

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Miljan H. Mihajlović

**PROBLEMI HIRURŠKOG LEČENJA
HIDROCEFALUSA KOD PREVREMENO
ROĐENE DECE**

- Doktorska disertacija -

Beograd, 2013. godina

**UNIVERSITY IN BELGRADE
MEDICAL FACULTY**

Miljan H. Mihajlović

**PROBLEMS OF SURGICAL
TREATMENT OF HYDROCEPHALUS IN
PRETERM INFANTS**

- Doctoral dissertation -

Belgrade, 2013.

Mentor:

Prof. dr Branislav Nestorović,

Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet

Članovi komisije:

Prof. dr Vaso Antunović,

Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet

Prof. dr Dragan Pavlović,

Univerzitet u Beogradu, Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju

Doc. dr Goran Tasić,

Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet

Posvećujem

SVOJIM RODITELJIMA

zbog nemerljivog doprinosa u mom vaspitanju i obrazovanju

SVOJOJ SUPRUZI SNEŽANI

za svu njenu ljubav i podršku

SVOJOJ DECI

zbog toga što čine život vrednim i za koje valja sve učiniti

SVOJIM UČITELJIMA

zato što su mi pokazali lepotu i izazov neurohirurgije

REZIME

Uvod. Cilj ovog istraživanja je da se identifikuje najsvrsishodniji način hirurškog lečenja hidrocefalusa kod prevremeno rođene dece koji je uzrokovan spontanom intraventrikularnom hemoragijom i identifikuju prediktorni faktori lošeg perioperativnog ishoda.

Metodologija. Prikazujemo seriju od 60 pacijenata sa spontanom intraventrikularnom hemoragijom (IVH) i hidrocefalusom, kojima je plasiran ventrikuloperitonealni (VP) šant ili subkutani (Omay) rezervoar, u Univerzitetškoj Dečijoj klinici u Beogradu u periodu od marta 2006 godine do marta 2011 godine .

Rezultati. Prediktori lošeg ishoda lečenja pri plasiranju VP šanta su : gestacijska starost ($t=2,323$; $p=0,024$), obim glave na rođenju($t=2,072$; $p=0,043$), porođajna telesna masa ($t=2,832$; $p=0,006$), APGAR skor na rođenju($t=5,026$; $p<0,01$), broj dana na asistiranoj ventilaciji ($Z=6,203$; $p<0,001$), peripartalna asfiksija ($\chi^2=17,376$; $p<0,01$), respiratorni distres ($\chi^2=9,176$; $p=0,002$). Prediktori lošeg ishoda lečenja pri plasiranju Omay rezervoara su: niska porođajna telesna masa ($t=2,560$; $p=0,016$), nizak apgar skor ($t=3,059$; $p=0,005$), produžen broj dana na asistiranoj ventilaciji ($Z=4,404$; $p<0,001$), prisustvo periportalne asfiksije ($\chi^2=9,977$; $p=0,002$) i kardio-respiratorni arest ($\chi^2=12,804$; $p<0,001$).

Zaključak. Ishod lečenja hidrocefalusa uzrokovanog spontanom intraventrikularnom hemoragijom kod prevremeno rođene dece je najlošiji u perinatologiji. Nema konsenzusa u dijagnostici i lečenju postehmoragičkog hidrocefalusa, naši rezultati ukazuju da je glavni prediktorni faktor preoperativno stanje deteta i da su VP šant i Omay rezervoar komplementarne metode hirurškog lečenja.

Ključne reči: hydrocephalus, prevremeno rođena deca, intraventrikularna hemoragija

SUMMARY

Object. The aim of this study was to identify the most appropriate method of surgical treatment of hydrocephalus in preterm infants that is caused by spontaneous intraventricular hemorrhage, and to identify predictive factors of poor perioperative outcomes.

Methods. We present a series of 60 patients with spontaneous intraventricular hemorrhage (IVH) and hydrocephalus, to whom a VP shunt was placed, or subcutaneous (Omay) reservoir, at the University Children's Hospital in Belgrade during the period from March 2006 to March 2011.

Results. Predictors of poor outcome with VP shunt placement were: gestational age ($t=2.323$, $p=0.024$), head circumference at birth ($t=2.072$, $p=0.043$), birth weight ($t=2.832$, $p=0.006$), APGAR score at birth ($t=5.026$, $p<0.01$), number of days on assisted ventilation ($Z=6.203$, $p<0.001$), peripartal asphyxia ($\chi^2=17.376$, $p<0.01$), respiratory distress ($\chi^2=9.176$, $p=0.002$). Predictors of poor outcome in getting Omay reservoir are: low birth weight ($t=2.560$, $p=0.016$), low Apgar scores ($t=3.059$, $p=0.005$), an extended number of days on assisted ventilation ($Z=4.404$, $p<0.001$), presence of peripartal asphyxia ($\chi^2=9.977$, $p=0.002$) and cardio-respiratory arrest ($\chi^2=12.804$, $p<0.001$).

Conclusions. The outcome of treatment of hydrocephalus caused by spontaneous intraventricular hemorrhage in premature born children is the worst in perinatology. There is no consensus in the diagnosis and treatment of posthemorrhagic hydrocephalus, our results suggest that the main predictive factor is preoperative condition of the child and that the VP shunt and Omay reservoir are complementary methods of surgical treatment.

Keywords: hydrocephalus, premature birth, intraventricular hemorrhage

SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
1.1. Prematuritet	1
1.2. Istorijski pregled saznanja o hidrocefalusu	4
1.3. Hidrocefalus – definicija	6
1.4. Epidemiologija.....	7
1.5. Fiziologija cerebrospinalne tečnosti	8
1.5.1. Stvaranje i uloga cerebrospinalne tečnosti	9
1.5.2. Cirkulacija cerebrospinalne tečnosti	11
1.5.3. Apsorpcija cerebrospinalne tečnosti.....	12
1.6. Savremeni koncept patogeneze hidrocefalusa.....	13
1.6.1. Osnovi biomehanike hidrocefalusa	13
1.6.2. Hakimov koncept patogeneze hidrocefalusa.....	14
1.6.3. Odnos između neuroloških simptoma i pritiska cerebrospinalne tečnosti	16
1.6.4. Patoanatomski supstrat hidrocefalusa	16
1.7. Pregled etiopatogenetskih faktora hidrocefalusa kod prevremeno rođene dece	18
1.8. Klasifikacija hidrocefalusa	21
1.9. Patološko-anatomske posledice hidrocefalusa	22
1.10. Histološka i ultrastrukturalna oštećenja mozga kod hidrocefalusa	23
1.10.1. Promene na kostima lobanje u hidrocefalične dece	24
1.11. Principi dijagnoze hidrocefalije.....	26
1.11.1. Primena rendgena u dijagnostici hidrocefalusa.....	28
1.11.2. Ehoencefalografija	29
1.11.3. Kompjuterizovana tomografija glave (CT).....	31
1.11.4. Magnetna rezonanca glave (MR)	33
1.11.5. SPECT dijagnostika	35
1.11.6. Pozitronska emisiona tomografija.....	36
1.12. Hirurško lečenje hidrocefalije	37
1.12.1. Operativna tehnika	38

1.12.2.	Potkožni rezervoar sa ventrikularnim kateterom (Ommaya rezervoar).....	44
1.12.3.	Hidrodinamske osnove funkcije valvula.....	45
1.12.4.	Kada ugraditi šant-sistem?	47
1.12.5.	Praćenje deteta sa šantom.....	50
1.12.6.	Ventrikulostomija.....	52
1.12.7.	Postoperativne komplikacije	52
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	57
3.	MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA.....	58
4.	REZULTATI.....	59
5.	DISKUSIJA	92
6.	ZAKLJUČCI.....	114
7.	LITERATURA	115

1. UVOD

1.1. Prematuritet

Prematuritet je jedan od najvećih nerešenih problema u perinatologiji i uzrok dve trećine neonatalnog mortaliteta (1). Iako je perinatologija kao grana znatno napredovala u poslednjih 20 godina, neonatalni mortalitet beba sa veoma malom telesnom masom na rođenju sa prisutnom intrakranijalnom hemoragijom i/ili opstruktivnom bolesti pluća je ostao isti ili se čak i povećao (2).

Prevremeno rođeno dete ima realnu mogućnost da preživi ako je 26-28 nedelja gestacije, ako je težine 800-1000 grama i dužine 33-35 cm. Njegovo prilagođavanje na ekstrauterini život menja način prihvatanja uobičajenih razvojnih modela na koje smo naučeni uz dete rođeno na vreme, tako da treba prihvatiti činjenicu da nedonošče doživljava svoj postpartalni razvoj prateći svoj nezavršeni gestacijski razvoj, a ne razvoj svoje hronološke (postpartalne) dobi. Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije produkt gestacije koji nakon potpune separacije od majke pokazuje bilo koji od četiri znaka života (disanje, srčana aktivnost, pokret ili pulzacija pupčane vrpce) smatra se živorođenim detetom. Najniža granica mogućeg preživljavanja je gestacija 23-24 nedelje, što odgovara težini deteta od oko 500 grama (1, 3)

Novorođenče porođajne mase ispod 2,5 kg, bez obzira na trajanje trudnoće, smatra se detetom niske porođajne mase. Otprilike su dve trećine dece niske porođajne mase nedonoščad, kod kojih telesna masa odgovara gestacijskom dobu, dok jednu trećinu čine deca s unutar materničnim zastojem rasta. Deca rođena s porođajnom masom ispod 1,5 kg smatraju se decom vrlo niske porođajne mase (3).



Slika 1.1. Nedonošče u inkubatoru na sistemu asistirane ventilacije i kardijalnom monitoringu.

Nedonešeno dete ima u odnosu na trup neproporcionalno veliku glavu. Spontana motorika mu je neznatna, glasić mu je slabašan, retko plače. Zbog hipotonije muskulature leži opušteno s pruženim ekstremitetima. Toraks je mekan, pa se područje ksifoida pri inspirijumu uvlači. Koža je tanka i mekana, bez lanugo dlačica, tamnoružičasta ili svetloružičasta, prozirna. Na dorzumu tabana i dlanova česti su edemi. Ušne školjke su mekane i pljosnate i bez karakterističnog reljefa, naročito se zapaža da gornji rub ušne školjke nije uvrnut. Bradavice dojki su jedva uočljive, areola nema ili su jedva naznačene, a palpacijom se ne nalazi tkivo dojke. Kod muške nedonoščadi testisi su u ingvinalnom kanalu, a kod ženske velike usne ne pokrivaju male usne koje su relativno hiperplastične.

Funkcionalne osobenosti nedonoščeta koje mu čine često velike teškoće u prilagođavanju na ekstrauterini život velikim su delom samo jače izražene posebnosti svakog donošenog novorođenčeta (1, 3).

Fiziološki problemi prevremeno rođenih jesu nedovoljna zrelost enzimskih, metaboličkih, imunoloških, disajnih, hematoloških i bubrežnih mehanizama. Hipoksija, anoksija, infekcija, respiratorni distress sindrom, hipoglikemija, hipokalcemija, enzimska nezrelost jetre, sve su to razlozi da se nedonošče mora prihvatiti kao rizično dete (1, 3).

Za preživljavanje prvih trenutaka i sati života od velikog je značenja uspostavljanje respiracije (slika 1). Centralno-nervna regulacija disanja nedonoščeta je "nezrela" što se manifestuje periodičnim disanjem sa sklonošću apneji (nedonošče "zaboravi da diše").

Količina surfaktanta u plućima je jako smanjena, a grudni koš je mekan i uzak, što uz slabo razvijenu respiratornu muskulaturu još više smanjuje mehanički učinak ventilacije. Zbog tih su razloga nedonoščad posebno sklona teškoćama prilagođavanja respiracije u obliku hijalinomembranske bolesti, hemoragije pluća, aspiracijskog sindroma, pneumotoraksa i drugih. Prehranu nedonoščeta otežava oslabljen refleks sisanja, često i gutanja i kašljanja, što povećava opasnost od aspiracije i zahteva prehranu gastičnom sondom. Teškoće termoregulacija kod nedonoščeta posebno su akutne zbog relativno velike telesne površine u odnosu na telesnu masu, slabe termičke izolacije tela zbog nedostatka potkožnog masnog tkiva, nedostatka zalihe energije u obliku glikogena i smeđeg masnog tkiva, te često nedovoljne oksigenacije što takođe ometa produkciju toplote (1, 3).

1.2. Istorijski pregled saznanja o hidrocefalusu

Paleopatologija je nauka koja se bavi proučavanjem patoloških promena nađenim na ili u arheološkim iskopinama. Trepanacija, ili još preciznije slučajevi preživljavanja nakon trepanacije lobanje, smatraju se začetkom neurohirurgije. U arheološkim iskopinama koje datiraju iz perioda neolita, na prostorima današnje Evrope, pronađeni su ostaci ljudske lobanje koja je pokazivala znake trepanacije. Pronađeni su delovi dečije lobanje nakon trepanacije koji datiraju čak iz perioda između 1100. i 800. god. pre n. e., na području današnjeg Irana i Perua. Međutim, svakako da se ne radi o trepanaciji lobanje u terapijske svrhe već ritualnim obredima. Ako se izuzmu pojedina otkrića iz sfere anatomije i funkcionalne neurologije tokom srednjeg veka i iz perioda XVIII i XIX veka, slobodno se može zaključiti da neurohirurgija kao disciplina počinje da se razvija tek početkom XX veka, i po tome, predstavlja jednu od najmlađih disciplina u medicini (4-6).

Najstariji zapisi o hidrocefalusu vode poreklo iz XVI veka p.n.e., iz perioda tzv. XVIII dinastije; nađeni su na terenima Thebes nekropolisa, i po egiptologu koji ih je izučavao i preveo nazvani su Edwin Smith hirurški papirusi. Ovi papirusi zapravo predstavljaju vodič za ratne hirurge iz tog vremena i obiluju magičnim rečima i radnjama, ali što je vrlo značajno, u jednom njihovom delu jasno se upotrebljava pojam «tečnost» u kontekstu jednog od omotača mozga u unutrašnjosti lobanje, pa je lako zaključiti da je reč o cerebrospinalnoj tečnosti.

U delu „O bolesti“, Hipokrat piše: „Kada se voda stvara oko mozga, javlja se oštar bol u slepoočnicama i u predelu tačke bregma; ponekad postoji drhtavica i groznica, a region oko očiju može postati bolan; zenice se razilaze i javljaju se dvoslike“. Ovo se može smatrati opisom hidrocefalusa, ali isto tako i bolesnika sa subduralnim hematomom ili empijemom (4-6).

Prvi zapis u kojem se spominje termin „hidrocefalus“ kao i lečenje bolesnika sa ovim stanjem je onaj od Aulus Cornelius Celsiusa, iz perioda od 14. do 37. godine n.e. On piše: „Kada se tečnost sakuplja u glavi, treba obrijati poglavinu i na nju postaviti melem od slačice kako bi koža ulcerisala. Ako se to ne dogodi, onda nož treba koristiti (*scalpello utendum est*)“ (4-6). Thomas Willis je 1672. godine, u svom delu „*De Anima Brutorum*“ diskutovao o trepanaciji kao opciji u lečenju upornih i jakih glavobolja,

pišući: “Postoji još jedan oblik hirurškog lečenja kod jakih glavobolja koji se svodi na to da se otvori lobanja iza mesta najjačeg bola uz pomoć trepana” (4-6).

Međutim, tek je 1764. god., napolitanac, Domenico Cotugno, objavio svoja istraživanja na polju išijalgije i incidentalno opisao cerebrospinalnu tečnost kao bistru tečnost oko mozga i kičmene moždine u svakom normalnom fiziološkom stanju (4-6).

U XIX veku, postoje dva bitna događaja koja su značajno unapredila poznavanje ventrikularne anatomije, iako prva otkrića na tom polju vode poreklo još od radova Leonardo da Vincia, iz 1504. godine (4-6).

François Magendie je u periodu od 1825. do 1828. godine, u nekoliko svojih dopisa Akademiji nauka u Parizu, detaljno opisivao dinamiku stvaranja cerebrospinalne tečnosti i unapredio poznavanje anatomije likvornih prostora. Verovao je da horoidni pleksusi predstavljaju mesto stvaranja cerebrospinalne tečnosti iako to nije mogao direktno dokazati. Kao Cotugno, i on je ukazivao na činjenicu da subarahnoidni prostor oko mozga i subarahnoidni prostor oko kičmene moždine predstavljaju zapravo jedinstven prostor u direktnoj međusobnoj komunikaciji. Takođe je opisao i centralni otvor u četvrtoj moždanoj komori koji po njemu nosi ime. Ovi njegovi radovi, kao i otkrića Keya i Retziusa o ulozi arahnoidnih granulacija u resorpciji cerebrospinalne tečnosti, dramatično su unapredila poznavanje patofiziologije hidrocefalusa (4-6).

1929. god., na sugestiju Dr Cushinga, Dr Franc Douglas Ingraham je osnovao prvo odeljenje za dečiju neurohirurgiju u okviru opšte dečije bolnice u Bostonu. Iste godine, Dr William Gallie, šef hirurgije u Sick Children Hospital, u Torontu, došao je na ideju da bi subspecijalizacija iz neurohirurgije bila vrlo korisna i nekoliko svojih saradnika, među kojima je bio i Dr William S. Keith, upućeni su na dodatno obučavanje (4-6).

Posle primene i opisa oko pedesetak raznih hirurških metoda i njihovih modifikacija, Pudenz i Holter 1956. godine (7) konstruišu drenažne sisteme za derivaciju likvora iz bočne moždane komore u desno srce preko krvnih sudova vrata. Time započinje period korišćenja metode i sistema ventrikuloatrijumostomije. Od 1961. godine, angažovanjem Dr Milenkovića, ovaj postupak se uvodi u Institutu za neurohirurgiju (tadašnjoj Neurohirurškoj klinici), te zajedno sa ventrikuloperitoneostomijom, predstavljaju osnovne metode izbora u palijativnom lečenju dečije hidrocefalije netumorske etiopatogeneze.

1.3. Hidrocefalus – definicija

Obično se hidrocefalus definiše kao „povećanje zapremine cerebrospinalne tečnosti unutar lobanje“, (8) što je dosta pojednostavljeno i široko tumačenje ove bolesti. Nešto uže i određenije je shvatanje hidrocefalusa kao „akumulacija serozne tečnosti u kranijalnoj šupljini, koja rezultira postepeno uvećanjem glave“. Ova definicija potencira klinički najupadljiviju osobenost hidrocefaličnog bolesnika, koju je uočio još Vesalius opisujući ovu bolest kao veliku glavu „veću nego dve ljudske glave“(6, 8).

Kasnije definicije određuju ovo oboljenje kao „prekomerno nakupljanje cerebrospinalne tečnosti unutar glave, koje je izazvano poremećajem njene sekrecije, toka ili apsorpcije“(9). Hidrocefalus se dalje može definisati kao hidrodinamički poremećaj cerebrospinalne tečnosti koji dovodi do povećanja zapremine prostora ispunjenog ovim fluidom (10). S obzirom da moderna razmatranja o hidrocefalusu obavezno podrazumevaju analizu fizičkih parametara (pritisak, površina, sila, stres), koji deluju unutar likvorskog sistema i na moždani parenhim, čini nam se pogodno da ovu bolest definišemo kao različitim uzrocima izazvano povećanje zapremine intrakranijumskog likvora koje dovodi do povećanje sile na zidovima moždanih komora izazivajući manji ili veći stres, odn. oštećenje mozga.

Ako pak prihvatimo revidiranu Cushing-ovu koncepciju o likvoru kao „trećoj cirkulaciji“, onda hidrocefalus možemo definisati i kao hirurško oboljenje treće cirkulacije u najširem smislu (6).



Slika 1.2. Izgled „hidrocefalične glave“ kod prevremeno rođenog deteta.

Definicija hidrocefalusa sa patofiziološkog aspekta podrazumeva multikauzalno kliničko stanje koje je u konstelaciji svojih znakova, simptoma i anatomskih karakteristika, izazvano prevelikom produkcijom cerebrospinalne tečnosti u odnosu na njenu apsorpciju. S obzirom da je ova disproporcija kao etiopatogenetski faktor nađena samo u jednom malom broju slučajeva hidrocefalusa izazvanim retkim neoplazmama (horoidni plexus papilom), nameće se zaključak da još neki patogenetski procesi koji menjaju elastična svojstva endodimalne površine i povećavaju rezistenciju slobodnog toka cerebrospinalne tečnosti, igraju i te kako važnu ulogu u razvoju „simptomatske ventrikulomegalije“(11, 12).

1.4. Epidemiologija

Kongenitalne anomalije centralnog nervnog sistema zauzimaju oko 60% svih klinički značajnih kongenitalnih abnormalnosti (13). Kongenitalni ili primarni hidrocefalus javlja se sa incidencom od 1 slučaja na 1000 živorođenih i obično je sporadičnog karaktera. Hidrocefalus se može javiti ili kao izolovan klinički entitet ili pak, u sklopu sindroma kompleksne kongenitalne malformacije. Hidrocefalus, sam ili udružen sa spinom bifidom, učestvuje sa 30-35% u ukupnom broju anomalija centralnog nervnog sistema. Familijarna forma u kojima se hidrocefalus nasleđuje preko X hromozoma po autozomno recesivnom modelu ima incidencu od 1 slučaja na 30.000 živorođene muške dece; smatra se da ova forma kongenitalne hidrocefalije čini 25% svih slučajeva hidrocefalusa kod muške dece (13).

Postoji vrlo malo studija koje obrađuju epidemiološke podatke vezane za hidrocefalus; iz različitih razloga, i prevalenca i incidenca ovog problema su se menjale značajno tokom proteklih pet decenija. Prevalenca infantilnog hidrocefalusa u populaciji je oko 0,64 slučaja na 1000 živorođenih. Najveći broj prerano rođene dece razvilo je hidrocefalus kao rezultat intraventrikularne hemoragije. Kod terminskih neonatusa, hidrocefalus je obično rezultat raznih genetskih defekta ili je udružen sa njima (14, 15).

Drugi razlog je evidentno je sve veće preživljavanje veoma malih prematurusa: 20 - 25% . Incidenca PIVH kod novorođenčadi čija je PTM od 500 do 749 gr prosečno iznosi 45 % (14, 15).

Tabela 1.1. Apsolutni broj živorođenih za godinu dana na teritoriji Republike Srbije po podacima Republičkog zavoda za statistiku:

Kalendarska godina	Apsolutni broj živorođenih
2005	72180
2006	70997
2007	68102
2008	69083
2009	69724

Prema podacima Republičkog zavoda za statistiku prosečan broj živorođenih je 70017 na teritoriji naše zemlje za godinu dana (slika 1). Na osnovu indirektnih statističkih proračuna, pretpostavlja se da se u Republici Srbiji godišnje rađa oko 170-190 dece sa hidrocefalusom, odn. hidrocefalusom i spinom bifidom. Ovome treba dodati značajan broj stečene dečije hidrocefalije kao rezultat postinflamatornih reakcija i traumatskih perinatalnih oštećenja. Hidrocefalus posthemoragijske etiopatogeneze kod prevremeno rođene dece je nesumnjivo najznačajniji problem dečije neurohirurgije koji, i pored značajnih dostignuća u dijagnostici i terapiji, u mnogo čemu tek traži definitivna optimalna rešenja.

1.5. Fiziologija cerebrospinalne tečnosti

Otkriće trećeg velikog fluida tela, cerebrospinalne tečnosti, dogodilo se mnogo kasnije od otkrića krvi i limfe. Ono se pripisuje D. Cotugno-u koji je 1764. godine u svom radu „*De Ischiade Nervosa Commentarius*“ objavio da je voda, a ne gas, prisutna unutar moždanih komora. Međutim, fiziološki značaj ovog vodenog medijuma nije shvaćen sve do Mažandijevih radova (Francais Jean Magendie, 1783-1855.), od kojih se prvi pojavio 1825. godine. Sto godina kasnije, Harvey Cushing je 1926. ponovo skrenuo pažnju na Mažandijevo epohalno otkriće, u svom članku „The Third Circulation“ i time označio cirkulirajući karakter cerebrospinalne tečnosti, što je predstavljalo radikalno skretanje od shvatanja da se moždana tečnost kreće putem oticanja i proticanja (6).

Cushingova formulacija je imala podlogu u radu L. Weeda (16-18) koji je proširujući rad Keza i Retziusa iz 1875. godine, pokazao da su villi arachnoidales mesto apsorpcije cerebrospinalne tečnosti. U to doba je i Dandy (19, 20), radeći zajedno sa K. Blackfanom, završio svoja proučavanja eksperimentalnog hidrocefalusa. Uvlačeći

oblogu od pamuka u Silvijusov akvedukt kod pasa, Dandy je pokazao da će se moždane komore povećati i rastegnuti zbog tečnosti nagomilane proksimalno od mesta obstrukcije.

1.5.1. Stvaranje i uloga cerebrospinalne tečnosti

Glavna uloga likvora je pretežno hidraulička, on amortizuje inercione efekte delovanja mehaničke sile na lobanju, tj. služi kao «jastučić» mozgu u njegovom tvrdom koštanom oklopu. Najbolji dokaz ovome je delimično zamenjivanje likvora vazduhom (pneumocefalus), pri čemu bolesnici trpe jak bol na svako pomeranje glave. Mozak i likvor imaju približno istu specifičnu težinu (1007 prema 1040) tako da mozak jednostavno lebdi u tečnosti. Likvorom se odvija i cirkulacija izvesnih, za mozak neophodnih, hranljivih supstanci i neurotransmitera. On obezbeđuje i stalni hemijski sastav sredine u kojoj se nalaze neuronalni i glijalni elementi mozga, što je od izuzetnog značaja za nesmetano odvijanje procesa neurotransmisije.

Cerebrospinalna tečnost (likvor) je ultrafiltrat krvne plazme. Normalan likvor je bezbojna i bistra tečnost koja ima nisku specifičnu težinu (1002-1004 u likvoru u komorama, 1006-1009 u spinalnom likvoru). On se nalazi u komorama mozga, bazalnim cisternama, u endokranijalnom i spinalnom subarahnoidnom prostoru i u Virchow-Robinovim prostorima. Svi ovi prostori su međusobno povezani i imaju isti pritisak (21).

Ukupan volumen šupljeg prostora u kome su mozak i kičmena moždina približno iznosi oko 1600 ml. Zapremina cerebrospinalne tečnosti kreće se od 50 ml (kod bebe) do 150 ml (kod odrasle osobe). U kvantitativnom smislu, produkcija CSF je relativno konstantna tokom vremena u okviru jedne individue i šire, u okviru humane populacije i iznosi 0,35-0,40 ml/min ili 21-24 ml/h odnosno oko 500-570 ml/dan. To je gotovo tri puta više od ukupne zapremine cerebrospinalne tečnosti koja se u svakom trenutku nalazi u subarahnoidnom prostoru normalne osobe i iznosi do 150 ml. Svakako da se u prevremeno rođene dece, novorođenčadi i odojčadi stvara manje CSF nego kod odraslih ali se ova razlika gubi kod dece starije od jedne godine. Stoga je jasno da se celokupni likvor centralnog nervnog sistema izmeni 3-4 puta dnevno, odnosno mozak „pliva“ u kompletno novom likvoru svakih 6-8 sati. Od ukupne količine likvora, 25 ml se nalazi u komorama, 30 ml u spinalnom subarahnoidnom prostoru, a 85 ml u cisternama i endokranijalnom subarahnoidnom prostoru (21).

Prvih decenija prošlog veka smatralo se da likvor nastaje prostom filtracijom iz krvne plazme. Nešto kasnije je utvrđeno na osnovu biohemijskih karakteristika likvora i krvne plazme, da u stvaranju likvora, pored ultrafiltracije, moraju učestvovati i aktivni procesi. Ovo potencira i saznanje da je hemijski sastav likvora različit od dijalizata plazme (22). U odnosu na krvnu plazmu, likvor sadrži više hlora i magnezijuma, dok su ostali sastojci prisutni u nižoj koncentraciji. U normalnim uslovima, likvor ne sadrži eritrocite i ima manje od 5 leukocita u kubnom milimetru. Ukupna količina belančevina u likvoru iznosi 0,15-0,5 g/l. Normalne vrednosti glukoze u likvoru su između 2,5-4,4 mmol/l, odnosno od 1/3 do 2/3 koncentracije glukoze u plami (21).

Danas se smatra tačnim mišljenjem da likvor nastaje sekrecijom, u modernom smislu te reči. Više od 80% od ukupno stvorene količine likvora stvara se u horoidnim pleksusima a ostatak u ekstrahoroidnim mestima. Oko 2/3 likvora se stvara u horoidnim pleksusima lateralnih komora, a preostala 1/3 u pleksusima III i IV komore. Najveću količinu cerebrospinalne tečnosti stvaraju intraventricularne strukture horoidnog pleksusa u okviru jednog energetski-zavisnog procesa regulisanog enzimom ugljenične anhidraze (engl. *carbonic anhydrase*). Horoidni pleksus sastoji se od jednog reda kubičnih ćelija koje predstavljaju u stvari modifikovane endodimalne ćelije a leže na bazalnoj membrani ispod koje je rastresito vezivno tkivo - stroma koja vodi poreklo od pia mater. Dva osnovna morfološka oblika endodimalnih ćelija danas razlikujemo: tipične endodimalne ćelije i tancite. Tipična endodimalna ćelija je kuboidalna, sa prečnikom od oko 10 μ m. Nukleus ovih ćelija je ovalan, centralno postavljen i zauzima relativno veliki deo zapremine same ćelije. U apikalnim područjima citoplazme nalaze se razvijeni sistemi Goldži kompleksa (Goldži aparat uz nešto razvijeniji granulirani endoplazmatski retikulum) a takodje je u ovim delovima citoplazme i obilje mitohondrija. Luminalnu (apikalnu) površinu ovih ćelija prekrivaju brojni mikrovili i nekoliko cilia. Na ovoj apikalnoj tj. luminalnoj površini nalaze se tzv. tesne veze (tight junction). Na latero-bazalnom kraju ovih ćelija, nalaze se prstoliki izraštaji citoplazme koji se međusobno prepliću (23-26).

Novije imunohistohemijske studije humanih endodimalnih ćelija ukazale su da je u njima vrlo živa biohemijska aktivnost (27). Zrele endodimalne ćelije pokazuju pozitivnu imunoreaktivnost ka vimentinu, ali ne i ka GFAP (mada se u nekim endodimomima mogu izolovati GFAP pozitivne ćelijske linije). Različitim tehnikama, od kojih je

najčešće korišćena autoradiografska demonstracija tricijum-ouabain vezujućih mesta, dokazana je selektivna lokalizacija Na-K-ATP-azne aktivnosti, enzima koji je primarno odgovoran za produkciju cerebrospinalne tečnosti. Dokazano je postojanje i drugih enzima u blizini luminalne površine endodimalnih ćelija horoidnog pleksusa kao što su adenilat ciklaza, karbon anhidraza, γ -glutamil transpeptidaza i converting-enzim od kojih, ovaj poslednji omogućava konverziju angiotenzina I u angiotenzin II. Epitel horoidnog pleksusa poseduje visoku koncentraciju receptora za prolaktin, somatotropni hormon (hormon rasta), vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP), angiotenzin II, serotonin (ili 5-hidroksi-triptamin), atrialni natriuretski peptid, zatim vazopresin (odn. antidiuretski hormon), endotelin-1, insulin i insulinu slične hormone rasta.

U rastresitom vezivnom tkivu ispod endodimalnih ćelija, sastavljenom od vezivnog matriksa, fibroblasta, kolagenih i nervnih vlakana, nalaze se kapilari sa fenestriranim endotelijumom (slični onima u bubežnom glomerulusu), bez tesnih veza. Ovi kapilari su inače pozicionirani u centru vilusa. Smatra se da ovi fenestrirani kapilari mogu da filtriraju proteinima bogatu ekstracelularnu tečnost koja je odvojena od likvora preko relativno nepropustljivog sloja ćelija koje sačinjavaju horoidni epitel. Površina viloznog epitelijuma je ogromna i iznosi oko 213 cm^2 u odraslih (28). U većim područjima mozga, ćelije moždanog endotelijuma su povezane petolaminarnim čvrstim vezama (zonulae occludentes) koje formiraju kompletne cirkumferentne pojaseve i koje mogu da ograniče intercelularno kretanje proteina i drugih koloidnih markera sa promerom većim od 20 angstrema. Moždani endotelijum je nepropustljiv za velike molekule, ali je propustljiv za ureu, različite liposolubilne supstance i izvestan broj malih neelektrolita.

Na bazi sadašnjih morfooških i fizioloških podataka, procenjeno je da su endotelijalne čvrste veze perforirane vodenim kanalima čiji je dijametar oko 8 angstrema. Iako se smara da moždani endotelijum direktno učestvuje u aktivnom transportu jona ili drugih sitnih molekula između krvi i moždane ekstracelularne tečnosti, podaci o ovome su neubedljivi ili čak protivrečni.

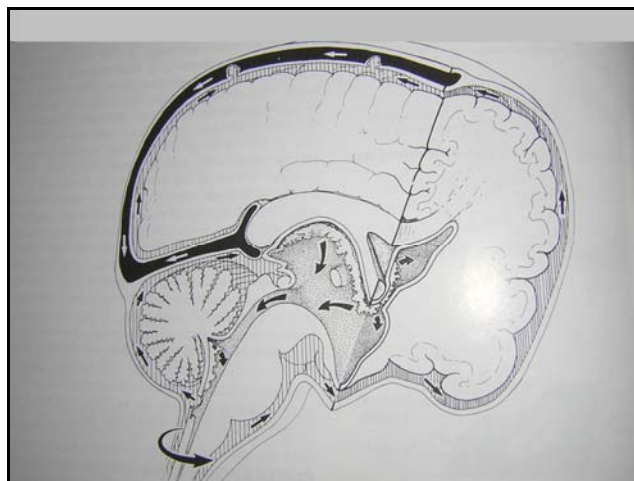
1.5.2. Cirkulacija cerebrospinalne tečnosti

Likvor cirkuliše na sledeći način: iz lateralnih komora, gde se pretežno stvara, likvor prolazi kroz parne interventrikularne Monroeve otvore da bi stigao u III komoru; odatle teče kaudalno, kroz Silvijev akvedukt ka IV komori a zatim preko Mažandijevog i

Luškinih otvora u cisternu magnu i pontocerebelarne cisterne. Potom jednim delom ide naniže u zadnji i prednji spinalni subarahnoidni prostor, a drugim u bazalne subarahnoidne cisterne mozga i dalje u subarahnoidne prostore oko hemisfera mozga.

Iz bazalnih cisterni glavni tok likvora ide napred, duž dva osnovna puta: ventralnim putem kroz interpedunkularne i prehijazmatične cisterne iz kojih likvor prelazi preko Silvijeve fisure i cisterne corpora callosa u subarahnoidni prostor oko lateralnih i frontalnih delova velikomoždanih hemisfera; dorzomedijalnim putem kroz okolne cisterne (cisterna ambiens) i cisterne Galenove vene odakle likvor prolazi u subarahnoidni prostor i obliva medijalne i zadnje delove moždanih hemisfera (slika 3).

U spinalnom kanalu glavni tok likvora ide na dole, iza kičmene moždine, do dna subarahnoidalnog prostora i vraća se nagore ispred kičmene moždine do bazalnih cistern (29).



Slika 1.3. Cirkulacija cerebrospinalne tečnosti.
(Preuzeto iz Taveras, 1996. (30))

1.5.3. Apsorpcija cerebrospinalne tečnosti

Apsorpcija likvora se odvija preko arahnoidalnih čupica – granulationes arachnoidales Pacchioni, u sinus sagittalis superior. Pored ovog glavnog puta postoje i dopunski putevi apsorpcije koji uključuju komorni endim, meke moždanice i limfotok spinalnih i kranijalnih nerava (24, 25, 31, 32).

Absorpcija CSF je daleko komplikovaniji proces nego njena produkcija. Kao što je već rečeno, kod čoveka, absorpcija CSF se odigrava na nivou arahnoidalnih čupica (lat. villi arachnoidales) koje su zapravo strukture prostorno organizovane između

subarahnoidnog prostora na konveksitetu mozga intraduralnih venskih sinusa. Gotovo svi noviji radovi ukazuju da je absorpcija CSF pasivan proces te ne zahteva energetski influks. Mnoga alternativna mesta absorpcije CSF su dokazana i to: paracervikalni limfatici, duž početnih segmenata kranijalnih nerava (naročito duž olfaktornih nerava) i duž spinalnih korenova; ovi alternativni putevi izgleda da postaju naročito važni za absorpciju CSF u stanjima kada je ICP vrlo visok.(24, 25, 31, 32).

1.6. Savremeni koncept patogeneze hidrocefalusa

Da bi se shvatio moderni koncept patogeneze hidrocefalusa, neophodno ga je formulirati na način na koji je to učinio Hakim: koje su osnovne razlike između hidrocefalusa dece i odraslih; zašto su simptomi i znaci kod dece manje izraženi iako je veličina komora mnogo veća nego kod odraslih; kojim se mehanizmima proširene komore vraćaju na normalnu veličinu posle šant-operacije (33-35)?

