Utjecaj položaja tijela na tlak cerebrospinalne tekućine u bolesnika s normotenzivnim hidrocefalusom

Kudelić, Nenad

Doctoral thesis / Disertacija

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:188548

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nenad Kudelić

Utjecaj položaja tijela na tlak cerebrospinalne tekućine u bolesnika s normotenzivnim hidrocefalusom

DISERTACIJA

Zagreb, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nenad Kudelić

Utjecaj položaja tijela na tlak cerebrospinalne tekućine u bolesnika s normotenzivnim hidrocefalusom

DISERTACIJA

Zagreb, 2021.

Disertacija je izrađena na Odjelu za neurokirurgiju Opće bolnice Varaždin.

Mentor: prof.dr.sc. Marijan Klarica

ZAHVALA

Zahvaljujem svom mentoru, učitelju i prijatelju prof.dr.sc. Marijanu Klarici na iskazanom povjerenju, stručnoj pomoći, podršci, upornosti i usmjeravanju prilikom izrade ove doktorske disertacije.

Veliko hvala svim djelatnicima Opće bolnice Varaždin, pogotovo djelatnicima Odjela za neurokirurgiju, bez čije svesrdne pomoći ne bi bio moguć tehnički dio provedbe istraživanja.

Hvala mojoj cijeloj obitelji na poticanju i podršci a posebno supruzi Nikolini na razumijevanju te Pavlu, Petru i Juraju na ukradenom vremenu njihova djetinjstva.

Ovu disertaciju posvećujem velikom čovjeku, još većem liječniku, čovjeku koji je kročio kroz život čineći dobro te nesebično pomagao drugima, mom pokojnom ocu Ivanu Kudeliću, dr.med. koji je uložio sve svoje napore u odgoj i obrazovanje svoje djece.

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA 1
   1.1. Anatomija i fiziologija cerebrospinalne tekućine 1
   1.2. Klasični koncept fiziologije cerebrospinalne tekućine 2
      1.2.1. Sekrecija 3
      1.2.2. Cirkulacija 5
      1.2.3. Apsorpcija 6
   1.3. Nova hipoteza fiziologije cerebrospinalne tekućine 6
   1.4. Tlak cerebrospinalne tekućine 11
      1.4.1. Intrakranijski tlak 11
      1.4.2. Lumbalni tlak 13
   1.5. Hidrocefalus 14
      1.5.1. Komunicirajući hidrocefalus 15
      1.5.2. Nekomunicirajući hidrocefalus 15
      1.5.3. Hidrocefalus ex vacuo 16
      1.5.4. Normotenzivni hidrocefalus 16
   1.6. Drenažni sustavi u liječenju hidrocefalusa 19
   1.7. Utjecaj položaja tijela na tlak cerebrospinalne tekućine 21
   1.8. Volumetrija cerebrospinalne tekućine i tkiva središnjeg živčanog sustava 22
2. HIPOTEZA 26
3. CILJEVI RADA 27
   3.1. Opći cilj: 27
   3.2. Specifični ciljevi: 27
4. MATERIJALI I METODE 28
   4.1. Ispitanici 29
   4.2. MR snimanje 30
   4.3. Volumetrijska analiza MR snimanja 31
      4.3.1. Automatska segmentacija intrakranijskog prostora 31
         4.3.1.1. CBRAIN 33
         4.3.1.2. volBrain 34
      4.3.2. Poluautomatska segmentacija spinalnog prostora 35
   4.4. Lumbalna punkcija i mjerenje lumbalnog tlaka 38
   4.5. Intraoperacijsko mjerenje tlaka cerebrospinalne tekućine 40
   4.6. Procjena hidrostatske vrijednosti intrakranijskog tlaka 42

4.7. Statistička obrada podataka 47
5. REZULTATI 48
5.1. Volumetrija mozga s pomoću MR snimanja 48
5.2. Dimenzije spinalnog prostora 56
5.2.1. Dužina spinalnog prostora 56
5.2.2. Volumetrija spinalnog prostora s pomoću MR snimanja 57
5.3. Utjecaj položaja tijela na tlak cerebrospinalne tekućine u lumbalnom spinalnom prostoru 60
5.4. Povezanost hidrostatske visine izmjerenih tlakova sa anatomskim dimenzijama cerebrospinalnog prostora 62
5.5. Utjecaj položaja tijela na tlak cerebrospinalne tekućine u intrakranijskom i lumbalnom prostoru u operiranih bolesnika 64
5.6. Usporedba procijenjenih i izmjerenih vrijednosti tlakova u operiranih bolesnika 68
5.7. Povezanost volumena cerebrospinalne tekućine sa visinom izmjerenih tlakova 70
5.8. Procjena vrijednosti intrakranijskog tlaka pri uspravnom položaju tijela 73
6. RASPRAVA 74
6.1. Vrijednosti tlakova cerebrospinalne tekućine u kranijskom i spinalnom prostoru u različitim položajima tijela. 75
6.2. Značenje volumetrije i kranijskog i spinalnog prostora u bolesnika 77
6.3. Povezanost likvorskog tlaka i volumena 79
7. ZAKLJUČCI 81
8. SAŽETAK 83
9. SUMMARY 84
10. LITERATURA 85
11. ŽIVOTOPIS 96

Popis kratica i oznaka

g	gram
CSF	cerebrospinalna tekućina
ICC	engl. „*intracranial cavity*“ – intrakranijska šupljina
GM	engl. „*gray matter*“ – siva tvar
WM	engl. „*white matter*“ – bijela tvar
ml	mililitar
cm	centimetar
mm Hg	milimetar stupca žive
mm H_2O	milimetar stupca vode
ICP	engl. „*intracranial pressure*“ - intrakranijski tlak
NPH	engl. „*normal pressure hydrocephalus*“ - normotenzivni hidrocefalus
MR	magnetska rezonancija
CT	kompjutorizirana tomografija
LVLP	engl. „*Large Volume Lumbar Puncture*“ – lumbalna punkcija velikog volumena
DICOM	engl. „*Digital Imaging and Communications in Medicine*“ – standard medicinskih snimaka
NIfTI	engl. „*Neuroimaging Informatics Technology Iniative*“ – format datoteke otvorenog tipa koji se koristi za pohranu snimaka mozga dobivenih snimanjem magnetskom rezonancijom
MINC	engl. „*Medical Imaging NetCDF*“ – datotečni format za pohranu medicinskih slika
PVE	parcijalni volumni efekt
PVC	engl. „*partial volume correction*“ - parcijalna volumna korekcija
FSPGR 3D	engl. „*fast spoiled gradient echo*“ – vrsta T1 sekvence MR snimanja
T1-MPRAGE	engl. „*magnetization prepared rapid gradient echo*“ – vrsta T1 sekvence MR snimanja
3D-T2 SPACE FS	engl. „*3D-T2 Sampling Perfection with Application optimized Contrasts using different flip angle Evolution fat saturated*“ – vrsta T2 sekvence MR snimanja
CBRAIN	Canadian Brain Imaging Research Platform

1. UVOD I SVRHA RADA

Intrakranijska hipertenzija ili povišeni tlak cerebrospinalne tekućine je veliki terapijski problem najvjerojatnije zbog nedovoljnog znanja o fiziologiji i patofiziologiji cerebrospinalne tekućine. Novija ispitivanja na eksperimentalnim životinjama i modelima ukazuju da se tlak cerebrospinalne tekućine ponaša u skladu sa zakonom o mehanici fluida i da bi se prema novoj hipotezi o hidrodinamici cerebrospinalne tekućine, na temelju izmjerenih vrijednosti tlakova u lumbalnom prostoru u horizontalnom i uspravnom položaju tijela, te izmjerenih anatomskih dimenzija kranijskog i spinalnog prostora, moglo zaključivati o visini intrakranijskog tlaka u fiziološkom, uspravnom položaju što predstavlja revoluciju u razumijevanju regulacije intrakranijskog tlaka te u dijagnostici i liječenju bolesnika sa hidrocefalusom i drugim bolestima povezanim s cerebrospinalnom tekućinom.

Svrha ovog rada je ispitati da li je intrakranijski tlak u biti hidrostatski tlak cerebrospinalne tekućine koji ne ovisi o sekreciji, jednosmjernoj cirkulaciji i apsorpciji cerebrospinalne tekućine. Ispitanici su bolesnici sa kliničkim i neuroradiološkim znacima normotenzivnog hidrocefalusa kod kojih bi se lumbalnom punkcijom izmjerio tlak cerebrospinalne tekućine u lumbalnom prostoru u ležećem i sjedećem položaju, te anatomske dimenzije kranijskog i spinalnog likvorskog prostora. Stoga ćemo u uvodnom dijelu navesti ključne podatke o anatomiji i fiziologiji cerebrospinalne tekućine, te dosadašnje spoznaje o regulaciji tlaka cerebrospinalne tekućine, patofiziologiji hidrocefalusa, drenažnim sustavima za liječenje hidrocefalusa i tehnikama volumetrije cerebrospinalne tekućine i tkiva središnjeg živčanog sustava.

