

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 13.06.2016. godine broj 5940/5 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Anatomske i radiološke karakteristike kranio-cervikalnog prelaza i njihov zna aj za izbor neurohirurškog pristupa“

kandidata klini kog asistenta dr Ivana Mili a, zaposlenog na Neurohirurškoj klinici Klini kog centra Srbije i Medicinskog fakulteta u Beogradu, kao lekar specijalista neurohirurgije.

Mentor disertacije je prof. dr Miroslav Samardži .

Komentor disertacije je prof. dr Slobodan Marinkovi

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. prof. dr Danica Gruji i , predsednik, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. prof. dr Vaso Antunovi , profesor u penziji, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. prof. dr Miodrag Raki , Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i izveštaj.

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija klin. as. dr Ivana Milić napisana je na 131 stranici srednjeg proreda i ilustrovana je sa ukupno 72 umetničkih, anatomskih i radioloških slika, a dokumentovana je i sa 11 tabela i 3 grafikona. Tekst disertacije obuhvata sledeće poglavlja: uvod, ciljeve rada, materijal i metode, rezultate, diskusiju, zaključak i literaturu, kao i strukturisani sažetak na srpskom i engleskom jeziku i podatke o članovima komisije za ocenu disertacije.

Uvod donosi, najpre, definiciju ispitivanog kraniocervikalnog prelaza („the craniocervical junction“ – CCJ), koji obuhvata kraniocervikalni, kraniovertebralni i cerebrosposinalni spoj. Uvod disertacije ima dva dela. U prvom odeljku dat je kratak istorijski i umetnički aspekt kraniocervikalnog prelaza, počevši od Leonarda da Vinčija pa, preko Andreasa Vezalijusa i drugih italijanskih anatoma i umetnika, do Buržera, Pernkopfa, Frida Kalo i savremenih slikara, anatoma i neurohirurga.

U drugom delu uvoda prikazuju se, najpre, poznate činjenice o anatomskim osobinama pojedinih komponenti u ovom području. U okviru kraniocervikalnog spoja prikazani su prevertebralni i nuchalni mišići, uključujući i subokcipitalnu regiju. U predelu kraniocervikalnog spoja navedeni su kranijalna moždina, produžena moždina, pons i tonzile cerebeluma. Najzad, u okviru kraniovertebralnog spoja opisane su osteološke komponente, tj. okcipitalna kost, atlas i aksis. Navedeni su delovi svakog od ovih koštanih elemenata, izgled, položaj i kraniometrijske tačke. Prikazani su i zglobovi i sindesmoze u ovom području, kao i delovi vertebrobazilarnog arterijskog sistema sa odgovarajućim ograncima i područjem vaskularizacije kranijalne i produžene moždine.

Najzad, napomenut je značaj prikazanih činjenica za neurohirurške pristupe i tehnike kraniocervikalne post-traumatske fiksacije, ali su spomenute i izvesne nedoumice koje će kasnije biti ne samo obrazložene, već i se navesti i predložiti za njihovo rešavanje.

Ciljevi istraživanja jasno su definisani. U pitanju je, najpre, precizno utvrđivanje anatomskih karakteristika osteoloških elemenata CCJ područja, posebno njihove morfometrije i međusobnih odnosa, kao i relacija sa okolnim neuralnim elementima, posebno sa kranijalnom moždinom, moždanim stablom i cerebelumom.

Jedan od glavnih ciljeva bio je utvrđivanje preciznog mehanizma fleksije i ekstenzije glave i vrata, sa posebnim fokusiranjem na odnose osteoloških komponenti CCJa pri pokretima, uz odgovarajuću morfometrijsku dokumentaciju, tj. uz merenja i promena distanci između pojedinih

komponenti nakon fleksije i ekstenzije. Planirano je i ispitivanje odnosa elemenata i odgovaraju ih patoloških procesa u CCJ regiji, naročito tumora i, naknadno, osteoloških i vaskularnih malformacija.