1.6.1. Osnovi biomehanike hidrocefalusa

Unutar lobanjske duplje se nalaze tri različita fizička sistema od kojih se likvor i venski sistem ponašaju kao tečni cirkulanti dok se moždano tkivo ponaša kao viskozno-elastična kompaktna masa. Zbog toga likvor i venski sistem prenose pritisak dok moždano tkivo prenosi silu te je zbog toga i ranjivo na unutrašnje stresove. Tečnosti prenose pritisak podjednako u svim pravcima (Paskalov zakon) i pri tom se molekuli tečnosti ne narušavaju (II Njutnov zakon hidrodinamike) dok čvrste materije prenose pritisak indirektno. Za određeni pritisak, sila će biti veća ukoliko je površina na koju on deluje uvećana. Na osnovu ovoga, koncept sile je ustanovljen odnosima pritiska, površine i sredine kroz koju se prenosi. Za razliku od tečnih tela, čvrsto telo (u ovom slučaju moždano tkivo) koje je izloženo dejstvu spoljašnje sile, prenosiće silu neravnomerno u zavisnosti od njegovog molekularnog ustrojstva. Istovremeno, čvrsto telo (moždana masa) će biti izloženo unutrašnjem stresu čija veličina i oblik zavise od delova čvrstog tela (mozga) i pravaca molekularnog pomeranja. Pritisak likvora se kroz moždano tkivo ne prenosi hidrostatski; on se prenosi redistribucijom unutrašnjeg stresa u tkivo moždanog parenhima (33).

Iako se likvor stalno stvara i absorbuje, količina tečnosti u likvorskom sistemu ostaje konstantna. Ako likvorski sistem bude izložen povišenom pritisku u strukturama koje ga okružuju (venski sistem), likvorski pritisak će se proporcionalno povećavati

pošto nema mogućnosti da likvor nekom preda (jer se likvor nalazi u zatvorenom sistemu). Pritom se zapremina komora neće povećavati. Pod ovim okolnostima, zapremina likvora ne ostaje dugo konstantna jer će se likvor absorbovati alternativnim putevima. Pošto se likvor nalazi u zatvorenom sistemu, jedini put kojim može izgubiti svoju masu, kad je pritisnut, jeste drenaža preko villi arachnoidales i osmotska resorpcija u venski sistem (33).

Lundberg je još 1960. godine (36) našao da visoki intraventrikularni pritisak nije uvek praćen simptomima dok su mala pomeranja intrakranijumskog pritiska praćena ozbiljnim poremećajima, uključujući i respiratorni arest. Važna je činjenica da oni slučajevi kod kojih postoji korelacija između pritiska i simptoma imaju proširene komore. To je razlog što hidrocefalus postoji bez obzira na potpuno otklanjanje benignih intraventrikularnih tumora i normalizacije likvorskog pritiska. Na bazi kliničkih iskustava, jasno je da se interakcija između likvorskog i venskog sistema u odnosu na apsorpciju likvora preko villi arachnoidales izražava gradijentom pritiska (36).

Dinamičko delovanje oba sistema na moždano tkivo ogleda se u vidu stresa koji je rezultat dve oprečne sile. Sila uzrokovana likvorskim sistemom je proizvod srednjeg likvorskog pritiska i srednje efektivne površine vezane za komorni prostor. Suprotna sila, koja se odnosi na venski sistem, je proizvod srednjeg venskog pritiska i određene efektivne površine vena u moždanom parenhimu. Fluktuacije u arterijskom krvnom pritisku preneće se na likvor ako su dovoljno velike da prilično rigidni arterijski zid rastežu ali ne postoji povećanje likvorskog pritiska zbog varijacija u zapremini arterijskog stabla, što je regulisano sa dva mehanizma. Arterije mogu da se šire na račun „davanja“ koje se odvija zahvaljujući visokoj sposobnosti širenja vena (prvi mehanizam). Drugi mehanizam je preko odtoka likvora preko arahnoidalnih granulacija (31).

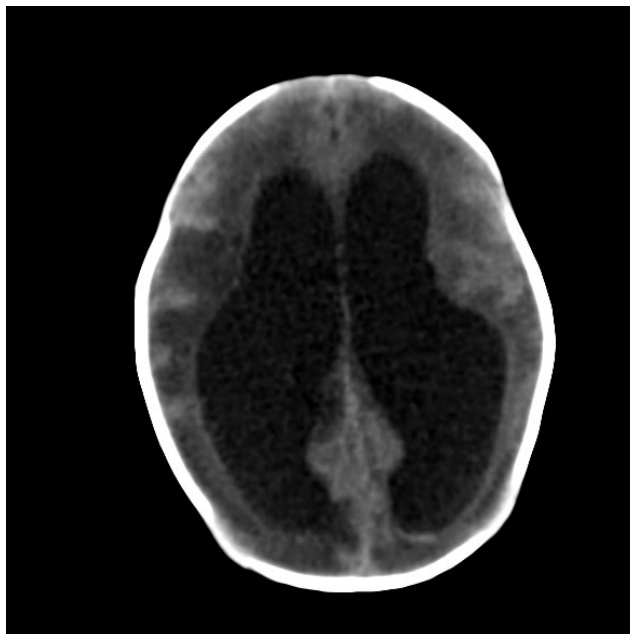
1.6.2. Hakimov koncept patogeneze hidrocefalusa

Na osnovu ranije objašnjenih interakcija koje vladaju među pritisacima u kranijalnoj šupljini, Hakim (1973) je predložio novi koncept patogeneze hidrocefalusa. Očito je da mehanizam proširenja komora nije identičan u slučajevima gde je kranijalna šupljina kontejner rigidnih zidova (kao što je to kod odraslih) i u slučajevima gde je taj kontejner fleksibilan (kao što je to kod dečije lobanje). Hidrocefalus ne može da se razvije bez

prethodnog kolapsa venskog sistema. Ovaj kolaps smanjuje protok krvi što dovodi do hipoksije i metaboličkih promena u moždanom parenhimu (tzv. ishemične kaskade) sa posledičnom dilatacijom komora zbog gubitka lipida i proteina. Posle ponovnog uspostavljanja ravnoteže ovih dveju sila, hidrocefalus može biti potpuno reverzibilan, ali ako dizbalans sila traje duže, potpuna reverzibilnost je nemoguća zbog visokog stepena razvitka atrofije i cikatrizacije. Zbog toga je važno da se razlikuje proširenje komora nastalo zbog hidrodinamskog disbalansa (pravi hidrocefalus) od dilatacije nastale usled atrofije (hydrocephalus ex vacuo). U ovom drugom slučaju, modifikovanje hidrodinamike u lobanjskoj šupljini ne može dovesti do reverzije hidrocefaličnog procesa. Atrofija mozga, dakle, vodi ka proširenju komora dok povećan pritisak likvora (u slučaju primarnog hidrocefalusa) ima proširenje komora kao svoj sekundarni negativni efekat. Zbog toga mogućnost i stepen poboljšanja posle šant-operacija kod hidrocefalusa zavisi od već stvorenih simptoma hidrocefalusa određenih hidrauličkim pritiskom u vidu sekundarnih efekata komorske dilatacije. Iako operacija ne otklanja osnovni uzrok bolesti, ipak kod pravog hidrocefalusa se posle šantiranja uspostavlja ponovna hidrodinamska ravnoteža i komore se vraćaju na normalnu veličinu. Komore se mogu ponovo proširiti u slučaju opstrukcije šant-sistema i ponovno vratiti na normalnu veličinu kada se ova opstrukcija ukloni. Ova značajna osobina široke prilagodljivosti mozga demonsrirana je eksperimentalno-kliničkim studijama Hakima (33-35, 37, 38).

Problemi koji se sreću kod hidrocefalusa u dece i odraslih su slični ali ne i identični, zbog razlike u mogućnosti proširenja lobanjske šupljine. Šavovi dečije lobanje su otvoreni i lobanjska duplja je fleksibilna. Zbog toga, dve sile koje proizvode likvorski i venski sistem, ne mogu potpuno da se suprotstave jedna drugoj (jer se kranijalni zidovi šire). Širenje komora je praćeno i odgovarajućim širenjem lobanje, nasuprot atmosferskom pritisku.

Ovom činjenicom se može objasniti i nalaz da je težina mozga hidrocefaličnog deteta, posle otklanjanja tečnosti, normalna ili skoro normalna. Isto proširenje komora, stoga, uvek izaziva u dece manje neurološko i mentalno oštećenje nego kod odraslih (slika 4).



Slika 1.4. CT endokranijuma – ventrikulomegalija praćena uvećanjem obima glave

1.6.3. Odnos između neuroloških simptoma i pritiska cerebrospinalne tečnosti

U odnosu između neuroloških simptoma i pritiska likvora postoje brojna i oprečna mišljenja koja se mogu sažeti u tri grupe:

- Povećani likvorski pritisak je u direktnoj vezi sa kliničkim stanjem pacijenta;
- Prema drugoj grupi mišljenja, ne postoji nikakav uzročno-posledični odnos između likvorskog pritiska i kliničke sike pacijenta;
- U treću grupu se mogu svrstati ona mišljenja po kojima između likvorskog pritiska i kliničkog statusa pacijenta u nekim slučajevima postoji a u nekima ne postoji kauzalni odnos. U slučajevima gde takav odnos postoji, klinički status nije direktna funkcija visokog odn. niskog likvorskog pritiska. Ovo je najverovatnije zbog toga što se ovde interponiraju i mnogobrojni drugi faktori koji u različitoj meri imaju svoj uticaj. Ti faktori su: debljina i elasticitet korteksa, stepen oksigenacije mozga, kapilani krvni pritisak, opšte stanje pacijenta i životna dob pacijenta (39).

1.6.4. Patoanatomski supstrat hidrocefalusa

Na **produkciju** CSF ne utiče intrakranijalni pritisak (ICP), čija normalna vrednost iznosi oko 140 mm H₂O (≈ 10 mmHg).

Istovremena merenja ICP i pritiska u gornjem sagitalnom sinusu (lat. sinus sagittalis superior, SSS) potvrdila su da u fiziološkim okolnostima, postoji konstantna razlika između vrednosti ova dva pritiska od 5 mmHg (68 mmH₂O). Treba znati da je razlika u pritiscima unutar ventrikularnog sistema i onog u subarahnoidnom prostoru na konveksitetu beznačajna.

Idealan cilj u lečenju hidrocefalusa bio bi zapravo normalizacija dinamike ICP jer je ICP "prirodni kontrolor" absorpcije CSF. I zaista, priroda je napravila jedan ventrikulo-SSS šant sa kritičnim pririskom od 5 mmHg (valvula srednjeg pritiska) koji ostaje konstantan bez obzira na stav tj. položaj pacijenta tako da ovaj prirodni valvularni mehanizam nije podložan sifon-efektu. Kako poraste ICP tako se povećava i absorpcija CSF; kretanje CSF je primarno centripetalno, od ekstracelularnog prostora ka ependimu i komornom sistemu što je opisano kao tzv. efekat poniranja (engl. sink – poniranje, potapanje, lavabo).

Postoji nekoliko načina adaptacije intrakranijalnog sadržaja na porast ICP. Prvi mehanizam adaptacije je trenutno i reverzibilno istiskivanje venske krvi iz intrakranijuma obzirom da zapremina krvi u duralnim venskim sinusima može zauzimati i do 15% od ukupnog intrakranijalnog volumena i to je razlog zašto ne postoje venski zalisci u slivu v. jugularis internae pa nema otpora toku krvi ka desnom atrijumu srca.

Ako je došlo do opstrukcije likvornih puteva ili je ICP toliko visok da prevazilazi potencijale za adaptaciju intrakranijalnog sadržaja, postaju aktuelni alternativni putevi resorpcije CSF. Blokada u toku CSF može da se javi na bilo kojoj tački duž likvornih puteva dovodeći do hidrocefalusa. Naravno da u zavisnosti od mesta te opstrukcije, postoji i različita etiologija, klinička prezentacija i neuroradiološka slika hidrocefalusa (40-42).

1.7. Pregled etiopatogenetskih faktora hidrocefalusa kod prevremeno rođene dece

Poznato je da hidrocefalus može biti urođen ili stečen. Takođe, u literaturi se javlja i pojam benignog aktiviranog hidrocefalusa koji uključuje postmeningitični, posttraumatski, postoperativni, zatim hidrocefalus posle subarahnoidne hemoragije i hidrocefalus zbog kasno nastale stenozne akvedukta. Ovaj tip hidrocefalusa obično daje znake povišenog intrakranijumskog pritiska ali bez kliničkih i radioloških znakova spacio-kompresivne lezije. Pneumoencefalografski nalaz u ovim slučajevima često pokazuje dilataciju komornog sistema sa prisustvom vazduha u velikoj cisterni i gornjem delu cervikalnog subarahnoidnog prostora na osnovu čega, ovaj autor pretpostavlja da hidrocefalus uzrokuje cervikalne subarahnoidne adhezije (43, 44).

Pod pojmom kongenitalni hidrocefalus podrazumevamo slučajeve u kojima je bolest nastala intrauterino, ali koji nemaju u svojoj osnovi tumorski proces. Iako se kongenitalni hidrocefalus shvata kao sporadično oboljenje, ipak je u nekim slučajevima genetski determinisan. Kao što je već napred rečeno, takva determinisanost je utvrđena kod Bickers-Adams-Edwardsovog sindroma, kod koga je hidrocefalus vezan za pol i za osnovu ima defekt na recesivnom genu X hromozoma (45).

Radovi na eksperimentalnom izazivanju kongenitalnog hidrocefalusa u životinja pokazali su da je moguće proizvesti intrauterini hidrocefalus različitim postupcima i primenom raznih teratogenih supstanci (jonizujuće zračenje, afekcija mozga SE-polyo virusom, tripan-plavo, ciklofosamid, purinski antimetaboliti, glutaminski antimetaboliti, metiltiouracil, tirotropin, streptonigrin, talidomid, tripanarol, telirium, salicilati i derivati vitamina A, izazivanje intrauterine hipoksije sa 6% CO₂ i 20% O₂, nutritivni nedostatak vitamina A, riboflavina, folne kiseline i cijanokobalamina, niacina, vitamina E bakra i antibubrežni serum pacova.

Sigurno je da postoji korelacija, nedovoljno objašnjena za sve slučajeve, između raznih faktora trudnoće i porođaja i nastajanja komunikantne hidrocefalije. Te razne abnormalne obstetrijske faktore, koji koincidiraju kasnije sa nastalim komunikantnim hidrocefalusom, Anderson (46) je klasifikovao na sledeći način:

- prenatalni faktori:
 - toksemija
 - placenta previa
- perinatalni faktori:
 - porođaj forcepsom
 - porođaj vakuum ekstrakcijom
 - eksprimacija
 - karlična prezentacija ploda
 - verzija ploda
 - carski rez
 - nagli porođaj
 - usporen porođaj
- postnatalni faktori:
 - blizanci
 - asfiksija, grčevi, opistotonus, rigiditet i oštećenja kranijalnih nerava koja prate porođaj

Drake i sar. su 1998. (47, 48) godine objavili rezultate ispitivanja etioloških faktora i kliničke prezentacije kongenitalne hidrocefalije u svojoj velikoj seriji koja je obuhvatila decu sa ovom bolešću. Učestalost pojedinih etioloških faktora u razvoju hidrocefalusa dali su na sledećoj tabeli:

Tabela 1.2. Učestalost pojedinih etioloških faktora u razvoju hidrocefalusa

<u>Etiološki faktor</u>	%
<i>Intraventrikularna hemoragija</i>	24, 1
<i>Mijelomeningocela</i>	21, 2
<i>Tumor</i>	9, 0
<i>Stenoza Silvijevog akvedukta</i>	7, 0
<i>Infekcija</i>	5, 2
<i>Povreda glave</i>	1, 5
<i>Drugo</i>	11, 3
<i>Nepoznato</i>	11, 0
<i>Dva ili više faktora</i>	8, 7

Ipak najčešći uzrok nastanka hidrocefalusa kod prevremeno rođene dece je posthemoragijski hidrocefalus (PHH).

Posthemoragijski hidrocefalus (PHH) predstavlja ozbiljnu komplikaciju kod prevremeno rođene dece zbog njegove udruženosti sa visokim stepenom mortaliteta i morbiditeta. Zahvaljujući kontinuiranom napretku intenzivne nege u poslednjih 20 godina dolazi do progresivnog smanjenja incidence intraventrikularne hemoragije kod prevremeno rođene dece, tako da se ona sada procenjuje na 15-25%, u poređenju sa 39-49% kasnih sedamdesetih godina (49, 50).

Intraventrikularna hemoragija (IVH) se kod značajnog broja novorođenčadi komplikuje hidrocefalusom, za koji se smatra da nastaje kao posledica obstrukcije oticanja likvora višestrukim malim krvnim ugrušcima u likvornim putevima i arahnoidnim resicama. Kao krajni ishod hroničnog arahnoiditisa nastaje trajni hidrocefalus sa destrukcijom paraventrikularne bele mase i lošom prognozom psihomotornog razvoja (51, 52).

Mesto početka peri i intraventrikularne hemoragije (IPVH) je germinalni matriks (GM). Ova želatinozna subependimalna zona lokalizovana je uz spoljašnje uglove obe lateralne komore. Germinalni matriks je izvor neuroblasta i spongioblasta, koji su

prekursori neurona i ćelija glije namenjenih bazalnim ganglijama, moždanoj kori i drugim regionima mozga. U središtu bogate mreže krvnih sudova nalaze se visokocelularna ostrvca. Endotelni sloj ovih krvnih sudova koji su u razvoju, sadrži minimalno kolagena u bazalnoj membrani i mišićnim potpornim ćelijama. GM se ishranjuje iz tri arterije, odnosno njihovih grana: iz a. cerebri anterior (Heubnerova arterija), iz a. cerebri mediae (primarno preko dubokih striatalnih spoljašnjih grana, ali i preko perforantnih grana iz spoljašnjih meningealnih grana) i iz a. carotis interna (preko prednje horoidalne arterije). Mnoge studije su se bavile značajnošću vaskularizacije GM preko Heubnerove arterije do spoljašnjih striatalnih arterija. Terminalne (završne) grane ovih arterija grade završnu vaskularnu zonu i upravo ta zona je najvulnerabilnije mesto za nastanak ishemije (53, 54).

1.8. Klasifikacija hidrocefalusa

Ransohoff je 1960. god. (8), predložio da se hidrocefalus podeli na intraventrikularni opstruktivni oblik (kada se prepreka nalazi na jednom od nivoa u komornom sistemu) i na ekstraventrikularni opstruktivni oblik (ranije komunikantni oblik, kada se prepreka nalazi u nivou bazalnih cisterni ili pak u resorptivnim zonama moždanog likvora), što je sa današnjeg stanovišta znatno prihvatljivija forma klasifikacije.

Proširenje komora samo po sebi ne znači hidrocefalus. Ventrikulomegalija blage progresije ne mora da označava apsorptivni deficit likvora (stanje posle cerebrovaskularnog insulta označeno kao „*hydrocephalus ex vacuo*“). S druge strane, kompenzacija ranije evidentiranog hidrocefalusa zbog bloka apsorpcije, označava se izrazom „zaustavljeni“ hidrocefalus (*arrested hydrocephalus*), koji bi pored radiološke dijagnoze označavao i prestanak kliničke simptomatologije daljeg tkivnog oštećenja prouzrokovanog poremećajem cirkulacije likvora (8).



Slika 1.5. CT endokranijuma - posthemoragijski hidrocefalus sa periventrikularnim razređenjem

1.9. Patološko-anatomske posledice hidrocefalusa

Različiti segmenti komornog sistema se, u toku razvoja hidrocefalusa, ne dilatiraju u istom stepenu. Jače, i pre drugih, proširuju se čeon i slepoočni rogov lateralnih komora. Moždano tkivo konveksiteta mozga, u dece, počinje da se istanjuje posle svih drugih struktura. Corpus callosum se podiže i istanjuje a septum pelucidum se jako isteže i fenestrira. Zbog većeg širenja komora i veće osetljivosti moždanih struktura na oštećenje, ove promene su jače izražene kod dece no kod odraslih. Siva moždana masa je mnogo otpornija na dezintegracione efekte stresa i kompresije nego bela masa, verovatno zbog toga što je bogatija krvnim sudovima. Zbog atrofije moždanog tkiva može doći do stvaranja divertikula koji komuniciraju sa bočnim komorama kroz rupture na njihovom zidu. Male pukotinaste šupljine u periventrikularnoj beloj masi nisu redak nalaz na obdukciji ali se smara da nemaju klinički značaj. Ređe je divertikulum veći te svojim širenjem može oštetiti capsulu internu i dovesti do hemiplegije. Rupture zidova prekomerno proširenih komora su takođe moguće. Ruptura komore u subarahnoidni

prostor može dovesti do spontanog izlječenja ali se ovo ne događa često zbog athezija mekih moždanica koje se stvaraju na kritičnim mestima. Češća je ruptura prednjeg roga bočne komore pri čemu likvor može naići na erodiranu kost u predelu čeonog sinusa ili olfaktorne regije i dovesti do spontane nazolikvoreje.

Treća moždana komora se širi na račun rastezanja donjeg zida, obzirom da su njene bočne strane poduprte bazalnim ganglijama koje ograničavaju rastezanje u poprečnoj ravni. Širenje ove komore, može dovesti do oštećenja hipotalamičko-hipofizne osovine, izazivajući ponekad infantilizam ili pak prerani pubertet. Normalni suprapinealni špagovi se takođe mogu proširiti u vidu velikog kavuma.

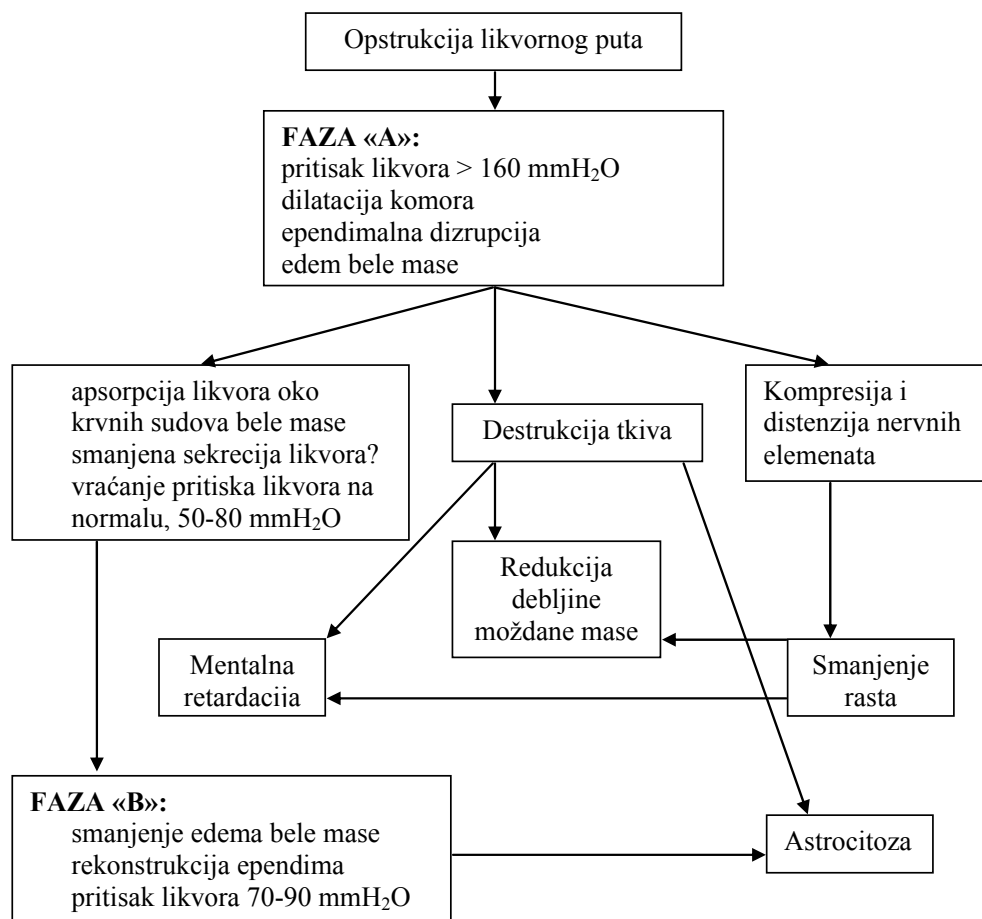
Četvrta moždana komora učestvuje u hidrocefalusu u slučajevima opstrukcije distalnih otvora. Proširenje ove komore obično nije veliko sem kada su (kongenitalno ili inflamatorno) opstruirana sva tri njena otvora (40, 55, 56).

1.10. Histološka i ultrastrukturna oštećenja mozga kod hidrocefalusa

Saznanja o histološkim i ultrastrukturnim oštećenjima mozga u hidrocefalusu zasnivaju se na studijama svetlosnim i elektronskim mikroskopom, kako u eksperimentalnog hidrocefalusa tako i na analizama biopsije humanog moždanog tkiva. Histološka analiza mozga dece sa progresivnim hidrocefalusom, načinjena u vreme operacije, pokazala je da se oštećenje mozga ogleda u sledećem:

- Demijelinizacija ili delimična mijelinizacija uglavnom u beloj masi;
- Edem periventrikularne bele mase;
- Dizrupcija endodima;
- Degeneracija aksona; i
- Astrocitoza mozga.

Deca koja u vreme operacije imaju histološki nalaz ekstenzivne astrocitoze bele mase, po pravilu kasnije pokazuju mentalnu retardaciju (Shema 1).

Shema 1.1. Shematski prikaz kliničko-patološke osnove hidrocefalusa

Bolesnici operisani u fazi B, po pravilu doživljavaju u kasnijem životu mentalnu retardaciju. Ova šema se može načelno prihvatiti mada ona izostavlja uzrok hidrocefalusa, koji, pored toga što izaziva hidrocefalus, može direktno da oštećuje moždani parenhim čime značajno doprinosi razvoju mentalne retardacije (57, 58).

1.10.1. Promene na kostima lobanje u hidrocefalične dece

Na mestima gde se sastaju pojedine lobanjske kosti, zid lobanje u novorođenčeta je opnat i zove se temenac (fonticulus). Normalno ima 6 temenaca: (1) prednji ili čeon (fonticulus majoris s. quadrangularis), na mestu gde se sastaju još nesrasle polovine ljske čeone kosti sa prednje gornjim uglovima temenih kostiju; ima oblik deltoida i na rođenju uzdužni promer od 2,5-3 cm; (2) zadnji ili potiljačni (fonticulus minoris s. triangularis s. lambdoideus), leži na mestu gde se susreću obe temene kosti sa gornjim krajem potiljačne ljske; trouglastog je oblika sa vrhom put napred; (3 i 4) prednje

bočni ili sfenoidalni koji je paran i nalazi se na mestu pteriona – gde se sastaju čeona, temena i slepoočna kost sa gornjim krajem velikih krila klinaste kosti; (5 i 6) zadnje bočni ili mastoidni, koji je paran i leži na asterionu – gde se sastaju slepoočna, temena i potiljačna kost. Lobanja novorođenčeta se izdužuje do sedme godine života kada skoro dostiže svoju definitivnu dužinu. Razvijanje lobanje se zaustavlja oko 30. godine kada se završava okoštavanje šavova (59).

Kosti svoda hidrocefalične lobanje su tanke a koštani saržaj reduciran – opsežni delovi kostiju svoda lobanje još uvek imaju vezivnu građu. Osifikacija je poremećena naročito oko sutura. Zbog malog koštanog sadržaja, suture izgledaju šire nego što jesu. Kao izraz poremećene osifikacije, nalazimo uklopljene ivice kostiju unutar sutura, u kojima se one normalno ne razvijaju. Fontikulusi perzistiraju i posle druge godine života. Što se tiče dijastaze sutura, ocena jačine dijastaze kod dece mlađe od tri godine je nepouzdana zbog velikih anatomskih varijacija. Ugao koji zaklapaju planum sphenoidale i clivus (ugao baze lobanje) je povećan zbog spuštanja baze lobanje. Na turskom sedlu se viđaju razni tipovi proširenja i destrukcije koji su nekada vrlo slični promenama kod supraselarnih i intraselarnih tumora. U dečijoj dobi, ove promene su verovatno uzrokovane dilatacijom III komore u pravcu baze lobanje (60, 61).

1.11. Principi dijagnoze hidrocefalije

U akutnom stadijumu hidrocefalusa dominira tzv. kraniokorporalna disproporcija (velika glava na malom telu), te se hidrocefalus lako prepoznaje. Promeri lobanje su povećani u svim pravcima a fontanele sa suturama razvučene. Evidentna je napetost velike fontanele pri svim, a naročito uspravnom položaju deteta koje ne plače. Proširenje kranijalnih sutura se može utvrditi palpacijom, a perkusijom lobanje se dobija „zvuk naprslog lonca“. Auskultacijom nad lobanjom utvrđuje se pojačan fiziološki šum a u slučaju ekstremno jakog šuma uz istovremeno postojanje izraženih vena i arterija vrata, treba pomisliti na arterio-vensku malformaciju Galenove vene. Zbog deformacije kostiju baze, egzoftalmus se lako uočava; bulbusi su obično okrenuti prema dole, te se zapaža tzv. znak sunca na zalasku (*sun set phenomenon*), kada se zenice delimično gube ispod donjeg očnog kapka zbog paralize pogleda naviše (12, 62-64).



Slika 1.6. EHO CNS-a- posthemoragijska ventrikulomegalija

Tokom normalne trudnoće, moguće je izmeriti nivo serumskog α -fetoproteina kod majke; porast nivoa ovog markera ukazuje na defekt neuralne tube kod fetusa. Ako se detektuje hidrocefalus in utero, nivo α -fetoproteina mora biti određen a takođe se mora odrediti serumski titar za rubelu, toksoplazmozu, citomegalovirus, herpes simpleks virus, i za sifilis. Amniocenteza se obavezno mora tada izvršiti i amnionska tečnost testirati na iste ove parametre. Takođe, iz amnionske tečnosti treba kultivisati deskvamirane ćelije ploda i odrediti fetalni kariotip u cilju detekcije mogućih

hromozomskih anomalija ili pak akveduktalne stenoze povezane sa anomalijom na X-hromozomu (12, 62-64).

Drake i Kestle su 1998. godine (47, 48) objavili rezultate ispitivanja etioloških faktora i kliničke prezentacije kongenitalne hidrocefalije u svojoj velikoj seriji koja je obuhvatila decu sa ovom bolešću. Učestalost pojedinih simptoma i znakova u kliničkoj prezentaciji hidrocefalusa prezentovani su tabelarno:

Tabela 1.3. Kardinalni simptomi i znaci kongenitalnog hidrocefalusa

ZNACI	%
Povećan obim glave	81, 3
Napeta fontanela	70, 6
Usporen ili odložen razvoj	20, 9
Nemogućnost pogleda na gore	15, 8
Pogoršanje stanja svesti	12, 6
Drugi fokalni neurološki deficiti	12, 4
Papiledem	12, 0
Paraliza n. abducensa	4, 6
Hemipareza	3, 8
Rigiditet vrata	1, 3

SIMPTOM	%
Iritabilnost	26, 6
Usporen ili odložen razvoj	19, 8
Mučnina ili povraćanje	19, 0
Glavobolja	17, 5
Letargija	17, 5
Epi-napadi	6, 6
Diplopije	5, 8
Pogoršanje uspeha u školi	4, 2
Groznica	2, 6

1.11.1. Primena rendgena u dijagnostici hidrocefalusa

Rentgenografija u dijagnostici hidrocefalusa je značajna u slučajevima graničnih abnormalnosti, tj. kada se na osnovu kliničke slike i merenja obima glave ne može sigurno dijagnostikovati hidrocefalus. Prvi rentgenografski metod za procenu veličine lobanje u dece dao je Gordon (1966) ali je njegova volumetrijska analiza veličine lobanje pretrpela ozbiljnu kritiku jer nije pokazala zadovoljavajuću korelaciju sa kliničkim nalazom. Danas stoje na raspolaganju dva osetljiva kranijalna indeksa čije su normalne vrednosti u funkciji starosti deteta. To su Cronquistov indeks i zbirni indeks (65).

Cronquistov nevolumerijski indeks uzima u obzir parametre date na AP i lateralnom kranioogramu i izračunava se formulom:

$$I = 10 (L + H + W)/M$$

- L = najveća dužina lobanje, merena između unutrašnjih tabula;
- H = najveća visina lobanje – na profilnom snimku označena kao maksimalno perpendikularno odstojanje između svoda lobanje i linije koja ide od naziona do zadnje ivice foramen magnuma;
- W = najveća širina lobanje;
- M = maksimalno rastojanje između unutrašnjih ivica oba ramusa mandibule

Vrednost ovog indeksa je proveravana na 273 normalne dece, mlađe od 7 godina. Njihov normalni kranijalni indeks se kreće od 51-56. Analizom 77 slučajeva hidrocefalusa utvrđeno je da je u 70 slučajeva kranijalni indeks bio veći od 56. Ovaj indeks se pokazao kao osetljivo merilo veličine lobanje, koja doduše dosta varira sa godinama starosti. Zato su testirani novi, zbirni indeksi, čije su formule:

$$I = L \cdot H \cdot W$$

$$I = (L \cdot H \cdot W)/M^3$$

I ovi indeksi, međutim, pokazuju varijaciju sa starošću deteta. Može se zaključiti da kranio metrijski indeksi sigurno imaju svoju vrednost u graničnim slučajevima hidrocefalusa ali se mogu koristiti samo kao dopunski činioc dijagnoze u ukupnoj kliničkoj slici.

1.11.2. Ehoencefalografija

Ehoencefalografija (slika 7) je jednostavna, neinvazivna, pomoćna metoda koja se primenjuje kako u dijagnostici tako i u praćenju evolucije hidrocefalusa. Kod dece ona ima sledeće vrednosti (30, 66-68).

- Služi kao zaštitni test kod suspektnog hidrocefalusa (zaštita od invazivnih radioloških metoda),
- Daje diferencijalnu dijagnozu između hidrocefalusa i megalencefalusa,
- Služi za praćenje razvoja hidrocefalične boilesti i može indikovati momenat operacije,
- Služi za praćenje regresije-progresije dilatacija komora posle šant-operacije,
- Korisna je u dijagnostici atipičnih slučajeva kod kojih postoji agenezija corpora callosa ili porencefalija,
- Služi za dijagnozu atrofičnih encefalopatija sa sekundanim unutrašnjim hidrocefalusom, i
- U starije dece, devijacija medijalnog eha ukazuje na ekspanzivni intrakranijumski proces.



Slika 1.7. Ehoencefalografija kod deteta sa posthemoragijskim hidrocefalusom.
(Preuzeto iz Taveras, 1996. (30))

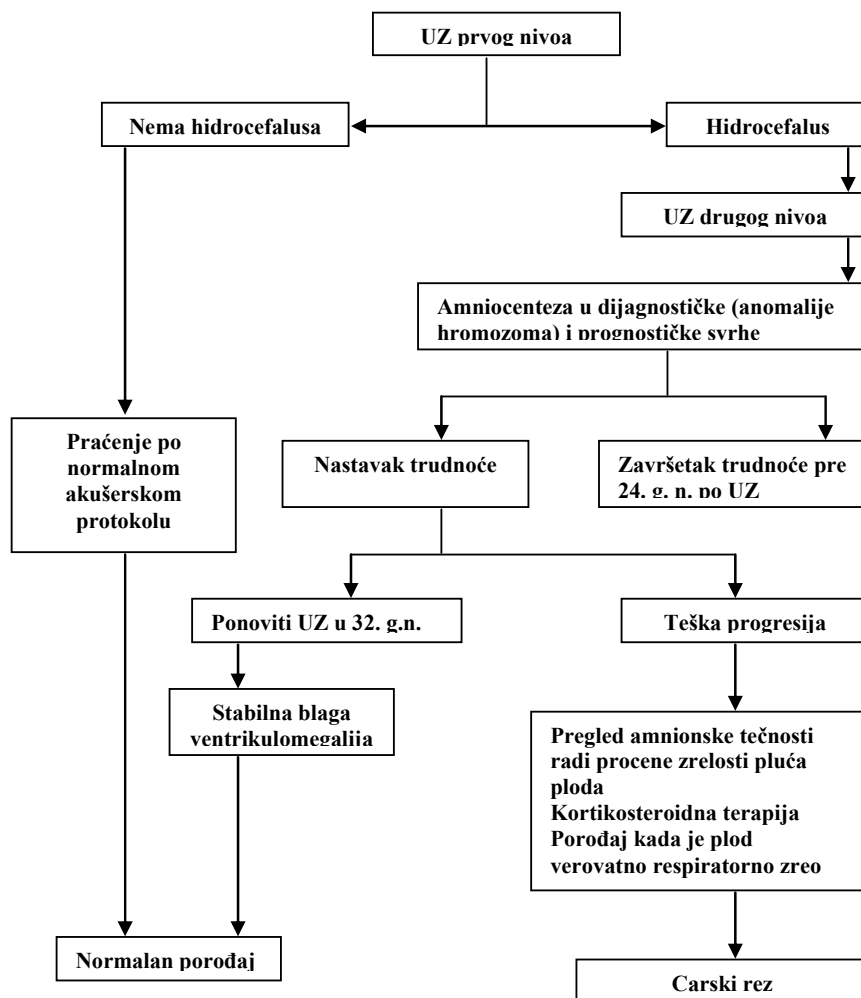
Od zidova III komore, eho se odbija u vidu dvozubog vrha a rastojanje između zubaca predstavlja širinu III moždane komore. Ova vrednost je značajna za procenu dilatacije komornog sistema obzirom da je poznata njena veličina kod normalne dece i iznosi 4-5mm (69). U proceni stepena komorne dilatacije koristi se indeks:

$$I=T/D$$

gde je T = poprečni dijametar dve bočne komore, a D = najveća širina lobanje u frontalnom planu. Normalna vrednost ovog količnika ne prelazi odnos 1:3.

