

NAUČNO-NASTAVNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITET U BEOGRADU

Naučno veće na svojoj sednici od 17.11.2011. godine odredilo je članove komisije za ocenu završene doktorske disertacije kandidata dr Vuka Djulejića koja je izrađena pod mentorstvom Prof. dr Slobodana Marinkovića. Naslov doktorske teze je „MORFOLOŠKE, ULTRASTRUKTURNE I IMUNOHISTOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE PERFORANTNIH GRANA SREDNJE MOŽDANE ARTERIJE“. Određena je komisija u sledećem sastavu:

Prof. dr Branislav Filipović, predsednik

Prof. dr Anka Ranković

Prof. dr Dragan Velimirović, profesor u penziji

Članovi komisije detaljno su pregledali dostavljenu disertaciju i podnose Veću sledeći izveštaj:

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja disertacije

Doktorska disertacija pod naslovom „MORFOLOŠKE, ULTRASTRUKTURNE I IMUNOHISTOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE PERFORANTNIH GRANA SREDNJE MOŽDANE ARTERIJE“ obuhvata ukupno 6 poglavlja pod naslovom: uvod, ciljevi rada, metode, rezultati, diskusija i zaključak. Na kraju je data i lista skraćenica koje su korišćene u tekstu. Rad je prikazan na ukupno 121 kucanoj stranici, a sadrži 110 priloga, i to 86 slika, 12 grafikona i 12 tabela. Na početku disertacije nalazi se sažetak i apstrakt na engleskom jeziku, a na kraju postoji i odeljak sa literaturom, gde su navedene 243 reference koje su citirane u tekstu. Što se tiče skraćenica posle literature, u pitanju su kombinacije početnih slova odgovarajućih termina na engleskom jeziku, koji su internacionalno prihvaćeni.

UVOD je prikazan na 17 stranica koje obuhvataju 5 tematskih jedinica pod naslovima: istorijski kroki, arterije mozga, leptomeningelne arterije, horoidni sudovi i perforantne arterije. Istorijski aspekt mozga i njegovih krvnih sudova započinje neolitskim dobom i materijalnim dokazom trepanacije od pre 7000 godina. Zatim je spomenut Alkmeon, prvi naučni anatom antičkog doba u 6 veku p.n.e., te otac naučne medicine, Hipokrat, koji u

svojim delima piše o funkcijama mozga, ali i o njegovoj patofiziologiji (naročito u traktatu o epilepsiji) i o patologiji, pogotovo o neurotraumatologiji. Svoje svhatanje mozga izneli su i filozofi Platon i Aristotel. Odeljak o antičkom grčkom dobu završava se spominjanjem rada čuvenih aleksandrijskih anatoma i patologa Herofila i Erizistrata, od kojih je ovaj poslednji još pre 2300 godina izveo epohalan zaključak da su vijuge mozga sedište inteligencije. Slično je bilo mišljenje i genijalnog rimskog lekara i fiziologa Galena. Zatim se spominje čuveni arapski lekar Avicena, kao i nepoznati italijanski lekari u prerenesansnom dobu. Renesansu u neuroanatomiji krunisali su genijalni da Vinči i Vezalijus. Spominje se i rad Italijana Eustahija, Francuza Dekarta i Engleza Tomasa Vilisa. Tu su i čuveni engleski i francuski neuroanatom 18. i 19. veka, kao i izuzetne anatomske-umetničke ilustracije čuvenog Eduarda Pernkopfa u 20. veku. U odeljku o arterijama mozga navode se podaci o glavnim cerebralnim sudovima, sa posebnim osvrtom na *arteria-u cerebri media-u* (MCA). Sledi prikaz leptomeningealnih sudova i njihove pijalne mreže na površini hemisfera s penetrantnim arterijama, kao i horoidni ogranci u pleksusima bočnih komora. Potom je dat detaljan opis perforantnih arterija, podeljenih prema svojim matičnim sudovima, kao i njihovo osnovno područje vaskularizacije.