1.1. Anatomija i fiziologija cerebrospinalne tekućine

Cerebrospinalna tekućina (likvor) je bistra, prozirna tekućina koja se nalazi u moždanim komorama (ventrikulima), kranijskom i spinalnom subarahnoidnom prostoru i središnjem kanalu kralježnične moždine. Cerebrospinalna tekućina je najvećim dijelom sastavljena od vode (99 %) (1), po sastavu je slična plazmi s time da u usporedbi s njom ima manje proteina, kalija i glukoze a nešto više klorida. Smatra se da ukupni volumen cerebrospinalne tekućine iznosi 150 ml, od toga je 25 ml smješteno u komorama a 125 ml u subarahnoidnom prostoru (2). Noviji podaci

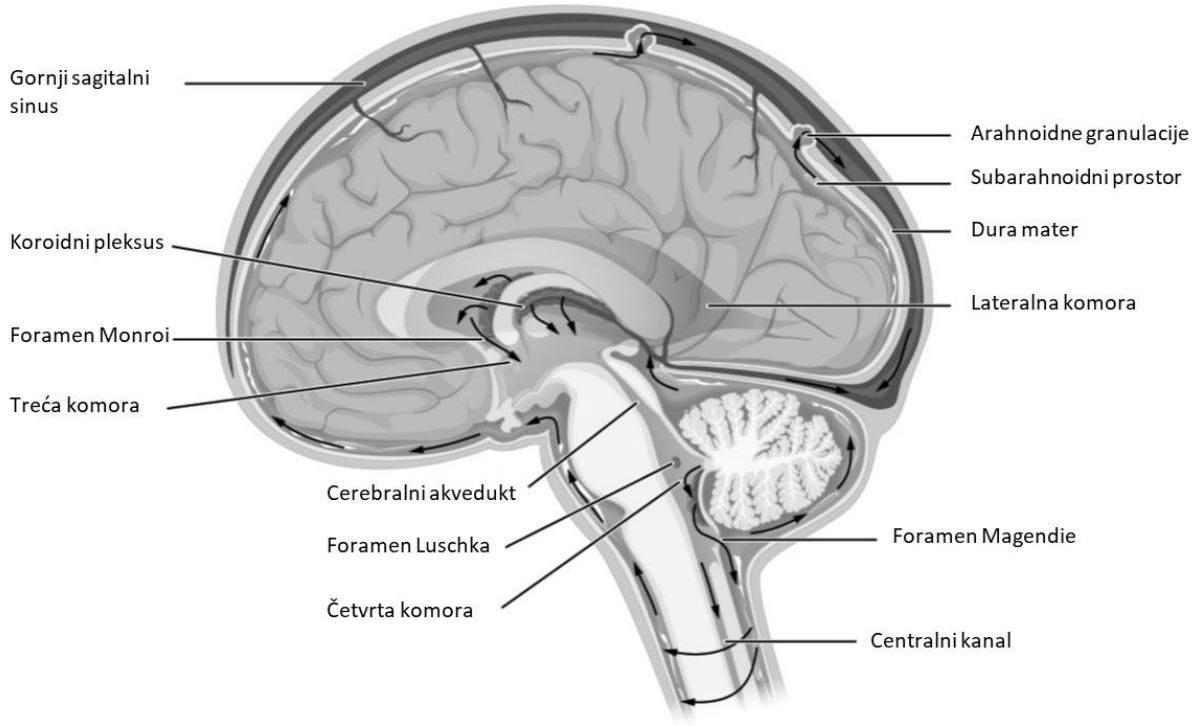
dobiveni volumetrijskom analizom MR snimaka pokazuju da je u odraslih ljudi ukupni volumen cerebrospinalne tekućine ipak nešto veći nego što se do sada bilo mislilo, te iznosi 200-250 mL (3). Cerebrospinalna tekućina ima zaštitnu ulogu, te pruža mehaničku i imunološku zaštitu mozgu unutar lubanje. Osim toga sudjeluje u moždanoj autoregulaciji i regulaciji moždanog protoka krvi (4–11).

Mehanička, zaštitna uloga cerebrospinalne tekućine bazira se na Arhimedovom zakonu koji kaže da tijelo uronjeno u tekućinu gubi prividno na težini onoliko koliko je teška istisnuta tekućina (12). Prema tome mozak, prosječne mase 1400-1500 g kod odrasle osobe, uronjen u likvor gubi na težini 30-50 puta te mu je težina u likvoru svega 25-50 g zahvaljujući čemu praktički lebdi u intrakranijskom prostoru (13–15). Na ovaj način sila kojom mozak kod naglih pokreta glave udara u lubanju je znatno manja (11,16). Likvor omogućuje odstranjivanje razgradnih produkata koji su posljedica moždanog metabolizma. Razgradni metabolički produkti difuzijom brzo ulaze u likvor te po apsorpciji likvora budu krvotokom odstranjeni iz mozga (10). Likvor ima isto tako važnu funkciju u prevenciji moždane ishemije. Smanjenjem količine likvora u ograničenom prostoru unutar lubanje, smanjuje se intrakranijski tlak i poboljšava perfuzija mozga (15).

U literaturi je opće prihvaćena klasična hipoteza fiziologije likvora koja pokušava objasniti regulaciju intrakranijskog tlaka te razvoj različitih patoloških stanja povezanih sa likvorom kao što je hidrocefalus. Na toj hipotezi je često bazirano i liječenje takvih kliničkih stanja (17).

1.2. Klasični koncept fiziologije cerebrospinalne tekućine

Klasična hipoteza fiziologije cerebrospinalne tekućine bazirana je na tri osnovna postulata: aktivna sekrecija cerebrospinalne tekućine predominantno u moždanim komorama iz koroidnog pleksusa, jednosmjeran tok novostvorenog likvora iz sustava komora prema subarahnoidnom prostoru i apsorpcija u duralnim venskim sinusima pasivno pod gradijentom tlaka putem arahnoidalnih granulacija. Sva ova tri procesa događaju se istovremeno. Ukratko, klasična hipoteza podrazumijeva stvaranje likvora dominantno u sustavu komora mozga a apsorpciju izvan sustava komora na drugom dijelu likvorskog sustava. Prema tome, likvor mora jednosmjerno cirkulirati od mjesta hipotetskog nastanka do mjesta hipotetske apsorpcije (Slika 1.1.).



Slika 1.1. *Shematski prikaz klasične hipoteze fiziologije likvora (strelice sugeriraju sekreciju iz pleksusa, te smjer jednosmjerne cirkulacije i apsorpcije likvora). Modificirano prema: https://images.app.goo.gl/KiaqdgQzwWGdHeNcA.*

1.2.1. Sekrecija

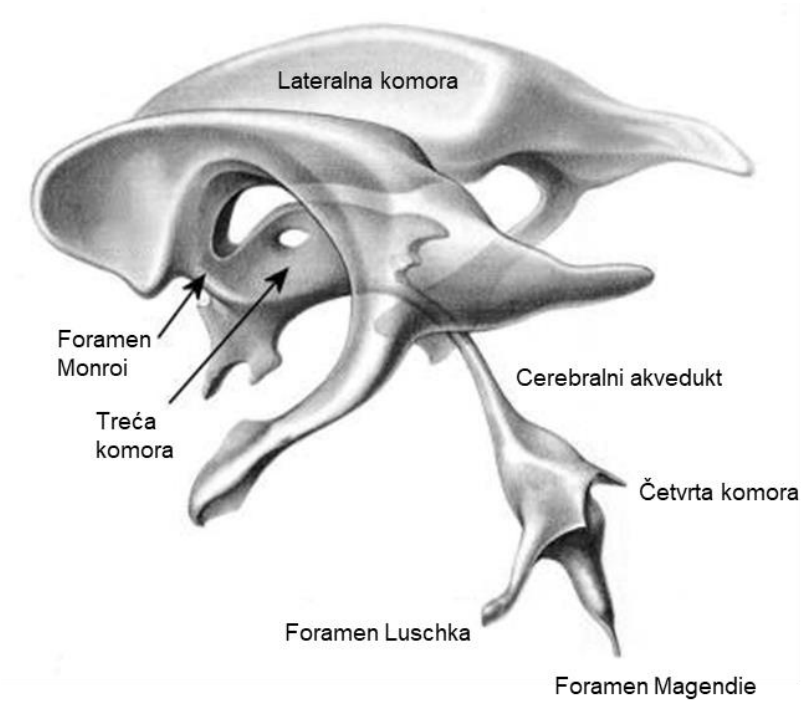
Klasična hipoteza fiziologije likvora polazi od pretpostavke da postoji sekrecija likvora. Prema njoj unutar mozga dnevno se stvara oko 500 ml likvora (8), brzinom od oko 25 ml/h (15). Ta tekućina se kontinuirano apsorbira tako da je u svakom trenutku prisutno oko 125-150 ml likvora. Smatra se kako 2/3 likvora (70-80%) nastaje iz koroidnih pleksusa, dok se preostali dio secernira iz stanica ependima koje oblažu komore (8,9,18,19). Koroidni pleksus predstavlja kapilarnu mrežu smještenu unutar komornog sustava mozga. Nalazi se u frontalnim i okcipitalnim rogovima lateralnih komora, u trećoj i četvrtoj moždanoj komori (20). Prema klasičnoj hipotezi smatra se da se likvor secernira u koroidnom pleksusu u dva koraka. Najprije se filtrirana plazma pomiče kroz fenestrirane kapilare koroidnog pleksusa u intersticijski prostor zahvaljujući razlici u tlakovima između krvi u kapilarama i intersticijske tekućine (15). Ta tekućina zatim mora proći kroz epitel koji oblaže koroidni pleksus. Aktivnim transportom natrija, kalija i klora stvara se osmotski tlak