Razvijen je protokol odn. algoritam za donošenje odluke o hirurškoj intervenciji kod prenatalno dijagnostikovanog hidrocefalusa pri čemu je odbačena mogućnost izvršenja abortusa (Shema 2).

Shema 1.2. Algoritam za donošenje odluke o hirurškoj intervenciji

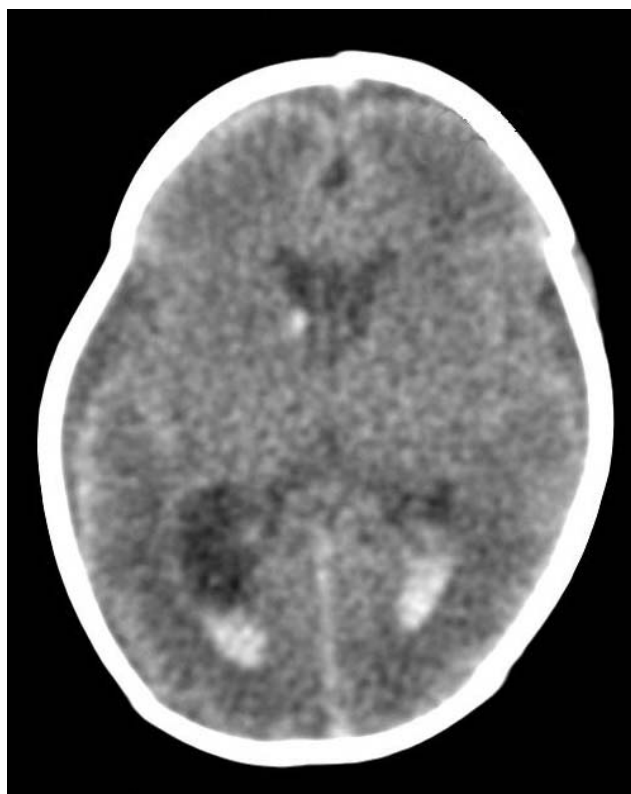


1.11.3. Kompjuterizovana tomografija glave (CT)

Ova metoda daje izvanredne podatke kako za dijagnozu tako i za praćenje evolucije hidrocefalusa. Posebno je značajna u graničnim slučajevima makrocefalusa i u slučajevima neprogresivne hidrocefalije u koje primena invazivnih radioloških metoda može da poremeti intrakranijalnu ravnotežu i „otkoči“ hidrocefalični proces (Slika 8).

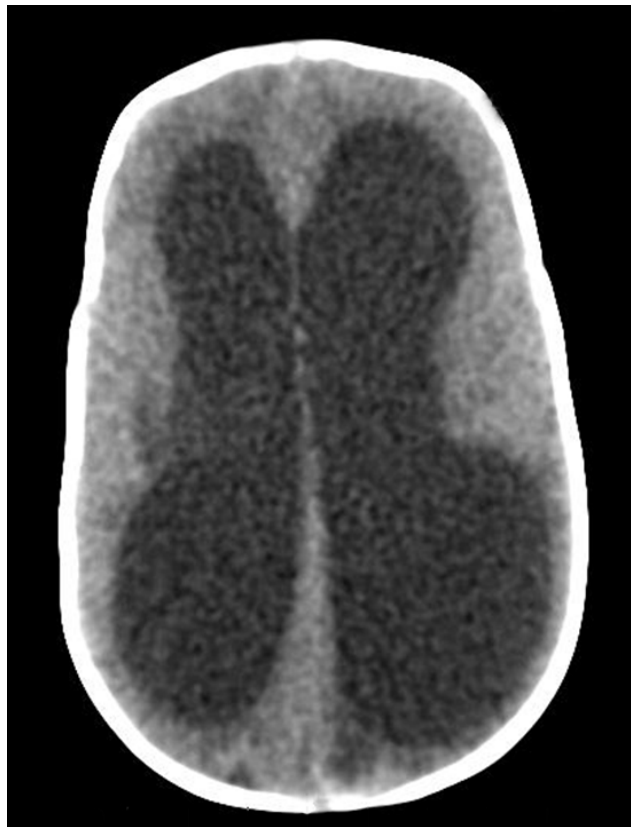
- Veličina i položaj moždanih komora i veličina subarahnoidnog prostora na bazi i konveksitetu mozga;
- Prisustvo ili odsustvo nakupljene tečnosti oko mesta obstrukcije likvora;
- Stenoza akvedukta se dijagnostikuje na osnovu dilatacije bočnih i III moždane komore udružene sa smanjenom ili normalnom IV komorom i, ponekad, proširenim proksimalnim delom akvedukta;

Kod hidrocefalusa je često jasno evidentno uvećanje lateralnih komora koje se lako otkriva jednostavnom vizuelnom inspekcijom snimka. Obično nije potrebno određivati eksplicitno promer komora kako bi se utvrdilo postoji li hidrocefalus ili ne. Međutim, ako su promene diskretne, merenje se mora izvršiti. Obično se meri tzv. bifrontalni dijametar, dijametar između lateralnih ivica dva frontalna roga komora. Nešto ređe se koristi bikaudatni dijametar (maksimalna distanca između lateralnih aspekata tela bočnih komora koja normalno iznosi 3,5-4 cm). Širina temporalnih rogova je 3-5 mm i sve vrednosti iznad 5 mm se smatraju abnormalnim. Širina III komore je 4-8 mm i sve vrednosti iznad 8 mm ukazuju na hidrocefalus. Ova merenja se obično vrše na CT snimcima u aksijalnoj ravni (30, 70, 71).



Slika 1.8. CT endokranijuma kod deteta sa intraventrikularnom hemoragijom

Zbog svega ovoga, mislimo da CT treba da bude prvi dijagnostički postupak u verifikovanju hidrocefalusa. Ukoliko se on pokaže nedovoljnim, treba uraditi dodatna ispitivanja. U praćenju prirodne evolucije hidrocefalusa kao i evolucije bolesti posle operacije, CT je metod izbora.



Slika 1.9. CT endokranijuma kod deteta sa hidrocefalusom.

1.11.4. Magnetna rezonanca glave (MR)

Uloga magnetne rezonance u prenatalnoj evaluaciji i dijagnozi počela je da se razvija sredinom osamdesetih godina prošlog veka. I CT tehnika i MR tehnika su podjednako dobre u dijagnostici hidrocefalusa, ali MR ispitivanje pokazuje više detalja i nema do sada poznatih štetnih efekata. Taj bolji kvalitet slike dolazi naročito do izražaja na primer, u dijagnozi akveduktalne stenozе ili insuficijencije, ili kada treba demonstrirati protok likvora korišćenjem specijalnih MR tehnika (*flow void* u spin-echo sekvenci), ili pak u dijagnostici komunikantnog hidrocefalusa kada treba dokazati bazalni arahnoiditis.



Slika 1.10. MR endokranijuma kod deteta sa posthemoragijskim hidrocefalusom

MR funkcionalni neuroimidžing prvi put je upotrebljen u kliničkoj praksi zahvaljujući ispitivanjima grupe naučnika iz Massachusetts General Hospital. Prvi korak na ovom polju napravili su Wedeen i saradnici, 1985. godine (72), objavivši radove koji se tiču vizualizacije pulsirajućeg kretanja što je ubrzo dovelo do razvoja MR angiografije. Kasnije su Rosen i saradnici su 1989. godine (73) uspeli da snime brzi tranzit kontrastnog sredstva (gadolinijum-DTPA) kroz moždane krvne sudove generišući tzv. „efekat osetljivosti“ (*susceptibility effect*) koji se manifestuje skraćivanjem T2 relaksacionog vremena, za razliku od skraćivanja T1 relaksacionog vremena što se zapaža pri prolasku kontrasta kroz tkiva. Dakle, demonstracija cerebralnog krvnog protoka pomoću MR zasniva se na sposobnosti MR da brzo detektuje tj. „efekat osetljivosti“ gubitak T2 signala pri prolasku kontrastnog sredstva. Brzina gubitka T2 signala je proporcionalna zapremini krvi u svakom vokselu tako da se može relativno mapirati cerebralni krvni protok. Ovo zahteva sofisticiranu opremu što podrazumeva sposobnost brze vizuelizacije korišćenjem ehoplanarne tehnike na aparatima jačine minimum 1,5-2 T, kako bi se detektovao brzi dolazak kontrastnog sredstva, kratko zaostajanje istog i njegov odlazak što sve ukupno traje 10-20 sekundi.

Jedan od najvažnijih fenomena u vezi detekcije protoka upotrebom MR zapažen je korišćenjem spin-ECHO sekvence krajem prošlog veka. Kada tečnost koja se kreće napusti aktuelni presek gde joj je saopšten radiofrekventni puls od 90 a zatim i od 180 stepeni, ona biva zamenjena tečnošću koja je samo parcijalno saturisana. Ovaj efekat ispiranja (engl. *washout effect*) nazvan je *flow void* odn. prazan tok kada nastaje gubitak signala. Što je protok brži to je ovaj efekat izraženiji, naročito u T2W sekvencama. Tako arterije proizvode jasniji *flow void* efekat dok vene mogu ali i ne moraju dovesti do pojave ovog efekta. *Flow void* efekat nastaje pri toku likvora obično u regionu foramena Monroi, u trećoj komori ili pak u regionu akvedukta. Ipak, najčešće se viđa u predelu akvedukta, tokom systole, a nestaje tokom diastole (*cardiac gating of image data acquisition*) (30, 74, 75).

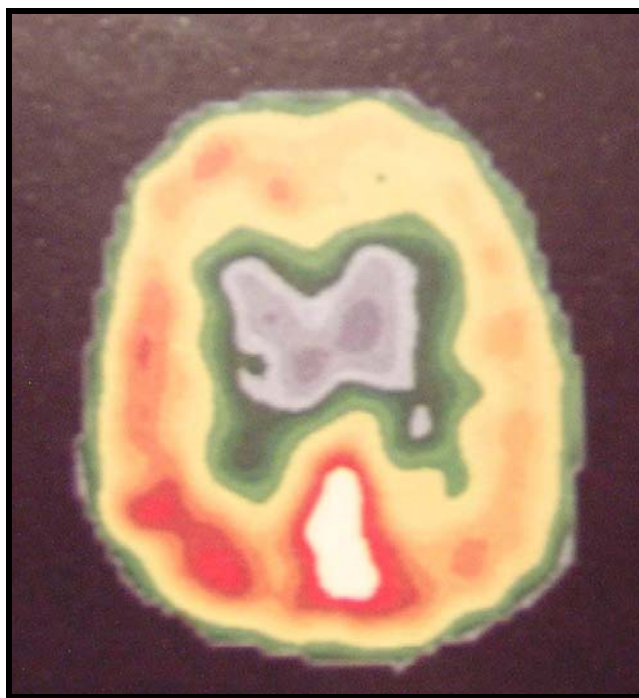
1.11.5. SPECT dijagnostika

SPECT (Single photon emission computed tomography) sken je u skorije vreme počeo šire da se koristi naročito u svrhu praćenja pacijenata nakon šant-operacije i procene njihovog daljeg kliničkog statusa. Jedan od novijih radova objavljen od strane Indijskih autora (76) govori o kliničkom ispitivanju SPECT tehnologijom. Naime, ispitivanje je izvršeno u grupi od 21 deteta, prosečne starosti od oko 6 meseci, svi sa dokazanom kongenitalnom hidrocefalijom. SPECT je korišćen kod ove dece u cilju merenja cerebralnog krvnog protoka (CBF) i cerebrovaskularne rezerve (CVR) a nakon intravenske primene acetazolamida. Kod deset pacijenata kod kojih je ispitivanje vršeno jednom mesečno, pokazano je da vrednost CVR ostaje stabilna uprkos blagoj ili umerenoj ventrikulomegaliji, što korelira sa stabilnim i nepromenjenim neurološkim statusom i nalazom na očnom dnu, te su ova deca dalje konzervativno lečena. Ova deca su praćena u periodu od deset meseci i ni kod jednog slučaja nije dijagnostikovano kliničko pogoršanje. Kod preostalih 11 pacijenata kod kojih su inicijalno dokazane loše vrednosti za CVR, u periodu praćenja od 4 meseca, dolazilo je pre ili kasnije do neurološkog pogoršanja, te su ova deca operisana. Dakle, ovaj rad je ukazao da je merenje cerebrovaskularne rezerve SPECT metodom vrlo senzitivni test u dijagnostici kongenitalne hidrocefalije koja zahteva operativno lečenje, jer se promene u vrednostima CVR odigravaju znatno ranije nego što se razvija neurološko pogoršanje ili porast intrakranijumskog pritiska. U slučaju da kod deteta sa kongenitalnim hidrocefalusom, tokom perioda praćenja od 4 meseca, dolazi do pada CVR na vrednosti

koje su manje od 30% od normalnih vrednosti, takve pacijente treba smatrati kandidatima za hiruršku intervenciju.

1.11.6. Pozitronska emisiona tomografija

U funkcionalnoj dijagnostici hidrocefalusa, i ova metoda ima svoje mesto. Kao pozitronski emiter koristi se fluorodeoksigluukoza (izotop F^{18}) dobijen u ciklotronu, sa poluvremenom života od oko 2h. Ovom tehnikom je moguće sagledati u potpunosti metabolizam glukoze u moždanom parenhimu (77).



Slika 1.11. PET sken kod hidrocefaličnog deteta sa teškim mentalnim deficitom
(Preuzeto iz Batty, 2004 (78))

Iako je ranije bila rezervisana samo za strogo selektovane slučajeve (intrakranijumski tumori, epilepsija, shizofrenija i druga psihijatrijska oboljenja), pozitronska emisiona tomografija (PET) ima svoje mesto i u diferencijalnoj dijagnozi između normotenzivnog hidrocefalusa i Alzheimerove bolesti kao i drugih cerebralnih atrofija. Do danas, PET tehnika nema veću primenu u dijagnostici hidrocefalusa kod prevremeno rođene dece.

1.12. Hirurško lečenje hidrocefalije

Od Hipokratovog doba, kada se hidrocefalus pokušavao lečiti punkcijom moždanih komora, pa do danas, opisano je i primenjeno preko 50 najraznovrsnijih hirurških postupaka i njihovih modifikacija, sa ciljem da se izmeni produkcija, resorpcija ili cirkulacija cerebrospinalne tečnosti ili da se pak arteficialno stvori novi likvorni put.

Privremene drenažne metode se koriste u slučajevima ekstremne intrakranijumske hipertenzije koja vitalno ugrožava pacijenta a nije moguće primeniti metodu trajne drenaže. Ove metode podrazumevaju ventrikularnu punkciju kroz veliku fontanelu (u slučajevima nekomunikantnog hidrocefalusa), subokcipitalnu i lumbalnu punkciju (kod komunikantnog hidrocefalusa) i derivaciju likvora preko posebnih sistema u boce koji se koristi najčešće kod opstruktivnog hidrocefalusa tumorske geneze.

Metode trajnog (definitivnog) lečenja hidrocefalusa mogu biti radikalne i palijativne. Radikalna metoda koja sa današnjeg stanovišta ima najviše opravdanja u lečenju dečije hidrocefalije je dezopstrukcija Mažandijevog i Luškinih otvora koja se izvodi preko subokcipitalne kraniektomije a indikovana je i ima odličan efekat kod sindroma Dandy-Walker. Palijativne metode podrazumevaju derivaciju cerebrospinalne tečnosti iz moždanih komora u intrakranijumski subarahnoidni prostor, peritonealnu šupljinu ili u krvne sudove:

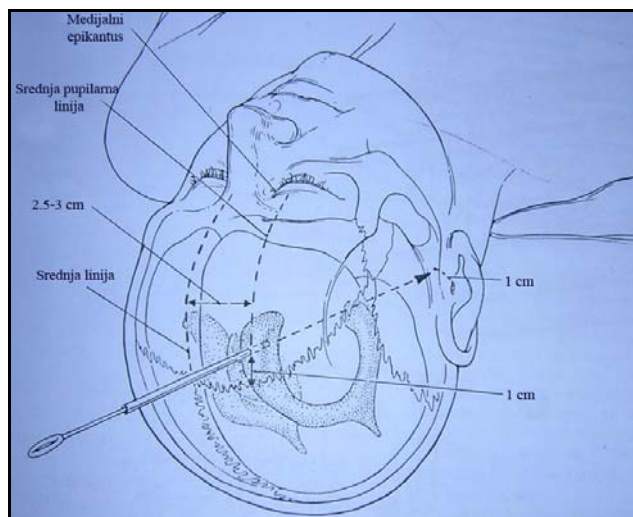
- Zadnja ventrikulocisternostomija je dreniranje likvora iz lateralne komore kateterom u pontomedularni ugao. Ovo je vrlo efikasna drenažna metoda kod pacijenata sa ekspanzivnom lezijom u zadnjoj lobanjskoj jami, ali, u lečenju hidrocefalusa netumorske etiopatogeneze, posebno u slučajevima oštećenih resorptivnih struktura, ova operacija nema veći značaj.
- Ventrikulo-peritonealni (VP) šant (79, 80) se danas izvodi korišćenjem jednog od postojećih polietilenskih drenažnih sistema.
- Ventrikulo-atrijalni (VA) šant (7, 81) se danas široko primenjuje u lečenju dečijeg hidrocefalusa.

1.12.1. Operativna tehnika

Prvu uspešnu drenažu likvora iz lateralne komore u desno srce, preko jugularne vene, uz korišćenje specijalno konstruisanog drenažnog sistema, izvršio je Robert H. Pudenz, 1956. godine.

Veliki broj infektivnih komplikacija posle šant-operacija zahteva rigoroznu preoperativnu pripremu koja podrazumeva obavezno rutinsko uzimanje hemokulture pre operacije. Operacija se isključuje u slučaju pozitivnog nalaza hemokulture kao i u slučaju promena na koži poglavine koje su infektivne prirode. Obavezan je rentgenografski pregled pluća u ležećem položaju i isključenje urođene srčane anomalije (koja je apsolutna kontraindikacija za izvođenje VA šanta). Preoperativna priprema dece obavezno uključuje i profilaktičke doze antibiotika nekoliko dana uoči operacije. Dete se postavlja u ležeći položaj, sa hiperekstenzijom vrata i licem koje je okrenuto za oko 45° na levu stranu. Radi preveniranja infekcije, operativno polje se kompletno štiti sterilnom plastičnom folijom. U nekim hirurškim centrima se ove operacije izvode u sterilnoj komori pri čemu hirurg nema pristupa u taj izolator.

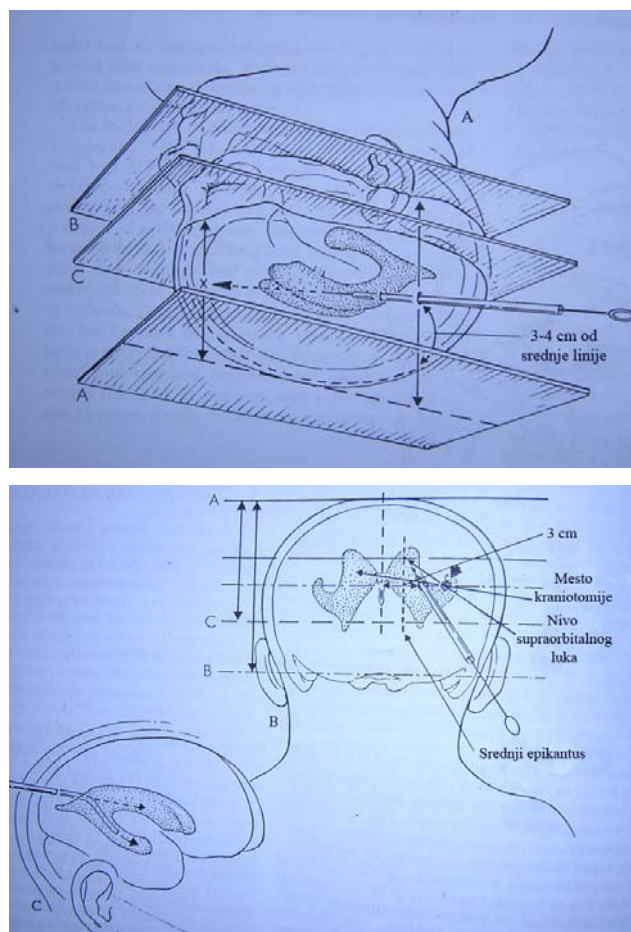
Kod frontalne ventrikulostomije, trepanski otvor se postavlja na 1 cm ispred koronarne suture, i na tzv. midpupilarnoj liniji koja se projektuje na 2,5-3 cm lateralno od srednje linije kod adulta. Kružni trepanski otvor je promera od oko 12 mm a dura se ili incidira u vidu krsta ili kružno koaguliše. U ovoj fazi operacije ponekad treba meriti intraventrikularni pritisak likvora pomoću Claudeovog manometra montiranog na Cushingovu sondu, te se tek posle ovog merenja donosi odluka o tipu sistema za drenažu koji će se iskoristiti. Ventrikularni kateter se zatim uvodi tako što se cilja tačka koja se nalazi na 1 cm ispred ulaza u ipsilateralni spoljašnji ušni kanal. U većini slučajeva, likvor se dobija već na dubini od oko 4 cm kod adulta, mada ovaj ventrikularni kateter treba da ima ukupnu dužinu od oko 5-6 cm kod adulta mereno od tabulae externae frontalne skvame (7, 79-82).



Slika 1.12. Pozicioniranje prednjeg trepanskog otvora kod frontalne ventrikulostomije

(Adaptirano prema Tuli, 1999. (83).

Kod parijetalne ventrikulostomije u adulta, trepanski otvor se postavlja na oko 3-4 cm od srednje linije i na oko 6 cm na gore od orijentacione tačke inion (protuberantia occipitalis externa). U horizontalnoj ravni, tačka trepanskog otvora se projektuje u nivou koji odgovara srednjem rastojanju između dve horizontalne ravni: ravan svoda lobanje (A) i ravan koja prolazi kroz ulaze u spoljašnje ušne kanale (B). Od tačke ulaza, ventrikularni kateter se zatim usmerava nešto na gore, ka frontalnom rogu lateralne komore, ciljajući medijalni epikantus ipsilateralnog oka. Ovaj kateter se plasira u dužini od oko 10-11 cm kod adulta. Česte tehničke greške koje se ovde vrše uključuju previše lateralno pozicioniran trepanski otvor (pa ventrikularni kateter prelazi srednju liniju) ili prerano vađenje rigidnog vodiča iz katetera, čim se dobije likvor a pre prolaska iznad atrijuma lateralne komore (pa ventrikularni kateter ulazi u temporalni rog) (83).



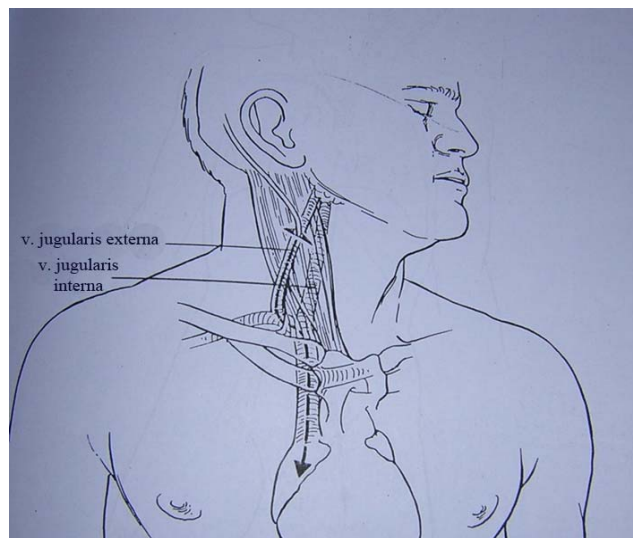
Slika 1.13A i B. Pozicioniranje zadnjeg trepanskog otvora kod parijetalne ventrikulostomije
(Adaptirano prema Tuli, 1999. (83))

U drugoj fazi operacije, načini se polukosi rez na koži vrata, u nivou angulusa mandibulae, dužine 3-5 cm. Meka tkiva se preparišu prednjom ivicom m. sternocleidomastoideusa i prikazuje se ušće v. facialis communis u v. jugularis internu. Zatim se distalni kateter drenažnog sistema implantira u v. facialis communis, mada se kod novorođenčadi kod kojih je kalibar ove vene vrlo mali, može koristiti i stablo v. jugularis internae (83).

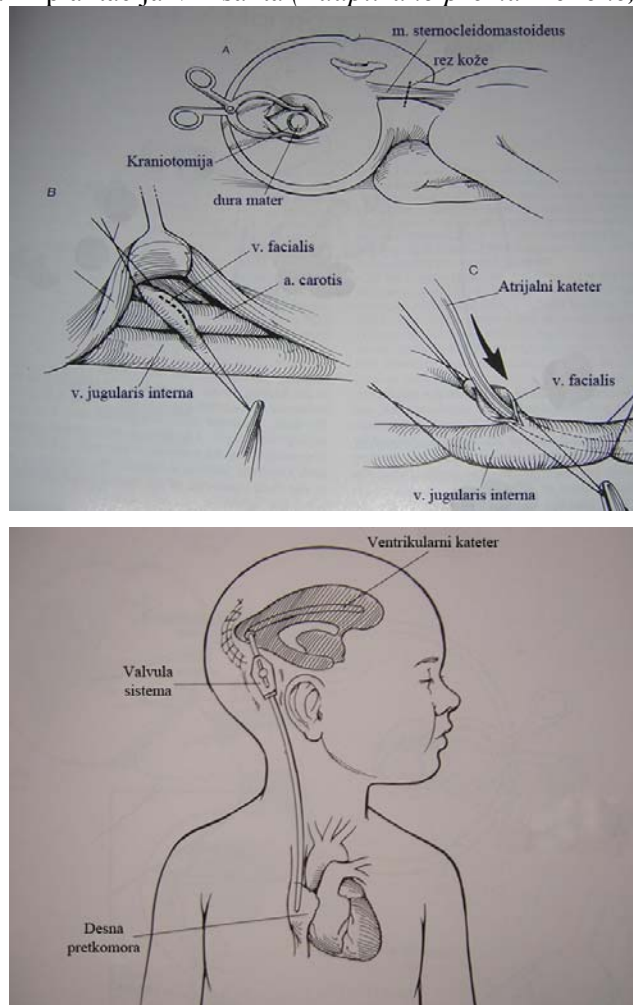
Kod starije dece, ponekad se može koristiti i stablo v. thyroideae superior. Što se tiče v. jugularis externa, i ova vena se može koristiti u principu, ali je plasiranje katetera u srčanu pretkomoru preko ove vene vrlo teško. Neki autori preporučuju implantaciju katetera u v. jugularis internu ispod ušća v. facialis communis, sa podvezivanjem v. jugularis internae (84), dok drugi takođe insistiraju na v. jugularis

interni ali uz bočni rez njenog zida i bez ligature same vene (85). Prema našem iskustvu, korisno je blago vezivanje katetera za zid vene pri čemu se pazi da se njegov lumen ne smanji. Na ovaj način se smanjuju ekscurzije katetera pri pokretima vrata i smanjuje rizik od njegovog izvlačenja iz srca. Proksimalni kateter se prema izvornoj tehnici plasira tako da zauzima zadnje dve trećine tela desne bočne komore, tj. da vrh katetera bude u visini Monroevog otvora. Saopštenja o učestalosti i tipu obstrukcija vrha komornog katetera kao i naša iskustva, sugerišu nam da je najbolje vrh ovog katetera postaviti u čeonu rog lateralne komore, gde nema horoidnog pleksusa, a što su predložili i Forest i Cooper.

Dužina distalnog katetera je veoma značajan element za korektno funkcionisanje sistema i izbegavanje komplikacija (kratak kateter koji se može izvući iz vene, predugačak kateter koji prelazi u desnu srčanu komoru ili se savija i angulira u desnoj srčanoj pretkomori i ponaša se kao „bič“ pod krvnom strujom i time oštećuje zid srčanih šupljina). Vrh katetera se mora postaviti u sredinu desne srčane pretkomore odn. u njenu aurikulu. Pravilno plasiranje distalnog katetera se može kontrolisati elektrokardiografski, kako je to preporučio (86, 87): kada je vrh katetera u sredini desne srčane pretkomore, na EKG-u se može registrovati karakteristični bifazični „p“ talas. Treba napomenuti da se pri uvođenju katetera u desno srce mogu javiti pretkomorne ili komorne ekstrasiole koje najčešće iščezavaju u toku od nekoliko minuta, mada se, istina retko, može javiti i klasična aritmija pa čak i fibrilacija srca. Rentgenoskopski metod kontrole katetera u srcu je, čini se, pouzdaniji: kateter je u sredini desne pretkomore kada se njegov radoransparentni vrh nalazi u visini između pršljenskih tela Th5-6 sem kod jako male dece (prema Pudenzu (7, 79-82)), odn. u visini Th6-7. Prema Pertuisetu, kod dece ispod 8 meseci starosti, dužina katetera u odnosu na donju ivicu klavikule treba da iznosi 6 cm (88, 89). Prema našem iskustvu, vrh katetera je pravilno plasiran ako je njegova dužina jednaka rastojanju od angulusa mandibule do drugog međurebarnog prostora.

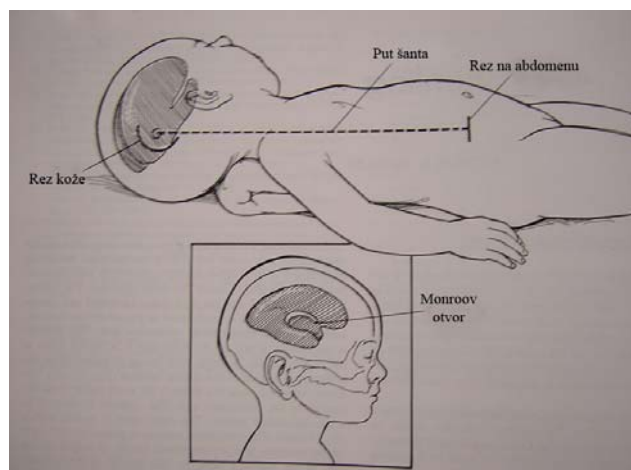


Slika 1.14. Implantacija VA šanta (*Adaptirano prema McLone, 2001. (90)*)



Slike 1.15A i B. Implantacija VA šanta (*Adaptirano prema McLone, 2001.(90)*)

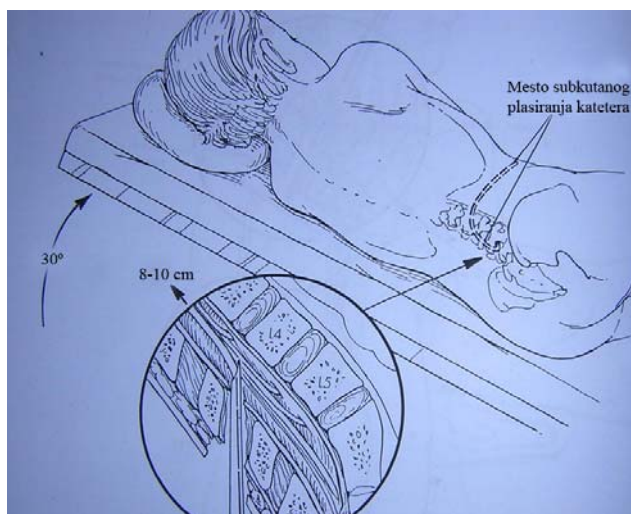
Instaliranje ventrikuloperitonealnog šanta podrazumeva pozicioniranje distalnog katetera na oko 2cm lateralno od umbilikusa i 1cm na gore od njega. Postavljanjem mesta incizije iznad umbilikusa, izbegava se jatrogena lezija mokraćne bešike. Nakon presecanja spoljne fascije m. rectus abdominis, postavi se abdominalni trokar radi ekstenzije mišićne mase i vizualizacije unutrašnje fascije m. rectus abdominis. Po presecanju i ove fascije, vidi se peritoneum. Napravi se manja incizija peritoneuma i identifikuje intraperitonealni sadržaj. Distalni kateter se zatim gurne u peritonealni prostor i usmeri infero-medijalno da bi se izbeglo oštećenje abdominalnih organa. Često se čuje karakterističan zvuk „pop“ koji signalizira ulazak u peritoneum. Dovoljna dužina katetera, obično oko 20 cm, se postavi u peritonealnu duplju, da se omogući rast deteta (79, 80, 82, 86).



Slika 1.16. Implantacija VP šanta
(Adaptirano prema McLone, 2001.(90))

Lumbo-peritonealni šant je rezervisan isključivo za komunikantni hidrocefalus. Svakako da se na ovaj način izbegavaju komplikacije koje sa sobom nosi ventrikulostomija. Obično se koristi tehnika po Spetzleru (91). Pacijent se postavi u lateralni dekubit. Između rtnih nastavaka L4 i L5 ili između rnih nastavaka L5 i S1, napravi se manja incizija kože dužine od oko 1cm. Zatim se pacijent postavi u reverzni Trendelenburgov položaj (podizanjem dužne osovine tela za oko 30 stepeni u odnosu na horizontalnu ravan) kako bi se distendirala lumbalna cisterna koja se potom punkтира sa Touhy iglom br. 14. Nakon što se uđe u lumbalnu cisternu, igla se usmeri nešto kranijalnije, a zatim se kroz njen lumen ugura kateter tako da postigne dužinu od oko 8-

10 cm u intraduralnom prostoru. Zatim se Touhy igla ukloni, kateter fiksira plastičnim klipovima za duboko subkutano tkivo, a pacijent ponovo dovede u horizontalnu ravan. Subkutanom disekcijom se kateter dovede do paraumbilikalnog prostora a zatim se preko minilaparotomije uvede u peritonealni prostor. Najčešće komplikacije koje su zapažene su simptomi prekomerne drenaže (spinalne glavobolje) koje obično prestaju nakon kraćeg perioda mirovanja u krevetu uz postepenu elevaciju.



Slika 1.17. Pozicioniranje lumboperitonealnog šanta
(Adaptirano prema McLone, 2001 (90))

1.12.2. Potkožni rezervoar sa ventrikularnim kateterom (Ommaya rezervoar)

Ommaya rezervoar je izmislio 1963 god. Ajub. K. Ommaya, pakistanski neurohirurg. Prvobitna primena bila je za isporuku lekova kod hemoteapije tumora mozga. Osamdesetih godine prošlog veka Ommaya rezervoar se koristi i kod posthemoragijske ventrikularne dilatacije prevremeno rođene dece. Ommaya rezervoar se plasira neposredno ispred koronarne suture na 2cm od srednje linije. Ventrikularni kateter se plasira u frontalni rog lateralne komore, dok se rezervoar plasira potkožno. Rezervoar služi da se punktura i evakuše likvor dva puta dnevno, do dva puta nedeljno u zavisnosti od progresije ventrikularnog sistema koji se prati ehosonografski (92-94).



Slika 1.18. Omay rezervoar



Slika 1.19. Ugradnja Ommaya rezervoara (punkcija ikvora)

1.12.3. Hidrodinamske osnove funkcije valvula

Danas se proizvode razne vrste drenažnih sistema (tj. modifikacije i kombinacije raznih tipova), sačinjenih od silikonske gume ili metalnih delova. Da bi se razumela funkcija valvule u drenaži likvora iz komore, potrebno je upoznati hidrodinamske činioce kojima je normalno izložena „fiziološka valvula“ komornog sistema, tj. villi arachnoidales odn. granulationes Pachioni. Dva osnovna činioca su pritisak likvora koji deluje na arahnoidne granulacije i pritisak krvi u venskom sinusu (48, 95).

Upravo zbog toga postavljaju se tri osnovna uslova koja treba da ispunjava drenažni sistem:

1. Mora da omogućava fleksibilnost u lečenju hidrocefalusa, tj. iako šant-sistem treba da ima konstantan Δp_0 (srednje vreme prosečne razlike u pritiscima između venskog i likvornog sistema), lekar mora biti u stanju da povremeno u toku lečenja menja Δp_0 kako bi kontrolisao ravnotežu hidrodinamskih sila i time redukovao veličinu moždanih komora;
2. Mora imati kapacitet kojim može da održava Δp_0 i protok likvora čak i kada se konzistencija likvora znatno promeni (što se često dešava kod hiperproteinorahije); i

3. Dinamičke karakteristike sistema moraju da budu takve da u kombinaciji sa hidrauličkim mogu da kompenzuju oštećeni «fiziološki drenažni sistem», tj. da osiguraju apsorpciju kao što to kod zdravih osoba čine arahnoidne granulacije koje Δp_0 održavaju konstatom.

Sa hidrodinamske tačke gledišta, postoje tri osnovna tipa valvula – valvule za regulaciju pritiska (koje se mogu ili ne mogu podešavati spoljnim magnetnim poljem; u prvom slučaju govorimo o tzv. programabilnim valvulama, npr. Medos valve, Sophy valve), valvule za regulaciju protoka (Orbis-Sigma valvula), i anti-sifon valvula (Antisiphon device, Delta valve). Jednosmerni protok kroz valvulu je podešen na tzv. „opening pressure“, tj. na zadati i konstantni pritisak u realnom vremenu na kojem se valvula otvara. Dakle zadatak valvule je da održi konstantan gradijent pritiska (diferencijalni pritisak u šant-sistemu pre i posle valvule) bez obzira na obim protoka (48, 95).