Navedeni su ključni CILJEVI ISTRAŽIVANJA, najpre u oblasti mikroanatomije lentikulo-strijatnih arterija (LSA), s posebnim akcentom na anatomske karakteristike, područje vaskularizacije i kliničke implikacije:

1. mikroanatomske osobine LSA;
2. područje snabdevanja delova kapsule interne i bazalnih ganglija, kao i njegove varijacije;
3. potencijalni klinički značaj dobijenih podataka, naročito u kontekstu okluzivnih oboljenja i konsektivnih lakunarnih i strijatno-kapsularnih infarkta parenhima hemisfera mozga.

Preostali ciljevi odnose se na ispitivanje građe i imunohistohemijskih osobina zida LSA:

1. strukture i ultrastrukture endotela, subendotelnog prostora, lamine elastike interne, glatkih mišićnih ćelija, fibroblasta, Švanovih ćelija, kolagena i nervnih vlakana;
2. imunohistohemijsko dokazivanje prisustva odgovarajućih supstanci u navedenim ćelijskim elementima i ekstracelularnom matriksu.

METODE I MATERIJAL usklađeni su sa navedenim ciljevima. Najpre se navode mikroanatomske metode, tj. mikrodisekcija ubrizganih LSA pod stereo-mikroskopom, pravljenje mikro-odlivaka u metilmetakrilatu, i najzad, serijski preseci hemisfera nakon ubizgavanja različitih pigmenata u perforantne grane glavnih cerebralnih arterija. Histohemijske metode odnose se na primenu klasičnog bojenja hematoksilinom i eiozinom. Imunohistohemijske metode zasnovane su na složenoj proceduri primene specifičnih antiseruma za određene antigene prisutne u zidu LSA, uz korišćenje streptavidin-biotin metode. Nakon demaskiranja antigena i blokiranja endogene peroksidaze, vršena je inkubacija histoloških isečaka sa biotiniranim anti-imunoglobulinima, a primenom hromogena izvršano

je kolorisanje imunske reakcije. Ultrastruktura LSA ispitivana je pod transmisionim elektronskim mikroskopom nakon kontrastiranja osmijum-tetroksidom i bojenja uranil-acetatom i olovo-citratom. Za statističku obradu dobijenih podataka korišćene su razne metode deskriptivne i analitičke statistike, uključujući utvrđivanje mera centralne tendence, izražavanje mera varijabilnosti i analizu varijanse. Obradeni podaci prikazani su tabelarno i grafički.

REZULTATI istraživanja obuhvataju mikroanatomska ispitivanja LSA, uključujući i područje vaskularizacije, kao i histološka, imunohistohemijska i ultrastrukturalna proučavanja zida LSA. Mikroanatomske osobine odnose se na poreklo, prečnik, broj, način odvajanja, odnose sa susednim perforantnim granama, tipove ramifikacije, klasifikaciju i na anastomoze – i to kako subarahnoidnih tako i parenhimskih (intracerebralnih) segmenata LSA. Ispitivanje je dopunjeno područjem vaskularizacije ovih sudova. Histološko proučavanje obuhvatila su strukturu sva tri omotača arterijskog zida: tunike intime, medije i adventicije. Imunohistohemijski je dokazivano prisustvo odgovarajućih specifičnih supstanci u endotelnim, mišićnim i Švanovim ćelijama, ekstracelularnom matriksu i intravaskularnim nervnim vlaknima. Pod elektronskim mikroskopom ispitana je ultrastruktura spomenutih elemenata u zidu LSA.

DISKUSIJA obuhvata poređenje dobijenih rezultata s nalazima drugih autora u istoj oblasti, kao i na ukazivanje originalnosti pojedinih sopstvenih rezultata. Takođe, izvršena je komparacija i homogenizacija rezultata dobijenih primenom različitih metoda. Ukazano je i na kliničke implikacije dobijenih podataka, kako u oblasti neurohirurgije, tako i u neuroradiologiji i neurologiji.