koji navlači vodu u likvor (21). Za razliku od krvi koja jednostavno prolazi iz kapilara u koroidni pleksus, epitelne stanice koje oblažu pleksus povezane su čvrstim spojevima (engl. *tight junctions*) koji onemogućavaju većini tvari slobodan prodor u likvor (22). Voda i ugljični dioksid iz intersticijske tekućine difundiraju u epitelne stanice u kojima ih karboanhidraza pretvara u bikarbonatne ione i ione vodika. Oni se na površini stanica zamjenjuju za ione natrija i klora. Na^+, Cl^-, bikarbonati i K^+ se tada aktivno izlučuju u ventrikularni lumen što stvara osmotski tlak koji privlači vodu u cerebrospinalnu tekućinu (8). Negativno nabijeni ioni klora kreću se zajedno sa pozitivno nabijenim ionima natrija čime se zadržava elektroneutralnost, a K^+ i bikarbonati se transportiraju izvan likvora. Kao rezultat ovakvog transporta likvor sadrži veću koncentraciju Na^+ i Cl^- od plazme, ali manje K^+, Ca^{2+}, glukoze i proteina.

Budući da se sekrecija likvora pripisuje aktivnom transportu smatra se kako sekrecija likvora ne ovisi o intrakranijskom tlaku (23–27). Veličina sekrecije likvora pokušavala se kroz povijest odrediti različitim metodama. Danas se ventrikulo-cisternalna perzufija smatra jedinom, znanstveno prihvatljivom metodom za određivanje veličine sekrecije likvora. Metodom ventrikulo-cisternalne perfuzije određena je vrijednost sekrecije od 0,35 ml/min što znači da se u toku dana secernira oko 500 ml likvora (28).

1.2.2. Cirkulacija

Prema klasičnoj teoriji, cerebrospinalna tekućina cirkulira unutar ventrikularnog ili komornog sustava mozga. Komore ili ventrikuli su serija šupljina unutar mozga ispunjeni cerebrospinalnom tekućinom (Slika 1.2.)



Slika 1.2. *Shematski prikaz komornog sustava mozga.*

Smatra se da se većina cerebrospinalne tekućine stvara unutar dvije lateralne komore. Odavde cerebrospinalna tekućina prolazi kroz interventrikularne Monroove otvore u treću komoru, zatim cerebralnim akveduktom u četvrtu. Iz četvrte komore tekućina izlazi u subarahnoidni prostor kroz četiri otvora – centralni kanal kralježnične moždine, medijanu aperturu (*foramen Magendi*) i dvije lateralne aperture (*foramina Luschka*) (15). Cerebrospinalna tekućina nalazi se u subarahnoidnom prostoru oko mozga, kralježnične moždine i prostire se duž spinalnog kanala sve do sakruma. Postoji spoj subarahnoidnog prostora sa koštanim labirintom unutarnjeg uha čime u 93% ljudi cerebrospinalna tekućina čini kontinuitet sa perilimfom (21). Prema klasičnoj hipotezi, dakle cerebrospinalna tekućina teče u jednom smjeru, od mjesta stvaranja ili sekrecije (moždane komore) prema mjestu apsorpcije. Takvo shvaćanje temelji se i na pokusima u kojima su velike molekule markeri (boja, proteini, radioaktivno označene velike molekule i sl.) aplicirane u komore, te se uočila njihova distribucija iz komora u subarahnoidni prostor (1).

1.2.3. Apsorpcija

Cerebrospinalna tekućina se nakon stizanja u subarahnoidni prostor apsorbira u duralne venske sinuse putem arahnoidnih granulacija (8). To su izbočenja paučinaste moždane ovojnice u venske sinuse oko mozga koja djeluju kao jednosmjerni ventilni mehanizam. Apsorpcija je prema tome pasivni proces kroz stjenku resica koji nastaje zbog razlike hidrostatskog tlaka između krvi i likvora (29,30). Pretpostavlja se da veličina apsorpcije cerebrospinalne tekućine ovisi o intrakranijskom tlaku tj. prestaje kada je intrakranijski tlak niži od tlaka u venskim sinusima (24,25). Neka istraživanja na životinjama pokazala su da se cerebrospinalna tekućina drenira i u limfne žile (31) posebice u okolici nosa u blizini njušnog živca kroz kribriformnu ploču rešetnice (32–35).

1.3. Nova hipoteza fiziologije cerebrospinalne tekućine

Usprkos brojnim istraživanjima, s pomoću sekrecije i cirkulacije cerebrospinalne tekućine ne mogu se objasniti mnogi klinički fenomeni s kojima se susrećemo u svakodnevnoj praksi (npr. unilateralni hidrocefalus uz sve otvorene likvorske prostore, opstrukcije u spinalnom prostoru uz pojavu hidrocefalusa, opstrukcije u kranijskom prostoru bez pojave hidrocefalusa itd.). Tako npr. u novije vrijeme, Radoš i Klarica (17) opisali su najstariji slučaj bolesnika sa hidranencefalijom i makrocefalijom u kojeg ne postoji koroidni pleksus u supratentorijskom prostoru te ne postoji opstrukcija između duralnih sinusa i cerebrospinalne tekućine. Ovdje se razvoj hidrocefalusa i makrocefalije ne može objasniti klasičnom hipotezom fiziologije likvora sa sekrecijom, jednosmjernom cirkulacijom i apsorpcijom.

Na razvoj klasične hipoteze velik utjecaj su imale rane eksperimentalne studije (29,30,36) koje su zaključile da metoda ventrikularne kauterizacije koroidnih pleksusa daje dokaze o prirodi koroidnih pleksusa kao mjestu sekrecije likvora. Ključni dokaz koji je podupirao teoriju sekrecije cerebrospinalne tekućine na razini koroidnog pleksusa je bio pokus koji je proveo Dandy 1919. godine. Pokus opisuje posljedice koroidne pleksektomije. U slučaju odstranjenja koroidnog pleksusa iz jedne lateralne komore, a opstrukcije oba foramena Monroi, Dandy je utvrdio da će komora koja sadrži pleksus dilatirati a ona bez pleksusa kolabirati. Ovaj pokus ne samo da je

govorio u prilog sekreciji cerebrospinalne tekućine na razini koroidnog pleksusa već je objašnjavao i apsorpciju. Naime, ukoliko je komora koja sadrži koroidni pleksus obliterirana, dilatacija komore nastaje zbog nemogućnosti resorpcije likvora. Ako se likvor apsorbira izvan komornog sustava onda mora postojati jednosmjerni tok likvora. Ukoliko postoji opstrukcija na tom toku cerebrospinalne tekućine, zbog kontinuirane sekrecije od strane koroidnog pleksusa nastati će hidrocefalus. Nedostatak ovog eksperimenta je bio što je isti proveden u samo jednom pokusu kod psa. Činjenica da pokus nije bio ponovljiv se zanemarila, te je došlo do razvoja generalno prihvaćene metode kirurškog liječenja infantilnog hidrocefalusa pleksektomijom po Dandy-u (37). No, dugogodišnja praksa pokazala je da čak i nakon bilateralne pleksektomije često ne dolazi do kliničkog poboljšanja u bolesnika. Pleksektomija često nije dovela do izlječenja hidrocefaličnih bolesnika, a uočena je i značajna dilatacija komore nakon uklanjanja koroidnog pleksusa (7) što govori da koroidni pleksus nije osnovni izvor sekrecije likvora. I kasniji pokušaji reprodukcije Dandy-evog pokusa (38) pokazali su da nakon pleksektomije može doći do brze i progresivne dilatacije prethodno kolabirane komore i razvoja hidrocefalusa što je govorilo u prilog opservacije da koroidni pleksus nije ključno mjesto sekrecije cerebrospinalne tekućine. Usprkos navedenim činjenicama, koagulacija koroidnog pleksusa zadržala se kao metoda liječenja hidrocefalusa u neurokirurgiji sve do nedavno, te je razvojem endoskopskih metoda modificirana i revitalizirana (38). Iako je kirurško uklanjanje pleksusa bila najpopularnija metoda liječenja hidrocefalusa dugi niz godina, radi generalno lošeg ishoda liječenja, danas, čini se, nema mjesto u liječenju hidrocefalusa (39,40).

Pokusi u životinja kod kojih je iz obje lateralne komore uklonjen koroidni pleksus pokazali su da stopa sekrecije cerebrospinalne tekućine iznosi 70% sekrecije u kontrolnih životinja (41). Utvrđeno je da stvaranje likvora u pleksektomiranih pacijenta i nadalje ostaje slično kao i u osoba bez hidrocefalusa (40). Studija koju su proveli Griffith i Jamjoom (42) pokazala je da je čak u 48% pacijenata nakon pleksektomije bila potrebna drenažna operacija radi razvoja hidrocefalusa. Svi ovi rezultati pokazuju da je uloga koroidnog pleksusa u patofiziologiji hidrocefalusa i sekreciji likvora nejasna.