U optičaju su tri tipa valvula od kojih svaki ima različit pritisak otvaranja; valvule za nizak pritisak su funkcionalne na pritiscima ispod 40 mm H₂O; valvule za srednji pritisak su funkcionalne u opsegu pritiska od 40 mm do 80 mm H₂O; dok valvule za visok pritisak postaju propusne na pritiscima većim od 80 mm H₂O.

Postojeći drenažni sistemi su proizvedeni na bazi jednosmernog protoka, tj. dozvoljavaju protok likvora iz komore u venski sistem a onemogućavaju refluks krvi iz vena u moždane komore. Osnovne konstrukcione razlike među sistemima su u materijalu od koga su načinjeni i u mehanizmu funkcionisanja zalistaka sistema. U tom smislu, postoje dve osnovne grupe drenažnih sistema (48, 95):

I) Pudenz, Holter i Denver – sistemi sačinjeni od silikonskog materijala, sa valvuama koje su u vidu „ribljih usta“, i

II) Cordis-Hakim i Dahl-Wade – sistemi sastavljeni od metalnih delova, sa valvulom u vidu metalne kuglice odn. pokretnog diska.

U pogledu hidrauličkih karakteristika, postoje dva osnovna tipa valvula (48, 95):

A) Silikonski kateteri koji na svom distalnom kraju imaju jedan ili više longitudinalnih otvora. Kada unutrašnji pritisak u kateteru premaši spoljašnji pritisak za određenu vrednost (koja je određena osobenostima materijala od koga je kateter načinjen), tada se zarezi otvaraju i omogućava protok likvora. Jači protok i veći unutrašnji pritisak, izazivaju šire otvaranje valvule. Kada pak, spoljašnji pritisak

nadvlada unutrašnji pritisak, valvula se zatvara. Nedostatak ovog tipa valvula je u tome što hidraulički status (tj. odnos između pritiska i protoka) može biti narušen u slučajevima usporenog protoka likvora zbog povećanja njegovog viskoziteta. Za ovaj tip valvula važi jednačina:

$$P = (Kn/a^2) \cdot \Omega$$

gde je Kn = konstanta koja zavisi od geometrijskih faktora (veličina i broja otvora valvule; a = površina na koju deluje razlika u pritiscima; i Ω = razlika u pritiscima. Ova jednačina se dakle može interpretirati na sledeći način: viskozni protok odn. usporena pasaža i mala površina otvora su direktno proporcionalni razlici primenjenih pritisaka na kvadrat površine; protok je obrnuto proporcionalan viskozitetu.

B) Grupa metalnih valvula sa specifičnim načinom „valviranja“, i to:

- Valvula po Hakim-Cordisu ima metalnu kuglicu na metalnoj spirali koja se odiže kada unutrašnji pritisak nadvlada elastičnu silu spiralne opruge; i
- Dahl-Wade valvula ima jednostavan metalni disk koji se slobodno pomera aksijalno između tubulanog ležišta i kraja; kada je unutrašnji pritisak veći od spoljašnjeg, disk se pomera iz ležišta naglo prema kraju konusa i na taj način svara ampularni prostor za protok likvora. Prednost ovog tipa valvule je u tome što su izbegnuti uticaji koji uslovljavaju odnos pritiska i protoka likvora.

Kao što je već rečeno, produkcija drenažnih sistema ide u pravcu većeg broja raznih modifikacija sa ciljem da se poboljša funkcionalnost sistema, da se preveniraju komplikacije nakon implantacije sistema i da se omogući lekaru da što potpunije kontroliše implantirani sistem i po potrebi koriguje njegovu funkciju. Novi sistemi pored dreniranja, služe i za uzimanje likvora i instalaciju antibiotika kao i radiotransparentnih sredstava za različita kontrolna snimanja.

1.12.4. Kada ugraditi šant-sistem?

Hidrocefalus nije fenomen „sve ili ništa” i često se nameće pitanje da li hirurški intervenisati ili ne, naročito u svetlu razmatranja o životnog veka šant-zavisnih pacijenata. Zato je neophodno jasno sagledati ciljeve svake intervencije u svakom pojedinačnom slučaju i odgovoriti na pitanja šta možemo smatrati kao uspeh ili čak, koji nivo rizika je prihvatljiv za postizanje cilja. Naravno, tu se nameću i druga pitanja, npr. kakve će biti posledice za dete ako se ne interveniše hirurški ili pak, koji se nivo

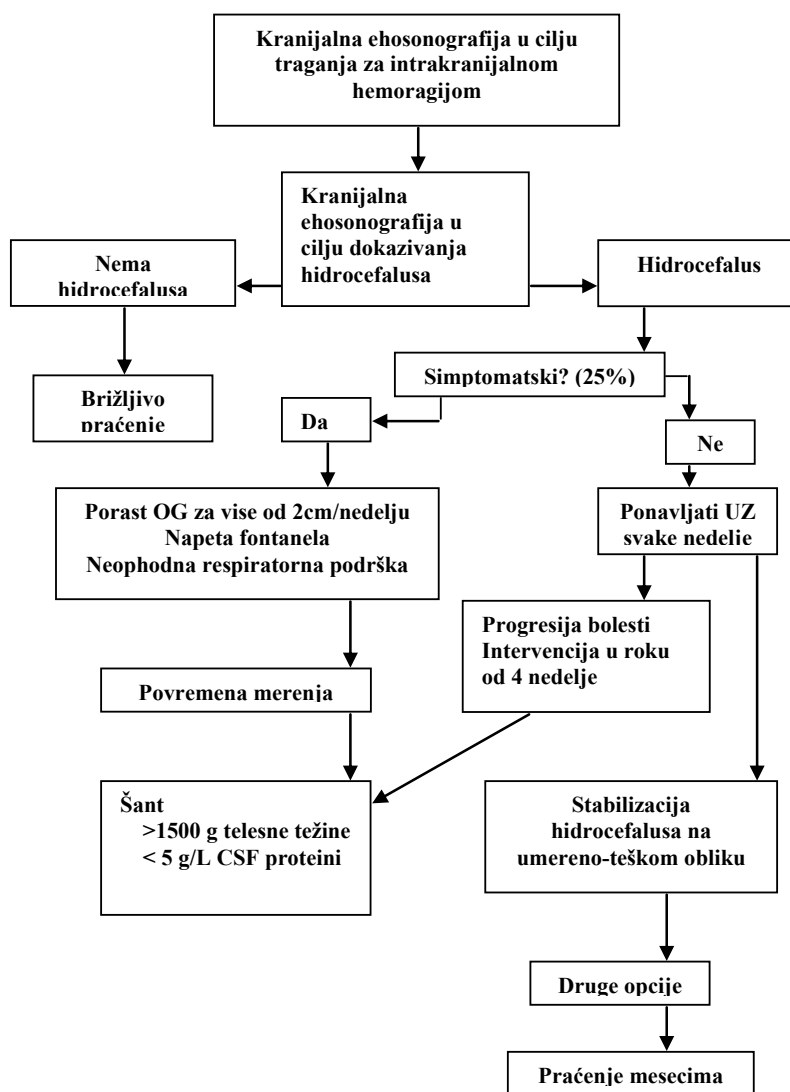
ventrikularne dilatacije više ne može tolerisati i koliko treba čekati pre donošenja odluke o instalaciji šanta a da se ne razviju ireverzibilna oštećenja mozga.

Mada mnogi neurohirurzi savetuju ranu hirurgiju kod pacijenata sa hidrocefalusom, nema statistički opravdanih zaključaka koji bi podržali ovakav klinički pristup u svakom slučaju. Činjenica je da rana hirurgija predstavlja važan faktor u uspešnom lečenju dece sa hidrocefalusom, i to pre nego što je dete postalo refraktorno na lečenje (96, 97). Glavni cilj u svemu ovome je prevencija ili remisija neuroloških deficita nastalih usled oštećenja mozga a neki srednji cilj je da se stvore uslovi da poraste zapremina mozga i da se rekonstituiše korteks. Sekundarni ciljevi lečenja uključuju prevenciju komplikacija i izbegavanje šant-zavisnih stanja ako je to ikako moguće (Tabela – Algoritam).

Na temelju prethodne diskusije, izgleda sasvim razumljivo da se u slučajevima asimptomatske progresivne ventrikulomegalije uzdržimo od bilo kakve intervencije najmanje 4 nedelje. Iako pojedini autori savetuju da se primarno instalira šant kod prematurusa sa malom porođajnom težinom i visokom proteinorahijom usled intraventrikularne hemoragije, većina deli mišljenje da sa ugradnjom šanta treba sačekati dok novorođenče nema telesnu težinu od bar 1200-2000 g i dok proteinorahija ne padne ispod 5 g/L.

Poseban problem se javlja kod odojčadi kod kojih je hidrocefalus dijagnostikovao nakon 6 meseci života. Dalji tretman ovakve dece nešto se razlikuje od onog navedenog kod hidrocefalusa koji je očigledan neposredno po rođenju deteta. Inicijalno ispitivanje ovakve dece podrazumeva da se uradi MR endokranijuma a ponekad i celog neuraksisa sa i bez aplikacije paramagnetnog kontrasta kao i da se sprovede citobiohemijsko, bakteriološko, mikološko, virusološko i parazitološko ispitivanje CSF dobijenog kako ventrikularnom tako i lumbalnom punkcijom. Ovo inicijalno ispitivanje ne mora biti završeno pre nego što se izvede definitivna intervencija, naročito ako je dete na prijemu u akutnoj fazi bolesti odn. u progresivnom pogoršanju. Tada, eksterna ventrikularna drenaža (EVD), formalni šant ili endoskopska treća ventrikulostomija (ETV) mogu da se izvedu kako bi se dobilo u vremenu da se kompletno ispita i utvrdi uzrok hidrocefalusa. Tretman ovakvog hidrocefalusa razlikuje se od onog ranije dijagnostikovanog i u pogledu odgovora na intraventrikularne bypass procedure.

Shema 1.3. Algoritam lečenja hidrocefalusa uzrokovanog intraventrikularnom hemoragijom



Deca sa obstruktivnim hidrocefalusom starija od 12 meseci, a naročito starija od 3 godine, predstavljaju idealne kandidate za ETV; kod oko dve trećine od njih, neurohirurg može očekivati značajno kliničko poboljšanje bez potrebe da se kasnije instalira permanentni šant-sistem. Široko je rasprostranjeno mišljenje, da kod ovih pacijenata koji su u trenutku hospitalizacije u akutnom pogoršanju treba izvršiti ETV istovremeno sa postavljanjem EVD i onda, obezbediti monitoring intrakranijumskog pritiska u naredna 72 sata.

1.12.5. Praćenje deteta sa šantom

Nakon instaliranja šanta, neophodno je dalje pažljivo praćenje pacijenta kako bi se uverili da šant pravilno radi. U novijim studijama, registrovana je incidenca disfunkcije šanta u prve dve godine nakon implantacije u nivou od oko 40% bez obzira na tip šanta ili na hiruršku tehniku. Kod novorođene dece sa velikom, otvorenom fontanelom, sasvim je lako proceniti da li šant radi pravilno procenjujući veličinu i napetost fontanele, ali ovaj test ne garantuje uvek da šant-sistem radi idealno. Ovaj prvi, inicijalni period praćenja pacijenata traje od trenutka implantacije šanta do trenutka kada komore dostignu svoju najnižu tačku a kada prođe period maksimalnog rizika za šant-infekciju. To je istovremeno i period intenzivne komunikacije između neurohirurga i članova porodice. Dužina trajanja hospitalizacije nakon instaliranja šanta zavisi od kliničkih razloga zbog kojih je u stvari šant i postavljen. Ona deca kod kojih je hidrocefalus dijagnostikovana primarno zbog makrokranije (obim glave veći za više od 2 SD od normale za taj uzrast), obično ostaju u bolnici manje od 48 sati postoperativno. Ovaj kritični period vremena treba iskoristiti u smislu da se roditelji edukuju u vezi patofiziologije hidrocefalusa, same šant-procedure i o tome kako šant-sistem radi, na šta da obrade pažnju, kako da prepoznaju rane znake disfunkcije sistema ili infekcije.

Prvo jutro nakon implantacije šanta, obično treba uraditi CT ili MR endokranijuma kako bi se uverili da je šant dobro pozicioniran i da ne postoje neke od ranih komplikacija, npr. razvoj intracerebralnog ili intraventrikularnog krvarenja. Kod odojčadi ne treba očekivati da odmah dođe do smanjenja u veličini komora i to i nije razlog zbog kojeg se radi ova rana imidžing studija; kod izražene ventrikulomegalije, mogu da prođu meseci posle implantacije šanta, dok se veličina komora značajnije ne smanji. Nakon toga, treba ispitati hirurške rane i pregledati pacijenta tragajući za znacima i simptomima povišenog ICP (98, 99).

Kasnije popodne, u toku tog prvog postoperativnog dana, fontanela treba da postane meka. Razvijen je kompletan algoritam za praćenje deteta kod kojeg je izvedena šant-procedura:

Pre implantacije šanta	Edukacija roditelja
Implantacija šanta (IŠ)	Izvodi se implantacija šanta
IŠ + 1 dan	CT endokranijuma Fizički pregled deteta i pregled rane Davanje informacija roditeljima
IŠ + 1 nedelja	Pregled rane
IŠ + 6 nedelja	Imidžing studije (CT ili US) za procenu funkcije šanta i hemodinamskog odgovora mozga
IŠ + 5 meseci	Debljina kortikalnog omotača mora biti min. 3,5 cm i ako to nije slučaj, revidirati šant –zameniti valvulu i proveriti katetere
IŠ + 1 godina	Kontrolni MR endokranijuma
Godišnje	Fizički pregled i imidžing studija jedino ako se pojave simptomi

1.12.6. Ventrikulostomija

Ventrikulostomija predstavlja još jednu terapijsku mogućnost u lečenju hidrocefalusa. Sa pojavom ventriculoskopa, ventrikulostomija veoma popularna. Indikacije za treću ventrikulostomiju su proširena III komora i tanak njen pod. Prateći pleksus horioideus unutar III komore, ventriculoskop lako prilazi istanjenom podu komore. Perforacija može biti tupa, laserskom koagulacijom ili oštra. Prednosti ventrikulostomije su izbegavanje šanta i svih komplikacija koje su sa njim povezane. Treća ventrikulostomija ima pozitivne rezultate od 95% do 83% u tretmanu hidrocefalusa u dečjem uzrastu sa benignim obstruktivnim lezijama i netumorskim akveduktalnim stenozama. Međutim, ova tehnika je mnogo manje uspešna kad je u pitanju posthemoragičan hidrocefalus. Iako se u literaturi pominje 71% uspešnosti, mnogo se češće nanodi pozitivan rezultat od 10% do 32%. Preliminarna ispitivanja su ovako slabe rezultate dovodile u vezu sa starošću pacijenta. Novije, ozbiljnije studije ukazuju da je uspešnost procedure zavisna od etiologije mnogo više nego od uzrasta pacijenta. Novorođenčad sa PIVH razvijaju hidrocefalus zbog blokade arahnoidalnih čupica krvnim detritusom. Imajući to u vidu opravdanost ventrikulostomije kod posthemoragijskog hidrocefalusa je diskutabilna. (100).

1.12.7. Postoperativne komplikacije

Komplikacije posle šant-operacija su čest predmet interesovanja mnogih autora. Razni oblici komplikacija kao i činioci koji do njih dovode su uglavnom opisani u brojnim saopštenjima te ćemo ovom prilikom načiniti samo kratak pregled obrađujući pažnju na one koje nam se, sa kliničkog stanovišta, čine značajnim (98, 99).

- Obstrukcije ventrikularnog katetera (krvnim elementima, fibrinom, horoidnim pleksusom, delovima tkiva ili moždanim parenhimom). To je najčešća mehanička komplikacija i čini oko 63, 2% od svih mehaničkih komplikacija u napred navedenoj studiji Di Roccoa i sar.

- Obstrukcije distalnog katetera (krvnim elementima, fibrinom, fragmentima tkiva, urastanjem u zid vene ili srca);
- Dekonekcija ili dislokacija (migracija) delova drenažnog sistema;
- Frakture šanta, koje su obično kasna komplikacija i dešavaju se u predelu vrata; i
- Oštećenje organa ili tkiva (kože, srca, krvnih sudova, abdominalnih organa).

Komplikacije vezane za operativnu tehniku nastaju usled manjih ili većih grešaka u operativnom radu i, pre ili kasnije, uslovljavaju pojavu jedne od mehaničkih ili infektivnih komplikacija. Najčešće takve greške su pogrešno postavljanje ili neodgovarajuća veličina proksimalnog katetera, postavljanje vrha distalnog katetera na neodgovarajuće mesto, neodgovarajući kožni flap poglavine, supraperiostalni položaj rezervoara pumpice, greške u ligaturi delova koji se konektiraju (slaba, ili ređe, prejaka ligatura), i embolija vazduhom iz distalnog katetera (98, 99).

Komplikacije usled nedgovarajuće drenaže likvora nastaju zbog neravnoteže između nivoa produkcija i nivoa drenaže likvora. Izazavane su uvođenjem sistema prevelike propusne moći i ispoljavaju se kao sindrom intrakranijumske hipotentije (sa kolapsom komora) ili kao sifonski efekat drenaže pri sedenju i ustajanju. Funkcionalni fenomen overdrenaže se može podeliti u dva klinička tipa:

- Prvi tip je formiranje ekstra-aksijalne kolekcije tečnosti usled kolapsa ventrikularnog sistema. Ova komplikacija ima incidencu od oko 3,4% i obično se javlja rano nakon insercije šanta i to kod starije dece. Tretman ovakve komplikacije uključuje ili zamenu sistema sa novim koji ima valvulu veće rezistencije, ili pak, drenaža ekstra-aksijalne kolekcije (98, 99).

- Drugi tip je tzv. „*slit ventricle*“ sindrom (SVS) koji se zove još i „simptomatske male komore“ (101). Obično ova deca su godinama od operacije bez tegoba a sam šant je na korektnoj poziciji. Međutim, posle izvesnog vremena, razvijaju se znaci i simptomi disfunkcije šanta. Simptomi su ponekad povezani sa je svojih testavom pacijenta tako da neki bolesnici navode smanjengoba posle produženog perioda ležanja u krevetu. Ponekad, akutna prezentacija ovog sindroma može biti u formi letargije i kome.

Grupa ređih komplikacija vezana za različite uzroke obuhvata niz postoperativnih sekvela koje su indirektna posledica jednog ili više napred navedenih faktora (98, 99):

- 1) promene oblika lobanje (asimetrija) koja je verovatno posledica veće drenaže iz jednog polovina drenažnog sistema,

- 2) epiduralne kolekcije krvi i likvora, obično kao rezultat nekorektnog postavljanja proksimalnog dela sistema (102) su objavili jedan slučaj spontanog epiduralnog hematoma nakon VP šanta kod deteta koje je pored kongenitalne huidocefalije imalo i kongenitalni deficit faktora X),

- 3) hronični subduralni hematom koji se, samo uslovno, može svrstati u mehaničke komplikacije,
- 4) epileptički napadi kao posledica iritacije korteksa na mestu ventrikulopunkcije i insercije proksimalnog katetera, za šta danas postoje EEG dokazi,
- 5) kombinacijom mehaničkih faktora (predugačak kardijalni kateter koji oštećuje zid srca) i infektivnih (na oštećeni zid se nadovezuje infekcija) može nastati perforacija srčanog mišića sa sledstvenom tamponadom srca,
- 6) odvajanjem dekonektiranog kardijalnog katetera može nastati plućna embolija,
- 7) stenoza ili obstrukcija Silvijeveg akvedukta posle drenaže komornog sistema,
- 8) tromboza gornje šuplje vene i srčane pretkomore koja rezultira u plućnu emboliju, plućnu hipertenziju i vor pulmonale,
- 9) tromboza facijalne i jugularne vene,
- 10) tromboza donje šuplje vene i hepatičke vene (sindrom Budd-Chiari) je retka i fatalna komplikacija,
- 11) bronho-venska fistula kao kasna komplikacija, i dr.

I danas, kada se antibiotici široko koriste, infekcije nakon šant-operacije predstavljaju značajan klinički problem. Iako se ove infekcije mogu javiti godinama posle operacije, najveći broj njih manifestuje se u roku od 2 meseca posle operacije. Većina danas prestižnih centara za lečenje dečije hidrocefalije, ipak objavljuje da je verovatnoća postoperativnih infekcija oko 5-10%. Međutim, nije retkost da se u pojedinim klinikama periodično javljaju komplikacije u znatno većem procentu (103-105).

Guillen i saradnici su 2002. godine (106), objavili rad o neobično visokoj stopi (24-47%) raznih komplikacija nakon VP drenaže; među njima bila je čak i jedna perforacija creva distalnim kateterom, komplikacija koja je inače vrlo retka i čija se incidenca kreće od 0,1-0,7%.

U nekim studijama su ispitivani razni paramteri koji bi možda imali ulogu u prevenciji ovih infekcija (kao što su smanjenje hirurškog personala u sali, šant-operacije koje počinju rano izjutra, ispiranje šant-sistema antibioticima, upotreba profilaktičkih antibiotika pre, u toku i posle operacije, itd.) pa je u njima objavljena redukcija stope infekcije na oko 4% (107), a u jednoj studiji čak na 0,2% (108).

Zbog učestalosti i kliničke važnosti, bakteriemije posle VA drenaže, izdvojili smo je u posebnu grupu patološkog stanja koje nije direktna postoperativna komplikacija ali je sigurno uzrokovana uvođenjem drenažnog sistema u srčanu šupljinu. Infekcije posle šant operacija se mogu ispoljiti u vidu akutne sepse posle implantiranja valvule (što je udruženo sa inflamacijom operativne rane), zatim u suptilnijoj formi infekcije koja se često viđa u ranom postoperativnom toku (nije u vezi sa lokalnom inflamacijom i protiče sa subfebrilnošću, anemijom, leukocitozom i ponekad, hepatosplenomegalijom), ili pak u klinički inaparentnom obliku infekcije koja se otkriva rutinskim kulturama šant-sistema pri njihovoj operativnoj reviziji. Učestalost ovih infekcija je različita, prema različitim autorima, i kreće se od 6-23% od operisanih bolesnika. S obzirom na značajan broj klinički inaparentnih formi, pretpostavlja se da je ovaj procenat u ranom postoperativnom periodu još i veći (15-20%). Učestalost bakteriemije u toku dužeg praćenja operisanih bolesnika je nepoznata ali je sigurno da prisustvo polietilenskog drena, kao stranog tela u krvotoku, čini da je rizik od bakteriemije stalan (103-105).

Do sada je utvrđen niz bakterija koje su potencijalni uzročnici postoperativne bakteriemije ili septikemije, a to su: koagulaza negativni sojevi stafilokoka, *Staph. epidermidis*, *Staph. albus*, *B. subtilis*, *B. faecalis alkaligenes*, *B. antratum*, *Str. viridans* i dr.). Među ovim mikroorganizmima, grupa stafilokoka je najznačajnija. Saprofitna bakterija koja živi na koži (*Staph. albus*) unosi se u krvotok u toku same operacije; smatra se verovatnim da strano telo (polietilenski kateter) u krvotoku uzrokuje povećanje virulencije ovog mikroorganizma a da se infekcija razvija zato što su normalne odbrambene snage domaćina u nemogućnosti da odstrane bakterije koje su kolonizirane u polietilenskom sistemu. Prema Pertiusetu, moguća je i tzv. iznuđena antibiotska saprofitna sepsa kao posledica preoperativne i postoperativne antibiotske terapije koja omogućava divljanje saprofita u krvi. U prilog tezi o kolonizaciji bakterija u šant-sistemu idu, kako podaci iz literature tako i eksperimentalno-klinički podaci, koji ukazuju da je izlečenje septikemije u većini slučajeva bila moguće tek posle odstranjenja sistema (103-105).

U pogledu terapije sugerišu se visoke doze penicilina (od 2 do 18 miliona jedinica dnevno) kada je uzročnik *Staph. albus*. S obzirom na iznete činjenice, nama se čine veoma značajnim mere profilakse: rigorozne mere asepsa i antisepsa u hirurškom radu, eventualna primena sterilnih izolatora u toku operacije, odgovarajući položaj vrha

kardijalnog katetera, profilaktička primena pogodnog antibiotika u vreme operacije i dr (103-105).

Takođe, u kliničku upotrebu ušao je i Codman Bactiseal kateter. Ovaj kateter je tokom fabričke pripreme impregniran sa kombinacijom antibiotika koja se sastoji od 0.15% klindamicin-hlorida i 0.054% rifampicina. Postepeno, tokom prvih 3-4 nedelja nakon implantacije šanta (dakle, upravo u periodu kada se manifestuje najveći broj infektivnih komplikacija), ovi antibiotici se ispuštaju u okolinu katetera dostižući dovoljnu koncentraciju za prevenciju bakterijske kolonizacije, dakle kako interne tako i eksterne forme infekcije šanta. Naglasimo da najveći broj infektivnih komplikacija izazivaju stafilokoke, i to koagulaza-negativni sojevi. Ovi mikroorganizmi kolonizuju šant obično tokom same insercije šanta ili pak tokom njegove revizije. Preoperativna upotreba antibiotika smanjuje mogućnost razvoja infektivnih komplikacija. Pokazano je da su dva antibiotika (klindamicin i rifampicin) homogeno distribuirana u molekularnom matriksu silikonskog elastomera. Tokom perfuzije šanta, uspostavlja se slab difuzioni gradijent koji omogućava postepeno i ravnomerno ispuštanje antibiotika (nakon inicijalnog pika, verovatno usled površinski vezanih molekula antibiotika) i to ispuštanje traje čak narednih 12 do 15 meseci. Međutim, vrlo je važno naglasiti da nakon jednog kraćeg perioda (42-56 dana nakon insercije šanta), lokalna koncentracija antibiotika postaje toliko niska da se gubi njihova protektivna uloga (103-105).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

U istraživanju koje je predmet ove doktorske disertacije postavljeni su sledeći ciljevi:

Jasno definisanje funkcionalnih prednosti i nedostataka potkožnog rezervoara sa ventrikularnim kateterom u odnosu na klasičan ventrikuloperitonealni šant.

Komparativna analiza sa do sada publikovanih radova o lečenju hidrocefalusa kod prevremeno rođene dece i identifikacija optimalnog hirurškog tretmana i lečenja hidrocefalusa kod prevremeno rođene dece.

3. MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA

U cilju optimizacije hirurškog tretmana i lečenja hidrocefalusa kod prevremeno rođene dece ispitivana je mogućnost ugradnje potkožnog rezervoara sa ventrikularnim kateterom, kod prematurusa kod kojih iz nekog razloga (teško opšte stanje ili postojanje udruženih anomalija) nije moguće primarno plasiranje ventrikuloperitonealnog šanta koji je opšteprihvaćena metoda, da bi se sprečila destrukcija moždanog parenhima usled povišenog intrakranijskog pritiska. Ova metoda je korišćena i do sada, ali nije opšte prihvaćena. U ispitivanje je uključeno 60 pacijenata sa intraventrikularnom hemoragijom (IVH) koji su lečeni na Univerzitetnoj Dečijoj klinici u Beogradu i u Institutu za neonatologiju u Beogradu u periodu od marta 2006 godine do marta 2011 godine. Randomizovanom studijom formirali smo dve grupe po 30 pacijenata koji imaju iste karakteristike (gestaciona starost, telesna težina na rođenju APGAR skor). Prva grupa (kontrolna grupa) obuhvata pacijente kod kojih je plasiran ventrikuloperitonealni šant dok drugu grupu čine pacijenti kod kojih je primarno plasiran subkutani rezervoar sa ventrikularnim kateterom (eksperimentalna grupa). Deca uključena u studiju bila su minimum 23 nedelje starosti, IVH je dokumentovana ultrazvukom, dilatacija širine komora obostrano 4 mm i više. Snimanje ultrazvukom je ponavljano dva puta nedeljno uz obavezan pristanak roditelja. Iz studije su isključena deca sa vrednostima protrombinskog vremena preko 20 sekundi ili ako je nivo trombocita bio manji od 50000/mm³.

Istraživanje je prospektivna deskriptivno-analitička studija. Svi prikupljeni rezultati su obrađeni metodama deskriptivne i analitičke statistike, u cilju predikcije nastanka mogućih komplikacija primenjen je metod logističke regresije. Pored ovog primenili smo i metode jednofaktorske i dvofaktorske analize varijanse u cilju testiranja značajnosti razlike među operativnim tehnikama. Za ovu obradu koristili smo softverski paket SPSS 12.0

4. REZULTATI

U ispitivanje je uključeno 60 pacijenata sa IVH koji su lečeni na Univerzitetnoj Dečijoj klinici u Beogradu i u Institutu za neonatologiju u periodu od marta 2006 godine do marta 2011. godine. Pacijenti su podeljeni u kontrolnu i eksperimentalnu grupu od po 30 pacijenata. Prva grupa (kontrolna grupa) obuhvata pacijente kod kojih je plasiran ventrikuloperitonealni šant dok drugu grupu čine pacijenti kod kojih je primarno plasiran subkutani rezervoar sa ventrikularnim kateterom (eksperimentalna grupa)

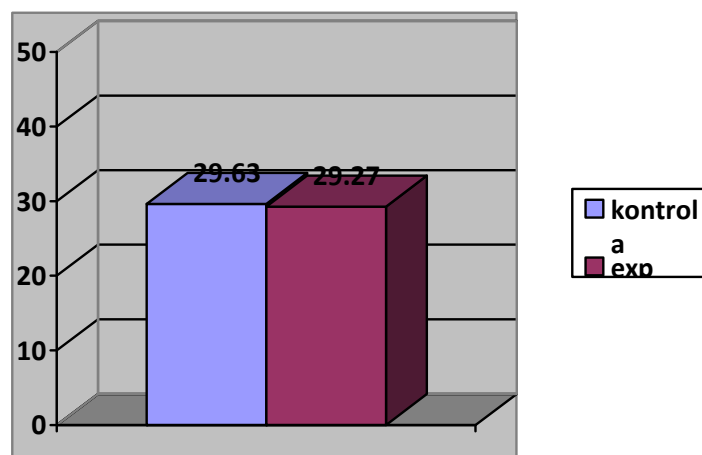
Ispitivana populacija i poredenje osnovnih karakteristika među grupama

U studiju je uključeno 60 novorođenčadi sa IVH, kod 30 - oro je plasiran sistem sa ventrikularnim kateterom i subkutanim rezervoarom (eksperimentalna grupa), dok je ostalih 30 - oro lečeno dosadašnjom metodom bez rezervoara (kontrolna grupa). Prosečna gestaciona starost u eksperimentalnoj grupi bila je $29,27 \pm 3,33$ gestacionih nedelja, a u kontrolnoj grupi $29,63 \pm 2,91$ meseci (Tabela 4.1.).

Tabela 4.1. Gestaciona starost u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi (u gestacionim nedeljama)

Grupa	\bar{X}	SD	Min	Max
kontrola	29,63	2,91	25	35
exp	29,27	3,33	24	35

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj gestacionoj starosti između ispitivanih grupa ($t=0,472$; $p>0,05$).

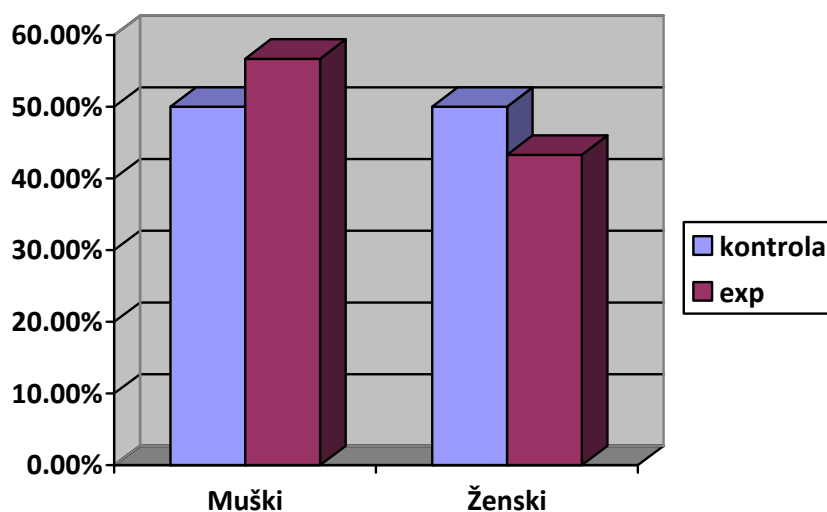


Grafikon 4.1. Gestaciona starost u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi (u gestacionim nedeljama)

Tabela 4.2. Distribucija novorođenčadi po polu

Pol	Kontrola		Exp	
	N	%	N	%
Muški	15	50.0	17	56.7
Ženski	15	50.0	13	43.3
Ukupno	30	100.0	30	100.0

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti polova između ispitivanih grupa ($\chi^2 = 0,268$; $p > 0,05$).



Grafikon 4.2. Distribucija novorođenčadi po polu

Tabela 4.3. Distribucija zastupljenosti blizanačke trudnoće i načina završetka porođaja među ispitivanim grupama

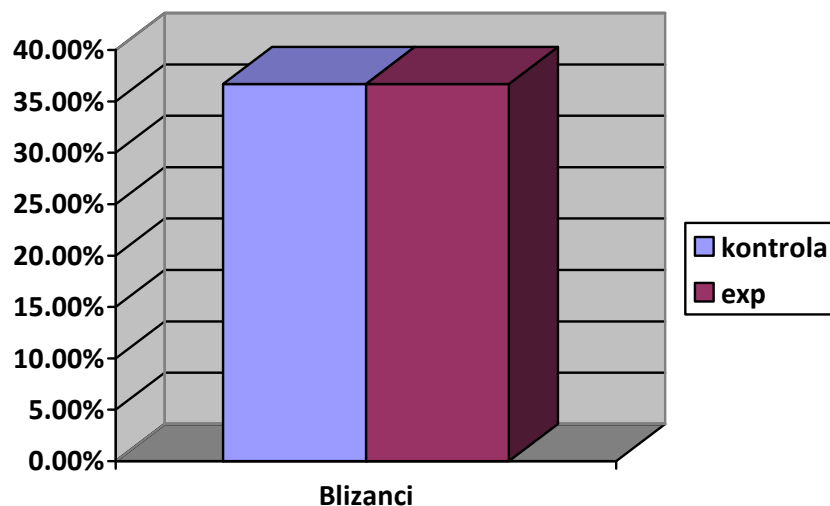
Ispitivana karakteristika	Kontrola (n=30)		Exp (n=30)	
	N	%	N	%
Blizanci	11	36,7	11	36,7
Nekomplikovan porođaj prirodnim putem	18	60,0	19	63,3
Primena vakum ekstraktora ili forcepsa	6	20,0	7	23,3
Porođaj operativnim putem	6	20,0	4	13,3

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti blizanaca između ispitivanih grupa ($\chi^2 = 0,000$; $p > 0,05$).

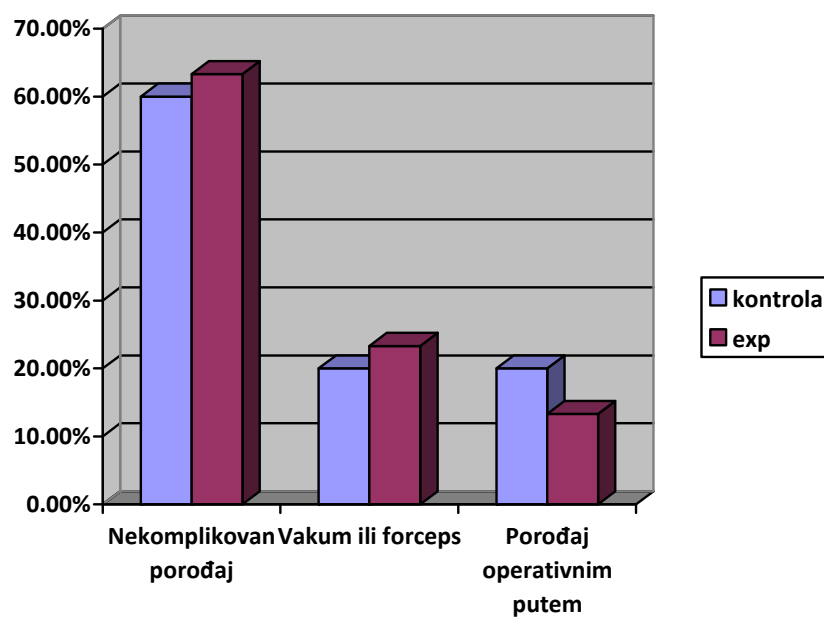
Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti nekomplikovanog porođaja prirodnim putem između ispitivanih grupa ($\chi^2 = 0,071$; $p > 0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti primene vakum ekstraktora ili forcepsa između ispitivanih grupa ($\chi^2 = 0,098$; $p > 0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti porođaja operativnim putem između ispitivanih grupa ($\chi^2 = 0,480$; $p > 0,05$).