U ZAKLJUČCIMA su prikazani isključivo originalni rezultati istraživanja, dakle samo oni koji ne postoje u odgovarajućoj stručnoj literaturi, ili pak, koji su nepotpuno prikazani u pojedinim publikacijama. Navedeni su, najpre, relevantni podaci o matičnom sudu LSA, tj. o srednjoj moždanoj arteriji (MCA). Podaci se odnose na njenu morfologiju, kalibar, položaj, varijacije i učestalost terminalnog i „lažnog“ račvanja, kao i na pobočno grananje.

Nakon iznošenja morfometrijskih podataka o LSA, navedeni su precizni podaci o njihovom poreklu, i to u skladu s navedenim rezultatima ispitivanja stabla MCA. Prikazani su i međusobni odnosi LSA sudova, kao i odnosi sa susednim perforantnim arterijama. Isti ili slični parametri opisani su i u okviru intracerebralnih segmenata LSA. Precizno je prikazano područje vaskularizacije ovih perforantnih sudova, naročito u predelu kapsule interne i bazalnih ganglija.

Navedeni su minuciozni podaci o histološkoj građi zida LSA, tj. tunike intime, medije i adventicije, počevši od prečnika ovih omotača i broja slojeva glatkih mišićnih ćelija – do opisa pojedinih celularnih elemenata pod svetlosnim mikroskopom. U okviru imunohistohemije dokazani su odgovarajući antigenski markeri endotelnih, glatkih, mišićnih i Švanovih ćelija i ekstracelularnog matriksa, kao i neuropeptidi i neurotransmiteri u nervnim vlaknima, od kojih su najizraženiji kateholamini. Naglašen je i klinički značaj dobijenih podataka.

B. Kratak opis postignutih rezultata

Što se tiče matičnog suda (MCA), ustanovljeno je da se njegov početni (M1) segment pruža lateralno od optičke hijazme i trakta, između frontalnog i temporalnog režnja, kao i iza zadnje ivice *alae minor* sfenoidne kosti na prosečnoj udaljenosti od 8,7 mm. M1 se pruža lateralno, rostralno i dorzalno (58,82%), lateralno i rostralno (17,65%) ili lateralno i ventralno (23,53%). Segment je imao oblik luka (70,59%), slova S (20,59%) ili pravog suda (8,82%). Prosečna dužina M1 iznosi 25,16 mm (19,7-32,2 mm), a prosečan prečnik 2,2 mm (1,9-3,4 mm).

Završna račva M1 postoji u 11,76% slučajeva, pri čemu su terminalna stabla imala prosečan prečnik od 1,85 mm. Lažna račva nastaje u 23,53%, a kalibar odvojenih zajedničkih stabala iznosi prosečno 1,73 mm. Bočne leptomeningealne grane postoje u 41,17%, a prečnik im iznosi prosečno 1,10 mm. Najzad, perforantne grane, tj. LSA, uvek se odvajaju od M1 segmenta. Od varijacija ovog segmenta zapažena je samo tzv. *a. cerebri media accessoria* (2,94%) koja se odvajaju od *a.-e cerebri anterior*.

LSA jesu konstantne grane čiji broj se kreće od 2 do 12 (prosečno 6,87%). Jedna ili više LSA uvek se odvajaju od M1 segmenta, a poneka grana nastaje od M2 segmenta (2,94%), pomoćne MCA (2,94%), završne račve M1 segmenta (8,82%), njenih terminalnih stabala (5,88%), lažne bifurkacije (8,82%) i leptomeningealnih grana (38,24%). Od ovih poslednjih sudova mogu da se odvajaju 1-4 LSA.