Zanimljiva je činjenica da usprkos kontradiktornim rezultatima i nadalje se nije preispitivala hipoteza sekrecije cerebrospinalne tekućine na razini koroidnog pleksusa. Drugi razlog čvrstog prihvaćanja klasične hipoteze leži u činjenici da su

mnogi animalni modeli pokazali da ukoliko dođe do prekida komunikacije između mjesta sekrecije i mjesta apsorpcije dolazi do razvoja tzv. opstrukcijskog hidrocefalusa. Činjenica je, da je i danas etiopatogeneza hidrocefalusa slabo poznata te je nepoznato da li je sama opstrukcija putu cerebrospinalne tekućine ključni moment u razvoju hidrocefalusa, tim više što su poznata stanja sa održanim komunikacijskim putevima i prisutnim hidrocefalusom (neopstruktivni ili tzv. komunicirajući hidrocefalus).

Klasični koncept fiziologije cerebrospinalne tekućine koji govori o sekreciji likvora u komorama mozga, jednosmjernoj cirkulaciji i apsorpciji ne može objasniti rezultate čitavog niza pokusa dobivenih novim eksperimentalnim modelima na kojima su bazirani slijedeći zaključci:

1. *Rezultati dobiveni metodom ventrikulocisternalne perfuzije su artefakt*

Tehnika ventrikulocisternalne perfuzije, kao najpreciznija, znanstveno prihvaćena metoda utvrđivanja veličine sekrecije likvora (23), je godinama bila ključan dokaz koji je govorio u prilog generalno prihvaćene hipoteze jednosmjerne cirkulacije cerebrospinalne tekućine. Ova tehnika i izračun sekrecije su bazirani na pretpostavci da je razrjeđenje indikatorske tvari posljedica novostvorenog likvora odnosno da će viša stopa stvaranja likvora rezultirati većim razrjeđenjem indikatorske tvari. Eksperimentalno je uočeno kako razrjeđenje indikatorske tvari nije posljedica novostvorenog likvora već posljedica brojnih drugih čimbenika (difuzija tvari u okolno tkivo, distribucija u kontralateralnu komoru, kortikalni i spinalni subarahnoidni prostor). Ventrikulocisternalna perfuzija zapravo predstavlja artefakt jer isto tako omogućava "izračun" stvaranja (sekrecije) likvora i u uginulih eksperimentalnih životinja i u *in vitro* modelima kao i u slučaju perfuzije u bilo kojeg odjeljka likvorskog sustava izvan komora (48). Naime, tako se tom metodom može „izračunati" stvaranje likvora i oko moždine, u kortikalnom subarahnoidnom prostoru itd. (43).

2. *Nastajanje cerebrospinalne tekućine samo u komorama ne postoji*

Budući da je tehnika ventrikulocisternalne perfuzije indirektna metoda kojom se do veličine sekrecije dolazi matematičkim putem, Orešković sa suradnicima razvio je model ventrikuloakveduktalne perfuzije u mačaka, koji omogućava izravno mjerenje

“sekrecije” likvora u komorama (49). Pokusi su pokazali da u slučaju gdje indirektna metoda temeljena na razrjeđenju indikatora pokazuje sekreciju likvora, ova direktna metoda pokazuje da, pri fiziološkim vrijednostima tlaka cerebrospinalne tekućine, sekrecije u komorama zapravo uopće nema. Naime, uočeno je kako tijekom više sati kroz cjevčicu postavljenu u Sylvijev akvedukt ne protiče likvor, te da se nakon perfuzije izolirane komore sakupi onoliko tekućine koliko je umjetnog likvora infundirano (44). Nadalje, eksperimentalni rezultati drugih pokusa pokazuju da likvor nastaje i izvan moždanih komora (u subarahnoidnom prostoru) (45,46) i da je kontrola volumena cerebrospinalne tekućine pod direktnim utjecajem hidrostatskih i osmotskih sila između likvorskog sistema i okolnog tkiva (45,47,48).

3. Ne postoji jednosmjerna cirkulacija cerebrospinalne tekućine

Klasična hipoteza opisuje jednosmjerni tok (cirkulaciju) likvora od moždanih komora kroz likvorski sustav do kortikalnog subarahnoidalnog prostora gdje se pasivno apsorbira u arahnoidnim granulacijama (1). Pri tome veličina sekrecije je jednaka veličini apsorpcije jer u protivnom dolazi do nakupljanja likvora i porasta tlaka cerebrospinalne tekućine. Pokusi koji su pratili raspodjelu lijekova i različitih metabolita nakon njihove aplikacije u likvorski sustav nisu pokazali njihovo gibanje u skladu sa klasičnom zamišljenom jednosmjernom cirkulacijom (43). Utvrđeno je da su pulzacije likvora odgovorne za distribuciju tvari u svim smjerovima duž likvorskog sustava te da je mehanizam distribucije jednak neovisno o vrsti tvari s time da distribucija ovisi o vrsti molekule koja se koristi za ispitivanje, njenoj molekularnoj težini i mjestu aplikacije (49,50)

Prilikom praćenja kretanja cerebrospinalne tekućine potrebno je usredotočiti se na sudbinu vode koja čini 99% likvora a ne na kretanje drugih tvari. Raspodjela različitih molekula unutar likvora predstavlja njihovu vlastitu sudbinu a ne nužno i cirkulaciju likvora (vode) što je često dovodilo do krivog razumijevanja i tumačenja fiziologije likvora (51). Tek novije, neinvazivne neuroradiološke metode kao što su magnetska rezonancija, omogućile su direktno mjerenje smjera i brzine kretanja volumena tekućine unutar likvorskog sustava (52). Yamada je pokazao da je kretanje likvora unutar cerebralnog akvedukta oscilatorno i dvosmjerno te da prati promjene intrakranijskog volumena krvi povezanih sa srčanim ciklusom (53).

Kliničko opažanje distribucije kontrasta govori kako ne postoji jednosmjerno gibanje likvora nego da se kontrast raznosi u svim smjerovima. Proces pulzatilnog „retrogradnog“ raznošenja tvari (iz subarahnoidnog prostora prema komorama) duž likvorskog sustava u praksi najbolje je vidljiv prilikom izvođenja mijelografije. Analiza mijelograma pokazuje da će se kontrastno sredstvo primijenjeno u lumbalnu vreću, nakon nekog vremena prikazati u komornom sustavu i na konveksitetu mozga (51).

4. Apsorpcija likvora je moguća i u komorama

U literaturi je opisano da ^{3}H obilježena voda nakon infuzije u lateralnu komoru mačaka ne dolazi do cisterne magne nego se lokalno apsorbira u periventrikularne kapilare i drenira preko vene Galeni (49,54). Uočeno je u modelu izoliranih komora (npr. ekperimentalna opstrukcija akvedukta) kako nakon infuzije umjetnog likvora dolazi do opadanja tlaka likvora što jasno ukazuje na apsorpciju infundiranog volumena iz komore (55).

Veliko odstupanje između eksperimentalnih rezultata, uočenih kliničkih stanja i klasične hipoteze hidrodinamike cerebrospinalne tekućine zahtijeva reviziju cjelokupnog razumijevanja fiziologije cerebrospinalne tekućine. Prema novoj tzv. Bulat-Orešković-Klarica hipotezi, cerebrospinalna tekućina se ne stvara primarno u koroidnim pleksusima već kontinuirano nastaje i nestaje duž cijelog sustava cerebrospinalne tekućine kao posljedica filtracije i reapsorpcije volumena vode kroz endotel kapilarne mreže u intersticij moždanog tkiva. Razmjena cerebrospinalne tekućine između cijelog sustava cerebrospinalne tekućine i okolnog moždanog tkiva je kontinuirana i ovisi o (pato)fiziološkim uvjetima koji pretežu unutar pojedinih odjeljaka (56). Prema novoj hipotezi, osmotske i hidrostatske sile, koje djeluju preko kontaktne površine između kapilara i intersticija, su ključne u regulaciji volumena cerebrospinalne tekućine. Razmatrajući kapacitet razmjene tekućine, cerebralne kapilare su dominantno (velika kontaktna površina – oko 35 m^2), a koroidni pleksusi manje važno mjesto (nekoliko desetaka cm^2 kontaktne površine) za ovaj proces.

1.4. Tlak cerebrospinalne tekućine

Tlak cerebrospinalne tekućine se može mjeriti samo invazivnim tehnikama. Ovisno o mjestu mjerenja možemo ga nazvati intrakranijskim ili lumbalnim tlakom. U ležećem (horizontalnom) položaju tijela, tlak cerebrospinalne tekućine bi trebao biti jednak u svim likvorskim odjeljcima budući da ne postoji hidrostatska razlika među njima. Uspravljanjem tijela, tlak cerebrospinalne tekućine u različitim likvorskim odjeljcima se mijenja (44,57–59).