Grafikon 4.3a. Distribucija zastupljenosti blizanačke trudnoće



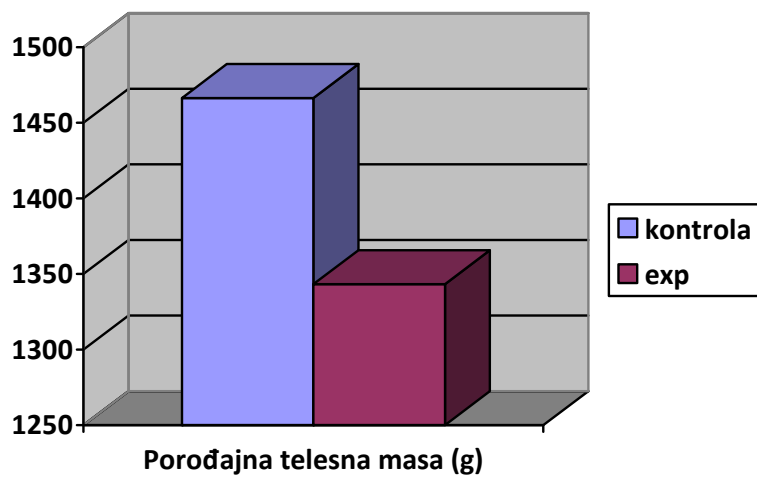
Grafikon 4.3b Način završetka porođaja među ispitivanim grupama

Tabela 4.4. Porođajna telesna masa (g) i obim glave (cm) na rođenju u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi

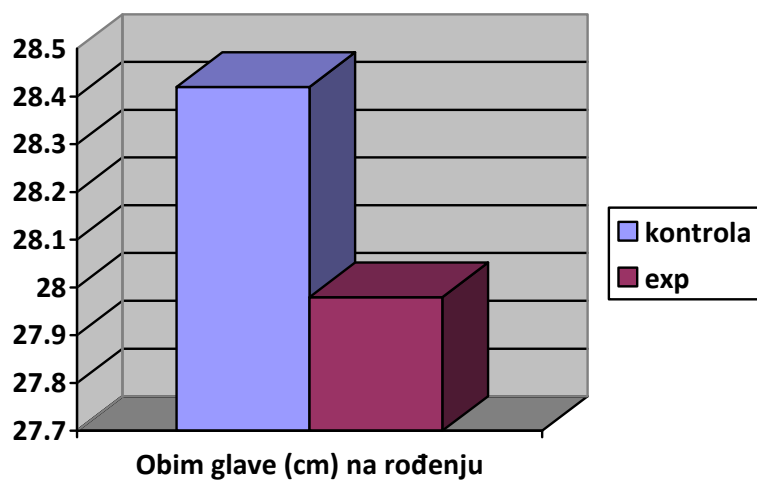
Grupa	\bar{X}	SD	Min	Max
Porođajna telesna masa (g)				
kontrola	1466,33	661,77	560	3850
exp	1343,17	417,568	600	2200
Obim glave (cm) na rođenju				
kontrola	28,42	2,69	23	35
exp	27,98	2,69	23	34

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj porođajnoj telesnoj masi (g) između ispitivanih grupa ($t=0,862$; $p>0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnom obimu glave (cm) na rođenju između ispitivanih grupa ($t=0,624$; $p>0,05$).



Grafikon 4.4a. Porodajna telesna masa (g)



Grafikon 4.4b. Obim glave (cm) na rođenju

Tabela 4.5. Apgar skor u eksperimenatlnoj i kontrolnoj grupi

Grupa	\bar{X}	SD	Min	Max
kontrola	3,73	2,20	1	8
exp	3,97	2,16	1	8

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnom apgar skoru između ispitivanih grupa ($t=0,415$; $p>0,05$).

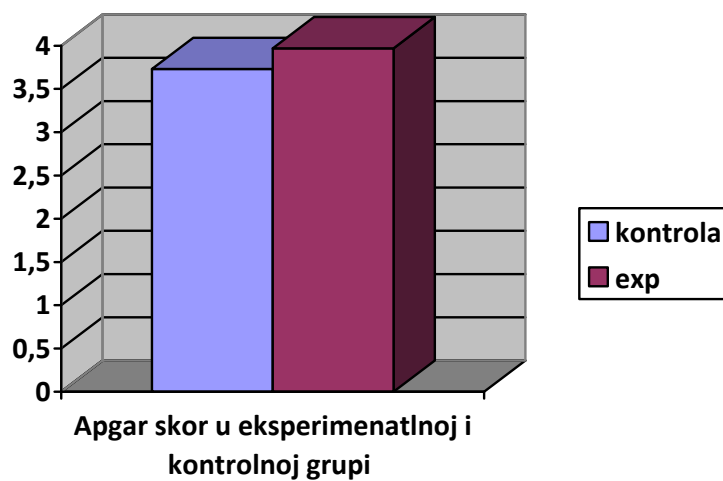
**Grafikon 4.5.** Apgar skor u eksperimenatlnoj i kontrolnoj grupi

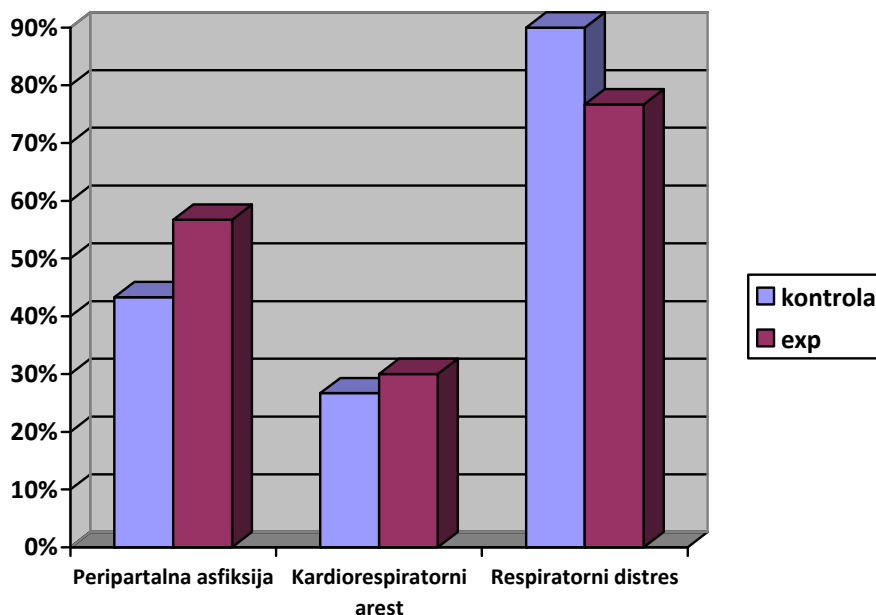
Tabela 4.6. Distribucija novorođenčadi po zastupljenosti peripartalne asfiksije, kardiorespiratornog aresta i respiratornog distresa

Ispitivana karakteristika	Kontrola (n=30)		Exp (n=30)	
	N	%	N	%
Peripartalna asfiksija	13	43,3	17	56,7
Kardiorespiratorni arest	8	26,7	9	30,0
Respiratorni distres	27	90,0	23	76,7

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti peripartalne asfiksije između ispitivanih grupa ($\chi^2=1,067$; $p>0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti kardiorespiratornog aresta između ispitivanih grupa ($\chi^2=0,082$; $p>0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti respiratornog distresa između ispitivanih grupa ($\chi^2=1,920$; $p>0,05$).



Grafikon 4.6. Distribucija novorođenčadi po zastupljenosti peripartalne asfiksije, kardiorespiratornog aresta i respiratornog distresa

Tabela 4.7. Broj dana na asistiranju ventilaciji, gradus IVH, vreme dijagnoze IVH i PHVD

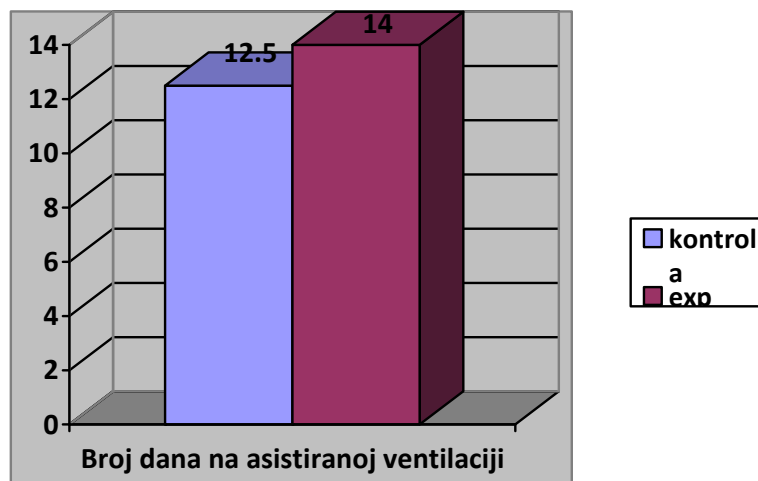
Grupa	Medijana	Interkvartilni opseg	Min	Max
Broj dana na asistiranju ventilaciji				
kontrola	12,5	34	0	98
exp	14	35	0	139
Gradus IVH				
kontrola	3	1	2	4
exp	3	1	2	4
Vreme dijagnoze IVH				
kontrola	2	1	1	11
exp	2	1	1	5
Vreme dijagnoze PHVD				
kontrola	11,5	8	4	33
exp	11	6	4	27

Ne postoji statistički značajna razlika u broju dana na asistiranju ventilaciji između ispitivanih grupa ($Z=0,907$; $p>0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u gradusu IVH između ispitivanih grupa ($Z=0,972$; $p>0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vremenu dijagnoze IVH između ispitivanih grupa ($Z=1,249$; $p>0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vremenu dijagnoze PHVD između ispitivanih grupa ($Z=1,053$; $p>0,05$).



Grafikon 4.7. Broj dana na asistiranoj ventilaciji

Tabela 4.8. Deskriptivni statistički parametri za vreme plasiranja potkožnog retervoara, obim glave u vreme plasiranja rezervoara i broj punkcija rezervoara u eksperimentalnoj grupi novorođenčadi

Grupa	Medijana	Interkvartilni opseg	Min	Max
Vreme plasiranja potkožnog retervoara				
exp	25,5	5,50	11	46
Obim glave u vreme plasiranja rezervoara*				
exp	31,83	2,77	30,00	33,25
Broj punkcija rezervoara				
exp	25,5	37,5	3	125

* Obim glave u vreme plasiranja rezervoara je prikazan kao $\bar{x} \pm SD$

Tabela 4.9. Vreme plasiranja VP šanta, obim glave (cm) u vreme plasiranja VP šanta i telesna masa (g) u vreme plasiranja VP šanta

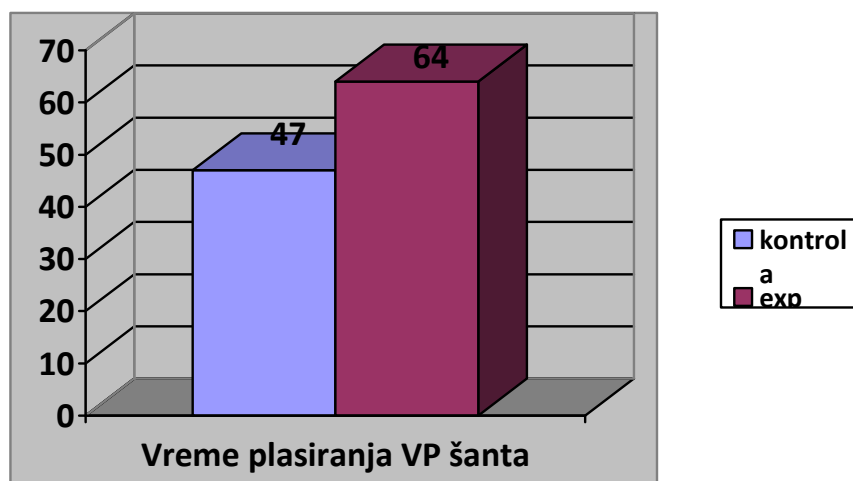
Grupa	\bar{X}	SD	Min	Max
Vreme plasiranja VP šanta*				
kontrola	47	38	21	143
exp	64	34	29	127
Obim glave (cm) u vreme plasiranja VP šanta				
kontrola	34,65	2,78	30	42
exp	35,47	3,01	32	42
Telesna masa (g) u vreme plasiranja VP šanta				
kontrola	2253,82	895,45	1350	4950
exp	2282,11	684,70	1330	3500

* Vreme plasiranja VP šanta je prikazano kao medijana \pm interkvartilni opseg

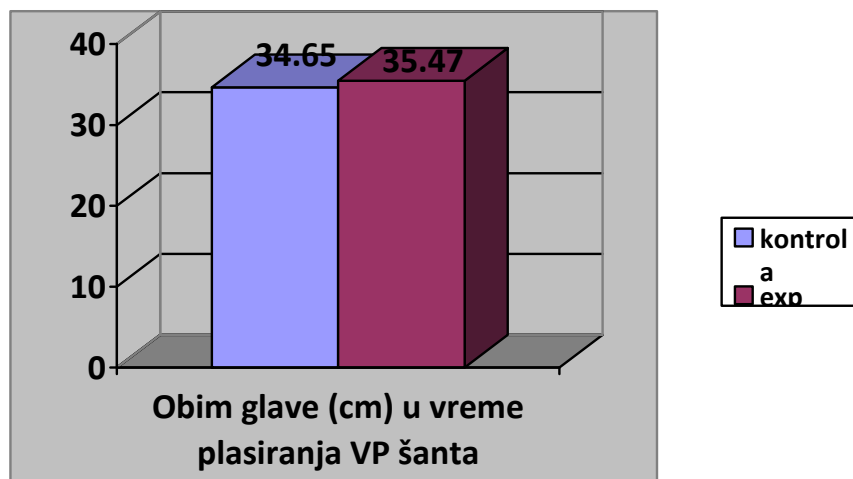
Ne postoji statistički značajna razlika u vremenu plasiranja VP šanta između ispitivanih grupa ($Z=0,809$; $p>0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnom obimu glave (cm) u vreme plasiranja VP šanta između ispitivanih grupa ($t=0,853$; $p>0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj telesnoj masi (g) u vreme plasiranja VP šanta između ispitivanih grupa ($t=0,107$; $p>0,05$).



Grafikon 4.8a. Vreme plasiranja VP šanta



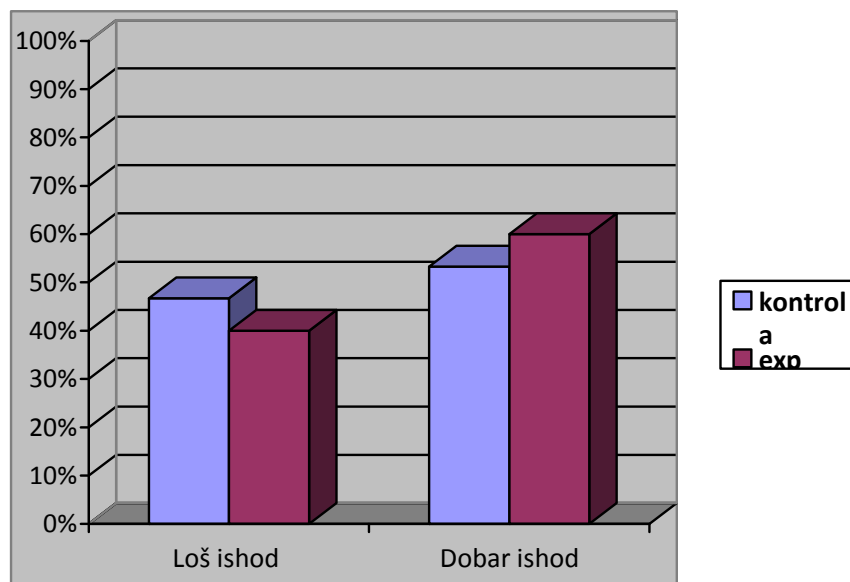
Grafikon 4.8b. Obim glave (cm) u vreme plasiranja VP šanta

Poređenje ishoda lečenja među ispitivanim grupama**Tabela 4.10.** Distribucija novorođenčadi po zastupljenosti ishoda lečenja

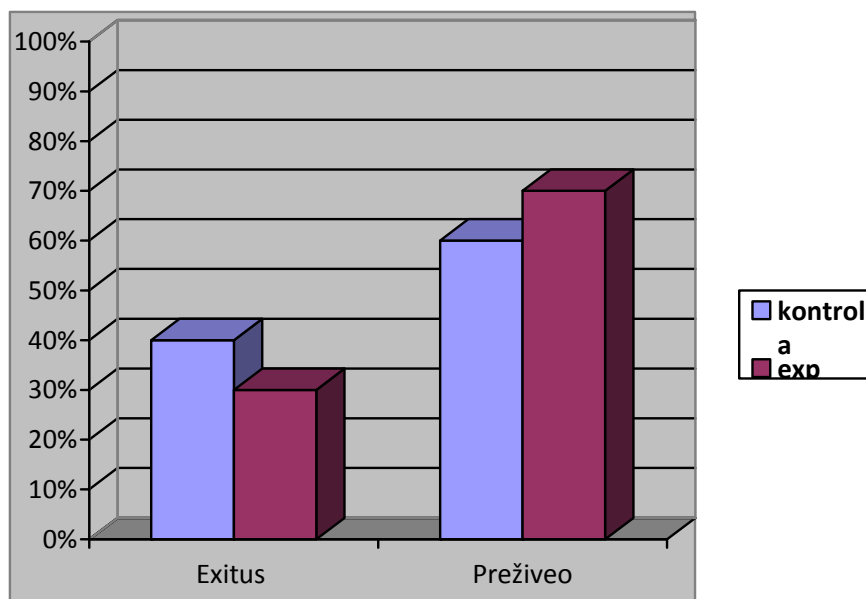
Ispitivana karakteristika	Kontrola (n=30)		Exp (n=30)	
	N	%	N	%
Ishod lečenja				
Loš	14	46,7	12	40,0
Dobar/odličan	16	53,3	18	60,0
Ishod lečenja - preživljavanje				
Exitus	12	40,0	9	30,0
Preživeo	18	60,0	21	70,0

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti lošeg ishoda lečenja između ispitivanih grupa ($\chi^2=0,271$; $p>0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti exitusa između ispitivanih grupa ($\chi^2=0,659$; $p>0,05$). Međutim, eksperimentalna grupa imala je za 10% manji mortalitet, nego kontrolna grupa, što može biti klinički značajna razlika, ali je veličina ispitivanog uzorka nedovoljna da bi statistički test imao dovoljnu moć da pokaže značajnost prikazane razlike.



Grafikon 4.9a. Distribucija novorođenčadi po zastupljenosti ishoda lečenja



Grafikon 4.9b Distribucija novorođenčadi po zastupljenosti ishoda lečenja - preživljavanje

Prediktori lošeg ishoda lečenja**Tabela 4.11.** Ispitivanje značajnosti razlike u gestacionoj starosti (mes), porođajnoj telesnoj masi (g), obimu glave (cm) na rođenju i apgar skoru na rođenju između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja

Ishod	\bar{X}	SD	t	p
Gestaciona starost (mes)				
loš	28,46	2,85	2,323	0,024
dobar	30,21	2,91		
Porođajna telesna masa (g)				
loš	1186,54	500,31	2,832	0,006
dobar	1571,62	537,72		
Obim glave (cm) na rođenju				
loš	27,40	2,80	2,072	0,043
dobar	28,81	2,44		
Apgar skor na rođenju				
loš	2,50	1,88	5,026	<0,001
dobar	4,88	1,77		

Postoji statistički značajna razlika u prosečnoj gestacionoj starosti (mes) između ispitivanih grupa ($t=2,323$; $p=0,024$).

Postoji visoko statistički značajna razlika u prosečnoj porođajnoj telesnoj masi (kg) između ispitivanih grupa ($t=2,832$; $p=0,006$).

Postoji statistički značajna razlika u prosečnom obimu glave (cm) na rođenju između ispitivanih grupa ($t=2,072$; $p=0,043$).

Postoji visoko statistički značajna razlika u apgar skoru na rođenju između ispitivanih grupa ($t=5,026$; $<0,001$).

Tabela 4.12. Ispitivanje značajnosti razlike u zastupljenosti polova, blizanačke trudnoće i načina završetka porođaja između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja

Ispitivana karakteristika	Loš ishod (n=26)		Dobar ishod (n=34)	
	N	%	N	%
Muški pol	12	46,2	20	58,8
Blizanci	13	50,0	9	26,5
Nekomplikovan porođaj prirodnim putem	14	53,8	23	67,6
Primena vakum ekstraktora ili forcepsa	7	26,9	6	17,6
Porođaj operativnim putem	5	19,2	5	14,7

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti polova između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja ($\chi^2 = 0,950$; $p > 0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti blizanaca između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja ($\chi^2 = 3,513$; $p > 0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti nekomplikovanog porođaja prirodnim putem između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja ($\chi^2 = 1,187$; $p > 0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti primene vakum ekstraktora ili forcepsa između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja ($\chi^2 = 0,747$; $p > 0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti porođaja operativnim putem između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja ($\chi^2 = 0,217$; $p > 0,05$).

Tabela 4.13. Ispitivanje značajnosti razlike u zastupljenosti peripartalne asfiksije, kardiorespiratornog aresta i respiratornog distresa između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja

Ispitivana karakteristika	Loš ishod (n=26)		Dobar ishod (n=34)	
	N	%	N	%
Peripartalna asfiksija	21	80,8	9	26,5
Kardiorespiratorni arest	16	61,5	1	2,9
Respiratorni distres	26	100,0	24	70,6

Postoji visoko statistički značajna razlika u zastupljenosti peripartalne asfiksije između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja ($\chi^2 = 17,376$; $p < 0,001$).

Postoji visoko statistički značajna razlika u zastupljenosti kardiorespiratornog aresta između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja ($\chi^2 = 24,914$; $p < 0,001$).

Postoji visoko statistički značajna razlika u zastupljenosti respiratornog distresa između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja ($\chi^2 = 9,176$; $p = 0,002$).

Tabela 4.14. Ispitivanje značajnosti razlike u broju dana na asistiranju ventilaciji, gradusu IVH, vremenu dijagnoze IVH i PHVD između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja

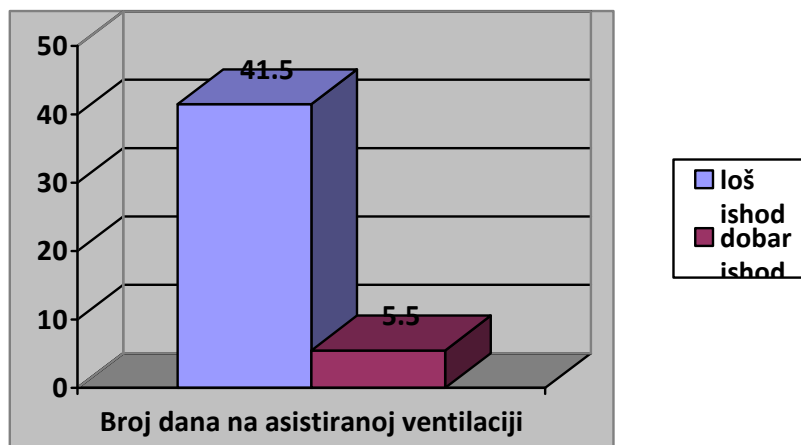
Ishod	Medijana	Interkvartilni opseg	Z	p
Broj dana na asistiranju ventilaciji				
loš	41,5	27,5	6,203	<0,001
dobar	5,5	12,25		
Gradus IVH				
loš	4	1	6,202	<0,001
dobar	3	0		
Vreme dijagnoze IVH				
loš	2	1	2,752	0,006
dobar	2	2		
Vreme dijagnoze PHVD				
loš	10	3,5	1,991	0,046
dobar	12,5	7,5		

Postoji visoko statistički značajna razlika u broju dana na asistiranju ventilaciji između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja ($Z=6,203$; $p<0,001$).

Postoji visoko statistički značajna razlika u gradusu IVH između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja ($Z=6,202$; $p<0,001$).

Postoji statistički značajna razlika u vremenu dijagnoze IVH između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja ($Z=2,752$; $p=0,006$).

Postoji statistički značajna razlika u vremenu dijagnoze PHVD između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja ($Z=1,991$; $p=0,046$).



Grafikon 4.10. Broj dana na asistiranoj ventilaciji

Tabela 4.15. Ispitivanje značajnosti razlike u broju vremenu plasiranja VP šanta, obimu glave (cm) u vreme plasiranja VP šanta i telesnoj masi (g) u vreme plasiranja VP šanta između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja

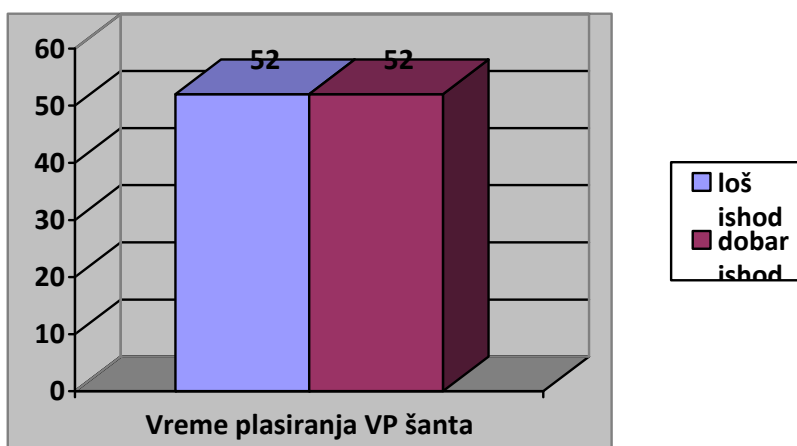
Ishod	\bar{X}	SD	t	p
Vreme plasiranja VP šanta*				
loš	52,0	66,0	0,252	>0,05
dobar	52,0	32,5		
Obim glave (cm) u vreme plasiranja VP šanta				
loš	34,50	2,12	0,423	>0,05
dobar	35,16	3,00		
Telesna masa (g) u vreme plasiranja VP šanta				
loš	2066,25	956,88	0,545	>0,05
dobar	2294,06	769,25		

* Vreme plasiranja VP šanta je prikazano kao Medijana \pm interkvartilni opseg i poređeno je Mann-Whitney testom

Ne postoji statistički značajna razlika u vremenu plasiranja VP šanta između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja ($Z=0,809$; $p>0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnom obimu glave (cm) u vreme plasiranja VP šanta između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja ($t=0,853$; $p>0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj telesnoj masi (g) u vreme plasiranja VP šanta između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja ($t=0,107$; $p>0,05$).



Grafikon 4.11. Vreme plasiranja VP šanta

Tabela 4.16. Prediktori lošeg ishoda lečenja u univarijantnoj i multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi

Ispitivana karakteristika	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	p	RR	95%CI	p	RR	95%CI
Gestaciona starost	0,030	0,804	0,606-0,979	/	/	/
Porodajna telesna masa (g)	0,012	0,998	0,996-1,000	/	/	/
Obim glave na rođenju (cm)	0,050	0,803	0,645-1,000	/	/	/
Apgar skor	<0,001	0,517	0,368-0,726	/	/	/
Broj dana na asistiranju ventilaciji	<0,001	1,215	1,099-1,343	0,005	1,160	1,046-1,285
Gradus IVH	<0,001	149,930	15,724-1429,636	0,007	43,757	2,744-697,788
Peripartalna asfiksija	<0,001	11,667	3,384-40,220	/	/	/
Kardio-respiratorni arest	<0,001	52,800	6,209-449,033	/	/	/

U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi kao značajni prediktori lošeg ishoda lečenja pronađeni su: mala gestaciona starost, niska porodajna telesna masa (g), mali obim glave na rođenju (cm), nizak apgar skor, produžen broj dana na asistiranju ventilaciji, visok gradus IVH, prisustvo peripartalne asfiksije i kardio-respiratornog aresta.

U multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi kao najznačajni prediktori lošeg ishoda lečenja pronađeni su: produžen broj dana na asistiranoj ventilaciji i visok gradus IVH.

Prediktori lošeg ishoda lečenja u eksperimentalnoj grupi (sa rezervoarom)

Tabela 4.17. Ispitivanje značajnosti razlike u gestacionoj starosti (mes), porođajnoj telesnoj masi (g), obimu glave (cm) na rođenju i apgar skor na rođenju između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi

Ishod	\bar{X}	SD	t	p
Gestaciona starost (mes)				
loš	28,25	3,22	1,494	>0,05
dobar	29,94	2,92		
Porođajna telesna masa (g)				
loš	1124,17	365,42	2,560	0,016
dobar	1489,17	393,21		
Obim glave (cm) na rođenju				
loš	27,13	2,74	1,458	>0,05
dobar	28,56	2,56		
Apgar skor na rođenju				
loš	2,67	1,67	3,059	0,005
dobar	4,83	2,04		

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj gestacionoj starosti (mes) između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi ($t=1,494$; $p>0,05$).

Postoji statistički značajna razlika u prosečnoj porođajnoj telesnoj masi (g) između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi ($t=2,560$; $p=0,016$).

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnom obimu glave (cm) na rođenju između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi ($t=1,458$; $p>0,05$).

Postoji visoko statistički značajna razlika u prosečnom apgar skoru na rođenju između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi ($t=3,059$; $p=0,005$).

Tabela 4.18. Ispitivanje značajnosti razlike u zastupljenosti polova, blizanačke trudnoće i načina završetka porođaja između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi

Ispitivana karakteristika	Loš ishod (n=12)		Dobar ishod (n=18)	
	N	%	N	%
Muški pol	12	66,7	5	41,7
Blizanci	6	50,0	5	27,8
Nekomplikovan porođaj prirodnim putem	6	50,0	13	72,2
Primena vakum ekstraktora ili forcepsa	4	33,3	3	16,7
Porođaj operativnim putem	2	16,7	2	11,1

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti polova između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi ($\chi^2=1,833$; $p>0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti blizanaca između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi ($\chi^2=1,531$; $p>0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti nekomplikovanog porođaja prirodnim putem između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi ($\chi^2 = 1,531$; $p > 0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti primene vakum ekstraktora ili forcepsa između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi ($\chi^2 = 1,118$; $p > 0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti porođaja operativnim putem između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja ($\chi^2 = 0,192$; $p > 0,05$).

Tabela 4.19. Ispitivanje značajnosti razlike u zastupljenosti peripartalne asfiksije, kardiorespiratornog aresta i respiratornog distresa između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi

Ispitivana karakteristika	Loš ishod (n=26)		Dobar ishod (n=34)	
	N	%	N	%
Peripartalna asfiksija	11	91,7	6	33,3
Kardiorespiratorni arest	8	66,7	1	5,6
Respiratorni distres	12	100,0	11	61,1

Postoji visoko statistički značajna razlika u zastupljenosti peripartalne asfiksije između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi ($\chi^2 = 9,977$; $p = 0,002$).

Postoji visoko statistički značajna razlika u zastupljenosti kardiorespiratornog aresta između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi ($\chi^2 = 12,804$; $p < 0,001$).

Postoji visoko statistički značajna razlika u zastupljenosti respiratornog distresa između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi ($\chi^2 = 6,957$; $p = 0,014$).

Tabela 4.20. Ispitivanje značajnosti razlike u broju dana na asistiranoj ventilaciji, gradusu IVH, vremenu dijagnoze IVH i PHVD između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi

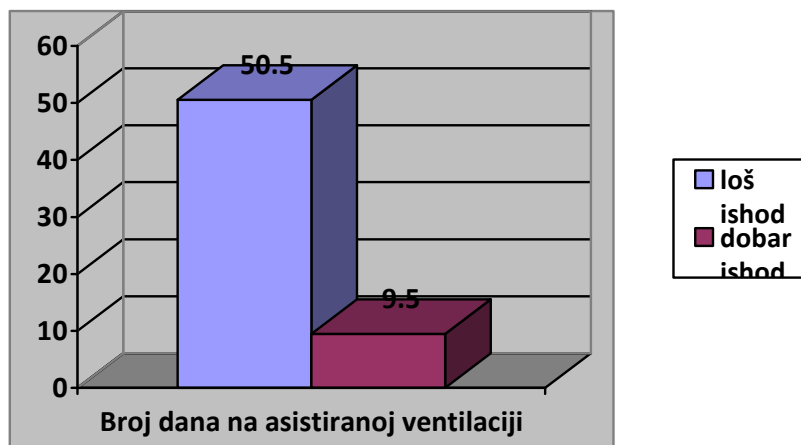
Ishod	Medijana	Interkvartilni opseg	Z	p
Broj dana na asistiranoj ventilaciji				
loš	50,50	65,25	4,404	<0,001
dobar	9,50	14,00		
Gradus IVH				
loš	4	0	4,845	<0,001
dobar	3	0		
Vreme dijagnoze IVH				
loš	1,5	1	1,552	>0,05
dobar	2	2		
Vreme dijagnoze PHVD				
loš	9,5	5,75	1,189	>0,05
dobar	11,5	4,5		

Postoji statistički značajna razlika u broju dana na asistiranoj ventilaciji između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi ($Z=4,404$; $p<0,001$).

Postoji visoko statistički značajna razlika u gradusu IVH između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi ($Z=4,845$; $p<0,001$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vremenu dijagnoze IVH između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi ($Z=1,552$; $p>0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vremenu dijagnoze PHVD između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi ($Z=1,189$; $p>0,05$).



Grafikon 4.12. Ispitivanje značajnosti razlike u broju dana na asistiranoj ventilaciji

Tabela 4.21. Ispitivanje značajnosti razlike u broju vremenu plasiranja VP šanta, obimu glave (cm) u vreme plasiranja VP šanta i telesnoj masi (g) u vreme plasiranja VP šanta između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi

Ishod	\bar{X}	SD	t	p
Vreme plasiranja VP šanta*				
loš	52,0	47,5	0,056	>0,05
dobar	64,0	31,5		
Obim glave (cm) u vreme plasiranja VP šanta				
loš	34,67	2,57	0,495	>0,05
dobar	35,63	3,14		
Telesna masa (g) u vreme plasiranja VP šanta				
loš	2215,00	1113,86	0,180	>0,05
dobar	2294,69	629,35		

* Vreme plasiranja VP šanta je prikazano kao Medijana \pm interkvartilni opseg i poređeno je Mann-Whitney testom

Ne postoji statistički značajna razlika u vremenu plasiranja VP šanta između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi ($Z=0,056$; $p>0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnom obimu glave (cm) u vreme plasiranja VP šanta između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi ($t=0,495$; $p>0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj telesnoj masi (g) u vreme plasiranja VP šanta između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u eksperimentalnoj grupi ($t=0,180$; $p>0,05$).

Tabela 4.22. Prediktori lošeg ishoda lečenja eksperimentalne grupe u univarijantnoj i multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi

Ispitivana karakteristika	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	p	RR	95%CI	p	RR	95%CI
Porodajna telesna masa (g)	0,033	0,997	0,995-1,000	/	/	/
Apgar skor	0,014	0,543	0,334-0,883	/	/	/
Broj dana na asistiranoj ventilaciji	0,013	1,218	1,042-1,424	0,013	1,218	1,042-1,424
Peripartalna asfiksija	0,008	22,000	2,274-212,860	/	/	/
Kardio-respiratorni arest	0,003	34,000	3,253-355,409	/	/	/

U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi kao značajni prediktori lošeg ishoda lečenja pronađeni su: niska porodajna telesna masa (g), nizak apgar skor, produžen broj dana na asistiranoj ventilaciji, prisustvo peripartalne asfiksije i kardio-respiratornog aresta.

U multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi kao najznačajni prediktor lošeg ishoda lečenja pronađen je produžen broj dana na asistiranoj ventilaciji.

Prediktori lošeg ishoda lečenja u kontrolnoj grupi (bez rezervoara)

Tabela 4.23. Ispitivanje značajnosti razlike u gestacionoj starosti (mes), porođajnoj telesnoj masi (g), obimu glave (cm) na rođenju i apgar skoru na rođenju između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u kontrolnoj grupi

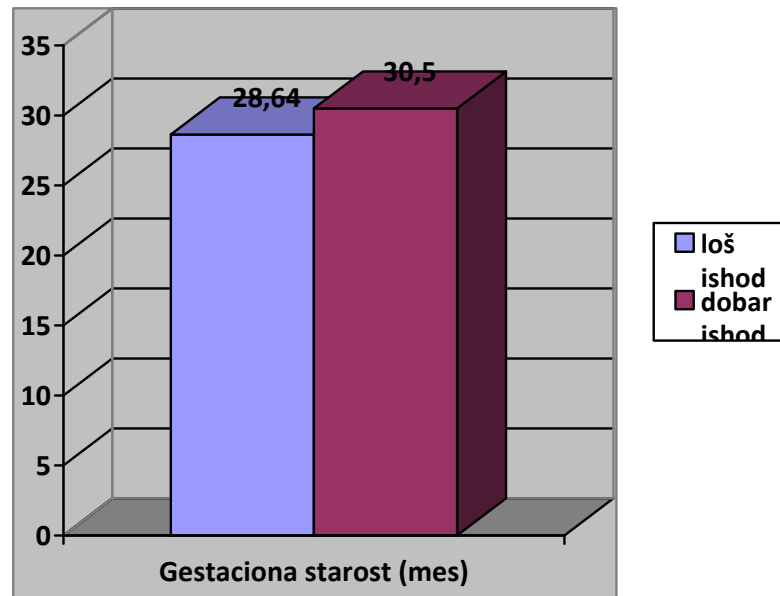
Ishod	\bar{X}	SD	t	p
Gestaciona starost (mes)				
loš	28,64	2,60	1,814	>0,05
dobar	30,50	2,97		
Porođajna telesna masa (g)				
loš	1240,00	601,42	1,821	>0,05
dobar	1664,38	666,00		
Obim glave (cm) na rođenju				
loš	27,64	2,93	1,503	>0,05
dobar	29,09	2,35		
Apgar skor na rođenju				
loš	2,36	2,10	3,929	0,001
dobar	4,94	1,48		

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj gestacionoj starosti (mes) između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u kontrolnoj grupi ($t=1,814$; $p>0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj porođajnoj telesnoj masi (kg) između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u kontrolnoj grupi ($t=1,821$; $p>0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnom obimu glave (cm) na rođenju između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u kontrolnoj grupi ($t=1,503$; $p>0,05$).