Polazište najmedijalnijih LSA udaljeno je od račve *a.-e carotis internae* 2,2-8,2 mm (prosečno 4,35 mm), od prave terminalne račve M1 segmenta 0,1-2,2 mm ($X=1,51$ mm), od lažne račve 0,8-2,3 mm ($X=2,06$ mm), od početnog dela najbliže leptomeningealne grane 0,2-2,2 mm ($X=1,50$ mm).

Jedna ili više LSA uvek se odvajaju samostalno od MCA. Broj individualnih sudova iznosi prosečno 4,20, a njihov prosečni kalibar je 0,41 mm. Istovremeno, jedan ili nekoliko LSA nastaju pomoću svojih zajedničkih stabala u 61,76% preparata. Postoje po jedno ili dva ovakva stabla prosečnog prečnika 0,76 mm. Stabla se granaju na pojedinačne arterije čiji broj, zajedno sa spomenutim samostalnim LSA, iznosi 1 - 13 ($X=5,91$), a prečnik iznosi 0,10 - 1,10 mm ($X=0,46$ mm). Pošto i individualne LSA mogu da daju po dva terminalna stabla i po nekoliko bočnih ogranaka, ukupan broj sudova u nivou *substantiae perforatae anterior* (APS) iznosi 7 do 21 ($X=10,92$).

Jake LSA mogu da daju i tanje leptomeningealne ogranke (20,55%), čiji se prečnik kreće od 0,22 mm do 0,60 mm ($X=0,43$ mm). Neke od ovih grančica završavaju se u olfaktivnim strukturama, druge u kaudalnom orbitofrontalnom korteksu, a pojedine u nivou limena insule.

Inače, ni na jednom preparatu nisu zapažene anastomoze između LSA, kao ni između njih i susednih sudova.

Prema svojim mikroanatomskim karakteristikama, LSA se dele na medijalnu grupu (u blizini karotidne račve), središnju grupu (odvajaju se od srednjeg dela M1 segmenta) i lateralnu grupu (nastaje od lateralnog dela M1). Bez obzira na grupu, subarahnoidni segmenti većine LSA najčešće imaju oblik slova S idući reverzno prema karotidnoj račvi, a zatim naglo prema APS. Neke od LSA na svom putu mogu da stupaju u odnose sa susednim perforantnim sudovima, i to sa onima iz *a.-e cerebri anterior* (38,24%), uključujući i Hojbnerovu arteriju (takođe 38,24%), iz *a.-e carotis internae* (35,29%) ili *a.-e choroideae anterior* (5,88%).

Intracerebralni segmenti LSA, zapravo njihova završna stabla i bočne grane, pružaju se

od APS do svog odredišta u bazalnim ganglijama i kapsuli internoj. Veće prečnike imaju sudovi iz lateralne grupe LSA (0,11 - 0,86 mm, $X=0,53$ mm) nego iz medijalne (0,92 - 0,47 mm, $X=0,27$ mm). Intracerebralni segmenti formiraju sa subarahnoidnim segmentima ugao koji se kreće od 28^0 do 141^0 ($X=71^0$). Intracerebralni segmenti međusobno divergiraju formirajući složen lepezasti oblik u središnjem delu hemisfere.

Za LSA je ustanovljeno da najčešće vaskularizuju najveći deo glave *nucleusa caudatusa* (osim ventromedijalnog dela), veći deo *putamena* (osim rostralnog dela) i veći deo lateralnog segmenta *globusa pallidusa*. One ishranjuju i najveći dorazni deo *capsulae internae*, odn. njen *crus anterior*, *genu* i *crus posterior*. Spomenuto područje snabdevanja bilo je još veće u jednoj hemisferi, ali i mnogo manje u dvema hemisferama zbog preuzimanja od strane perforantnih grana prednje moždane arterije.