Krajnji cilj svih navedenih ispitivanja, dakle, morfometrije okcipitalne kosti, atlasa i aksisa, vizuelno i morfometrijsko ispitivanje odnosa osteoloških elemenata pri fleksiji i ekstenziji vrata, kao i ponašanje kičmene i produžene moždine pri pokretima, bio je da se odrede najpovoljniji neurohirurški pristupi kraniocervikalnom prelazu i eventualne modifikacije, koje bi smanjile rizik jatrogenih lezija u ovom području.

Poglavlje **materijal i metode** sadrži, najpre, podatke o broju ispitanih anatomskih preparata, volontera i pacijenata, kao i odgovaraju ih institucija gde su obavljena ispitivanja: Anatomski institut Medicinskog fakulteta, Neurohirurška klinika Kliničkog centra Srbije i MRI kabinet bolnice „Sveti Sava“ u Beogradu. Sva ispitivanja odobrio je Etički komitet Kliničkog centra Srbije i Medicinskog fakulteta. U okviru ove disertacije ispitano je: 22 okcipitalne kosti, 7 preparata atlasa, 7 aksisa, zatim 3 glave s mozgom, 1 volonter za serijske MRI preseke glave, mozga i vrata, 22 volontera za MSCT snimanje, 6 volontera za MRI snimanje, kao i 9 pacijenata, i to, 2 sa Kjerijevom malformacijom, 1 sa multiplim koštanim kraniocervikalnim malformacijama, 2 sa tumorom CCJ i, najzad, 4 sa arterijskim aneurizmama u ovom području.

Za ispitivanje anatomskih osteoloških uzoraka korišćene su morfometrijske metode, tj. merenja pomoću ugrađenog ili okularne skale na stereo-mikroskopu. Nemacerirani preparati glava, nakon fiksiranja u formalinu i zamrzavanja, serijski su se snimili cirkularom u CCJ području. Jedna grupa volontera snimana je MSCT skenerom u neutralnom položaju, a zatim nakon maksimalne fleksije i ekstenzije vrata. Pritom su merenja obavljena na 2D snimcima pomoću ugrađenog softvera, a izvršena je i 3D rekonstrukcija na osnovu serijskih snimaka. Druga grupa volontera ispitana je u aparatu za magnetnu rezonancu, takođe, u tri navedena položaja. Morfometrija je i ovde izvršena pomoću ugrađenog softvera.

Poglavlje o **rezultatima** sadrži detaljne i precizne podatke ličnih rezultata istraživanja u oblasti anatomije CCJ područja, kao i u domenu radiologije, odnosno multislajsne kompjuterizovane tomografije i magnetne rezonance.

U **diskusiji** su navedeni podaci drugih autora u ovoj oblasti, koji su zatim detaljno upoređivani sa nalazima u ovoj disertaciji. Pritom su utvrđene eventualne signifikantne razlike, a data su i objašnjenja za diskrepance u pojedinim domenima. Najzad, razmotrene su neurohirurške operative tehnike u svetlu dobijenih rezultata ispitivanja.

Zaključci su prikazani koncizno, ali uz navođenje svih dobijenih rezultata, uključujući i morfometriju i ponašanje osteoloških i neuralnih elemenata tokom fleksije i ekstenzije vrata. Na kraju su izneti predlozi za bezbednije neurohirurške intervencije u CCJ području.

Literatura, koja pokriva sve oblasti obradene u disertaciji (umetničku, anatomsku, radiološku i neurohiruršku), sadrži 239 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U okviru anatomskih ispitivanja navedeni su morfometrijski rezultati za osteološke elemente CCJ područja. Izneti su podaci o merenjima okcipitalnih kondila, njihovog međusobno rastojanja, kao i razmak između njih i kondilarne fose, jugularnog foramena, hipoglosnog i karotidnog kanala, mastoidnog nastavka, stilomastoidnog otvora, opistiona i iniona i, najzad, dimenzije foramena magnuma. U vezi atlasa, izneti su podaci o merenja njegovog prednjeg i zadnjeg luka, mase lateralis, zglobnih površina, poprečnog nastavka i otvora, vertebralnog foramena i četavog pršljena. Na aksisu su mereni svi parametri densa, kao i njegovog tela, zglobnih površina, lamina i spinoznog nastavka. Na serijskim presecima glave i mozga ustanovljeni su odnosi između osteoloških komponenti, mišićnih, vaskularnih i neuralnih elemenata.