Postoji visoko statistički značajna razlika u apgar skoru na rođenju između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u kontrolnoj grupi ($t=3,929$; $p=0,001$).



Grafikon 4.13. Ispitivanje značajnosti razlike u gestacionoj starosti na rođenju između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u kontrolnoj grupi

Tabela 4.24. Ispitivanje značajnosti razlike u zastupljenosti blizanačke trudnoće i načina završetka porođaja između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u kontrolnoj grupi

Ispitivana karakteristika	Loš ishod (n=12)		Dobar ishod (n=18)	
	N	%	N	%
Muški pol	7	50,0	8	50,0
Blizanci	7	50,0	4	25,0
Nekomplikovan porođaj prirodnim putem	8	57,1	10	62,5
Primena vakum ekstraktora ili forcepsa	3	21,4	3	18,8
Porođaj operativnim putem	3	21,4	3	18,8

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti polova između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u kontrolnoj grupi ($\chi^2 = 0,000$; $p > 0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti blizanaca između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u kontrolnoj grupi ($\chi^2 = 2,010$; $p > 0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti nekomplikovanog porođaj prirodnim putem između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u kontrolnoj grupi ($\chi^2 = 0,089$; $p > 0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti primene vakum ekstraktora ili forcepsa između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u kontrolnoj grupi ($\chi^2 = 0,033$; $p > 0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti porođaj operativnim putem između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja ($\chi^2 = 0,033$; $p > 0,05$).

Tabela 4.25. Ispitivanje značajnosti razlike u zastupljenosti peripartalne asfiksije, kardiorespiratornog aresta i respiratornog distresa između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u kontrolnoj grupi

Ispitivana karakteristika	Loš ishod (n=26)		Dobar ishod (n=34)	
	N	%	N	%
Peripartalna asfiksija	10	71,4	3	18,8
Kardiorespiratorni arest	8	57,1	0	0,0
Respiratorni distres	14	100,0	13	81,3

Postoji visoko statistički značajna razlika u zastupljenosti peripartalne asfiksije između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u kontrolnoj grupi ($\chi^2 = 8,438$; $p = 0,004$).

Postoji visoko statistički značajna razlika u zastupljenosti kardiorespiratornog aresta između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u kontrolnoj grupi ($\chi^2 = 12,468$; $p < 0,001$).

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti respiratornog distresa između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u kontrolnoj grupi ($\chi^2 = 2,917$; $p > 0,05$).

Tabela 4.26. Ispitivanje značajnosti razlike u broju dana na asistiranoj ventilaciji, gradusu IVH, vremenu dijagnoze IVH i PHVD između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u kontrolnoj grupi

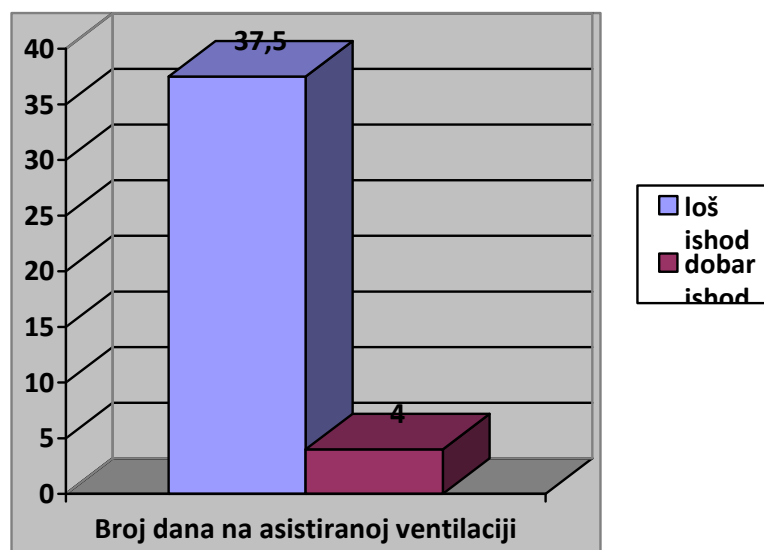
Ishod	Medijana	Interkvartilni opseg	Z	p
Broj dana na asistiranoj ventilaciji				
loš	37,5	19,5	4,459	<0,001
dobar	4,0	7,75		
Gradus IVH				
loš	4	1	4,065	<0,001
dobar	3	0,75		
Vreme dijagnoze IVH				
loš	2	1	2,447	0,014
dobar	2	4,5		
Vreme dijagnoze PHVD				
loš	10,5	3,25	1,586	>0,05
dobar	14,0	13,5		

Postoji statistički značajna razlika u broju dana na asistiranoj ventilaciji između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u kontrolnoj grupi ($Z=4,459$; $p<0,001$).

Postoji visoko statistički značajna razlika u gradusu IVH između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u kontrolnoj grupi ($Z=4,065$; $p<0,001$).

Postoji statistički značajna razlika u vremenu dijagnoze IVH između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u kontrolnoj grupi ($Z=2,447$; $p=0,014$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vremenu dijagnoze PHVD između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u kontrolnoj grupi ($Z=1,586$; $p>0,05$).



Grafikon 4.14. Ispitivanje značajnosti razlike u broju dana na asistiranoj ventilaciji između novorođenčadi sa dobrim i lošim ishodom lečenja u kontrolnoj grupi

Tabela 4.27. Prediktori lošeg ishoda lečenja kontrolne grupe u univarijantnoj i multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi

Ispitivana karakteristika	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	p	RR	95%CI	p	RR	95%CI
Apgar skor	0,004	0,492	0,304-0,796	/	/	/
Broj dana na asistiranoj ventilaciji	0,010	1,277	1,061-1,538	0,010	1,277	1,061-1,538
Peripartalna asfiksija	0,006	10,833	1,961-59,834	/	/	/

U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi kao značajni prediktori lošeg ishoda lečenja pronađeni su: nizak apgar skor, produžen broj dana na asistiranoj ventilaciji, prisustvo peripartalne asfiksije i kardio-respiratornog aresta.

U multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi kao najznačajni prediktor lošeg ishoda lečenja pronađen je produžen broj dana na asistiranoj ventilaciji.

5. DISKUSIJA

U šest dobro kontrolisanih serija prevremeno rođene dece proučavanih u periodu od kasnih sedamdesetih do ranih osamdesetih, incidenca se kretala od oko 35% do 50% (13, 109). U grupi od 460 prematurusa u seriji (sa telesnom težinom manjom od 2250g) incidenca IVH je bila 39% (110). Incidenca IVH u srednjim osamdesetim za prematuruse sa telesnom težinom manjom od 2000g je bila 29%. Incidenca u kasnim osamdesetim je bila oko 20% ili manje. U srednjim devedesetim vrednosti su generalno bile manje od 20% i najčešće oko 15% (110). Ovo opadanje incidence IVH ne dovodi do zaključka da je IVH sada manji problem iz dva razloga. Prvo, incidenca je direktno proporcionalna prematuritetu i drugo, stopa preživljavanja za najmanju prevremeno rođenu decu se kontinuirano povećava. Sve ovo dovodi do zaključka da će IVH postati glavni problem u modernoj neonatalnoj intenzivnoj nezi.

Danas je opšte prihvaćena hipoteza (111) koja preciznije objašnjava stvaranje cerebrospinalne tečnosti. Ima dovoljno elemenata za pretpostavku da moždana ekstracelularna tečnost nastaje kombinovanim procesima ultrafiltracije i aktivnog transporta. Ostaje pitanje dalje sudbine stvorene ekstracelularne moždane tečnosti. Prvi istraživači (Cushing, Weed, Flexner) smatrali su da ova tečnost ide od perineuralnih u perivaskularne prostore a zatim u likvorski sistem. Suprotno ovome, drugi istraživači (Davson) su smatrali da ekstracelularna tečnost niti nastaje niti cirkuliše u konvencionalnom smislu, već primarno služi kao sredina za difuzione izmene između krvi i mozga ili između likvora i mozga. Zadnjih godina, međutim, ponovo je aktuelna Cushingova ideja o postojanju „limfotoku slične“ drenaže ekstracelularne tečnosti u likvorske šupljine. Ova teza je potkrepljena činjenicom da se znatna frakcija likvora stvara na ekstrahoroidalnim mestima; da kinetika izmene natrijuma u moždanom parenhimu korelira sa onom u likvoru; da regionalne varijacije u sastavu likvora unutar moždanih komora, bazalnih cisterni i subarahnoidalnog prostora ne nastaju zbog sekretorne aktivnosti horioidnog pleksusa; i da se neke supstance „čiste“ iz mozga u likvor putem transporta.

Dakle, prvi korak u formiranju cerebrospinalne tečnosti je prolazak ultrafiltrata plazme kroz horoidalni kapilarni endotel u okolno rastresito vezivno tkivo, a dejstvom hidrostatskog pritiska. Zatim, u skladu sa hipotezom (111), izgleda da lokalne osmotske

sile dalje modifikuju sastav ovog ultrafiltrata. Na-K-ATP-azna pumpa ubacuje natrijum u bazalne delove horoidnih ćelija kreirajući osmotski gradijent te omogućavajući i fluks vode koji prati natrijumov fluks. Hloridni joni mogu da prate ulazak natrijumovih jona pasivno, preko nastalog elektrostatičkog gradijenta, ili aktivno, kada joni hlora ulaze u bazalne delove horoidnih ćelija nevezano za fluks natrijuma. Intracelularna karbon-anhidraza katalizuje formiranje bikarbonatnih jona uz konsektivnu stvaranje protona vodonika koji služi za održavanje lokalnog pH i elektrostatičkog gradijenta razmenjujući se u sklopu Na-H ili Na-K pumpe. Ovi procesi se ponavljaju na luminalnoj površini horoidne ćelije u obrnutom smeru.

Novije studije (112, 113) u kojima je korišćena MRI tehnika, ukazuju da postoje cirkadijalne varijacije u formiranju cerebrospinalne tečnosti. Za sada nema dokaza da promena telesne temperature narušava dinamiku stvaranja likvora. Što se tiče neurogene kontrole stvaranja likvora, ona je izučavana samo površno zadnjih godina; preliminarni rezultati ukazuju da simpatička stimulacija može smanjiti produkciju likvora za oko 30% od aktuelnog nivoa, dok holinergička stimulacija istu može povećati za više od 100% omogućavajući vazodilataciju centralne arteriole i kapilara u pojedinačnim vilusima.

Pojedini lekovi, mogu takođe uticati na produkciju cerebrospinalne tečnosti; u prvom redu treba spomenuti acetazolamid (Diamox), jedan inhibitor karbon-anhidraze, koji u potpunosti prekida produkciju cerebrospinalne tečnosti u izolovanim preparatima horoidnog pleksusa (114), dok *in vivo*, redukuje istu u meri od oko 50-60% (115).

Novija istraživanja (116, 117) ukazuju da se ova recesivna mutacija odigrava na genskom lokusu Xq28 koji je odgovoran za transkripciju jednog proteina označenog kao L1CAM. Ova mutacija je odgovorna za oko 7% svih slučajeva hidrocefalusa kod muškaraca. Ova genetska anomalija klinički rezultira u trijas: stenoza akvedukta sa posledičnim hidrocefalusom, mentalna retardacija i adukciono-fleksioni deformiteti palca uz spastičnu paraplegiju. Do sada je u literaturi opisano oko 50 familija sa genetskom anomalijom ovakve vrste.

2003. godine (118) opisana je autozomno-recesivna mutacija tzv. *hy3* gena eksperimentalno izazvana u miševa koja je dovela do fenotipske ekspresije kongenitalnog hidrocefalusa sa perinatalnim početkom. Ova „frameshift“ mutacija kao svoju posledicu ima izmenjenu ekspresiju hidina, jednog novog genskog alela koji je

odgovoran za transkripciju proteina sastavljenog od 5099 amino-kiselina. Ovaj protein je strukturalno sličan kaldesmonu, aktin-vezujućoj supstanci, koji ima ulogu u formiranju citoskeleta. Sve u svemu, ovim radovima je dokazano da je u neonatalnom mozgu, izmenjena ekspresija hidina naročito u cilijarnom epitelu ependima, što za svoju posledicu ima razvoj kongenitalnog hidrocefalusa.

Pored X hromozoma, i neke mutacije na drugim hromozomima mogu biti odgovorne za razvoj kongenitalne hidrocefalije. Sudha i saradnici (119) objavili su slučaj jedne osmogodišnje devojčice sa kongenitalnim hidrocefalusom. Njena makrokranija bila je udružena i sa Dandy-Walker malformacijom, mentalnom retardacijom, kraniofacijalnim dizmorfizmom, i kongenitalnim defektom srca. Kariotipizacija je ukazala na de novo intersticijalnu deleciju dugog kraka hromozoma 3, od lokusa 3q25.1 do 3q25.33.

Granhholm nalazi po jedan ili više ovih faktora u 30 od ukupno 37 slučajeva kongenitalnog komunikantnog hidrocefalusa. Poseban obstetrijski činilac, čiju smo učestalost i mi zapazili, jeste intrakranijalna hemoragija u nedonoščadi. Poznato je da su prematurusi naročito osetljivi na intrakranijalnu hemoragiju. Neonatusi sa malom porođajnom težinom, danas predstavljaju oko 1-2% od svih novorođenčadi, a podaci ukazuju da skoro 85% prematurusa sa porođajnom težinom manjom od 1000 g prežive neonatalni period. Ipak, u većini centara se danas objavljuju podaci koji ukazuju da četvrtina ove dece ipak ispoljavaju ubrzo neki značajan poremećaj u razvoju centralnog nervnog sistema. Progresivni kongenitalni hidrocefalus može nastati posle intrakranijalnog krvarenja koje se dešava u nivou germinalnog matriksa prevremeno rođene dece. Ove hemoragije su najčešće subependimalne ali krv može prodrati i unutar moždane mase ili unutar moždanih komora. U svakom slučaju, nastupa adhezivni arahnoiditis i ventrikulitis uz opstrukciju apsorpcije likvora kroz Pachionnive granulacije. U preživela dece, hidrocefalus je česta sekvela. Kako je incidenca intrakranijalnog krvarenja kod prematurusa visoka i do 40%, to se može očekivati učestalost od 15% hidrocefalusa juvenilnog tipa, nastalog zbog pomenutog uzroka. Po podacima iz više pedijatrijskih centara (120-124), intraventrikularna hemoragija se javlja u 15-35% pretermijskih novorođenčadi (rođenih pre 34. nedelje gestacije) sa porođajnom težinom manjom od 1500 g; po ovim podacima, skoro polovina od svih ovih intraventrikularnih hemoragija (IVH) nastaju u prvih nekoliko postnatalnih sati.

Zapravo, prva 3-4 postnatalna dana predstavljaju period najvećeg rizika za razvoj IVH; manje od 5% svih ranih, postnatalnih hemoragija dešava se posle 4. ili 5. dana života. Incidenca IVH je obrnuto proporcionalna gestacionoj starosti, dok je parenhimatozna lezija (koja podrazumeva razvoj i intracerebralnog hematoma) češća kod dece sa vrlo malom porođajnom težinom.

Izgleda da je u patofiziologiji i patogenezi ove IVH kod prematurusa bitna patološka alteracija cerebralnog krvnog protoka u mikrovaskularnoj mreži nezrelog germinalnog matriksa. Tokom drugog i u ranim fazama trećeg trimestra trudnoće, razvija se značajna angiogeneza kako bi se zadovoljile metaboličke potrebe germinalnog matriksa i korteksa koji se brzo razvijaju dobijajući u masi. Novije studije ukazuju da je jedna supstanca, nazvana faktor rasta vaskularnog endotela (vascular endothelial growth factor, VEGF), najpogodnija sa pavilan proces opisane angiogeneze. Na dejstvo VEGF utiče tzv. hypoxia inducible factor (HIF), koji je prvobitno nađen u kortikalnim neuronima nezrelog mozga u pacova a kasnije i u ćelijama glijalnog porekla. Dalje, izgleda da VEGF povećava vaskularni permeabilitet, što upućuje na zaključak da može da promeni propustljivost i krvno-moždane barijere koja se razvija.

Wise i Ballard (125) su prikazali 7 slučajeva hidrocefalije u prematurusa koje su bezuspešno lečili lumbalnim punkcijama i privremenom eksternom ventrikulostomijom. Horinek i saradnici (126) su koristili intraventrikularnu fibrinolitičku terapiju sa dobrim ishodom ali je serija pacijenata bila premala da bi izvodili neke statistički značajne zaključke. Tek su ventrikuloaurikularni i ventrikuloperitonealni šantovi dali pozitivne rezultate.

I pored ekstenzivne primene antibiotika u pedijatrijskoj praksi, još uvek je značajna incidenca zapaljenskih afekcija mozga i moždanica koje kao sekvelu daju akutno nastali ili hronično instalirani hidrocefalus. Stanja bakterijskih meningitisa mogu dovesti do postinfektivnog hidrocefalusa kod oko 1% slučajeva. Kod novorođenčadi, taj rizik je veći nego kod odrasle dece. Infekcije sa gram-negativnim organizmima (npr. E. coli) kod novorođenčeta je posebno opasna. Ostale bakterije koje dovode često do bakterijskog meningitisa, adhezivnog arahnoiditisa i komunikantnog hidrocefalusa zbog poremećaja reapsorpcije su H. influenzae, M. tuberculosis, Str. pneumoniae i Str. pyogenes. Incidenca bakterijskog meningitisa u prvom mesecu života iznosi oko 4 na 1000 živorođenčadi. Učešće hidrocefalusa u neonatalnom meningitisu je 6%. Utvrđeno

je da veliki broj dece sa neonatalnim meningitisom oboleva i od ventrikulitisa i pleksitisa (127, 128).

Klinička studija Lorbera (129) naglašava da deca sa ekstremnim hidrocefalusom imaju veću mogućnost da postignu normalnu inteligenciju ukoliko su ranije operisana (do dva meseca starosti). Deca operisana kasnije imaju veća intelektualna oštećenja. Uopštavanje histoloških rezultata u humanog i životinja te njihovo upoređivanje sa kliničkim zapažanjima mentalnog razvoja hidrocefalične dece operisane u različitim fazama evolucije bolesti, dozvoljavaju da se formuliše jedna hipoteza u obliku u kakvom su je dali Weller i Shulman (130).

Torvik i Stenwing (56) su elektron-mikroskopski studirali moždano tkivo u eksperimentalno izazvanog hidrocefalusa pacova (injiciranjem kaolina u cisternu magnu). Za razliku od drugih istraživača, oni ne nalaze ependimalnu dizrupciju. Po njima, ependim se jako dobro dilatira na ventrikularnu dilataciju, čak i u slučajevima ekstremnog proširenja komornog sistema. Ponekad rupturiraju samo ventrikularne sinehije dok specifične ependimalne veze ostaju intaktne. Ali, izvan ovih veza, intracerebralni prostori se proširuju. Gustina mikrovila i cilijama se smanjuje jer se povećava površina ependima. Ekstracerebralni prostor subependimalne bele mase se povećava ali nema podataka o destrukciji vlakana i ćelija. Po njima, redukcija debljine moždanog tkiva je verovatno uzrokovana atrofijom zbog pritiska.

Pogodan, tačan i efikasan skrining-metod za procenu mentalnog razvoja deteta je tzv. Denver standardni test za procenu razvoja (Denver Developmental Standard Test, DDST) (131), koji se u svetu široko primenjuje još od 1967. god. Ovaj test je podeljen u 4 kategorije: personalno-socijalne interakcije, razvoj finih motornih reakcija, razvoj jezika i govora, i razvoj grubih motornih reakcija. Normalan razvoj jezika i govora i normalan razvoj ponašanja u cilju socijalne adaptacije su indikatori normalnog kognitivnog razvoja i indikatori očuvanog sluha. Takođe, normalan razvoj grubih motornih reakcija isključuje postojanje neuromuskularnih poremećaja.

Pored klasične ehoencefalografije, koristi se i transkranijalna Doppler sonografija (TCD). Tako su dve grupe autora (132, 133) izučavali TCD parametre kod dece sa kongenitalnim hidrocefalusom pre i posle implantacije šanta i poredili te parametre sa onima nađenim u kontrolnoj grupi. Došli su do zaključka da su sva hidrocefalična deca imala sporiji protok kroz srednju velikomoždanu arteriju (medial cerebral artery, MCA),

veći srednji MCA pulsatilni indeks i veći indeks rezistencije, nego deca sa esencijalnom ventrikulomegalijom ili deca u kontrolnoj grupi.

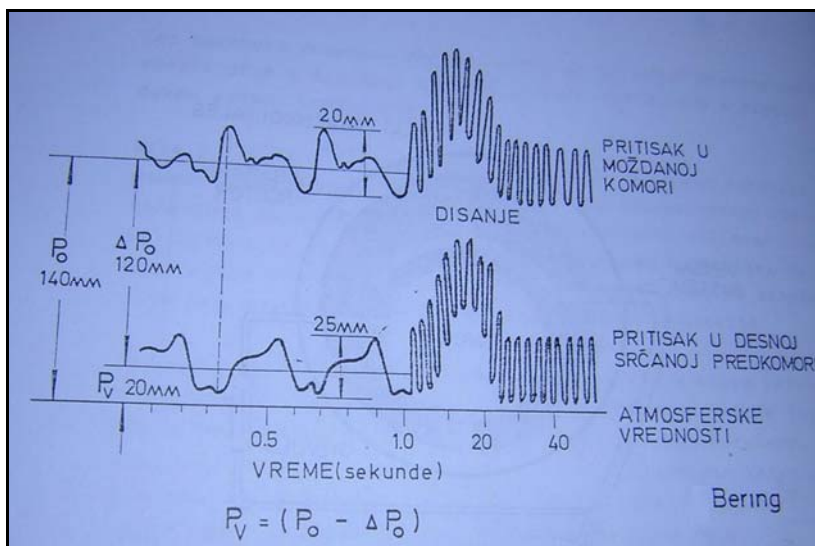
U 2010. godini, grupa naših autora (134) objavili su svoje rezultate koji se tiču MR imidžinga dinamičkog protoka cerebrospinalne tečnosti kod pacijenata nakon neuroendoskopski izvedene ventrikulostomije treće komore upotrebom retro FISP (fast imaging with steady-state precession) sekvence. U pitanju su bili pacijenti kod kojih je intervencija izvršena zbog akveduktalne stenozе netumorske prirode te konsekutivnog hidrocefalusa. Korišćenjem posebne, tzv. RETRO FISP 2D MR tehnike, moguće je bilo pratiti protok likvora kod 41 pacijenta u njihovom postoperativnom toku i tako, kvantifikovati očekivano poboljšanje protoka cerebrospinalne tečnosti.

Perikranijalni flap mekih tkiva iznad i iza desnog uha, koji je preporučen kao polukružan, treba da bude utoliko opsežniji ukoliko je koža poglavine tanja a obim glave veći, kako bi se izbegla kasnija dehiscencija šavova i nekroza kože iznad implantiranog rezervoara. Ponekad je potrebno implantirati sistem bez rezervoara ili pak rezervoar smestiti ispod kosti, epiduralno ili subduralno. U svakom slučaju, mesto ventrikulostomije može biti ili frontalno ili parijetalno (79, 80, 135). Međutim, Dan i Wade (136) su objavili da je pozicioniranje trepanškog otvora u frontalnom regionu povezano sa visokom incidencom pojave epileptičnih napada u čak 54% slučajeva, što nije nađeno u slučajevima kada je mesto ventrikulostomija u parijetalnom regionu. Venes i Dauser (137) su objavili radove o pojavi epi-napada nakon frontalne ventrikulostomije u jednoj svojoj većoj seriji i našli su incidencu od 7,4% ipak, dolazeći do zaključka, da frontalno mesto ventrikulostomije ima prednost nad onim u parijetalnom regionu. Albright i saradnici (138) su dokazali da frontalno pozicionirani proksimalni kateteri traju značajno duže nego parijetalno pozicionirani, a opet, (neobjavljena) studija iz Children's Memorial Hospital ukazala je da je upravo obrnut slučaj – parijetalno postavljeni kateteri funkcionišu znatno bolje od onih postavljenih frontalno. Sve u svemu, današnji podaci ne ukazuju jasno na prednosti odn. mane jedne lokacije u odnosu na drugu.

McLone i saradnici (139) su objavili rad o malfunkciji drenažnih sistema dolazeći do zaključka da su najčešće greške u operativnoj tehnici zapravo one koje se odnose na loše pozicioniranje trepanškog otvora (obično se isti postavi previše lateralno, pa ventrikularni kateter prolazi lateralno od komore).

Pored ove metode VA šanta postoji i metoda direktne implantacije katetera u desnu srčanu pretkomoru, putem sternotomije odn. torakotomije. Često o ovoj intervenciji treba razmišljati u slučaju opstrukcije distalnog katetera kada je nova implantacija teško izvodljiva ili potpuno neizvodljiva zbog tromboze vena koje stoje na raspolaganju. Ova metoda dopušta i korišćenje katetera u vidu omče koja se spontano razmotava sa rastom deteta. Prvi opis ove tehnike daju Weinman i Paul (140) koji su direktnu implantaciju Holterovog katetera u desno srce načinili u 42 pacijenta, pri čemu su koristili aurikularni pristup preko desnostrane torakotomije u 4. interkostalnom prostoru. Istu operativnu tehniku primenili su i Fischer i saradnici (141) na 10 pacijenata i imali su dobre rezultate u toku praćenja od 3 odnosno 6 godina. Direktni pristup srcu je međutim, bremenit opasnim komplikacijama među kojima su najčešće razdvajanje elemenata šant-sistema, stvaranje pleuralnih cisti, pleuralne efuzije, pneumotoraks, lezije n. phrenicusa, netolerancija katetera od strane srca i u tom smislu pojava bradikardije kao i zapušavanje katetera fibrinskim naslagama. Veliki rizik od teških komplikacija zahteva da se ova metoda mora prihvatiti sa rezervom i ograničenjima na kojima, uostalom, insistiraju i sami autori. Sumacijom dosadašnjih iskustava može se zaključiti da tehnika direktne ventrikuloaurikulostomije pruža nove mogućnosti u slučajevima tromboze v. facialis communis i v. jugularis int., ali se ne preporučuje kao prvi operativni akt već samo onda kada revizija i ponovna implantacija sistema nije moguća na drugi način. Ova operacija se ne preporučuje za decu mlađu od 3 godine.

Kao što je već ranije rečeno, likvor i venska krv pulsiraju u fazama koje se međusobno razlikuju za oko 180 stepeni. Polazeći od te činjenice, mogla bi se konstruisati tipična krivulja pritiska u funkciji vremena, u moždanoj komori i desnoj srčanoj pretkomori.



Slika 20. Beringov (1955) dijagram koji prikazuje razlike pritiska u funkciji vremena u moždanoj komori i desnoj srčanoj predkomori
(preuzeto iz Milenković, 1983. (6))

Gornji dijagram grafički prikazuje razlike pritiska u funkciji vremena u moždanoj komori i desnoj srčanoj predkomori (142); P_0 = pritisak likvora meren u odnosu na atmosferski; Δp_0 = srednje vreme prosečne razlike u pritiscima između venskog i likvornog sistema; i P_v = venski pritisak (u odnosu na atmosferski). Intrakranijalni venski pritisak, relativno određivan u odnosu na atmosferski, može se dakle prikazati izrazom: $P_v = P_0 - \Delta p_0$.

Lundberg (36) je pokazao da P_0 značajno varira u toku kašljanja, kivanja i disanja kao i u toku ostalih aktivnosti koje povećavaju venski pritisak. Pošto istovremeno menjanje P_0 i P_v , nema uticaja na vrednost Δp_0 , onda je dakle Δp_0 činioc koji je odgovoran za kontrolu otvaranja i zatvaranja valvule arahnoidnih čupica tj. odgovoran je za protok-apsorpciju likvora. U normalnim okolnostima, vrednost Δp_0 koja kontroliše funkciju vili-valvule je prilično konstantna i zavisi od vremena protoka i od apsorpcione moći arahnoidnih granulacija pri datom pritisku.

Young i saradnici su 1973. godine (143) su pre razvoja CT i MR dijagnostičkih procedura, objavili svoje rezultate o lečenju velikog broja dece sa hidrocefalusom stavljajući najveću pažnju na kasne rezultate lečenja koji su mereni postignutim koeficijentom inteligencije (IQ). Zapazili su da teži oblici hidrocefalusa koji su procenjivani na osnovu debljine kortikalnog omotača (debljina moždanog parenhima od

unutrašnje površine lateralne komore do tabule interne kosti lobanje određene na nivou foramena Monroi) nisu imali značajniju korelaciju sa ishodom, tj. sa postignutim IQ. Faktori koji su značajnije uticali na ishod lečenja ovih pacijenata zavisili su prvenstveno od samog uzroka hidrocefalusa i istovremene pojave perinatalnih komplikacija, naročito anoksičnih kriza. Međutim, pored ovih faktora na koje neurohirurg naravno ne može da utiče, najbolji prediktor dobrog ishoda lečenja bio je sposobnost mozga da “raste” tako da debljina kortikalnog omotača nikada nije manja od 2,7 cm. Young i saradnici su došli do zaključka da je ova debljina kortikalnog omotača zapravo vremenski zavisna varijabla tako da ona deca kod kojih je lečenje prolongirano za više od 5 meseci retko su bila sposobna da dostignu vrednost debljine kortikalnog omotača koji bi osigurao rekonstrukciju mozga.

Tung i saradnici (144) su izvršili čitavu seriju eksperimenata na animalnim modelima sa provociranom intraventrikularnom hemoragijom u neonatalnom periodu, i jasno su dokazali da rana upotreba urokinaze dovodi do kolikvacije intraventrikularnog hematoma te sprečava razvoj konsekutivnog hidrocefalusa. U toku su kliničke studije sa urokinazom i rezultati još uvek nisu poznati. Ipak, treba naglasiti da se ventrikulomegalija ne razvija kod svih pacijenata sa intraventrikularnom hemoragijom gradusa 3 ili 4, ali isto tako, već jednom razvijena ventrikulomegalija može pokazati reverzibilni karakter bez bilo kakve intervencije.

Tako su Volpe i saradnici (120), u svojoj studiji, dokazali da čak u 25% slučajeva intraventrikularne hemoragije kod neonatusa sa konsekutivnom progresivnom ventrikulomegalijom, dolazi do stabilizacije ili rezolucije ove ventrikulomegalije u roku od 4 nedelje bez intervencije; oni su takođe definisali i malu grupu (opet 25% od ukupnog broja ispitivanih slučajeva) kod kojih je hidrocefalus postao “simptomatski” i pod ovim terminom, oni su podrazumevali, progresivni rast obima glave od najmanje 2 cm za nedelju dana ili razvoj znakova i simptoma intrakranijalne hipertenzije; zbog toga, oni su kod ove grupe pacijenata preporučili ranu intervenciju.

Mehaničke komplikacije se mogu javiti neposredno posle implantacije šanta ali i godinama nakon operacije. Međutim, period od prvih 6 meseci nakon šant-operacije izgleda da je vreme kada su mehaničke komplikacije najčešće. Drake i saradnici (48) su analizirali svoje pacijente sagledavajući vreme nastajanja mehaničkih komplikacija. U prospektivnoj randomiziranoj studiji o mehaničkim šant-komplikacijama, verovatnoća

komplikacija nakon godinu dana od operacije iznosi i celih 40%, pored verovatnoće od 8% za infektivne komplikacije.

Jedna druga retrospektivna multicentrična studija (145) ukazuje da je verovatnoća mehaničkih komplikacija nakon godinu dana od operacije 29%; u toj studiji analizirani su riziko-faktori za razvoj komplikacija. Na primer, došlo se do zaključka da je malfunkcija šanta češća ako se šant instalira kao hitna neurohirurška intervencija (34%), nego u slučajevima kada je to elektivna operacija (29%); stopa disfunkcije šanta u ovoj studiji je ista i kada je operaciju izvršio iskusni hirurg i kada je operaciju izvršio specijalizant; verovatnoća nastanka komplikacija je veća kod pacijenata kod kojih je šant instaliran u prvih 6 meseci života (35-47%) nego kod dece koja su bila starija od 6 meseci u trenutku operacije (14%).

Česta i značajna mehanička komplikacija je zapušanje ventrikularnog katetera koje dovodi do opstrukcije u toku likvora kroz sistem i samim tim do povećanja intrakranijumskog pritiska. Histološkim studijama materijala nađenog u proksimalnim delovima sistema, identifikovane su četiri vrste tkiva (37, 38):

1. bela moždana masa u kojoj se mogu prepoznati glijalne ćelije, astrociti, oligodendroglija i po neki makrofag;
2. hijalinizirano vezivno tkivo i hemosiderin (ovde nije nađeno tkivo horoidnog pleksusa ni ependima);
3. mešovito tkivo sastavljeno od proteina, fibrina i leukocita (kod pacijenata sa visokom proteinorahijom); i
4. najčešći histološki nalaz (u preko 80% slučajeva) pokazuje strukturu horoidnog pleksusa.

U već navedenoj studiji Drakea i saradnika (48), zabeleženo je ukupno 150 svih komplikacija i to 122 mehaničke i 28 infektivnih. Po ovoj seriji, svi simptomi i znaci mehaničkih odn. infektivnih komplikacija grupisani su na sledeći način:

Tabela 4. Simptomi i znaci mehaničkih odn. infektivnih komplikacija
(Adaptirano prema Drake, 1998. (48))

	Mehaničke komplikacije (%)	Infektivne komplikacije (%)
SIMPTOMI		
Glavobolja	16, 2	11, 5
Mučnina ili povraćanje	39, 3	30, 8
Iritabilnost	35, 9	34, 6
Novi epi-napadi	1, 7	3, 8
Usporen psihomotorni razvoj	8, 5	3, 8
Slabiji uspeh u školi	1, 7	0, 0
Abdominalni bolovi		19, 2
ZNACI		
Edem papile	2, 6	3, 8
Napeta fontanela	42, 7	23, 1
Porast obima glave	38, 5	19, 2
Pogoršanje stanja svesti	18, 8	7, 7
Rigiditet vrata	0, 0	3, 8
Paraliza n. abducensa	2, 6	3, 8
Nemogućnost pogleda na gore	6, 0	0, 0
Curenje likvora iz šant-sistema	3, 4	15, 4
Rezervoar je previše tvrd	5, 1	3, 8
Rezervoar se ne puni posle pritiska	12, 0	0, 0
Groznica	2, 6	69, 2
Meningizam		8, 0
Eritem operativne rane		26, 9
Erozija kože		23, 1
Purulentna infekcija operativne rane		7, 7
Abdominalna masa-pseudocista		3, 8
Peritonitis		15, 4
REZULTATI TESTOVA		
Uvećanje komora	70, 9	30, 8

Disrupcija-migracija na radiografiji	13, 7	0, 0
Obstrukcija šanta	2, 6	0, 0
Pozitiva kultura likvora ili sistema		92, 3

Kao retka i često fatalna komplikacija posle ventrikularne drenaže javlja se izolovani unilateralni hidrocefalus, koji može nastati i u neoperisanih bolesnika koji su preboleli meningitis i ventrikulitis. Još je Cushing opisao sindrom unilateralnog hidrocefalusa na sledeći način: Pacijent nekoliko meseci posle ataka tzv. moždane groznice pokazuje simptome za koje se pretpostavlja da su izazvani dubokim tumorom; glavobolja lokalizovana na levoj strani, povraćanje, afazija i slabost desne polovine tela; ovakav pacijent umire sa slikom bulbarne paralize a na obdukciji se nalazi dilatirana leva bočna komora čiji je foramen Monroi zapušten specifičnim granulacijama. Guthrie i Dott (146) takođe prikazuju jedan slučaj levostranog unilateralnog hidrocefalusa. Salmon (43) prikazuje pet slučajeva levostranog unilateralnog izolovanog hidrocefalusa posle VA drenaže. U ovim slučajevima je, zbog opstrukcije Monroeovog otvora, leva bočna komora izolovana od desne u kojoj je obično postavljen ventrikularni kateter i koji dobro funkcioniše. Uporedo sa drenažom desne komore, izolovana komora nastavlja da se uvećava i može dovesti do kompresije i kolapsa drenirane komore i pomeranja središnjih moždanih struktura. Tipičan pacijent je prematurus sa meningitisom i ventrikulitisom i posledičnim hidrocefalusom koji je u početku simetričan. Uprkos dobroj funkciji drenažnog sistema, glava se i dalje uvećava i razvija se hemipareza ili sindrom intrakranijumske hipertenzije. Hirurškom fenestracijom zida blokirane bočne komore može se uspostaviti drenaža te se septum pellucidum brzo vraća u srednju liniju. Stanje unilateralnog izolovanog hidrocefalusa mora se brzo prepoznati jer vodi rapidnom pogoršanju i smrti zbog oštećenja moždanog stabla. Verovatno je ova komplikacija mnogo češća nego što se klinički dijagnostikuje i može se pretpostaviti da je ona odgovarajuća za letalni ishod u nekim slučajevima u kojima je taj uzrok klinički ostao nerazjašnjen.