Histološkim ispitivanjem je ustanovljeno da zid LSA ima tri tipična omotača: tuniku intimu, mediju i adventiciju. *Tunica intima* sastoji se od jednog sloja endotelних ćelija i vrlo uzanog subendotelnog prostora. Sledeći sloj predstavlja homogena lamina elastika interna, prosečnog prečnika 8,1 μm , koja se postepeno gubi u manjim arterijskim ograncima. *Tunica media* sadrži, osim ekstracelularnog matriksa, glatke mišićne ćelije vretenastog izgleda, koje formiraju 7 do 12 slojeva ($X=9,3$). Prosečna debljina tunike medije iznosi 170,2 μm . U najmanjim ograncima postoje samo jedan ili dva sloja mišićnih ćelija. *Tunica adventitia* je još tanja, jer joj je prečnik svega 107,6 μm . Sadrži fibroblaste, kolagena vlakna i intradventicijske nerve.

Imunohistohemijska ispitivanja vršena su korišćenjem odgovarajućih primarnih antiseruma. Na osnovu toga, u endotelnim ćelijama zapaža se pozitivna imunska reakcija na CD31 i CD34. U okviru tunike medije, imunska reakcija je izrazito pozitivna na alfa-aktin, jedan od glavnih sastojaka glatkih mišićnih ćelija. Pozitivnost se registruje i u odnosu na dezmin. U ekstracelularnom prostoru reakcija je pozitivna na kolagen IV i laminin. U adventicijalnom omotaču registruje se pozitivna reakcija na S 100 protein u Švanovim ćelijama, kao i na neurofilamentni protein u nervnim vlaknima. Što se tiče reakcija na neurotransmitere (serotonin, acetilholinesteraza, nitro oksid sintetaza i tirozi-hidroksilaza) i neuropeptida (NPY), najpozitivnija je reakcija na kateholamine. Reakcije na komponente mastocita jesu negativne.

Ultrastrukturalna ispitivanja pokazuju da su endotelne ćelije tipičnog izgleda i da ih međusobno povezuje tesni spoj. Izražena je bazalna lamina na ablumenskom delu njihove membrane. Lamina elastika interna ima homogen izgled.

Glatke mišićne ćelije tunike medije takođe su tipične. U sarkoplazmi se zapaža veliki broj miofilamenata, a uz sarkolemu se nalazi veći broj gustih tela ili ploča. Bazalna lamina jako je izražena. Ove ćelije međusobno povazuje pukotinasti spoj.

Fibroblasti tunike adventicije jesu izduženi. Svojim produžecima formiraju kontinuirani sloj na površini adventicije. Nervna vlakna su pretežno amijelinskog tipa s karakterističnim mikrostrukturama: neurofilamentima, neurotubulima i mitohondrijama.

Ispitan je i patološki aspekt LSA pojedinih starijih osoba. Ustanovljeno je da se u nekim delovima subendotelnog prostora nalaze po jedan ili više redova intimalnih glatkih mišićnih ćelija, što je početni stadijum ateroskleroze. U ovim ćelijama se zapaža pozitivna reakcija na alfa-aktin, ali ne i na dezmin. Na dva preparata registrovan je tipičan ateromatozni plak s pozitivnom reakcijom na alfa-aktin i kolagen IV.

Posledice ovakvih oboljenja LSA kandidat je ilustrovao primerima lakunarnih infarkta ili većih ishemijskih lezija u predelu bazalnih ganglija i kapsule interne na snimcima magnetne rezonance (MRI). Kandidat je prikazao i originalnu fotografiju intracerebralne hemoragije u centralnom delu hemisfere.

C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima iz literature

U vezi početnog (M1) segmenta srednje moždane arterije, neki rezultati kandidata su u skladu sa nalazima drugih autora. To se naročito odnosi na topografske odnose M1 segmenta i na rastojanja od malih krila sfenoidne kosti. Međutim, diskrepanca je očigledna kada je u pitanju dužina ovog segmenta, i to zbog konfuzije u literaturi o definiciji njegove završne i lažne račve. Ipak, podaci se slažu sa rezultatima Yasargila. Što se tiče kalibra M1, kandidat navodi male vrednosti od drugih autora, jer je on merio prečnik lumena, a ne čitavog obima stabla MCA. S druge strane, učestalost pomoćne MCA (2,94%) slaže se sa podacima ostalih autora. Merenjem dužine M1 segmenta, od kojeg se odvaja većina LSA, kandidat je dobio vrednosti od 2,0 mm do 14,9 mm ($X=9,14$ mm), što se poklapa sa rezultatima spomenutog Yasargila.