1.4.1. Intrakranijski tlak

Intrakranijski tlak (engl. *intracranial pressure - ICP*) može se mjeriti na različite načine. Prva mjerenja tlaka cerebrospinalne tekućine izvodila su se postavljanjem igle u cisternu magnu ili lumbalni subarahnoidni prostor, a na slobodan kraj igle postavila bi se prozirna cjevčica u koju bi likvor izlazio te se ovisno o tlaku podignuo do određene razine. Potom bi se izmjerila visina stupca likvora i tlak se izražavao u cm stupca vode. Ovakva tehnika mjerenja tlaka ima brojne nedostatke. Načini mjerenja i dimenzije mjernih instrumenata nisu bili jednoobrazni a sustav je bio pod utjecajem atmosferskog tlaka koji je također promjenjiva veličina. 1951. godine Guillaume i Janny (60) uveli su novu metodu mjerenja tlaka koristeći pretvarač tlaka koji je tlak stupca vode pretvarao u električni signal tzv, „fuid-coupled system“. Ovakvim mjerenjem potrebno je odrediti referentnu točku baždarenja što je obično visina foramena Monroi.

U kliničkoj praksi razlikujemo invazivne i neinvazivne metode mjerenja intrakranijskog tlaka (61). Svaka od njih ima svoje prednosti i nedostatke. Invazivne metode mjerenja intrakranijskog tlaka i nadalje ostaju najpreciznije, no povezane su sa brojnim komplikacijama koje uključuju infekciju, krvarenje i neurološki deficit. Invazivnim putem tlak se može mjeriti intraventrikularno, intraparenhimno, epiduralno, subduralno i subarahnoidno. Ventrikularni kateter predstavlja zlatni standard u mjerenju intrakranijskog tlaka, no nosi sa sobom najveću stopu komplikacija uključujući i poteškoće pri postavljanju u komoru. Uređaji za direktno intraparenhimno mjerenje predstavljaju dobru alternativu ventrikularnom kateteru.

Danas postoje i druge tehnike mjerenja tlaka od kojih neke ne zahtijevaju otvaranje dure. No, te neinvazivne metode za mjerenje i procjenu visine intrakranijskog tlaka nisu dovoljno pouzdane i precizne kako bi se koristile u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

U ovom radu mjerenja su se izvodila atmosferskim manometrom gdje je cjevčica spojena na mjernu iglu ispunjena zrakom, kako bi se izbjegao utjecaj visine stupca vode na visinu izmjerenog tlaka. Iako je internacionalna jedinica za mjerenje tlaka Pascal (Pa), u medicini se još uvijek češće koriste mjerne jedinice mm Hg i cm H_2O. U ovom istraživanju vrijednosti tlaka izražavane su u stupcu cm H_2O radi lakše komparacije sa anatomskim dimenzijama likvorskog prostora.

Smatra se da je intrakranijski tlak u mirovanju u odrasle osobe u uspravnom položaju 7-15 mm Hg (62). Ljudski organizam različitim mehanizmima održava ICP stabilnim. Prema klasičnoj hipotezi likvora smatra se da u tome važnu ulogu imaju stvaranje i apsorpcija cerebrospinalne tekućine. Naime, poznati istraživači likvora Davson i Marmarou (63) su povezali regulaciju intrakranijskog tlaka sa klasičnom fiziologijom likvora dobro poznatom jednadžbom:

$$ICP = V_f \times R_o + P_v, \quad (1)$$

gdje je V_f brzina stvaranja likvora, R_o otpor na putu likvora, a P_v je tlak u duralnim venskim sinusima. Prema tome, tlak likvora uvijek mora biti pozitivan jer se likvor stalno stvara.

Velik utjecaj na intrakranijski tlak imaju promjene intratorakalnog i intraabdominalnog tlaka, disanje i promjene položaja tijela. U fiziologiji cerebrospinalne tekućine opće je prihvaćena Monro-Kellie doktrina prema kojoj intrakranijski tlak tj. tlak cerebrospinalne tekućine ovisi o interakciji volumena unutar lubanjske šupljine. To su prvenstveno tri volumena: krv, moždani parenhim i cerebrospinalna tekućina. U patološkim stanjima pojavljuje se i četvrti volumen (primjerice tumor ili intrakranijsko krvarenje) koji izaziva tzv. „*mass*“ učinak. U normalnim uvjetima zbroj tih triju volumena je konstantan i definiran je ukupnim volumenom intrakranijske šupljine. Ukoliko se bilo koji od tih volumena poveća mora doći do kompenzacijskog smanjenja preostalih volumena.

U protivnom već i kod minimalnih promjena volumena dolazi do velikih promjena intrakranijskog tlaka. Lubanjski prostor nije zatvoren prostor već je spojen

putem velikog otvora na zatiljnoj kosti sa spinalnim prostorom te se promjene intrakranijskog tlaka vrlo brzo prenose na tlak u ostalim dijelovima likvorskog sustava.

Prema Monro-Kellie doktrini promjene volumena tj. njihova preraspodjela u intrakranijskom prostoru glavni su čimbenici koji uzrokuju promjene intrakranijskog tlaka pri promjeni položaja tijela. Preraspodjela volumena nastaje pod utjecajem sile gravitacije te autoregulacijskih mehanizama. Prilikom uspravljanja tijela smatra se da dolazi do kolapsa vena i smanjenja volumena krvi u intrakranijskom prostoru te do kratkotrajne pojave negativnog intrakranijskog tlaka, dok u donjim dijelovima likvorskog sustava (lumbalni prostor) dolazi do rastezanja vena i porasta tlaka cerebrospinalne tekućine. Isto tako smatra se da se pri uspravljanju cerebrospinalna tekućina preraspodjeljuje u spinalni prostor što omogućava rastezljiva čvrsta moždana ovojnica unutar spinalnog kanala.

1.4.2. Lumbalni tlak

Postoje određena neurološka stanja koja zahtijevaju procjenu visine intrakranijskog tlaka. Budući da je mjerenje intrakranijskog tlaka u praksi invazivna neurokirurška procedura koja zahtijeva trepanaciju lubanje, isto nije primjenjivo i prihvatljivo u svih bolesnika. U takvim slučajevima visina intrakranijskog tlaka se često procjenjuje indirektno, mjerenjem lumbalnog tlaka lumbalnom punkcijom.

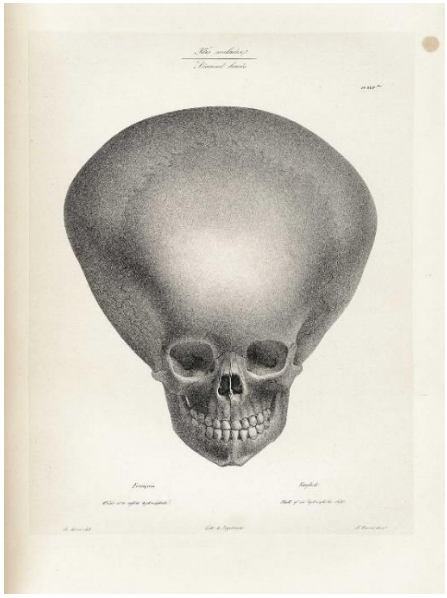
Lumbalna punkcija je medicinska procedura uvedena u kliničku praksu već 1891. godine (64), kojom se umeće igla u spinalni kanal, najčešće za uzimanje uzoraka likvora u svrhu dijagnosticiranja bolesti središnjeg živčanog sustava koje uključuju mozak i kralježničnu moždinu. Smatra se da, ukoliko postoji slobodna „cirkulacija“ cerebrospinalne tekućine između likvorskih odjeljaka, se mjerenjem lumbalnog tlaka može procijeniti vrijednost intrakranijskog tlaka (65,66). Nedavnim istraživanjem iz 2007. godine Lenfeldt (65) je pokazao da u bolesnika sa komunicirajućim hidrocefalusom lumbalni tlak direktno korelira se izmjerenim intrakranijskim tlakom.

1.5. Hidrocefalus

Hidrocefalus je stanje kod kojeg dolazi do akumulacije cerebrospinalne tekućine unutar i oko mozga. Vrlo često je ovo stanje praćeno povišenim intrakranijskim tlakom, te se klinički manifestira glavoboljom, dvoslikama, smetnjama koordinacije, urinarnom inkontinencijom, promjenama osobnosti i kognitivnih sposobnosti. Klinička prezentacija hidrocefalusa varira ovisno o dužini trajanja. Akutna dilatacija komornog sustava mozga se najčešće manifestira znacima povišenog intrakranijskog tlaka dok kronična dilatacija, pogotovo u starije populacije, se može prezentirati tzv. Hakimovim trijasom (smetnje koordinacije, demencija i urinarna inkontinencija).

Hidrocefalus se može pojaviti zbog prirođenih defekata, ali može nastati i kasnije kao tzv. stečeni hidrocefalus. Prirođeni defekti uključuju poremećaje u razvoju neuralne cijevi dok uzroci stečenog hidrocefalusa mogu biti meningitis, tumori mozga, traumatska ozljeda mozga, intraventrikularno i subarahnoidno krvarenje. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i neuroradiološke obrade. Liječi se obično operacijski, najčešće postavljanjem drenažnog sustava, tzv. šanta.

Prvi opisi hidrocefaličnih glava pronađeni su u staroj egipatskoj medicinskoj literaturi 2500 godina prije Krista (Slika 1.3.).



