеног века експлоатације стента (десет година).

2.9 Оквирни садржај докторске дисертације

1. Увод, опис и анализа проблема
2. Преглед литературе и циљ рада
3. Методе за анализу медицинских снимака
4. Методе за реконструкцију 3Д модела коронарних артерија фузијом ИВУС и ХА медицинских снимака
5. Методе за 3Д моделирање и анализу прогресије РСА фузијом ИВУС и ХА
6. Резултати и валидација резултата
7. Методе за анализу стента и КА у условима специфичним за пацијента
8. Закључна разматрања
9. Литература

2.10 Ментор

Ментор кандидата је др Гордана Јовичић, ванредни професор на Факултету инжењерских наука у Крагујевцу. Проф. др Гордана Јовичић испуњава све услове да би била ментор, што укључује и потребан број радова на СЦИ листи:

1. Vukicevic Arso M, Stepanovic Nemanja M, **Jovicic Gordana R**, Apostolovic Svetlana R, Filipovic Nenad D. Computer methods for follow-up study of hemodynamic and disease progression in the stented coronary artery by fusing IVUS and X-ray angiography. *MEDICAL & BIOLOGICAL ENGINEERING & COMPUTING*, ISSN: 0140-0118, eISSN: 1741-0444, 2014, vol. 52 br. 6, str. 539-556, doi: 10.1007/s11517-014-1155-9 [M₂₁].
2. Filipovic N, Djukic T, Saveljic I, Milenkovic P, **Jovicic G**, Djuric M. Modeling of liver metastatic disease with applied drug therapy. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, ISSN: 0169-2607, 2014, vol. 115, br. 3, str. 162–170, doi: 10.1016/j.cmpb.2014.04.013 [M₂₁].
3. Arso M Vukicevic, **Gordana R Jovicic**, Miroslav M Stojadinovic, Rade I Prelevic, Nenad D Filipovic. Evolutionary assembled neural networks for making medical decisions with minimal regret: application for predicting advanced bladder cancer outcome. *Expert Systems With Applications*, ISSN: 0957-4174, 2014, vol. 41 br. 18, str. 8092–8100, doi: 10.1016/j.eswa.2014.07.006 [M₂₁].
4. **G Jovicic**, R Nikolic, M Zivkovic, D Milovanovic, N Jovicic, S Maksimović, J Djordjevic. An estimation of the high-pressure pipe residual life. *Archives of civil and mechanical engineering (na Kobsonu se zove "Archives of Civil Mechanical Engineering")*, ISSN: 1644-9665, 2013, vol. 13, br. 1, str. 36-44, doi: 10.1016/j.acme.2012.11.002 [M₂₂].
5. **G Jovicic**, M Zivkovic, N Jovicic, D Milovanovic, A Sedmak. Improvement of algorithm for numerical crack modelling. *Archives of civil and mechanical engineering (na Kobsonu se zove "Archives of Civil Mechanical Engineering")*, ISSN: 1644-9665, 2010, vol. 10, br. 3, str. 19-35, DOI: 10.1016/S1644-9665(12)60134-4 [M₂₃].