U okviru MSCT ispitivanja fleksije ustanovljeno je statistički značajno približavanje baziona i vrha densa, baziona i luka aksisa, opistiona i tela aksisa, a udaljavanje opistiona i luka atlasa, kao i lukova atlasa i aksisa. Gotovo suprotni nalazi su dobijeni nakon ekstenzije. Što se tiče uglova, oni su manji u toku fleksije, a veći posle ekstenzije.

Na MRI snimcima jednog volontera upoređeni su razni elementi sa istim komponentama na anatomskim serijskim presecima. U ostalih volontera na MRI snimcima iznete su vrednosti parametara neuralnih struktura. Ustanovljeno je da se u toku fleksije vrata pons približava klivusu, dok se medula oblongata malo udaljava od ovog dela kao i od baziona, ali je nešto bliža densu aksisa. Gornji deo vratne kile moždine nešto je udaljeniji od prednjeg zida kile menog kanala, dok je donji deo malo bliži ovom zidu. Nakon ekstenzije, pons se nešto udaljuje od klivusa, a medula se malo približava bazionu, ali je i nešto dalja od densa. Kile mena moždina obično je nešto bliža zadnjem zidu kile menog kanala.

Na anatomskim preparatima primećene su određene varijacije, na primer dvostruka zglobna površina okcipitalnih kondila i atlasa, zatim dehiscencija foramena transverzarijuma atlasa i parcijalna ageneza zadnjeg luka istog pršljena. S druge strane, u pacijenta s dvostrukom hipofizom zapažen je

veliki broj kraniovertebralnih malformacija: dvostruka hipofizna jama, dvostruki zadnji klinoidni nastavak, širok klivus, tre i okcipitalni kondil, dvostruki dens i telo aksisa, kao i ageneza prednjeg i zadnjeg luka atlasa i srašivanje vratnih pršljenova.

Od drugih pacijenata, dva su imala Kjarijevu malformaciju tipa I, s prolapsom tonzile cerebeluma u kičmeni kanal. Druga dva pacijenta pokazala su prisustvo meningioma u predelu foramina magnuma, koji je zalazio u gornji deo kičmenog kanala. Oba pacijenta su uspešno operisana. Najzad, etvoro bolesnika imalo je aneurizmu arteriae vertebralis ili arteriae cerebelli inferior posterior.

Najzad, autor predlaže, najpre, subokcipitalni položaj za većinu operacija patoloških procesa, kao i skraćivanje vremena fleksije vrata tokom operacije pacijenata u sedenju stavu. Sem toga, na osnovu svojih morfometrijskih ispitivanja daje preporuke za smanjenje rizika tokom operacija u kranio-cervikalnom prelazu.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Morfometrijski rezultati kandidata u oblasti osteoloških elemenata CCJa, tj. okcipitalne kosti, atlasa i aksisa, u saglasnosti su sa podacima drugih autora (Martin i sar., 2010; Avci i sar., 2011; Hong i sar., 2011; Sharma i sar., 2015; Singla i sar., 2015). Međutim, navedeni su i originalni rezultati koji ne postoje u literaturi. To se naročito odnosi na rastojanje između okcipitalnih kondila i kondilarne jame, jugularnog otvora, karotidnog kanala, mastoidnog nastavka, stilomastoidnog otvora i tuberkuluma faringeuma, razmak između opistiona i injona, mediosagitalni prečnici prednjeg i zadnjeg luka atlasa, visina medijalnog i lateralnog dela mase lateralis atlasa, gornji i donji sagitalni i transverzalni prečnici densa aksisa i njegovih zglobnih površina, kao i visina desne i leve lamine aksisa.