Slika 1.3. *Prikaz lubanje djeteta sa hidrocefalusom. Izvor: javno dostupna slika: Vimont, Engelmann /Scan, NLM - National Library of Medicine.*

Hidrofefalus je detaljnije opisao grčki liječnik Hipokrat, a kasnije i rimski liječnik Galen (67). Prvi postupak operacijskog liječenja hidrocefalusa opisao je arapski liječnik Abulcasis u svom poglavlju o neurokirurškim bolestima navodeći kao uzrok hidrocefalusa mehaničku kompresiju nepoznatog podrijetla (68). Sam naziv hidrocefalus potječe od grčkih riječi ὕδωρ, hydōr što znači "voda" κεφαλή, kephalē što znači "glava“ u prijevodu „vodena glava“.

Uzroci hidrocefalusa se često ne mogu utvrditi sa sigurnošću i vrlo su vjerojatno multifaktorijalni. Prema klasičnoj hipotezi cirkulacije likvora smatra se da hidrocefalus može biti uzrokovan opstrukcijom u cirkulacijskom putu, smanjenom apsorpcijom ili povećanom sekrecijom likvora.

Razlikujemo četiri vrste hidrocefalusa: komunicirajući, nekomunicirajući, ex vacuo i normotenzivni hidrocefalus.

1.5.1. Komunicirajući hidrocefalus

Komunicirajući hidrocefalus naziva se još i neopstruktivni hidrocefalus. Prema klasičnoj hipotezi cirkulacije likvora, smatra se da nastaje uslijed neodgovarajuće apsorpcije cerebrospinalne tekućine uz održane normalne komunikacijske kanale toka tekućine. Smatra se da nastaje zbog poremećene funkcije arahnoidalnih granulacija koje su hipotetsko glavno mjesto reapsorpcije cerebrospinalne tekućine natrag u venski sustav. Poznato je da stanja kao što su upalni procesi i krvarenja u subarahnoidnom prostoru mogu rezultirati razvojem hidrocefalusa.

1.5.2. Nekomunicirajući hidrocefalus

Nekomunicirajući ili opstrukcijski hidrocefalus prema klasičnoj hipotezi nastaje uslijed opstrukcije toka cerebrospinalne tekućine. Opće su poznata stanja kod kojih dolazi do opstrukcije na razini foramena Monroi, Sylvijekvog akvedukta ili četvrte komore odnosno Luschkinih otvora ili otvora Magendi koja mogu rezultirati dilatacijom komornog sustava mozga i posljedičnim hidrocefalusom.

1.5.3. Hidrocefalus ex vacuo

Hidrocefalus *ex vacuo* je pojam koji označava povećanje moždanih komora i suarahnoidnih prostora koje nastaje uslijed atrofije moždanog parenhima. Ovo stanje vezano je uz primjerice demencije, posttraumatske ozljede mozga ili neke psihijatrijske poremećaje kao što je shizofrenija.

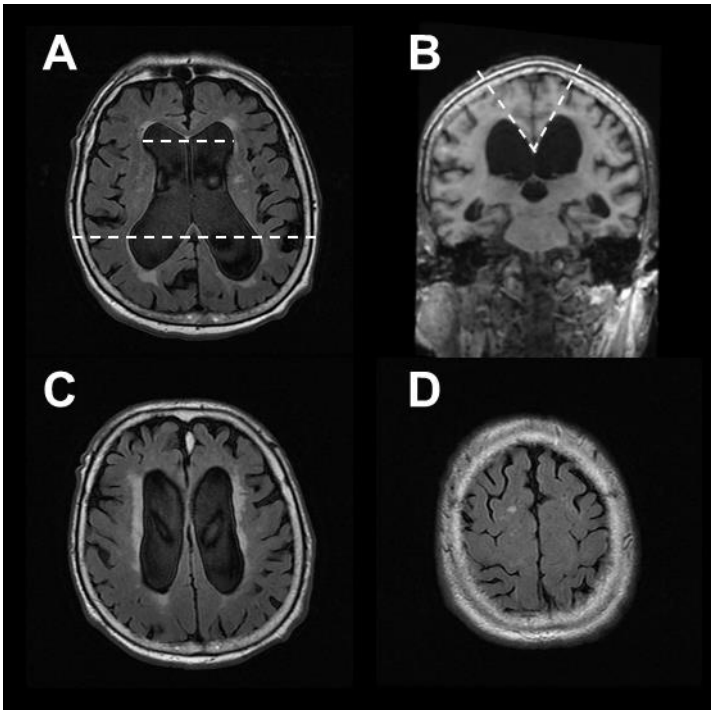
1.5.4. Normotenzivni hidrocefalus

Normotenzivni hidrocefalus (engl. *normal pressure hydrocephalus - NPH*) je oblik kroničnog komunicirajućeg hidrocefalusa kojeg karakteriziraju povećane komore sa normalnim ili samo povremeno lagano povišenim intrakranijskim tlakom. Kako se postepeno količina cerebrospinalne tekućine unutar mozga povećava na račun moždanog parenhima, javlja se karakteristična neurološka simptomatologija ili tzv. Hakimov ili Adamsov trijas (urinarna inkontinencija, smetnje ravnoteže i demencija) (69). NPH je važan uzrok potencijalno reverzibilne demencije, čestih padova i učestalih urinarnih infekcija u starijih osoba (70). NPH kao klinički entitet prepoznat je po prvi puta 1965. godine od strane Hakima (69,71). Shenkin je 1957. godine (72) opisao simptomatski hidrocefalus u odraslih bez povišenog intrakranijskog tlaka tzv. „normotenzivni hidrocefalus“. Po prvi puta to stanje je nazvano idiopatski NPH a manifestiralo se kognitivnim simptomima senilne demencije koji su se u 64% bolesnika popravili nakon ugradnje drenažnog sustava. Patogeneza NPH i nadalje ostaje nepoznata. Obično se javlja u osoba starijih od 60 godina, podjednako u muškaraca i žena (73,74). Dijagnostički kriteriji za NPH su još uvijek nejasni. I dok neki autori smatraju NPH najčešćim hidrocefalusom u odraslih (73), drugi postavljaju pitanje (75–78) da li to stanje uopće postoji.

Pojam idiopatski NPH obično se koristi u svih bolesnika kod kojih je neuroradiološki opisana ventrikulomegalija povezana sa klasičnim trijasom simptoma koji uključuje kognitivno oštećenje, smetnje hoda i urinarnu inkontinenciju (75–78). Prema internacionalnim smjernicama, za postavljanje dijagnoze idiopatskog normotenzivnog hidorcefalusa potrebno je zadovoljiti slijedeće kriterije (13,79):

1. Ventrikulomegalija sa Evansovim indeksom >0,3 (Slika 1.5. A)

2. Odsustvo makroskopski vidljive opstrukcije toka cerebrospinalne tekućine
3. Najmanje jedan od slijedećih faktora:
    a. Povećanje temporalnih rogova lateralnih komora koje nije uvjetovano atrofijom hipokampusa
    b. Kalozalni kut od 40° ili manje (Slika 1.5. B)
    c. Promjena periventrikularnog signala na MR ili CT snimkama uzrokovana promijenjenim sadržajem vode u moždanom tkivu a koja se ne može pripisati mikrovaskularnim ishemijskim promjenama ili demijelinizaciji (Slika 1.5. C)
    d. *Flow void* na MR snimkama u području Sylvijevog akveduka ili IV komore.



Slika 1.4. *MR snimke mozga jednog od bolesnika s NPH.* ***(A)*** *aksijalna FLAIR MR snimka koja pokazuje značajnu ventrikulomegaliju sa povećanim Evansovim indeksom (odnos maksimalne širine frontalnih rogova lateralnih komora i maksimalnog unutarnjeg promjera lubanje u istom nivou na aksijalnim MR ili CT snimkama).* ***(B)*** *T1 koronalna MR snimka koja pokazuje smanjen kalozalni kut.* ***(C)*** *Aksijalna FLAIR MR snimka pokazuje povećane lateralne komore sa svijetlim signalom u periventrikularnoj bijeloj tvari što ukazuje na transependimalni edem.* ***(D)*** *Aksijalna FLAIR MR snimka koja pokazuje sužavanje sulkusa i subarahnoidnih prostora na konveksitetu mozga.*

Japanske smjernice za postavljanje dijagnoze NPH ne pripisuju važnost periventrikularnim promjenama no opisuju dva dodatna entiteta: sužavanje sulkusa i

subarahnoidnih prostora na konveksitetu mozga (Slika 1.5. D) i povećanje Sylvijevih fisura i bazalnih cisterni (80).

Ukoliko se iz dijagnostičnog procesa isključi ventrikulomegalija, preostaju simptomi koji su nespecifični. Demencija je prisutna u oko 35% osoba starijih od 70 godina (81), urinarna inkontinencija u 40% žena i 20% muškaraca starijih od 60 godina (82) i smetnje hoda u 20% starijih od 75 godina (83). Stoga je diferencijalno dijagnostički vrlo važno isključiti stanja kao što su Alzheimerova bolest, atipični parkinsonizam, progresivna supranuklearna paraliza i vaskularna demencija koji su često praćeni upravo gore navedenom simptomatologijom.

NPH se klasično definira kao komunicirajući oblik hidrocefalusa. Endoskopska treća ventrikulostomija, kao zlatni standard u liječenju nekomunicirajućeg hidrocefalusa, se pokazala uspješnom u 21-72% slučajeva (3,16,56,84–89). Usprkos tome ugradnja CSF šanta i nadalje ostaje metoda izbora u liječenju NPH. Kliničko poboljšanje se obično vidi u 50-70% bolesnika (90).