Kada je u pitanju broj perforantnih grana, tj. LSA, podaci kandidata (2-14) u skladu su sa nalazima drugih autora (2-15), ali su njihove srednje vrednosti nešto veće, što može da bude rezultat različite metodologije. Prosečna vrednost kalibra LSA (0.48 mm) slaže se sa podacima iz literature. Inače, u publikacijama nema podataka o odstojanju polazišta LSA od njihovih matičnih sudova, što je kandidat detaljno prikazao. Veoma je malo podataka o odvajanju tankih leptomeningealnih grana od jakih LSA. Područje vaskularizacije, u principu, slaže se s nalazima Beevora, Ghike, Rosnera i Tatua. Dakle, LSA obično ishranjuju najveći deo glave *nucleusa caudatusa*, *putamena*, lateralnog segmenta *globusa pallidusa* i dorzalnog dela *capsulae internae*.

Građu LSA prikazao je mali broj autora. Nalazi tih istraživača i kandidata pokazuju da tuniku intimu čini jednoslojni endotel i veoma uzan subendotelni prostor u kojem se mestimično nalaze pojedine glatke mišićne ćelije i kolagena vlakna u predelu račvanja LSA. Glatke mišićne ćelije tunike medije, kao i fibroblasti adventicije, imaju tipičan izgled. I kandidat i drugi autori su zaključili da LSA imaju istu strukturu kao i ostale arterije mozga. Inače, ultrastrukturu endotelnih i glatkih mišićnih ćelija spomenulo je samo nekoliko autora.

Kandidat je ustanovio imunohistohemijskim metodama da se u membrani endotelnih ćelija nalaze se CD31 i CD34, a u subendotelnom sloju je izražen kolagen IV, što su podaci koji praktično ne postoje u literaturi. Ukoliko su tu prisutne glatke mišićne ćelije, onda je pozitivna imunska reakcija na alfa-aktin. Ista reakcija je intenzivna i u tunici mediji. Slično je i sa reakcijom na dezmin. Pozitivne su reakcije i na laminin i fibronektin.

Mnogi autori, naročito grupa iz Švedske na čelu sa Edvinssonom, detaljno su ispitali inervaciju moždanih arterija, uključujući, bar delimično, i LSA. Rezultati kandidata slažu se sa njihovim podacima. To se naročito odnosi na izrazito prisustvo kateholaminskih nervnih vlakana, pretežno noradrenergičkih aksona.

Na nekim isečcima, kandidat je zapazio izraženu aterosklerozu u zidu LSA. Najdrastičniji su slučajevi s velikim ateromom koji polazi iz subendotelnog prostora. Kao i drugi autori koji su proučavali ovaj proces, i kandidat je registrovao u ateromu glatke mišićne ćelije i kolagen IV, kao i penaste ćelije i debrisi u centru plaka.

Kandidat je prikazao i pacijente s lakunarnim i strijatno-kapsularnim infarktima u centralnim delovima hemisfera, kako bi ilustrovao posledice aterosklerotskog procesa u zidu LSA. Naveo je i intracerebralnu hemoragiju u istim područjima mozga. Ovi prikazi su u potpunom skladu sa rezultatima stotina autora koji su ispitivali intracerebralnu hemoragiju i ishemijske lezije bazalnih ganglija i kapsule interne.