Rezultati su saglasni i u vezi serijskih anatomskih i MRI preseka kranio-cervikalnog prelaza (Buza i Rhoton, 1975; Oliveira i sar., 1985, Marinković i sar., 2000), uz napomenu da je kandidat, u odnosu na ove autore, detaljnije ispitao relacije između odgovarajućih osteoloških, muskularnih, vaskularnih i neuralnih struktura.

Podudarnost je zapažena i u vezi MSCT ispitivanja pokreta cervikalnog dela kičmenog stuba (Martin i sar., 2010; Steinmetz i sar., 2010). Međutim, niko do sada, osim kandidata, nije uradio precizna morfometrijska merenja C2-C3 spoja nakon fleksije i ekstenzije vrata. U disertaciji su pokazana približavanja baziona i opistiona u toku fleksije (sa srednjom vrednošću od 3,25 mm), kao i skraćivanje rastojanja između baziona i zadnjeg luka atlasa, baziona i luka aksisa, densa i opistiona, i densa i

zadnjeg luka atlasa. Smanjuju se i mereni uglovi alfa i beta. Istovremeno, zapaženo je povećanje rastojanja između opistiona i zadnjeg luka atlasa, kao i između lukova prva tri cervikalna pršljena.

MSCT ispitivanja u toku ekstenzije pokazuju udaljšavanje baziona od vrha densa i prednjeg luka atlasa, kao i baziona od luka aksisa. Zbog približavanja okcipitalne kosti kičmenom stubu, značajno se smanjuje rastojanje između okcipitalne skvame i luka atlasa, kao i između lukova tri prva cervikalna pršljena.

MRI snimci pokazali su da se nakon fleksije pons malo približava klivusu, dok se produžena moždina nešto udaljšuje od baziona, ali je malo bliža densu aksisa. Praktično je obrnuta situacija pri ekstenziji, jer se pons malo odmiče od klivusa, a produžena moždina se približava klivusu. U odnosu na kičmeni kanal, kičmena moždina je nakon fleksije malo bliža zadnjem zidu kanala, ali je u donjem delu nešto udaljšenija od ovog zida. Posle ekstenzije, kičmena moždina je obično bliža zadnjem zidu kičmenog kanala. Inače, spinomedularni uglovi su nešto manji nakon fleksije, a nešto veći i posle ekstenzije. Međutim, ugao između gornjeg i donjeg dela cervikalnog kraja kičmene moždine je značajno veći i u toku fleksije, a značajno manji u toku ekstenzije. Pokrete moždanog stabla i kičmene moždine ispitala je samo nekolicina autora, i to u mnogo manjem obimu nego u ovoj disertaciji (Harrison i sar., 1999; Kuwazava i sar., 2006; Endo i sar., 2014).

Kraniovertebralne varijacije i malformacije detaljno su opisane u disertaciji. Među njima je karakterističan ponticulus posticus, koji je od velikog značaja zbog eventualne fiksacije kroz masu lateralis, pri čemu može nastati lezija nervusa suboccipitalisa, ali i fatalno oštećenje vertebralne arterije (Young i sar., 2005; Chitroda i sar., 2013). Tu su i malformacije koje se ređe zapažaju, na primer obostrana dehiscencija foramena transversarijuma, kao i parcijalna ageneza zadnjeg luka atlasa (Pang i Thompson, 2011; Quinteiro i sar., 2012). U ređe pojave spada i Kjarijeva malformacija s prolapsom tonzila cerebeluma (Fernández i sar., 2009; Støverud, 2011), koju je autor operisao u dva pacijenta.

Najdrastičnije vidove kraniovertebralnih malformacija autor je registrovao u jednog pacijenta s dvostrukom hipofizom (Milić i sar., 2014). Navedeni bolesnik je imao duplikaciju hipofizne jame, zadnjih klinoidnih nastavaka, densa i tela aksisa, zatim širok klivus, treći kondil, agenezu i prednjeg i zadnjeg luka atlasa, kao i sraščivanje cervikalnih pršljenova. Sve ove anomalije pojedinačno veoma su retke, uključujući i dvostruku hipofizu, koja je u poslednjih 140 godina zabeležena u samo 40 slučajeva (Hähnel i sar., 2003; Manjila i sar., 2012; Pang i Thompson, 2011). Ovakva kombinacija malformacija do sada nije objavljena u literaturi.