Uporedna analiza Pudenzovog i Holterovog sistema pokazuje da je Pudenzov drenažni sistem skoro dvostruko podložniji mehaničkim komplikacijama (28, 7%) od Holterovog, dok su biološke komplikacije znatno ređe kod primene Pudenzovog nego kod primene Holterovog (147). Prema istoj zbirnoj seriji, i mehaničke i biološke

komplikacije su posle VP šanta dva puta češće nego posle VA šanta, ali, one su mnogo manje opasne po život bolesnika nego komplikacije posle VA šanta. Suprotno ovome, Lajat i saradnici (148) nalaze približno jednaku učestalost komplikacija kod oba tipa šanta ali takođe konstatuje da su komplikacije posle VA šanta mnogo opasnije po život bolesnika. Analiza komplikacija posle ova dva alternativna tipa ekstrakranijalne drenaže navela je mnoge autore da radije primenjuju VP drenažu.

Prevenција brojnih i teških komplikacija posle VA odn. VP šanta sadrži, po našem mišljenju, nekoliko postupaka: minucioznu primenu operativne tehnike sa posebnim obraćanjem pažnje na položaj vrha kardijalnog katetera kod VA šanta; preoperativnu procenu intraventrikularnog pritiska i u skladu sa tim, odabiranje drenažnog sistema odgovarajuće propusne moći; upotrebu jedne od „tubularnih“ valvula kod dece sa atrofičnom kožom poglavine, umesto kupularnih rezervoara Pudenzovog sistema.

I dan danas, kada se antibiotici široko koriste, infekcije nakon šant-operacije predstavljaju značajan klinički problem. Iako se ove infekcije mogu javiti godinama posle operacije, najveći broj njih manifestuje se u roku od 2 meseca posle operacije. Većina danas prestižnih centara za lečenje dečije hidrocefalije, ipak objavljuje da je verovatnoća postoperativnih infekcija oko 5-10%. Međutim, nije retkost da se u pojedinim klinikama periodično javljaju komplikacije u znatno većem procentu.

Guillen i saradnici su 2002. godine (106), objavili rad o neobično visokoj stopi (24-47%) raznih komplikacija nakon VP drenaže; među njima bila je čak i jedna perforacija creva distalnim kateterom, komplikacija koja je inače vrlo retka i čija se incidenca kreće od 0,1-0,7%.

U nekim studijama su ispitivani razni paramteri koji bi možda imali ulogu u prevenciji ovih infekcija (kao što su smanjenje hirurškog personala u sali, šant-operacije koje počinju rano izjutra, ispiranje šant-sistema antibioticima, upotreba profilaktičkih antibiotika pre, u toku i posle operacije, itd.) pa je u njima objavljena redukcija stope infekcije na oko 4%, (107) a u jednoj studiji čak na 0, 2% (108).

Zbog učestalosti i kliničke važnosti, bakteriemije posle VA drenaže, izdvojili smo je u posebnu grupu patološkog stanja koje nije direktna postoperativna komplikacija ali je sigurno uzrokovana uvođenjem drenažnog sistema u srčanu šupljinu. Infekcije posle šant operacija se mogu ispoljiti u vidu akutne sepse posle implantiranja valvule (što je udruženo sa inflamacijom operativne rane), zatim u suptilnijoj formi infekcije koja se

često viđa u ranom postoperativnom toku (nije u vezi sa lokalnom inflamacijom i protiče sa subfebrilnošću, anemijom, leukocitozom i ponekad, hepatosplenomegalijom), ili pak u klinički inaparentnom obliku infekcije koja se otkriva rutinskim kulturama šant-sistema pri njihovoj operativnoj reviziji. Učestalost ovih infekcija je različita, prema različitim autorima, i kreće se od 6-23% od operisanih bolesnika. S obzirom na značajan broj klinički inaparentnih formi, pretpostavlja se da je ovaj procenat u ranom postoperativnom periodu još i veći (15-20%, prema Bruceu) (149). Po drugoj studiji (150) incidenca infektivnih komplikacija kreće se od 0,3 do 39% mada Choux i saradnici (108) zastupaju stanovište da je moguće postići stopu ranih infektivnih komplikacija od 0%. Učestalost bakteriemije u toku dužeg praćenja operisanih bolesnika je nepoznata ali je sigurno da prisustvo polietilenskog drena, kao stranog tela u krvotoku, čini da je rizik od bakteriemije stalan. Možda je Thomas Morley, još davne 1976., najbolje odslikao problem sa šantom: "Šant-sisteme svi mrze. Postaju okludirani ili inficirani. Skreću sa pravog puta, migriraju, ulcerišu i perforiraju; moraju se pumpati ili ponekad isključiti; ponekad se moraju izvaditi, zameniti novim ili repositionirati".

Do sada je utvrđen niz bakterija koje su potencijalni uzročnici postoperativne bakteriemije ili septikemije, a to su: koagulaza negativni sojevi stafilokoka, *Staph. epidermidis*, *Staph. albus*, *B. subtilis*, *B. faecalis alkaligenes*, *B. antratum*, *Str. viridans* i dr.). Među ovim mikroorganizmima, grupa stafilokoka je najznačajnija. Saprofitna bakterija koja živi na koži (*Staph. albus*) unosi se u krvotok u toku same operacije; smatra se verovatnim da strano telo (polietilenski kateter) u krvotoku uzrokuje povećanje virulencije ovog mikroorganizma a da se infekcija razvija zato što su normalne odbrambene snage domaćina u nemogućnosti da odstrane bakterije koje su kolonizirane u polietilenskom sistemu. Prema Pertiusetu, moguća je i tzv. iznuđena antibiotska saprofitna sepsa kao posledica preoperativne i postoperativne antibiotske terapije koja omogućava divljanje saprofita u krvi. U prilog tezi o kolonizaciji bakterija u šant-sistemu idu, kako podaci iz literature tako i eksperimentalno-klinički podaci, koji ukazuju da je izlečenje septikemije u većini slučajeva bila moguće tek posle odstranjenja sistema (93, 151).

U pogledu terapije sugerišu se visoke doze penicilina (od 2 do 18 miliona jedinica dnevno) kada je uzročnik *Staph. albus*. S obzirom na iznete činjenice, nama se čine veoma značajnim mere profilakse: rigorozne mere asepsa i antisepsa u hirurškom radu,

eventualna primena sterilnih izolatora u toku operacije, odgovarajući položaj vrha kardijalnog katetera, profilaktička primena pogodnog antibiotika u vreme operacije i dr (93, 151).

Nedavno, u kliničku upotrebu ušao je Codman Bactiseal kateter. Ovaj kateter je tokom fabričke pripreme impregniran sa kombinacijom antibiotika koja se sastoji od 0. 15% klindamicin-hlorida i 0. 054% rifampicina. Postepeno, tokom prvih 3-4 nedelja nakon implantacije šanta (dakle, upravo u periodu kada se manifestuje najveći broj infektivnih komplikacija), ovi antibiotici se ispuštaju u okolinu katetera dostižući dovoljnu koncentraciju za prevenciju bakterijske kolonizacije, dakle kako interne tako i eksterne forme infekcije šanta.

Novije studije (152, 153) razmatraju upravo prednosti ugradnje Bactiseal katetera. Naglasimo da najveći broj infektivnih komplikacija izazivaju stafilokoke, i to koagulaza-negativni sojevi. Do ovog zaključka došli su i autori iz ove studije. Ovi mikroorganizmi kolonizuju šant obično tokom same insercije šanta ili pak tokom njegove revizije. Autori ove studije nisu došli do zaključka koji je naprotiv široko citiran u drugim izveštajima da perioperativna upotreba antibiotika smanjuje mogućnost razvoja infektivnih komplikacija. Oni su dokazali da su dva antibiotika (klindamicin i rifampicin) homogeno distribuirana u molekularnom matriksu silikonskog elastomera. Tokom perfuzije šanta, uspostavlja se slab difuzioni gradijent koji omogućava postepeno i ravnomerno ispuštanje antibiotika (nakon inicijalnog pika, verovatno usled površinski vezanih molekula antibiotika) i to ispuštanje traje čak narednih 12 do 15 meseci. Međutim, vrlo je važno naglasiti da nakon jednog kraćeg perioda (42-56 dana nakon insercije šanta), lokalna koncentracija antibiotika postaje toliko niska da se gubi njihova protektivna uloga. Takodje, urađeno je i poređenje stope ranih infektivnih komplikacija posle insercije antibiotikom-impregnisanih šant-sistema (AIS) i stopu nakon insercije konvencionalnog VP šanta. Nakon insercije AIS stopa infektivnih komplikacija bila je 5% a nakon insercije konvencionalnog VP šanta iznosila je 14%. Skoro 70% svih infektivnih komplikacija odigralo se u prva dva meseca nakon insercije šanta. Ova studija nedvosmisleno i jasno ukazuje na prednosti korišćenja Bactiseal katetera (154).

Analizom dobijenih rezultata iz serije pacijenata operisanih zbog posthemoragijskog hidrocefalusa kod prevremeno rođene dece, došli smo do zabrinjavajućih saznanja o

ishodu pacijenata sa ovom bolešću. Imajući u vidu da su pacijenti deca, ovi podaci dobijaju na težini, što zahteva nove napore u iznalaženju najoptimalnijeg terapijskog protokola za lečenje hidrocefalusa. Istorijski posmatrano, a aktuelno dokazano, ova bolest predstavlja jedan od najizazovnijih problema u pedijatriskoj neurohirurgiji.

Sastav naše grupe čine operisani, neselecionirani pacijenti. Verovatno je da bi procenat preživljavanja bio veći u slučaju pooštavanja kriterijuma za operativno lečenje. Međutim, to povlači za sobom niz medicinsko-etičkih pitanja čije bi otvaranje možda bilo umesno, ali za sada, ne postoje jasno izdiferencirani parametri dobre prognoze. Stoga ovo pitanje i dalje ostaje otvoreno. Zapravo, oni malobrojni slučajevi hidrocefalije kod prevremeno rođene dece koji nisu podvrgnuti hirurškoj intervenciji bili su uistinu vrlo kompleksni primeri hidrocefalije sa multiplim malformacijama uvek inkompatibilnim sa dugotrajnijim perinatalnim preživljavanjem. To su bili i jedini slučajevi gde smo od početka verovali da se hirurškom intervencijom ne može ništa postići.

Ipak, može se zaključiti da jedna trećina operisanih bolesnika umire relativno rano nakon operacije, nekad intrahospitalno, u neposrednom postoperativnom toku nakon prve intervencije. Među poznatim uzrocima smrti, najčešće su infekcije koje su dovedene u vezu sa letalnim ishodom, i pod tim podrazumevamo bronhopneumoniju kao opštu hiruršku komplikaciju. Takođe veliko razaranje moždanog parenhima, respiratorni distres i udružene anomalije, kao što su srčane mane su najčešći uzroci smrti kod prematurusa sa posthemoragijskim hidrocefalusom.

Lečenje kongenitalnog hidrocefalusa se zasniva na smanjenju produkcije likvora (155). Oralna administracija prednisona i acetazolamida mogu dovesti do poboljšanja u pojedinačnim slučajevima, ali medikamentozna terapija dugoročno ne dovodi do izlečenja (126, 155, 156).

Hirurško lečenje hidrocefalusa je jedini izbor ukoliko ne dolazi do poboljšanja posle dvonedeljne primene medikamentozne terapije (157, 158). Ventrikuloperitonealni šant ima rutinsku primenu u lečenju hidrocefalusa. Glavne komplikacije ventrikuloperitonealnog šanta su infekcija, prekomerna drenaža i hipofunkcija sistema za drenažu likvora usled loše funkcije ventrikularnog ili peritonealnog katetera (126, 158, 159). Ultrasonografija je metoda izbora za dijagnostikovanje i praćenje hidrocefalusa kod prevremeno rođene dece.

Intraventrikularna hemoragija (IVH) je vodeći uzročnik nastanka teškog neurološkog deficita kod prevremeno rođene dece, i u preko 50% slučajeva dovodi do razvoja ventrikulomegalije (160, 161). Najčešće IVH nastaje u periodu unutar 72 sata od rođenja.

Prisutna krv u cisterni magni dovodi do razvoja fibroznog glioznog tkiva koje otežava normalnu resorpciju likvora, što dovodi do hroničnog arahnita i ekstrasvazacije proteinskog matriksa koji blokira otvore četvrte moždane komore i uzrokuje opstruktivni hidrocefalus (162-164). Posthemoragijski hidrocefalus (PHH) nastaje u 35% pacijenata sa IVH, a 15% zahteva hitnu instalaciju ventrikuloperitonealnog šanta (165). PHH se definiše kao brza i progresivna dilatacija moždanih komora praćena povećanjem obima glave za više od 2cm sedmično (166). Učestanost IVH i PHH se kreće u opsegu od 30 – 40% kod prevremeno rođene i dece rođene sa malom telesnom težinom (165, 167-169). Ova deca imaju visok rizik za nastanak teškog neurološkog deficita, epilepsije, smanjenje IQ i probleme sa vidom (99, 165, 170). Eksperimentalne studije na životinjama ukazuju da PHH oštećuje belu masu mozga, inicijalno zahvatajući oligodendrocite a kasnije i aksone nervnih ćelija uzrokujući ishemiju tkiva usled mehaničkog pritiska na drenažne vene (171, 172). Aktuelno je teško izabrati jedinstveni stav o tretmanu posthemoragijskog hidrocefalusa. Ventrikuloperitonealni šant je praćen visokim rizikom za nastanak komplikacija. Pikus i saradnici prikazuju seriju od 52 pacijenta sa PHH tretiranim ventrikuloperitonealnim šantom (173). Ukupan mortalitet tokom 18 godina praćenja iznosio je 60% , uz registrovan deficit mentalnih funkcija u 78% slučajeva. Boynton i saradnici prikazuju seriju od 50 prevremeno rođene dece sa PHH. Stopa mortaliteta tokom perioda praćenja do 10 godina iznosila je 7%, sa prosečno urađene 4 revizije ventrikuloperitonealnog šanta po pacijentu tokom perioda praćenja (170). Lee i saradnici naglašavaju da grupa pacijenata kod kojih je u toku lečenja PHH ugrađen ventrikuloperitonealni šant imaju generalno lošiji ishod lečenja i teži neurološki deficit od analizirane grupe pacijenata kod kojih nije ugrađen system za kontinuiranu drenažu likvora (174). Objasnjenje ova grupa autora nalazi u činjenici da je grupa pacijenata kod kojih je ugrađen ventrikuloperitonealni šant bila u težem kliničkom stanju inicijalno i da su dodatno opterećeni rizicima samog šanta (loša funkcija, infekcija). Na ishod lečenja kod pacijenata naše serije kod kojih je instaliran ventrikuloperitonealni šant utiču: gestacijska starost ($t=2,323$; $p=0,024$), obim glave na

rođenju ($t=2,072$; $p=0,043$), porođajna telesna masa ($t=2,832$; $p=0,006$), Apgar skor na rođenju ($t=5,026$; $p<0,001$), peripartalna asfiksija ($\chi^2 =17,376$; $p<0,001$), kardiorespiratorni arrest ($\chi^2 =24,914$; $p<0,001$), respiratorni distress ($\chi^2 =9,176$; $p=0,002$) i gradus IVH ($Z=6,202$; $p<0,001$).

Aktuelni neurohirurški stav o indikacijama za ugradnju ventrikuloperitonealnog šanta za tretman PHH podrazumeva prevremeno rođeno dete težine preko 1500gr sa nivoom proteina u likvoru ispod 200mg/dl, uz korišćenje valvule za nizak pritisak (175). U daljem toku, u zavisnosti od nalaza ultrazvuka komornog sistema, valvulu za nizak pritisak treba zameniti valvulom za visoki pritisak kako bi se izbegla mogućnost prekomerne drenaže. Primena programibilne valvule je diskutabilna.

Alternativa ventrikuloperitonealnom šantu je instalacija Ommaya rezervoara i ventrikulostomija treće moždane komore (176). Rizik od infekcije pri instalaciji Ommaya rezervoara iznosi 12 – 24%, a glavni uzročnik je koagulaza negativni stafilokok. Preporučuje se direktna ugradnja Ommaya rezervoara bez prethodnih lumbalnih punkcija u cilju smanjenja rizika od dodatne infekcije (177). Uspešno rešavanje PHH korišćenjem Ommaya rezervoara je iznosila 35%, a ventrikulostomija je uspešna kod dva od tri deteta. Peretta je 2007 godine prikazao seriju od 18 slučajeva PHH tretiranih Ommaya rezervoarom. Tokom 2 godine praćenja jedno dete je umrlo, a 59% dece je postalo šant nezavisno, zaključeno je da primena Ommaya rezervoara značajno smanjuje potrebu za šantom (176). Rezultati našeg istraživanja identifikuju kao prediktori lošeg ishoda lečenja metodom Ommaya rezervoara: produžen broj dana na asistiranju ventilaciji i visok gradus IVH.

Prosečan broj živorođene dece na teritoriji Srbije za godinu dana je 70017. Na osnovu indirektnih statističkih proračuna, pretpostavlja se da se u Srbiji godišnje rađa oko 170-190 dece sa hidrocefalusom, odn. hidrocefalusom i spinom bifidom. Hidrocefalus se javlja u 1/500 dece u opštoj populaciji, i gotovo polovinu čine prevremeno rođena deca (156). Učestalost IVH kod beba male telesne mase prelazi 50% (178, 179). U 2 referentne studije pacijenata podvrgnutih hirurškom temporarnom rešavanju simptomatskog hidrocefalusa zbog IVH, kod 57 odnosno 85% preživelih neophodno je plasiranje stalne drenaže likvora (159, 160). Brojne metode privremene drenaže likvora koriste se u inicijalnom lečenju posthemoragijskog hidrocefalusa (PHH) kod prevremeno rođene dece. Ova deca često ne tolerišu postavljanje stalnog

ventrikuloperitonealnog (VP) šanta kao početne procedure zbog krvi u komornom sistemu i visoke verovatnoće opstrukcije mehanizma ventila prouzrokovane raspadnim produktima krvi. Mnoga deca su fizički isuviše mala da bi tolerisala sam sistem šanta (ventil i cevčice) i sklona su dehiscenciji i infekciji kože. Nemogućnost da se likvor apsorbuje distalno u peritoneumu može takođe doprineti neuspehu šanta u ovoj populaciji, pa je zato često neophodna privremena drenaža likvora. Privremeni medikamentni (acetazolamid furosemid...) ili invazivni tretman (lumbalna punkcija ili tranasfontanelna ventrikularna punkcija) ne isključuju plasiranje stalne drenaže (180, 181). Kriterijumi za lečenje zavise od hirurga i institucije. Kod PHH metode izbora su 1) VP šant i 2) postavljanje jednokomorskog rezervoara za povremenu punkciju (Omay).

Posthemoragični hidrocefalus ostaje jedan od najčešćih uzroka hidrocefalusa u detinjstvu. Masivna IVH nosi visok rizik od neurološkog deficita, a više od 50% ove dece ima progresivan razvoj dilatacije komora. Marfi i saradnici ukazali su da posthemoragična komorna dilatacija (PHH) u 90-tim godinama dvadesetog veka uzrokuje porast mortaliteta i morbiditeta (50, 166). Važno je napomenuti ograničenja kod svakog retrospektivnog izveštaja. Različiti su kriterijumi u svakoj instituciji na početku lečenja, uključujući i početnu veličinu glave, stopu rasta, ventrikulomegaliju, stopu promene veličine komore. Kriterijumi za privremenu terapiju i stalnu drenažu takođe nisu standardizovani. U mnogim slučajevima promenljive su karakteristike kao 1) odgovarajuća težina neonatusa za plasman stalne drenaže, 2) radiografski kriterijumi za krvarenje u komorama i 3) definisanje potrebe za temporarnom terapijom odnosno za plasiranje stalne drenaže. Takođe nisu jasno postavljeni kriterijumi kada se privremena (temporarna) drenaža prevodi u stalnu drenažu. U nekim slučajevima razlike u kriterijumima postoje i unutar same institucije zavisno od samih hirurga.

Tretman PHH je praćen povećanim rizikom insuficijencije šanta uz srednje preživljavanje od 2 do 7 godina (162, 169, 182-184). Nejasan je odnos veličine krvnog ugruška na dilataciji komora i uspešnost hirurške intervencije. Alternativne metode lečenja PHH mogu odugovlačiti lečenje. Hirurzi u brojnim medicinskim centrima rutinski obavljaju LP ili serijske direktne ventrikularne punkcije čime kontrolišu veličinu glave. U Cochrane-ovoj publikaciji objavljenoj 2001.godine Whitelaw zaključuje da se ponovljene punkcije ne mogu preporučiti kod neonatusa pod rizikom ili

koje razvija PHH (180), jer nema statistički značajnog smanjenja plasmana šanta, mortaliteta i invaliditeta, kao ni povećanja incidence infekcije likvora u poređenju sa konzervativno tretiranim pacijentima. Takođe kasnije u istoj reviji autor zaključuje da ni tretman actazolamidom niti furosemidom nije bezbedam i efikasan, te se ne može preporučiti (181). Polaže se nada u antifirbinolitičku terapiju za smanjenje ugruška i normalizovanja cirkulacije likvora (158, 185). Whitelaw (186) se protivi upotrebi streptokinase kod novorođenčadi sa IVH. Stoga ostaju kao temelj lečenja hirurške procedure.

Ventrikularno subgaleatični manevri su detaljno opisani u literaturi. Desetogodišnja serija od 173 pacijenata iz 1977.godine je najveća i nastrarija studija (168). Rahman i saradnici publikovali su seriju od 17 pacijenata kod kojih se inicijalna terapija sastojala od serijskih LP (170). Kod 15 je potom načinjena ventrikularno-subgaleatična drenaža bez komplikacija iz te grupe kod 3 pacijenta nije bila potrebna dodatna stalna drenaža. Subgaleatični šant može biti revidiran u slučaju kontrakcije subgaleatičnog džepa kada postoji mogućnost da se obstruira trajni šant sistem.

Upotreba subkutano ugrađenog rezervoara dobro je poznata od osamdesetih godina dvadesetog veka (94, 160). Procedura je tehnički relativno jednostavna i omogućava kontrolisano izvlačenje likvora transkutano uz praćenje kliničke slike. Rezervoar ima prednosti u odnosu na ponovljene lumbalne punkcije (često mala količina likvora) i ponovljene transkortikalne ventrikularne punkcije (rizik povrede) (187). Najznačajnije komplikacije pri korišćenju rezervoara su likvoreja, infekcija i nekroza kože (93, 167, 171). Smatralo se da intermitentna evakuacija likvora iz rezervoara utiče na normalizaciju absorpcije likvora u podgrupi dece sa PHH, čime se izbegava stalna VP drenaža (155, 167, 171).

Najčešće primenjivana metoda u lečenju hidrocefalusa je šant sistem koji omogućava drenažu likvora u druge telesne šupljine kako bi se redukovao intrakranijalni pritisak uzrokovan nakupljanjem likvora u komorama.

Iako se adekvatna drenaža možda ne može postići primenom subkutanog rezervoara u slučajevima prevremeno rođene dece male težine koje imaju cerebralni korteks debljine manje od 1 cm i velike komore na UZ, VP šant nije u prednosti jer je insuficijentan imuni system i adekvatna reospcija u stomaku, nije efikasna apsorcija raspadnih produkata krvi iz likvora u komornom sistemu i nedovoljna razvijenost

potkožnog tkiva. Treba sačekati dok telesna masa ne dostigne 2000 grama, pre no što se pokuša sa drenažom (99, 126). Tokom tog perioda praćenja rešenje koje najmanje šteti i sprečava komplikacije je ventrikularna ili lumbalna punkcija, uz postulate antiseptičke da bi se smanjio rizik za nastanak meningitisa. Spoljna drenaža likvora povećava rizik od infekcije a i opterećena je mogućnošću preterane drenaže (eng. *over drainage*), uz poremećaj elektrolita i proteina.

Tajming za plasiranje subkutanog rezervoara kod prevremeno rođene dece sa hidrocefalusaom je sporno pitanje i jasni stavovi postoje u samo dve publikovane studije. Vilisa i saradnici navode period nakon 30 dana (4,2 nedelje), a Fulmer sa saradnicima 28 dana (4 nedelje) (179, 188). Plasiranje VP šanta u ranom periodu kod prevremeno rođene dece sa PHH može biti povezano sa povišenom incidencom infekcije šanta i visokom stopom njegove obstrukcije (189). Tejlor i saradnici (175) su publikovali 2001.godine 36 slučajeva kod kojih su ugradili VP šant u odloženom terminu, jer je potrebno najmanje 5 nedelja za resorpciju krvi iz komora. Zbog ovoga drenaža je urađena nakon srednjeg perioda od 42 dana. Kod 9 pacijenata (25%) došlo je do obstrukcije šanta i rađena je čak 21 revizija (190). Oni nisu ordinirali nikakvu terapiju tokom 42 dana radi protekcije bele mase. Međutim kod masivne IVH moguće su veoma brze promene kliničke slike i rapidan razvoj hidrocefalusa (179, 189), te se ovde rani VPS preporučuje (99, 189-191). Levi i saradnici imali su 83% obstrukcije šanta kod prevremeno rođene dece sa PHH. Lin je imao u 89%, McCallum u 94% i Scarff u 50% obstrukciju šanta (159, 161, 172, 175, 192).

Tubbs i saradnici navode da je tajming za VP šant 37.4 dana, a Fulmer sa sadnicima navodi da je potrebno da prođe najmanje mesec dana pre ugradje kako bi se resorbovala IVH (188, 193). Eksterna drenaža kod prematurusa sa PHH neophodna je u 60 do 85% slučajeva (166, 174, 177, 178, 187, 194). Prema Willisu ona je neophodna u 83.4%, Tubbsu 84%, Fulmeru i Rahmanu 75%, a Skaru čak 90% (170, 173, 179, 188, 193). Kod drugih metoda lečenja zavisnost od šanta kreće se za eksternu drenažu 64-78%, a kod primene potkožnog rezervoara 75-88% (195-197).

Stopa infekcije nakon plasiranja VP šanta kod PHH je 33% prema Fulmeru. U našoj studiji VPS je načinjen nakon srednjeg perioda čekanja od 47 dana. To može izgledati kasno u odnosu na literaturne podatke, ali smo insistirali da deca dosegnu 2000 grama telesne mase.

Komplikacije koje se registruju pri plasiranju subkutanog rezervoara su likvoreja, meningitis, migracija katetera iz komore ili njegovo skliznuće u komoru (kompletno), kao i intraparenhimska hemoragija (179, 188). Stopa likvoreje na mestu reza kože je prema Vilisu 16.6%, Tubbsu 4,7%, Fulmeru 5%, a Sklaru 32% (173, 179, 188, 193). U našoj studiji likvoreja se javila u 23% (7 pacijenata), što je u gornjoj granici srednje vrednosti incidence publikovanih u dostupnoj literaturi. Revizija je bila neophodna kod 52 od 185 slučajeva kod Tubbsa (28%) i kod 5 od 20 pacijenata kod Fulmera (188, 193).

Nekoliko studija pokazalo je da je gestaciona starost u direktnoj vezi sa nastankom IVH i pratećim kognitivnim i neurološkim deficitom (3, 164, 165, 176, 198-202).

IVH se najčešće javlja u prvih 24 sata nakon rođenja i progresija hemoragije je moguća nakon 48 časova ili duže. Do kraja prve nedelje 90% hemoragija se može detektovati i ovaj rizični period je nezavistan od gestacione starosti.

Tretman IVH tipično je vezan za skrining posledica IVH i tretman neonatusa (respiratorni status i krvni pritisak koji mogu ukazati na progresiju IVH). Parametri Američke akademije za neurologiju "neuroimaging neonatusa" sugerišu da se radi UZ skrining svih prevremeno rođenih neonatusa malih od 30 gestacijskih nedelja u dva navrata. Prvi UZ se preporučuje između 7-og i 14-tog dana starosti kako bi se otkrili tragovi IVH i drugi nakon 36-40 nedelja od poslednje menstruacije majke kako bi se videli efekti eventualne lezije CNS-a kao što su periventrikularna leukomalacija i ventrikulomegalija. Kasnije, MRI je bolja metoda za detekciju lezija u beloj masi (52).

Posthemoragični hidrocefalus (PHH) i periventrikularna leukomalacija (PVL) su dve značajne sekvele IVH. Pacijenti sa PHH obično imaju rapidni porast cirkumferencije glave, porast komora na radiološkim ispitivanjima i zanke porasta intrakranijumskog pritiska, ali znaci i simptomni hidrocefalusa ne moraju se videti nekoliko nedelja nakon hemoragije zbog komljanse neonatalnog mozga (52)

Većina pacijenata sa PHH su sa komunikantnim hidrocefalusom koji nastaje sekundarno zbog hemijskog arahnoiditisa nakon raspada krvi u likvoru. Hidrocefalus može biti i obstruktivni zbog akutne obstrukcije na nivou akvedukta ili Monroovog otvora zbog subependimalnog stvaranja ožiljnih promena (203-205).

6. ZAKLJUČCI

Prosečna gestaciona starost u grupi pacijenata sa ugrađenim Omayo rezervoarom, je $29,27 \pm 3,33$ meseci, a u grupi sa plasiranim klasičnim VP šantom je $29,63 \pm 2,91$ meseci, bez statistički značajne razlika u prosečnoj gestacionoj starosti ($t=0,472$; $p>0,05$), kao ni u zastupljenosti polova između ispitivanih grupa ($\chi^2=0,268$; $p>0,05$).

Između ispitivanih grupa ne postoji statistički značajna razlika u vremenu plasiranja VP šanta ($Z=0,809$; $p>0,05$), prosečnom obimu glave (cm) u vreme plasiranja VP šanta ($t=0,853$; $p>0,05$) i prosečnoj telesnoj masi (g) u vreme plasiranja VP šanta ($t=0,107$; $p>0,05$).

Na ishod lečenja kod pacijenata obe grupe utiču:

gestacijska starost	($t=2,323$; $p=0,024$),
obim glave na rođenju	($t=2,072$; $p=0,043$),
porođajna telesna masa	($t=2,832$; $p=0,006$),
Apgar skor na rođenju	($t=5,026$; $p<0,01$),
peripartalna asfiksija	($\chi^2=17,376$; $p<0,01$),
kardiorespiratorni arest	($\chi^2=24,914$; $p<0,01$),
respiratorni distres	($\chi^2=9,176$; $p=0,002$)
gradus IVH	($Z=6,202$; $p<0,01$)

Multivarijantnom logističkom regresionom analizom kao najznačajni prediktor lošeg ishoda lečenja označen je produžen broj dana na asistiranoj ventilaciji ($p<0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti lošeg ($\chi^2=0,271$; $p>0,05$), i smrtnog ishoda ($\chi^2=0,659$; $p>0,05$) između ispitivanih grupa. Međutim, grupa sa ugrađenim Omayo rezervoarom imala je za 10% manji mortalitet, nego kontrolna grupa.

7. LITERATURA

1. Wilcox AJ, Skjaerven R. Birth weight and perinatal mortality: the effect of gestational age. *Am J Public Health.* 1992;82(3):378-82.
2. Kiely JL, Susser M. Preterm birth, intrauterine growth retardation, and perinatal mortality. *Am J Public Health.* 1992;82(3):343-5.
3. Vollmer B, Roth S, Baudin J, Stewart AL, Neville BG, Wyatt JS. Predictors of long-term outcome in very preterm infants: gestational age versus neonatal cranial ultrasound. *Pediatrics.* 2003;112(5):1108-14.
4. Winn HR, Youmans JRN. Youmans neurological surgery. 6th ed. / [edited by] H. Richard Winn. ed. Philadelphia, Pa. ; [London]: Elsevier Saunders; 2011.
5. Youmans JR. Neurological surgery : a comprehensive reference guide to the diagnosis and management of neurosurgical problems. 4th ed. ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 1996.
6. Milenković P, Janićijević M. Hidrocefalus u dece - klinički i hirurški pristup. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1983.
7. Pudenz RH. Experiences with the ventriculo-atrial shunt operation for hydrocephalus. *Neurologia medico-chirurgica.* 1964;6:1-12.
8. Ransohoff J, Shulman K, Fishman RA. Hydrocephalus: a review of etiology and treatment. *J Pediatr.* 1960;56:399-411.
9. Shurtleff DB, Foltz EL, Loeser JD. Hydrocephalus. A definition of its progression and relationship to intellectual function, diagnosis, and complications. *Am J Dis Child.* 1973;125(5):688-93.
10. Barlow CF. CSF dynamics in hydrocephalus--with special attention to external hydrocephalus. *Brain Dev.* 1984;6(2):119-27.
11. Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *Journal of neurosurgery Pediatrics.* 2012;9(3):242-58.
12. Oi S, Matsumoto S, Katayama K, Mochizuki M. Pathophysiology and postnatal outcome of fetal hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 1990;6(6):338-45.
13. Bondurant CP, Jimenez DF. Epidemiology of cerebrospinal fluid shunting. *Pediatr Neurosurg.* 1995;23(5):254-8; discussion 9.

14. Sajjadian N, Fakhrai H, Jahadi R. Incidence of intraventricular hemorrhage and post hemorrhagic hydrocephalus in preterm infants. *Acta medica Iranica*. 2010;48(4):260-2.
15. Behjati S, Emami-Naeini P, Nejat F, El Khashab M. Incidence of hydrocephalus and the need to ventriculoperitoneal shunting in premature infants with intraventricular hemorrhage: risk factors and outcome. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(6):985-9.
16. Weed LH. Studies on Cerebro-Spinal Fluid. No. II : The Theories of Drainage of Cerebro-Spinal Fluid with an Analysis of the Methods of Investigation. *The Journal of medical research*. 1914;31(1):21-49.
17. Weed LH. Studies on Cerebro-Spinal Fluid. No. III : The pathways of escape from the Subarachnoid Spaces with particular reference to the Arachnoid Villi. *The Journal of medical research*. 1914;31(1):51-91.
18. Weed LH. Studies on Cerebro-Spinal Fluid. No. IV : The dual Source of Cerebro-Spinal Fluid. *The Journal of medical research*. 1914;31(1):93-118 11.
19. Dandy WE. Experimental Hydrocephalus. *Annals of surgery*. 1919;70(2):129-42.
20. Dandy WE. Extirpation of the Choroid Plexus of the Lateral Ventricles in Communicating Hydrocephalus. *Annals of surgery*. 1918;68(6):569-79.
21. Hall JE, Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. 12th ed. ed. Philadelphia, Pa. ; London: Saunders; 2011.
22. Davson H, Oldendorf WH. Symposium on membrane transport. Transport in the central nervous system. *Proc R Soc Med*. 1967;60(4):326-9.
23. Cutler RW, Page L, Galicich J, Watters GV. Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man. *Brain*. 1968;91(4):707-20.
24. Milhorat TH, Hammock MK, Fenstermacher JD, Levin VA. Cerebrospinal fluid production by the choroid plexus and brain. *Science*. 1971;173(3994):330-2.
25. Milhorat TH. Choroid plexus and cerebrospinal fluid production. *Science*. 1969;166(3912):1514-6.
26. McComb JG. Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption. *J Neurosurg*. 1983;59(3):369-83.
27. De Vitry F, Picart R, Jacque C, Legault L, Dupouey P, Tixier-Vidal A. Presumptive common precursor for neuronal and glial cell lineages in mouse hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980;77(7):4165-9.

28. Voetmann E. On the structure and surface area of the human choroid plexuses. *Ugeskr Laeger*. 1949;111(38):1051.
29. Di Chiro G. Observations on the circulation of the cerebrospinal fluid. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1966;5:988-1002.
30. Taveras JM, Taveras JMDn. *Neuroradiology*. 3rd ed. / Juan M. Taveras, with a chapter on Endovascular therapeutic neuroradiology by John Pile-Spellman. ed. Baltimore, Md. ; London: Williams & Wilkins; 1996.
31. Milhorat TH. Cerebrospinal-fluid dynamics. *N Engl J Med*. 1970;283(14):763-4.
32. Milhorat TH. Structure and function of the choroid plexus and other sites of cerebrospinal fluid formation. *International review of cytology*. 1976;47:225-88.
33. Hakim S. Biomechanics of hydrocephalus. *Acta Neurol Latinoam*. 1971;1:Suppl 1:169-94.
34. Hakim S. Considerations on the physics of hydrocephalus and its treatment. *Experimental eye research*. 1977;25 Suppl:391-9.
35. Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci*. 1965;2(4):307-27.
36. Lundberg N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1960;36(149):1-193.
37. Hakim S. Hydraulic and mechanical mis-matching of valve shunts used in the treatment of hydrocephalus: the need for a servo-valve shunt. *Dev Med Child Neurol*. 1973;15(5):646-53.
38. Hakim S, Duran de la Roche F, Burton JD. A critical analysis of valve shunts used in the treatment of hydrocephalus. *Dev Med Child Neurol*. 1973;15(2):230-55.
39. Czosnyka ZH, Czosnyka M, Whitfield PC, Donovan T, Pickard JD. Cerebral autoregulation among patients with symptoms of hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2002;50(3):526-32; discussion 32-3.
40. Grcevic N. [Pathology and Pathogenic Mechanisms of Hydrocephalus]. *Lijecnicki vjesnik*. 1963;85:943-63.
41. Guiffre R, Pastore FS, De Santis S. Connatal (fetal) hydrocephalus: an acquired pathology? *Childs Nerv Syst*. 1995;11(2):97-101.