D. Objavljeni rezultati u vezi sa tezom ili čine deo teze

1. Djulejić V, Marinković S, Maliković A, Jovanović I, Djordjević D, Milisavljević M. Microanatomy of the Lenticulostriate Arteries and their Clinical Significance. J Neurol Sci, 2011 (in press).
2. Marinković S, Gibo H, Milisavljević M, Djulejić V, Jovanović VT. [Microanatomy of the intrachoroidal vasculature of the lateral ventricle.](#) Neurosurgery. 2005;57:22-36.
3. Marinković S, Milisavljević M, Gibo H, Maliković A, Djulejić V. [Microsurgical anatomy of the perforating branches of the vertebral artery.](#) Surg Neurol. 2004;61:190-7.

E. Zaključak (naučni doprinos disertacije)

Glavni doprinos ove disertacije odnosi se na rezultate istraživanja kandidata koji do sada nisu poznati u medicinskoj literaturi, ili su veoma retko spominjani, a koji mogu da imaju odgovarajuće kliničke implikacije. To se najpre odnosi na morfometrijske rezultate ispitivanja M1 segmenta srednje moždane arterije (MCA), uključujući prečnik stabla i dužinu, kao i na varijacije oblika i odnose sa neuralnim i osteološkim formacijama. Ovi podaci su od velikog neurohirurškog značaja zbog veoma česte primene pterionskog pristupa M1 segmentu i susednim strukturama.

Veliki neurohirurški, ali i radiološki i neurološki značaj, imaju podaci o lokalizaciji i frekvenci terminalne i lažne račve MCA, kao i o odvajanju leptomeningealnih grana, jer je poznato da se arterijske aneurizme sakularnog tipa najčešće pojavljuju na tačkama bifurkacije i ramifikacije. Iz istog razloga je veoma značajan odnos ovih tačaka MCA i polazišta perforantnih grana, tj. lentikulostrijatnih arterija (LSA), o čemu podaci postoje samo u ovoj disertaciji. Zahvaljujući tome, neuroradiolozi mogu precizno da ustanove odnos vreće aneurizme i susednih LSA, a neurohirurzi da izvrše preciznu procenu ovih odnosa u toku neurovaskularne intervencije, kako bi izbegli opasnu okluziju jedne ili više LSA u toku postavljanja klipa ili, eventualno, resekcije vreće aneurizme. Iz istog razloga jako su važni i podaci o lokalizaciji LSA i susednih perforantnih grana u neposrednoj blizini račve *a.-e carotis interne* od koje se odvaja MCA.

Morfometrijski podaci o LSA u ovoj disertaciji takođe imaju važne kliničke implikacije. Naime, LSA imaju dovoljno valiki prečnik lumena da se u njima razviju ateromatozni plakovi, što je kandidat i dokumentovao određenim mikrofotografijama. Plakovi izazivaju drastičnu stenozu ovih malih sudova, pa i njihovu okluziju u slučaju naknadnog formiranja tromba na plaku. Pošto LSA nemaju anastomotične sudove, jaka stenozna ili okluzija njihovog lumena neminovno dovodi do ishemije u njihovom području vaskularizacije, odnosno do

nastanka lakunarnih infarkta ili većih strijato-kapsularnih lezija. Veličina ovakvih ishemijskih lezija direktno zavisi od prečnika lumena zahvaćene LSA.

S druge strane, kandidat je pokazao da neki ogranci LSA u Silvijevoj cisterni imaju samo po jedan ili dva mišićna sloja u tunici mediji. Drugim rečima, ovo je prvi podatak da u subarahnoidnom prostoru postoje i arteriole, a ne samo arterije manjeg ili većeg kalibra. Ovako mali sudovi podložni su odgovarajućim patološkim procesima, naročito lipohijalinozi i fibrinoidnoj nekrozi, čije su posledice ili postepena okluzija suda ili njegova ruptura. U prvom slučaju nastaju infarkti u centralnom delu hemisfere, a u drugom pojavljuje se intracerebralna hemoragija u istom području.