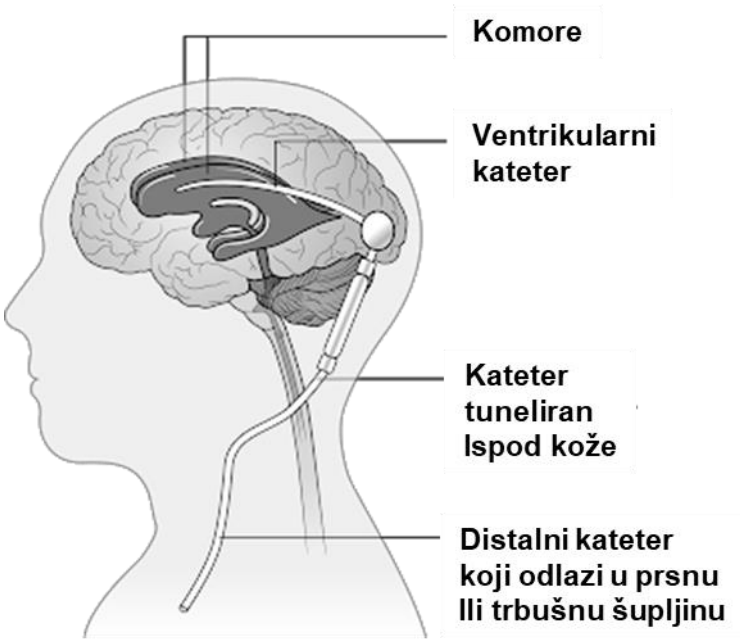
U postavljanju dijagnoze normotenzivnog hidrocefalusa razvijeni su brojni testovi (74) kako bi se detektirali bolesnici koji će imati pozitivan odgovor na operacijsko liječenje. Najraširenij test je tzv. „*tap test*“ ili „*large-volume lumbar puncture*“ test (LVLP test). *Tap* testom se, uklanjajući značajnu količinu likvora lumbalnom punkcijom (do 50 ml), privremeno smanjuje intrakranijski tlak, oponašajući na taj način djelovanje drenažnog sustava. U ovom istraživanju „*tap test*“ je modificiran na način da je bolesnicima postavljen lumbalni drenažni kateter putem kojeg je kroz tri dana ispuštana cerebrospinalna tekućina kako bi se izbjegla opetovana lumbalna punkcija. Istovremeno je bilo moguće mjerenje lumbalnog tlaka prije i nakon ispuštanja cerebrospinalne tekućine kao i mjerenje tlaka tijekom operacijskog zahvata kod bolesnika kojima je ugrađen drenažni sustav.

U postavljanju dijagnoze i liječenju normotenzivnog hidrocefalusa i nadalje ostaju brojne kontroverze, te usprkos postojanju internacionalnih smjernica ne postoje jedinstveni načini liječenja koji su dijelom zasigurno uzrokovani nedostatnim poznavanjem patofiziologije likvora. Nova hipoteza cirkulacije likvora kao i ovo istraživanje zasigurno će pridonijeti boljem razumijevanju etiologije i patogeneze ovog kliničkog entiteta te olakšati kliničko prosuđivanje o potrebi operacijskog liječenja bolesnika s normotenzivnim hidrocefalusom.

1.6. Drenažni sustavi u liječenju hidrocefalusa

Hidrocefalus je relativno često stanje koje se pojavljuje u 4-6 osoba na 1000 stanovnika (91) kod kojeg dolazi do nakupljanja cerebrospinalne tekućine unutar komornog sustava. Kako bi se smanjilo nakupljanje tekućine i regulirao tlak unutar kranijskog prostora, u skladu sa klasičnim konceptom fiziologije likvora, kirurškim putem ugrađuju se drenažni sustavi, tzv. šantovi, koji odvode novo nastalu cerebrospinalnu tekućinu iz intrakranijskog prostora u neki drugi dio tijela.

U principu svi šantovi se sastoje od tri osnovna dijela a to su dva katetera između kojih se nalazi jednosmjerna valvula (92). Manji kateter (tzv. ventrikularni kateter) se najprije postavlja unutar komornog sustava mozga te se potom spaja na valvulu. Valvula djeluje kao jednosmjerni ventil koji nakon porasta intrakranijskog tlaka iznad ranije definirane vrijednosti tlaka propušta cerebrospinalnu tekućinu u drugi kateter koji odvodi cerebrospinalnu tekućinu na mjesto apsorpcije (Slika 1.5.).

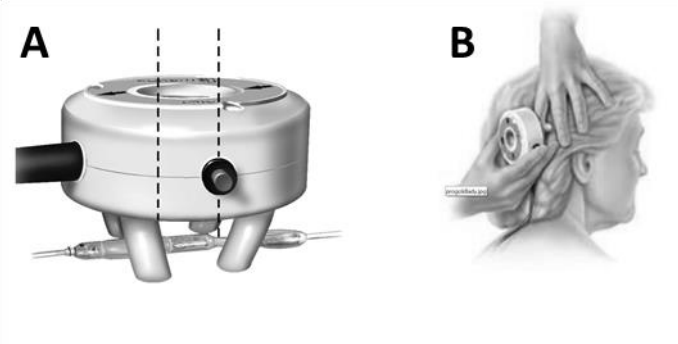


Slika 1.5. *Shematski prikaz drenažnog sustava koji započinje ventrikularnim kateterom postavljenim u lateralnu komoru mozga, nastavlja se ventilnim mehanizmom (valvula) iz koje izlazi slijedeći kateter koji odvodi cerebrospinalnu tekućinu na mjesto apsorpcije.*
Izvor:https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diagram_showing_a_brain_shunt_CRUK_052.svg#/media/File:Diagram_showing_a_brain_shunt_CRUK_052.svg.

Najčešće se cerebrospinalna tekućina odvodi unutar peritonealne šupljine abdomena a može se odvoditi i u interpleuralni prostor i desni atrij srca (93). Iako ugradnja drenažnog sustava predstavlja standardni postupak u liječenju hidrocefalusa i koristi

se posljednjih pedesetak godina, sam postupak zahtijeva operacijsko liječenje i vezan je uz brojne peri- i poslije-operacijske komplikacije. Otprilike 40% drenažnih sustava zatajuje unutar dvije godine od implantacije, a čak 98% unutar 10 godina.

Drenažni sustavi se generalno mogu podijeliti u dvije kategorije: šantovi sa jedinstvenim fiksnim tlakom otvaranja i šantovi sa prilagodljivom valvulom. Drenažni sustavi sa fiksnim tlakom otvaranja u upotrebi su od 50-tih godina prošlog stoljeća. Oni sadrže valvulu koja nema mogućnost prilagođavanja tlaka otvaranja i propušta tekućinu pri jednom, pri proizvodnji utvrđenom tlaku. Obično se sastoji od kuglice i opruge. Kad tlak cerebrospinalne tekućine dovoljno poraste, kuglica pritisne oprugu te se otvara ventil koji omogućuje prolaz tekućine u distalni kateter. Valvula je jednosmjerna i omogućuje drenažu viška cerebrospinalne tekućine putem distalnog katetera na apsorpcijsko mjesto koje je obično peritonealna šupljina (94). Ova vrsta valvule sadrži i rezervoar koji omogućuje prikupljanje uzoraka cerebrospinalne tekućine punkcijom u svrhu detekcije eventualne infekcije šanta a istovremeno služi testiranju šanta i utvrđivanja mjesta eventualne opstrukcije (proksimalni ili distalni kateter). Najveći nedostatak drenažnih sustava sa fiksnim tlakom je nemogućnost podešavanja ispravnog tlaka otvaranja te bilo kakva promjena zahtijeva ponovno operacijsko liječenje i promjenu valvule. Zahvaljujući razvoju tehnologije, 80-tih godina prošlog stoljeća pojavili su se drenažni sustavi sa varijabilnim tlakom, tzv. programabilne valvule. One koriste magnetsku silu zakretanja za prilagodbu pozicije samog ventilnog mehanizma i imaju mogućnost mijenjanja tlaka otvaranja bez ponovnog operacijskog zahvata što je omogućilo rješavanje problema prekomjerne ili nedostatne drenaže (Slika 1.6.).



Slika 1.6. (A) *shematski prikaz magnetskog programatora smještenog iznad programabilne valvule.* ***(B)*** *poslijeoperacijsko programiranje tlaka otvaranja na samom bolesniku.*

Jedna od najčešće korištenih programabilnih valvula je Codman-Hakim programabilna valvula poznata i kao „Medos shunt“ te je ona korištena u ovom radu kod bolesnika kod kojih je utvrđena potreba operacijskog liječenja.