6. **G Jovicic**, A Vukicevic, N Filipovic. Computational Assessment of Stent Durability Using Fatigue to Fracture Approach. Journal of Medical Devices. Transactions of the ASME / American Society of Mechanical Engineers. ISSN: 1932-6181, eISSN: 1932-619X, Accepted (May 2014), doi:10.1115/1.4027687, [M₂₃].
7. **Jovicic Gordana R**, Zivkovic Miroslav M, Jovicic Nebojsa M. Numerical Simulation of Crack Modeling using Extended Finite Element. Strojniski vestnik – Journal of Mechanical Engineering, ISSN: 0039-2480, 2009, vol. 55, br. 9, str. 549-554, UDC 620.178 [M₂₃].
8. A Vukicevic, **G Jovicic**, N Filipovic. Finite element analysis of generic expandable stent deployment: a worst case scenario prediction. Fourth Serbian (29th Yu) Congress on Theoretical and Applied Mechanics, 4-7 June 2013, M1-14, pp. 825-830, Vrnjačka Banja, Serbia, [M₃₃].
9. A Vukicevic, N Stepanovic, D Nikolic, Z Milosevic, **G Jovicic**, S Savic, S Apostolovic, S Šalinger-Martinović, N Filipovic. Software tools for image-based modeling of fluid-solid interaction in coronary arteries fusing ivus and angiography modalities. Journal of the Serbian, Society for Computational Mechanics / Vol. 6 / No. 2, 2012 / pp. 108-121 (UDC: 616.132.2-073; 616.1:004.41), [M₅₃].
10. K Zelic, A Vukicevic, **G Jovicic**, S Aleksandrovic, N Filipovic, M Djuric. Finite element analysis of devitalized teeth. Journal of the Serbian Society for Computational Mechanics / Vol. 7 / No. 2, 2013 / pp. 38-44, (UDC: 611.314.08:004 ; 616.314.16-085), [M₅₃].

2.11 Научна област дисертације

Докторска дисертација се налази у области Примењене информатике и рачунарског инжењерства.

2.12 Научна област чланова комисије

др Ненад Филиповић, ред. проф., Факултет инжењерских наука у Крагујевцу,
Уже научне области: Примењена механика, Примењена информатика и рачунарско инжењерство

др Радован Славковић, ред. проф., Факултет инжењерских наука у Крагујевцу,
Уже научне области: Примењена механика, Примењена информатика и рачунарско инжењерство

др Вељко Милутиновић, ред. проф., Електротехнички факултет у Београду,
Уже научне области: Рачунарска техника и информатика

Др Никола Јагић, ванредни професор, Факултет медицинских наука у Крагујевцу, Научна област: Радиологија

др Гордана Јовичић, ванр. проф., Факултет инжењерских наука у Крагујевцу,
Уже научне области: Примењена механика, Примењена информатика и рачунарско инжењерство

3. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу свега наведеног у тачкама 1 и 2 овог извештаја, комисија доноси следећи

ЗАКЉУЧАК

Арсо Вукићевић, мастер инжењер машинства, испунио је све, Законом о универзитету и Статутом Факултета инжењерских наука у Крагујевцу, предвиђене услове за одобрење израде докторске тезе.

На основу предложених полазних хипотеза, предмета и научних циљева тезе, метода истраживања и очекиваним теоријским и применљивим резултатима истраживања, Комисија сматра да је тема под насловом:

МОДЕЛИРАЊЕ И АНАЛИЗА РЕСТЕНОЗЕ КОРОНАРНИХ АРТЕРИЈА НА ОСНОВУ МЕДИЦИНСКИХ СНИМАКА

веома актуелна и садржајно квалитетна и да може дати конкретне научне резултате.


ПРЕДЛОГ МЕНТОРА

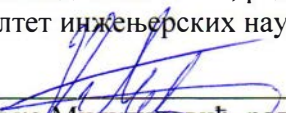
Комисија предлаже да ментор ове докторске дисертације буде др Гордана Јовичић, ванредни професор Факултета инжењерских наука у Крагујевцу.

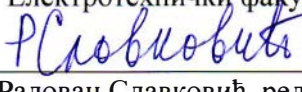
У Крагујевцу,

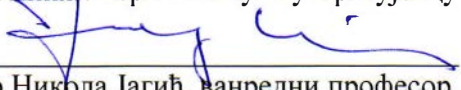
15.08.2014.

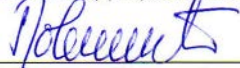
КОМИСИЈА:


др Ненад Филиповић, редовни професор,
Факултет инжењерских наука у Крагујевцу


др Вељко Милутиновић, редовни професор,
Електротехнички факултет у Београду


др Радован Славковић, редовни професор,
Факултет инжењерских наука у Крагујевцу


др Никола Јагић, ванредни професор,
Факултет медицинских наука у Крагујевцу


др Гордана Јовичић, ванредни професор,
Факултет инжењерских наука у Крагујевцу