Samo nekoliko autora spominje odnos LSA i leptomeningealnih grana koje se odvajaju od srednje moždane arterije, a samo dvojica navode mogućnost da jake LSA mogu da daju i tanke leptomeningealne grane. Kandidat je ove grančice klasifikovao prema njihovom području vaskularizacije. U svakom slučaju, okluzija neke LSA koja daje ovakve grančice ili okluzija leptomeningealne grane M1 segmenta koja daje jednu ili više LSA izazvaće pojavu kombinovane ishemije, tj. istovremeni nastanak i kortikalne lezije i dubokog infarkta u centru hemisfere, što će biti praćeno odgovarajućom kliničkom slikom.

Što se tiče navedenog područja vaskularizacije, poznato je već više od sto godina da LSA vaskularizuju najveći deo bazalnih ganglija i kapsule interne. Međutim, niko od relevantnih autora ne navodi varijacije tog područja, što je upravo učinio kandidat u svojoj disertaciji. On je pokazao da u LSA u 5% slučajeva gotovo potpuno ishranjuju bazalne ganglije, dakle bez uobičajenog učešća okolnih perforantnih grana. Ustanovio je, sa istom učestalošću, da kaudalni deo putamena može da snabdeva i *a. choroidea anterior*. Najzad, dokazao je, a i fotografski dokumentovao, da je u 10% slučajeva područje vaskularizacije LSA mnogo manje od uobičajenog, tj. da veći deo ovog područja preuzimaju perforantne grane iz *a.-e cerebri anterior*.

U vezi sa histološkom građom i ultrastrukturom LSA, ne postoji nijedan naučni rad koji se specifično bavi ovom tematikom. Jednostavno, struktura i ultrastruktura LSA spominje se samo kao pozadina u vezi drugih istraživanja u vaskularnoj patologiji, naročito ateroskleroze, lipohijalinoze, fibrinoidne nekroze, oboljenja „moyamoya“ i amiloidne angiopatije. Ista je situacija i sa imunohistohemijskim proučavanjima. Zbog toga, kandidat je prvi ustanovio u zidu LSA prisustvo CD31, CD34, proteina S 100 i neurofilamentnog (NF) proteina.

MIŠLJENJE I PREDLOG KOMISIJE

Na osnovu navedenih činjenica u prethodnom izveštaju, Komisija sa zadovoljstvom konstatuje da je kandidat dr Vuk Đulejić ispunio sve ciljeve postavljene pre početka izrade disertacije, da je primenio najsavremenije metode u oblasti vaskularnih istraživanja i da je postigao originalne rezultate u ovoj oblasti. Originalnost dobijenih podataka potvrđuje i odluka čuvenog časopisa Journal of Neurological Science da prihvati za štampanje veći deo podataka iz ove disertacije. Još je važnije da će činjenice, do kojih je kandidat došao, značajno smanjiti rizik tokom neurovaskularnih operacija u oblasti perforantnih grana srednje moždane arterije, da će neuroradiolozi preciznije identifikovati neke od ovih sudova, i da će neurolozi moći savršeno da objasne simptomatologiju lakunarnih infarkata u predelu bazalnih ganglija i kapsule interne. Sem toga, originalni podaci o strukturi, ultrastrukturi i imunohistohemiji perforantnih sudova biće polazni osnov svim bazičnim istraživačima u ovoj oblasti. Prema tome, ova disertacija ima veliki klinički i akademski značaj.

Komisija smatra da je reč o veoma značajnom, multidisciplinarnom i originalnom istraživanju koje ispunjava sve kriterijume doktorske disertacije, tako da Veću jednoglasno predlažu da kandidatu dr Vuku Djulejiću odobri odbranu doktorske disertacije.

ČLANOVI KOMISIJE

Prof. dr Branislav Filipović, predsednik

Prof. dr Anka Ranković

Prof. dr Dragan Velimirović, profesor u penziji

MENTOR

Prof. dr Slobodan Marinković
Beograd, 19. Decembar 2011.