I u patološkom domenu autor je našao ređe pojave, na primer meningiome u predelu foramena magnuma koji zalaze u kičmeni kanal (Kagoshima i sar., 2008; Ladzinski i sar., 2012; Matsui, 2012). I

aneurizme vertebralne arterije i njene najjače grane (arteriae cerebelli inferior posterior), koje je autor dijagnostikovao i operisao, spadaju u retke pojave (Yasargil, 1984; Solomon i sar., 1988).

Između raznih neurohirurških pristupa kranio-cervikalnom prelazu (Yasargil, 1984; Young, 1991; Fosset i Caputty, 2002; Singh i sar., 2010), autor disertacije odabrao je i usavršio subokcipitalni prilaz patološkim procesima, uključujući i tumore i aneurizme u ovom području.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. **Mili I**, Samardžić M, Djorić I, Tasić G, Djulejić V, Marinković S. Craniovertebral anomalies associated with double pituitary gland. *Folia Morphol* 2015;74:524–531.
2. M. Mališ, B. Georgievski, **I. Mili**³, A. Mijatović, V. Kovačević, D. Lazić, S. Kapor, S. Marinković. Kinematic MRI study of the brain stem and cervical cord by dynamic neck motion. *Folia Morphologica* 2016 (online version. In press)

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija pod naslovom „**Anatomske i radiološke karakteristike kranio-cervikalnog prelaza i njihov značaj za izbor neurohirurškog pristupa**“ je originalno delo dr Ivana Milića sa naučnim doprinosom u oblasti pokreta CCJ prelaza, naročito u okviru fleksije i ekstenzije, kao i u domenu kraniovertebralnih malformacija.

Naime, prvi put je i morfometrijski i piktorijalno pokazan precizan mehanizam fleksije i ekstenzije CCJa, što će imati veliki funkcionalni značaj i kliničke implikacije u neurohirurgiji i ortopediji. Na osnovu toga je i preporučeno da se što više skрати vreme fleksije pri operacijama u CCJ regiji. Drugo, detaljna i precizna merenja komponenti CCJa daju osnov za bezbednije post-traumatske fiksacije u ovom području, bilo da je reč o postavljanju kranio-cervikalne konstrukcije, pojedinačne fiksacije okcipitalnog kondila, atlasa i aksisa ili o zajedničkom povezivanju poslednja dva pršljena. Zatim, prvi put su jasno dokazane određene promene položaja moždanog stabla i kičmene moždine u toku pokreta cervikalnog dela kičmenog stuba. Prikazane su i retke CCJ malformacije, za koje je dato evolutivno i embrionalno objašnjenje. Najzad, specifična kombinacija raznih kraniovertebralnih malformacija u pacijenta sa dvostrukom hipofizom do sada nije objavljena u naučnoj literaturi.

Navedena doktorska disertacija urađena je prema svim principima naučnog i kliničkog istraživanja, poevši od precizno definisanih ciljeva, materijala, pacijenata i savremene metodologije.

Realizacija ciljeva je u potpunosti ostvarena, što je izneto u rezultatima istraživanja. Originalnost teze pokazana je u poređenju s podacima iz literature. Najvažniji rezultati sumirani su u zaključcima disertacije.

Na osnovu svih iznetih činjenica, a imajući u vidu dosadašnji naučni i klinički rad kandidata, komisija predlaže Naučnom vešću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Ivana Milića i da odobri javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Članovi komisije:

U Beogradu, 12. maja 2016.

Prof. dr Danica Grujić

Mentor:

Prof. dr Miroslav Samardžić

Prof. dr Vaso Antunović

Prof. dr Miodrag Rakić