42. Takashima S, Fukumizu M. [Pathology of congenital aqueductal stenosis and posthemorrhagic hydrocephalus]. *No to hattatsu Brain and development*. 1994;26(3):216-21.
43. Salman MS. Benign intracranial hypertension or communicating hydrocephalus: factors in pathogenesis. *Medical hypotheses*. 1997;49(5):371-3.
44. Shen WC, Yang CF, Chang T. Benign hydrocephalus in infants. A computed tomographic and clinical correlative study. *Acta Radiol Suppl*. 1986;369:689-91.
45. Verhagen JM, Schrandt-Stumpel CT, Krapels IP, de Die-Smulders CE, van Lint FH, Willekes C, et al. Congenital hydrocephalus in clinical practice: a genetic diagnostic approach. *European journal of medical genetics*. 2011;54(6):e542-7.
46. Anderson GD, Bada HS, Shaver DC, Harvey CJ, Korones SB, Wong SP, et al. The effect of cesarean section on intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(4):1091-9; discussion 9-101.
47. Drake JM, Kestle JT. Determining the best cerebrospinal fluid shunt valve design: the pediatric valve design trial. *Neurosurgery*. 1998;43(5):1259-60.
48. Drake JM, Kestle JR, Milner R, Cinalli G, Boop F, Piatt J, Jr., et al. Randomized trial of cerebrospinal fluid shunt valve design in pediatric hydrocephalus. *Neurosurgery*. 1998;43(2):294-303; discussion -5.
49. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529-34.
50. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 5th ed. ed. Philadelphia, Pa. ; London: Saunders; 2008.
51. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant--from pathogenesis to prevention. *Brain Dev*. 1997;19(8):519-34.
52. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant. Neuropathology, clinical aspects, pathogenesis, and prevention. *Clinics in perinatology*. 1997;24(3):567-87.
53. Ghazi-Birry HS, Brown WR, Moody DM, Challa VR, Block SM, Reboussin DM. Human germinal matrix: venous origin of hemorrhage and vascular characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;18(2):219-29.
54. Nakamura Y, Okudera T, Fukuda S, Hashimoto T. Germinal matrix hemorrhage of venous origin in preterm neonates. *Human pathology*. 1990;21(10):1059-62.

55. Miwa T. [Morphological change of cerebral mantle or ventricular size in infantile hydrocephalus and its significance--especially, from the point of view of pathohistological findings and intraventricular CSF pulse wave (author's transl)]. *Neurologia medico-chirurgica*. 1979;19(4):319-26.
56. Torvik A, Stenwig AE, Finseth I. The pathology of experimental obstructive hydrocephalus. A scanning electron microscopic study. *Acta Neuropathol*. 1981;54(2):143-7.
57. Nakada J, Oka N, Nagahori T, Endo S, Takaku A. Changes in the cerebral vascular bed in experimental hydrocephalus: an angio-architectural and histological study. *Acta Neurochir (Wien)*. 1992;114(1-2):43-50.
58. Rubin RC, Hochwald GM, Tiell M, Mizutani H, Ghatak N. Hydrocephalus: I. Histological and ultrastructural changes in the pre-shunted cortical mantle. *Surg Neurol*. 1976;5(2):109-14.
59. Gray H, Howden R, Pick TP, Carter HV. *Anatomy : descriptive and surgical*. 15th ed. / edited by T. Pickering Pick and by Robert Howden. ed. New York: Barnes and Noble; 2010.
60. Gvozdanovic V, Lion Gulaj M. [Roentgenological Changes in the Skull Bones in Hydrocephalus]. *Neuropsihijatrija*. 1963;11:56-66.
61. Jones HC, Fagbohun M. The cranial vault in infantile hydrocephalus: changes in the skull bones in the H-Tx Rat. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. 1994;4 Suppl 1:40.
62. Greenhow TL, Weintrub PS. Your diagnosis, please. Neonate with hydrocephalus. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(12):1099, 111-2.
63. Oi S. Diagnosis, outcome, and management of fetal abnormalities: fetal hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*. 2003;19(7-8):508-16.
64. Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL. *The practice of neurosurgery*. Baltimore, Md. ; London: Williams & Wilkins; 1996.
65. Hopkins LN, Bakay L, Kinkel WR, Grand W. Demonstration of transventricular CSF absorption by computerized tomography. *Acta Neurochir (Wien)*. 1977;39(3-4):151-7.

66. Lapayowker MS, Murtagh F, Kirkpatrick JA. Echoencephalography in the evaluation of hydrocephalus. *Radiology*. 1966;86(6):1052-5.
67. Zeskov P, Zurak N, Gubarev N. [Echoencephalography in the diagnosis of hydrocephalus in infants and small children]. *Neurologija*. 1981;29(1-4):55-64.
68. Bassan H, Benson CB, Limperopoulos C, Feldman HA, Ringer SA, Veracruz E, et al. Ultrasonographic features and severity scoring of periventricular hemorrhagic infarction in relation to risk factors and outcome. *Pediatrics*. 2006;117(6):2111-8.
69. Kazner E, Kunze S, Schiefer W. Echoencephalography as an aid to the diagnosis of space-occupying lesions in the posterior fossa by measuring the size of the third and lateral ventricles. *J Neurosurg*. 1967;26(5):511-20.
70. Krishnamoorthy KS, Fernandez RA, Momose KJ, DeLong GR, Moylan FM, Todres ID, et al. Evaluation of neonatal intracranial hemorrhage by computerized tomography. *Pediatrics*. 1977;59(2):165-72.
71. Oberbauer RW, Sager WD. [Computerized tomography in hydrocephalus of infancy (author's transl)]. *Padiatrie und Padologie*. 1979;14(4):423-7.
72. Wedeen VJ, Meuli RA, Edelman RR, Geller SC, Frank LR, Brady TJ, et al. Projective imaging of pulsatile flow with magnetic resonance. *Science*. 1985;230(4728):946-8.
73. Rosen BR, Belliveau JW, Chien D. Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance. *Magnetic resonance quarterly*. 1989;5(4):263-81.
74. Leliefeld PH, Gooskens RH, Vincken KL, Ramos LM, van der Grond J, Tulleken CA, et al. Magnetic resonance imaging for quantitative flow measurement in infants with hydrocephalus: a prospective study. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2008;2(3):163-70.
75. Dumont AS, Crowley RW, Yeoh HK. Magnetic resonance angiography in the evaluation of infants with hydrocephalus: a new standard? *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2008;2(3):161-2; discussion 2.
76. Pratap A, Srinivas M, Hentok P, Bal CS, Bhatnagar V. Evaluation of cerebral vascular reserve by single photon emission tomography in children with congenital hydrocephalus. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. 2003;13(2):87-91.

77. Klinge P, Fischer J, Brinker T, Heissler HE, Burchert W, Berding G, et al. PET and CBF studies of chronic hydrocephalus: a contribution to surgical indication and prognosis. *J Neuroimaging*. 1998;8(4):205-9.
78. Batty S. Content-based retrieval of PET neurological images. London: Middlesex University; 2004.
79. Pudenz RH. Surgical treatment of hydrocephalus: an update. *J Neurosurg Sci*. 1986;30(1-2):19-28.
80. Pudenz RH, Foltz EL. Hydrocephalus: overdrainage by ventricular shunts. A review and recommendations. *Surg Neurol*. 1991;35(3):200-12.
81. Pudenz RH. Experiences with the ventriculo-atrial shunt operation for hydrocephalus. *No to shinkei = Brain and nerve*. 1965;17(4):345-50.
82. Pudenz RH. The surgical treatment of hydrocephalus--an historical review. *Surg Neurol*. 1981;15(1):15-26.
83. Tuli S, O'Hayon B, Drake J, Clarke M, Kestle J. Change in ventricular size and effect of ventricular catheter placement in pediatric patients with shunted hydrocephalus. *Neurosurgery*. 1999;45(6):1329-33; discussion 33-5.
84. Lepoivre J, Lapras C. [Treatment of nontumoral hydrocephalus in infants by ventriculo-atrial shunt]. *Neurochirurgie*. 1967;13(2):211-342.
85. Cooper HA, Bowie DJ, Burgert EO, Jr., Mellinger JF. Hydrocephalus in child with von Willebrand's disease. Treatment by ventriculoperitoneal shunt. *Am J Dis Child*. 1971;121(4):340-3.
86. Robertson JS, Maraqa MI, Jennett B. Ventriculoperitoneal shunting for hydrocephalus. *Br Med J*. 1973;2(5861):289-92.
87. Robertson JT, Schick RW, Morgan F, Matson DD. Accurate placement of ventriculo-atrial shunt for hydrocephalus under electrocardiographic control. *J Neurosurg*. 1961;18:255-7.
88. Pertuiset B, Guiraudon G, Philippon J, Fohanno D. [Place of direct introduction into the right atrium by median sternotomy of the inferior catheter of Holter's valve in hydrocephalus of children]. *Neurochirurgie*. 1971;17(2):155-6.
89. Pertuiset B, Wood FA. [Ventriculo-auriculostomy, derivation operation in non-tumoral hydrocephalus]. *Lyon chirurgical*. 1961;57:448-9.

90. McLone DG, Marlin AE. Pediatric neurosurgery of the developing nervous system. 4th ed. / editor-in-chief, David McLone / section editors, Arthur E. Marlin ... [et al.] ed. London: W. B. Saunders; 2001.
91. Spetzler RF, Wilson CB, Grollmus JM. Percutaneous lumboperitoneal shunt. Technical note. *J Neurosurg.* 1975;43(6):770-3.
92. Ratcheson RA, Ommaya AK. Experience with the subcutaneous cerebrospinal-fluid reservoir. Preliminary report of 60 cases. *N Engl J Med.* 1968;279(19):1025-31.
93. Brouwer AJ, Groenendaal F, van den Hoogen A, Verboon-Maciolek M, Hanlo P, Rademaker KJ, et al. Incidence of infections of ventricular reservoirs in the treatment of post-haemorrhagic ventricular dilatation: a retrospective study (1992-2003). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(1):F41-3.
94. Gaskill SJ, Marlin AE, Rivera S. The subcutaneous ventricular reservoir: an effective treatment for posthemorrhagic hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 1988;4(5):291-5.
95. Drake JM, Kestle J. Determining the best cerebrospinal fluid shunt valve design: the pediatric valve design trial. *Neurosurgery.* 1996;38(3):604-7.
96. Vinchon M, Lapeyre F, Duquennoy C, Dhellemmes P. Early treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in low-birth-weight infants with valveless ventriculoperitoneal shunts. *Pediatr Neurosurg.* 2001;35(6):299-304.
97. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;75(3):F183-6.
98. Griebel R, Khan M, Tan L. CSF shunt complications: an analysis of contributory factors. *Childs Nerv Syst.* 1985;1(2):77-80.
99. Reinprecht A, Dietrich W, Berger A, Bavinzski G, Weninger M, Czech T. Posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: long-term follow-up and shunt-related complications. *Childs Nerv Syst.* 2001;17(11):663-9.
100. Drake JM. Ventriculostomy for treatment of hydrocephalus. *Neurosurg Clin N Am.* 1993;4(4):657-66.
101. Di Rocco C. Is the slit ventricle syndrome always a slit ventricle syndrome? *Childs Nerv Syst.* 1994;10(1):49-58.
102. Fujimoto Y, Aguiar PH, Carneiro JD, Martins RS, Ciquini O, Jr., de Andrade AF, et al. Spontaneous epidural hematoma following a shunt in an infant with

- congenital factor X deficiency. Case report and literature review. *Neurosurgical review*. 1999;22(4):226-9.
103. Fulkerson DH, Vachhrajani S, Bohnstedt BN, Patel NB, Patel AJ, Fox BD, et al. Analysis of the risk of shunt failure or infection related to cerebrospinal fluid cell count, protein level, and glucose levels in low-birth-weight premature infants with posthemorrhagic hydrocephalus. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2011;7(2):147-51.
104. Kestle JR, Riva-Cambrin J, Wellons JC, 3rd, Kulkarni AV, Whitehead WE, Walker ML, et al. A standardized protocol to reduce cerebrospinal fluid shunt infection: the Hydrocephalus Clinical Research Network Quality Improvement Initiative. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2011;8(1):22-9.
105. Reddy GK, Bollam P, Caldito G. Ventriculoperitoneal shunt surgery and the risk of shunt infection in patients with hydrocephalus: long-term single institution experience. *World neurosurgery*. 2012;78(1-2):155-63.
106. Guillen A, Costa JM, Castello I, Claramunt E, Cardona E. [Unusual abdominal complication of ventriculoperitoneal shunt]. *Neurocirugia (Astur)*. 2002;13(5):401-4.
107. Kestle JR, Hoffman HJ, Soloniuk D, Humphreys RP, Drake JM, Hendrick EB. A concerted effort to prevent shunt infection. *Childs Nerv Syst*. 1993;9(3):163-5.
108. Choux M, Genitori L, Lang D, Lena G. Shunt implantation: reducing the incidence of shunt infection. *J Neurosurg*. 1992;77(6):875-80.
109. Bell WO, Nelson LH, Block SM, Rhoney JC. Prenatal diagnosis and pediatric neurosurgery. *Pediatr Neurosurg*. 1996;24(3):134-7; discussion 8.
110. Weintraub Z, Solovechick M, Reichman B, Rotschild A, Waisman D, Davkin O, et al. Effect of maternal tocolysis on the incidence of severe periventricular/intraventricular haemorrhage in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;85(1):F13-7.
111. Diamond SP. Observations on some methods of clinical neurophysiology. *J Mt Sinai Hosp N Y*. 1967;34(1):25-37.
112. Bax M, Tydeman C, Flodmark O. Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European Cerebral Palsy Study. *JAMA*. 2006;296(13):1602-8.
113. Coulter DM, LaPine TR, Gooch WM, 3rd. Treatment to prevent postnatal loss of brain water reduces the risk of intracranial hemorrhage in the beagle puppy. *Pediatr Res*. 1985;19(12):1322-6.

114. Welch DM, Coleman RE, Siegel BA. Cisternographic imaging patterns: effects of partial extra-arachnoid radiopharmaceutical injection and postinjection CSF leakage. *J Nucl Med.* 1975;16(4):267-9.
115. Pollay M, Davson H. The passage of certain substances out of the cerebrospinal fluid. *Brain.* 1963;86:137-50.
116. Jouet M, Strain L, Bonthron D, Kenwrick S. Discordant segregation of Xq28 markers and a mutation in the L1 gene in a family with X linked hydrocephalus. *J Med Genet.* 1996;33(3):248-50.
117. Van Camp G, Franssen E, Vits L, Raes G, Willems PJ. A locus-specific mutation database for the neural cell adhesion molecule L1CAM (Xq28). *Hum Mutat.* 1996;8(4):391.
118. Davy BE, Robinson ML. Congenital hydrocephalus in hy3 mice is caused by a frameshift mutation in Hydin, a large novel gene. *Hum Mol Genet.* 2003;12(10):1163-70.
119. Sudha T, Dawson AJ, Prasad AN, Konkin D, de Groot GW, Prasad C. De novo interstitial long arm deletion of chromosome 3 with facial dysmorphism, Dandy-Walker variant malformation and hydrocephalus. *Clin Dysmorphol.* 2001;10(3):193-6.
120. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant. Diagnosis, prognosis, and prevention. *Clinics in perinatology.* 1989;16(2):387-411.
121. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant. Neuropathology and pathogenesis. *Clinics in perinatology.* 1989;16(2):361-86.
122. Perlman JM, Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in extremely small premature infants. *Am J Dis Child.* 1986;140(11):1122-4.
123. Perlman JM, Volpe JJ. Prevention of neonatal intraventricular hemorrhage. *Clinical neuropharmacology.* 1987;10(2):126-42.
124. Shankaran S, Bauer CR, Bain R, Wright LL, Zachary J. Prenatal and perinatal risk and protective factors for neonatal intracranial hemorrhage. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150(5):491-7.
125. Wise BL, Ballard R. Hydrocephalus secondary to intracranial hemorrhage in premature infants. *Childs Brain.* 1976;2(4):234-41.

126. Horinek D, Cihar M, Tichy M. Current methods in the treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in infants. *Bratisl Lek Listy*. 2003;104(11):347-51.
127. Udani V, Udani S, Merani R, Bavdekar M. Unrecognised ventriculitis/meningitis presenting as hydrocephalus in infancy. *Indian Pediatr*. 2003;40(9):870-3.
128. Villarejo FJ. Postoperative ventriculitis in hydrocephalus: treatment with external ventricular drainage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1979;48(1-2):41-5.
129. Lorber J. Congenital hydrocephalus. *Dist Nurs*. 1968;11(2):35-7.
130. Weller RO, Shulman K. Infantile hydrocephalus: clinical, histological, and ultrastructural study of brain damage. *J Neurosurg*. 1972;36(3):255-65.
131. Frankenburg WK, Dodds JB. The Denver developmental screening test. *J Pediatr*. 1967;71(2):181-91.
132. de Oliveira RS, Machado HR. Transcranial color-coded Doppler ultrasonography for evaluation of children with hydrocephalus. *Neurosurgical focus*. 2003;15(4):ECP3.
133. Jindal A, Mahapatra AK. Correlation of ventricular size and transcranial Doppler findings before and after ventricular peritoneal shunt in patients with hydrocephalus: prospective study of 35 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(2):269-71.
134. Lucic MA, Koprivsek KM, Till V, Vesic Z. [Dynamic magnetic resonance imaging of the cerebrospinal fluid flow within the cerebral aqueduct by different FISP 2D sequences]. *Vojnosanit Pregl*. 2010;67(5):357-63.
135. Ames RH. Ventriculo-peritoneal shunts in the management of hydrocephalus. *J Neurosurg*. 1967;27(6):525-9.
136. Dan NG, Wade MJ. The incidence of epilepsy after ventricular shunting procedures. *J Neurosurg*. 1986;65(1):19-21.
137. Venes JL, Dauser RC. Epilepsy following ventricular shunt placement. *J Neurosurg*. 1987;66(1):154-5.
138. Albright AL, Haines SJ, Taylor FH. Function of parietal and frontal shunts in childhood hydrocephalus. *J Neurosurg*. 1988;69(6):883-6.
139. McLone DG, Aronyk KE. An approach to the management of arrested and compensated hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg*. 1993;19(2):101-3.

140. Weinman D, Paul AT. Ventriculoauriculostomy for infantile hydrocephalus using a direct cardiac approach. Technical note. *J Neurosurg.* 1967;27(5):471-4.
141. Fischer EG, Shillito J, Jr., Schuster S. Ventriculo-direct atrial shunts. A clinical evaluation. *J Neurosurg.* 1972;36(4):438-40.
142. Bering EA, Jr. Choroid plexus and arterial pulsation of cerebrospinal fluid; demonstration of the choroid plexuses as a cerebrospinal fluid pump. *AMA archives of neurology and psychiatry.* 1955;73(2):165-72.
143. Young HF, Nulsen FE, Weiss MH, Thomas P. The relationship of intelligence and cerebral mantle in treated infantile hydrocephalus. (IQ potential in hydrocephalic children). *Pediatrics.* 1973;52(1):38-44.
144. Tung MY, Ong PL, Seow WT, Tan KK. A study on the efficacy of intraventricular urokinase in the treatment of intraventricular haemorrhage. *Br J Neurosurg.* 1998;12(3):234-9.
145. Sainte-Rose C, Piatt JH, Renier D, Pierre-Kahn A, Hirsch JF, Hoffman HJ, et al. Mechanical complications in shunts. *Pediatr Neurosurg.* 1991;17(1):2-9.
146. Guthrie D, Dott N. On the Occurrence of Brain-tissue within the Nose: the so-called Nasal Glioma. *Proc R Soc Med.* 1927;20(11):1749-62.
147. Mircevski M. [Use of ventricular auriculostomy and ventricular peritoneostomy following the Pudenz-Heyer and Spitz-Holter method in the surgical therapy of internal hydrocephalus]. *God Zb Med Fak Skopje.* 1976;22:371-80.
148. Lajat Y, Lebatard-Sartre R, Guihard D, Ito I, Fresche F, Collet M, et al. [Comparative study of complications observed in ventriculo-atrial and ventriculo-peritoneal derivations. Apropos of 106 cases]. *Neurochirurgie.* 1975;21(2):147-61.
149. Bruce AM, Lorber J, Shedden WI, Zachary RB. Persistent Bacteraemia Following Ventriculo-Caval Shunt Operations for Hydrocephalus in Infants. *Dev Med Child Neurol.* 1963;25:461-70.
150. Pople IK, Bayston R, Hayward RD. Infection of cerebrospinal fluid shunts in infants: a study of etiological factors. *J Neurosurg.* 1992;77(1):29-36.
151. Borgbjerg BM, Gjerris F, Albeck MJ, Borgesen SE. Risk of infection after cerebrospinal fluid shunt: an analysis of 884 first-time shunts. *Acta Neurochir (Wien).* 1995;136(1-2):1-7.

152. Bayston R, Ashraf W. Antibiotic resistant infections with antibiotic-impregnated Bactiseal catheters for ventriculoperitoneal shunts. *Br J Neurosurg.* 2011;25(6):780; author reply 1.
153. Demetriades AK, Bassi S. Antibiotic resistant infections with antibiotic-impregnated Bactiseal catheters for ventriculoperitoneal shunts. *Br J Neurosurg.* 2011;25(6):671-3.
154. Arslan M, Esegolu M, Gudu BO, Demir I, Kozan A, Gokalp A, et al. Comparison of simultaneous shunting to delayed shunting in infants with myelomeningocele in terms of shunt infection rate. *Turkish neurosurgery.* 2011;21(3):397-402.
155. de Vries LS, Liem KD, van Dijk K, Smit BJ, Sie L, Rademaker KJ, et al. Early versus late treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation: results of a retrospective study from five neonatal intensive care units in The Netherlands. *Acta Paediatr.* 2002;91(2):212-7.
156. Hintz SR, Poole WK, Wright LL, Fanaroff AA, Kendrick DE, Laptook AR, et al. Changes in mortality and morbidities among infants born at less than 25 weeks during the post-surfactant era. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(2):F128-33.
157. Hudgins RJ, Boydston WR, Gilreath CL. Treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in the preterm infant with a ventricular access device. *Pediatr Neurosurg.* 1998;29(6):309-13.
158. Hudgins RJ, Boydston WR, Hudgins PA, Adler SR. Treatment of intraventricular hemorrhage in the premature infant with urokinase. A preliminary report. *Pediatr Neurosurg.* 1994;20(3):190-7.
159. Levy ML, Masri LS, McComb JG. Outcome for preterm infants with germinal matrix hemorrhage and progressive hydrocephalus. *Neurosurgery.* 1997;41(5):1111-7; discussion 7-8.
160. McComb JG, Ramos AD, Platzker AC, Henderson DJ, Segall HD. Management of hydrocephalus secondary to intraventricular hemorrhage in the preterm infant with a subcutaneous ventricular catheter reservoir. *Neurosurgery.* 1983;13(3):295-300.
161. McCallum JE, Turbeville D. Cost and outcome in a series of shunted premature infants with intraventricular hemorrhage. *Pediatr Neurosurg.* 1994;20(1):63-7.

162. McGirt MJ, Leveque JC, Wellons JC, 3rd, Villavicencio AT, Hopkins JS, Fuchs HE, et al. Cerebrospinal fluid shunt survival and etiology of failures: a seven-year institutional experience. *Pediatr Neurosurg.* 2002;36(5):248-55.
163. Ment LR, Vohr B, Allan W, Katz KH, Schneider KC, Westerveld M, et al. Change in cognitive function over time in very low-birth-weight infants. *JAMA.* 2003;289(6):705-11.
164. Morris BH, Smith KE, Swank PR, Denson SE, Landry SH. Patterns of physical and neurologic development in preterm children. *J Perinatol.* 2002;22(1):31-6.
165. Anderson A, Swank P, Wildin S, Landry S, Smith K. Modeling analysis of change in neurologic abnormalities in children born prematurely: a novel approach. *J Child Neurol.* 1999;14(8):502-8.
166. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N, et al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;87(1):F37-41.
167. Peretta P, Ragazzi P, Carlino CF, Gaglini P, Cinalli G. The role of Ommaya reservoir and endoscopic third ventriculostomy in the management of post-hemorrhagic hydrocephalus of prematurity. *Childs Nerv Syst.* 2007;23(7):765-71.
168. Perret GE, Graf CJ. Subgaleal shunt for temporary ventricle decompression and subdural drainage. *J Neurosurg.* 1977;47(4):590-5.
169. Piatt JH, Jr., Carlson CV. A search for determinants of cerebrospinal fluid shunt survival: retrospective analysis of a 14-year institutional experience. *Pediatr Neurosurg.* 1993;19(5):233-41; discussion 42.
170. Rahman S, Teo C, Morris W, Lao D, Boop FA. Ventriculosubgaleal shunt: a treatment option for progressive posthemorrhagic hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 1995;11(11):650-4.
171. Richard E, Cinalli G, Assis D, Pierre-Kahn A, Lacaze-Masmonteil T. Treatment of post-haemorrhage ventricular dilatation with an Ommaya's reservoir: management and outcome of 64 preterm infants. *Childs Nerv Syst.* 2001;17(6):334-40.
172. Roland EH, Hill A. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus. Current and potential future interventions. *Clinics in perinatology.* 1997;24(3):589-605.

173. Sklar F, Adegbite A, Shapiro K, Miller K. Ventriculosubgaleal shunts: management of posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants. *Pediatr Neurosurg.* 1992;18(5-6):263-5.
174. Steinbok P, Cochrane DD. Ventriculosubgaleal shunt in the management of recurrent ventriculoperitoneal shunt infection. *Childs Nerv Syst.* 1994;10(8):536-9.
175. Taylor AG, Peter JC. Advantages of delayed VP shunting in post-haemorrhagic hydrocephalus seen in low-birth-weight infants. *Childs Nerv Syst.* 2001;17(6):328-33.
176. Tommiska V, Heinonen K, Kero P, Pokela ML, Tammela O, Jarvenpaa AL, et al. A national two year follow up study of extremely low birthweight infants born in 1996-1997. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(1):F29-35.
177. Tortorolo G, Luciano R, Papacci P, Tonelli T. Intraventricular hemorrhage: past, present and future, focusing on classification, pathogenesis and prevention. *Childs Nerv Syst.* 1999;15(11-12):652-61.
178. Gurtner P, Bass T, Gudeman SK, Penix JO, Philput CB, Schinco FP. Surgical management of posthemorrhagic hydrocephalus in 22 low-birth-weight infants. *Childs Nerv Syst.* 1992;8(4):198-202.
179. Willis BK, Kumar CR, Wylene EL, Nanda A. Ventriculosubgaleal shunts for posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants. *Pediatr Neurosurg.* 2005;41(4):178-85.
180. Whitelaw A. Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(1):CD000216.
181. Whitelaw A, Kennedy CR, Brion LP. Diuretic therapy for newborn infants with posthemorrhagic ventricular dilatation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(2):CD002270.
182. Greisen G, Andreasen RB. Recombinant factor VIIa in preterm neonates with prolonged prothrombin time. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003;14(1):117-20.
183. Liptak GS, McDonald JV. Ventriculoperitoneal shunts in children: factors affecting shunt survival. *Pediatr Neurosci.* 1985;12(6):289-93.
184. Tuli S, Drake J, Lawless J, Wigg M, Lamberti-Pasculli M. Risk factors for repeated cerebrospinal shunt failures in pediatric patients with hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2000;92(1):31-8.

185. Whitelaw A, Pople I, Cherian S, Evans D, Thoresen M. Phase 1 trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in newborn infants by drainage, irrigation, and fibrinolytic therapy. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):759-65.
186. Whitelaw A, Odd DE. Intraventricular streptokinase after intraventricular hemorrhage in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD000498.
187. Randomised trial of early tapping in neonatal posthaemorrhagic ventricular dilatation. Ventriculomegaly Trial Group. *Arch Dis Child*. 1990;65(1 Spec No):3-10.
188. Fulmer BB, Grabb PA, Oakes WJ, Mapstone TB. Neonatal ventriculosubgaleal shunts. *Neurosurgery*. 2000;47(1):80-3; discussion 3-4.
189. Kadri H, Mawla AA, Kazah J. The incidence, timing, and predisposing factors of germinal matrix and intraventricular hemorrhage (GMH/IVH) in preterm neonates. *Childs Nerv Syst*. 2006;22(9):1086-90.
190. Cinalli G. Alternatives to shunting. *Childs Nerv Syst*. 1999;15(11-12):718-31.
191. Kazan S, Gura A, Ucar T, Korkmaz E, Ongun H, Akyuz M. Hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm and low-birth weight infants: analysis of associated risk factors for ventriculoperitoneal shunting. *Surg Neurol*. 2005;64 Suppl 2:S77-81; discussion S.
192. Lin JP, Goh W, Brown JK, Steers AJ. Neurological outcome following neonatal post-haemorrhagic hydrocephalus: the effects of maximum raised intracranial pressure and ventriculo-peritoneal shunting. *Childs Nerv Syst*. 1992;8(4):190-7.
193. Tubbs RS, Smyth MD, Wellons JC, 3rd, Blount J, Grabb PA, Oakes WJ. Life expectancy of ventriculosubgaleal shunt revisions. *Pediatr Neurosurg*. 2003;38(5):244-6.
194. Cornips E, Van Calenbergh F, Plets C, Devlieger H, Casaer P. Use of external drainage for posthemorrhagic hydrocephalus in very low birth weight premature infants. *Childs Nerv Syst*. 1997;13(7):369-74.
195. Kim DK, Uttley D, Bell BA, Marsh HT, Moore AJ. Comparison of rates of infection of two methods of emergency ventricular drainage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(4):444-6.
196. Rhodes TT, Edwards WH, Saunders RL, Harbaugh RE, Little CL, Morgan LJ, et al. External ventricular drainage for initial treatment of neonatal posthemorrhagic

- hydrocephalus: surgical and neurodevelopmental outcome. *Pediatr Neurosci.* 1987;13(5):255-62.
197. Robertson CM, Svenson LW, Joffres MR. Prevalence of cerebral palsy in Alberta. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques.* 1998;25(2):117-22.
198. McCormick MC, Gortmaker SL, Sobol AM. Very low birth weight children: behavior problems and school difficulty in a national sample. *J Pediatr.* 1990;117(5):687-93.
199. Whitaker AH, Feldman JF, Van Rossem R, Schonfeld IS, Pinto-Martin JA, Torre C, et al. Neonatal cranial ultrasound abnormalities in low birth weight infants: relation to cognitive outcomes at six years of age. *Pediatrics.* 1996;98(4 Pt 1):719-29.
200. Hansen BM, Dinesen J, Hoff B, Greisen G. Intelligence in preterm children at four years of age as a predictor of school function: a longitudinal controlled study. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44(8):517-21.
201. Koller H, Lawson K, Rose SA, Wallace I, McCarton C. Patterns of cognitive development in very low birth weight children during the first six years of life. *Pediatrics.* 1997;99(3):383-9.
202. Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, Papile LA, et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2002;58(12):1726-38.
203. Deguchi K, Oguchi K, Takashima S. Characteristic neuropathology of leukomalacia in extremely low birth weight infants. *Pediatr Neurol.* 1997;16(4):296-300.
204. Grant EG, Schellinger D, Smith Y, Uscinski RH. Periventricular leukomalacia in combination with intraventricular hemorrhage: sonographic features and sequelae. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1986;7(3):443-7.
205. Banker BQ, Larroche JC. Periventricular leukomalacia of infancy. A form of neonatal anoxic encephalopathy. *Arch Neurol.* 1962;7:386-410.

SKRAĆENICE:

CNS - centralni nervni sistem
CP - cerebralna paralizaž
CPP - cerebralni perfuzioni pritisak
CSF - cerebrospinalna tečnost
CT - kompjuterizovana tomografija
DRIFT - drenaža, irigacija, fibrinolitična terapija
EMPTM - ekstremno mala porođajna telesna masa
EVD - spoljašnja ventrikularna drenaža
FCP - zadnja lobanjska jama
GM - grminalni matriks
GMH - hemoragija u germinalnom matriksu
GN - gestaciona nedelja
GS - gestaciona starost
Hb - hemoglobin
ICP - intrakranijalni pritisak
IQ - koeficijent inteligencije.
IVH - intraventrikularna hemoragija
LP - lumbalna punkcija
MHz - megaherc
MPTM - veoma mala porođajna telesna masa
MR - magnetna rezonanca
PaCO₂ - parcijalni pritisak ugljen dioksidaž
PHH - posthemoragični hidrocefalus
PHV - periventrikularna hemoragija
PHVD - posthemoragična ventrikularna dilatacija
PIVH - peri i intraventrikularna hemoragija
PTM - porođajna telesna masa
PVL - periventrikularna leukomalacija
RR - relativni rizik

RSD - respiratorni distres sindrom
SCR - subkutani rezervoar
US - ultrasonografija
VA - šant- ventrikulo atrijalni šant
VD - ventrikularna dilatacija
VF - velika fontanela
VM - ventrikulomegalija
V-P šant - ventrikuloperitonelani šant
VSGS - subgaleatični šant

BIOGRAFIJA

Miljan H. Mihajlović, Mr sci.

Specijalista neurohirurgije

Dr Miljan Mihajlović rođen je 27.10.1967. godine u Kosovskoj Mitrovici. Osnovnu i srednju školu završio je u Leposaviću sa odličnim uspehom za koji je nagrađen Vukovim diplomama. Medicinski fakultet završio je u Prištini, gde je diplomirao 03.06.1993.godine. Magistarsku tezu iz oblasti neurohirurgije odbranio je juna 2002. na Medicinskom fakultetu u Beogradu Mentor Prof. dr Miloš Janićijević Tema: „Značaj hirurškog lečenja hroničnih subduralnih hematoma kod odraslih“. Specijalistični ispit iz neurohirurgije položio je 23.10.2003. sa odličnim uspehom. Od matra 2003. zaposlen je u Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu. Februara 2007. Dr Miljanu Mihajloviću na Medicinskom fakultetu u Beogradu odobrena je izrada doktorske disertacije sa temom: „Problemi hirurškog lečenja hidrocefalusa kod prevremeno rođene dece“. Za mentora doktorske disertacije određen je Prof. dr Branislav Nestorović. U okviru stručnog usavršavanja Dr Miljan Mihajlović boravio je u Institutu za neurohirurgiju u Debrecinu (Mađarska), u aprilu 2010. gde je stekao sertifikat o kompetentnosti izvođenja ventrikuloskopskih operacija. Maja 2010. god. učestvovao je na internacionalnoj radionici posvećenoj hidrocefalusu u Neuchatel-u (Švajcarska). Aprila 2013. odlukom Ministra zdravlja dodeljeno mu je zvanje primarijusa. Maja 2013. proglašen je počasnim građaninom opštine Leposavić. Autor je više radova u stranim i domaćim naučnim i stručnim časopisima.

Kontakt

Telefon +381638120123

E-mail: miljanmihajlovic@yahoo.com

Spisak radova povezanih sa temom doktorata

1. **Miljan Mihajlović**, Goran Tasić, Mirjana Raičević, Milan Mrdak, Bojana Petrović, Vladimir Radlović. Asymptomatic Perforation of Large Bowel and urinary Bladder as a Complication of Ventriculoperitoneal Shunt: Report of Two Cases. *Srp Arh Celok Lek* 2012;140:211-215.
2. **Miljan Mihajlović**, Goran Tasić, Branislav Nestorović, Milan Mrdak, Bojana Petrović, Igor Nikolić, Vladimir Radlović. CSF higrom vrata: retka komplikacija ventrikuloperitonealnog šanta : prikaz slučaja. *Medicinski Arhiv Kosova i Metohije* 2012; 3-4:123-126.
3. **Miljan Mihajlović**, Milan Mrdak, Vladimir Radlović, Igor Nikolić, Miodrag Rakić, Nikola Repac, Vaso Antunović, Aleksandar Janićijević, Vuk Šćepanović, Goran Tasić, Siniša Dučić. Application of the Ommaya Reservoir in the Treatment of Hydrocephalus in prematurely Born Children: Correlation with Animal Results. *Srp Arh Celok Lek* 2013;141; 8-12.
4. **Miljan Mihajlović**, Goran Tasić, Vojislav Bogosavljević, Igor Nikolić, Milan Mrdak, Nikola Repac, Vuk Šćepanović, Branislav Nestorović. Surgical treatment problems of hydrocephalus caused by spontaneous intraventricular hemorrhage in prematurely born children; Turkish neurosurgery DOI: 10.5137/1091-5149.JTN.6244-12.1.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Миљан Михајловић

број уписа _____

Изјављујем


да је докторска дисертација под насловом

ПРОБЛЕМИ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА ХИДРОЦЕФАЛУСА
КОД ПРЕВРЕМЕНО РОЂЕНЕ ДЕЦЕ

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Београду, 17. 05. 2013.

Потпис докторанда



Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада

Име и презиме аутора Миљан Михајловић

Број уписа _____

Студијски програм _____

Наслов рада ПРОБЛЕМИ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА ХИДРОЦЕФАЛУСА КОД
ПРЕВРЕМЕНО РОЂЕНЕ ДЕЦЕ

Ментор ПРОФ. ДР. БРАНИСЛАВ НЕСТОРОВИЋ

Потписани 

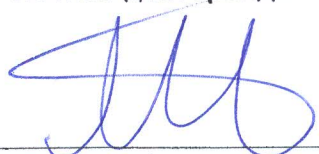
изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду, 17.05.2013

Потпис докторанда



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

ПРОБЛЕМИ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА ХИДРОЦЕФАЛУСА
КОД ПРЕВРЕМЕНО РОЂЕНЕ ДЕЦЕ

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 17. 05. 2013.

Потпис докторанда