1.7. Utjecaj položaja tijela na tlak cerebrospinalne tekućine

Kliničko iskustvo pokazuje da posturalne promjene položaja tijela u neurokirurških bolesnika dovode do glavobolje, povraćanja, nepravilnosti u disanju i radu srca te do nesvjestice (57,58). Promjene u položaju tijela dovode do promjena tlakova u tekućinama u tijelu, perifernom otporu, te protoku krvi. Ranija istraživanja mjerenja tlaka cerebrospinalne tekućine na ljudima u sjedećem i ležećem položaju pokazuju da u upravnom položaju tijela dolazi do pada intrakranijskog tlaka, te rasta tlaka cerebrospinalne tekućine u lumbalnom području što ukazuje da bi se tlak likvora mogao ponašati kao hidrostatski tlak fluida (57,58). Istraživanja na mačkama pokazala su da nakon odizanja glave od horizontalne linije nastaju promjene tlaka cerebrospinalne tekućine u intrakranijskom prostoru i spinalnom kanalu zahvaljujući prvenstveno biofizičkim karakteristikama likvorskog sistema (59).

Brojne komplikacije povezane sa niskim intrakranijskim tlakom kao posljedica drenažnih procedura (95,96) ukazale su na potrebu mjerenja intrakranijskog tlaka u uspravnom položaju. Mjerenje lumbalnog tlaka u sjedećem položaju se u svakodnevnoj kliničkoj praksi praktički ne koristi zbog poteškoća u definiranju referentnog nivoa kod kojeg bi tlak likvora trebao biti nula te variranja hidrostatskog tlaka zahvaljujući različitoj dužini tijela.

Utvrđeno je da položaj tijela utječe na tlak cerebrospinalne tekućine što zasigurno ima utjecaj na razliku u tlaku duž drenažnog sustava u bolesnika sa hidrocefalusom (58) no ostaje i nadalje nepoznato da li se likvorski tlak u intrakranijskom prostoru ponaša kao hidrostatski tlak fluida u skladu sa zakonom o mehanici fluida i ovisi o anatomskim karakteristima intrakranijskog i spinalnog intraduralnog prostora što je primarni interes ovog rada.

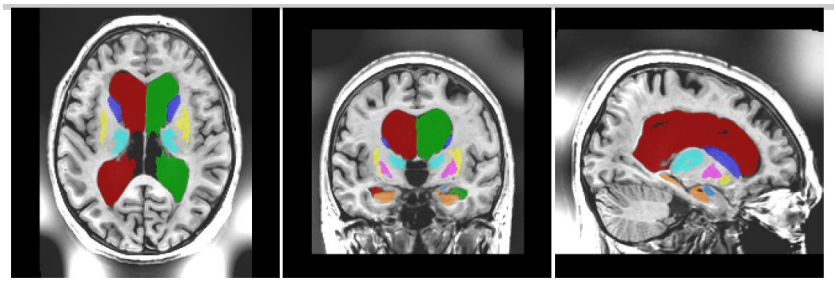
1.8. Volumetrija cerebrospinalne tekućine i tkiva središnjeg živčanog sustava

Prva mjerenja volumena različitih struktura u organizmu pa tako i mjerenja volumena cerebrospinalne tekućine bila su bazirana na klasičnim anatomskim studijama i davala su vrlo neprecizne rezultate. Pojavom novih neuroradioloških dijagnostičkih postupaka 70-tih godina prošlog stoljeća počinju se razvijati nove metode volumetrijske analize (97). Prije pojave magnetske rezonance postojale su dvije tehnike mjerenja volumena cerebrospinalne tekućine: kompjutorizirana tomografija (CT) i radionuklidna ventrikulografija (98). Obje metode bile su iznimno neprecizne, čak u 20-30% slučajeva (99), a osim toga obje su izlagale bolesnike ionizirajućem zračenju. Uz to, radionuklidna ventrikulografija je bila i iznimno invazivna.

Pojavom magnetske rezonance javlja se mogućnost neinvazivnog i puno preciznijeg mjerenja volumena cerebrospinalne tekućine. Razvijena je tzv. „pulsna sekvenca“ koja je proizvela kontrast veći od 200:1 između cerebrospinalne tekućine i bijele odnosno sive tvari (99) te stvorila preduvjet za razvoj prvih kvantitativnih studija u 80-tim godinama prošlog stoljeća (100). Daljnjim razvojem kompjutorske tehnologije, u programe za analizu MR snimaka implementirani su algoritmi za automatsku i poluautomatsku segmentaciju dijelova živčanog sustava.

Segmentacija

U kompjutorskom smislu, segmentacija slika je proces dijeljenja digitalne slike u više segmenata (setova piksela ili objekata). Cilj segmentacije je izdvajanje polja od interesa radi lakše analize. Segmentacija slika pronalazi granice (u obliku linija i krivulja) te na taj način izdvaja pojedine objekte.



Slika 1.7. *Segmentacija subkortikalnih struktura na MR snimkama mozga jednog od bolesnika prikazanog u rezultatima.*

Segmentacija je zapravo proces u kojem se svim pikselima slike koji dijele određene karakteristike dodjeljuje ista oznaka. Rezultat je detekcija rubova odnosno kontura pojedinih anatomskih struktura nakon čega se može učiniti trodimenzionalna (3D) rekonstrukcija odnosno izračun volumena (Slika 1.7.).

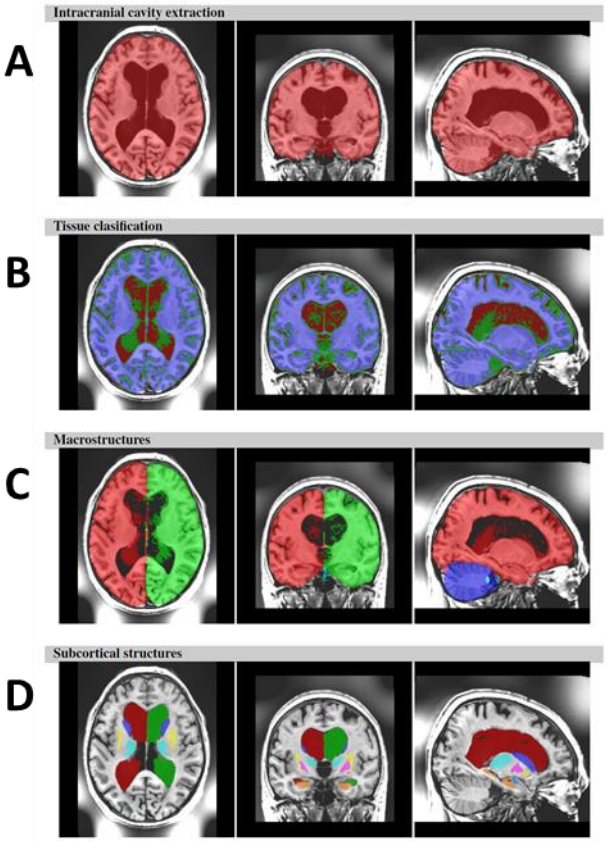
Koristeći visokorezolucijske T1 snimke magnetske rezonace, mozak se klasificira u nekoliko različitih klasa tkiva. To su obično siva tvar (engl. *gray matter - GM*), bijela tvar (engl. *white matter - WM*) i cerebrospinalna tekućina (engl. *cerebrospinal fluid - CSF*) (100,101). No u stvarnosti segmentacija je puno kompleksniji postupak zbog šuma koji nastaje uslijed preklapanja spektra intenziteta različitih tipova tkiva i tzv. parcijalnog volumnog efekta. Segmentacijski algoritmi također u obzir uzimaju mape prema kojima se izračunava vjerojatnost tkiva.

Pojava novih sekvenci snimanja prije 20-tak godina kao što su FSE (engl. *fast spine echo*) i FGE (engl. *fast gradient echo*), rezultirala je multispektralnim setovima podataka koji sadrže jedinstvene informacije važne sa klasifikaciju i segmentaciju tkiva. MR segmentacija dobiva sve više na važnosti, ne samo u istraživačkom smislu već i u kliničkoj praksi – primjerice praćenje volumena tumora kao odgovor na terapiju. Segmentacija je danas nezaobilazna prilikom kirurškog planiranja mnogih neurokirurških procedura. Isto tako koristi se u dijagnostici traume mozga za detekciju difuzne aksonalne ozljede te u dijagnostici multiple skleroze (102–104).

Automatska segmentacija

Automatska i pouzdana kvantitativna analiza MR snimaka danas zauzima važno mjesto u dijagnostici, liječenju u praćenju mnogih neuroloških bolesti (105). Dugi niz godina manualna segmentacija je bila metoda izbora za preciznu analizu specifičnih struktura mozga, no zbog izrazite kompleksnosti i vremenskih zahtjeva praktički nije bila primjenjiva u svakodnevnoj kliničkog praksi. Unazad nekoliko godina pojavile su se efikasne, automatske, robusne i pouzdane metode za automatsku analizu snimaka mozga koje su primjenjive, ne samo u kliničkoj praksi, već i za analizu velike količine podataka. Kako su u nekim radovima dokazana čak i statistički značajna odstupanja u rezultatima dobivenim pojedinim programskim rješenjima (84,106), u ovom radu korištena su dva neovisna on-line sustava bazirana na „oblaku“: CBRAIN i volBrain (16,105).

Automatska segmentacija mozga započinje segmentacijom moždanog parenhima kako bi se isti odvojio od ostalih tkiva i izračunao moždani volumen. Operacija izdvajanja mozga naziva se uklanjanje lubanje (engl. *skull stripping*) ili izdvajanje intrakranijske šupljine (engl. *intracranial cavity extraction – ICC*) ovisno o tome da li je u volumen uključena ekstraaksijalna cerebrospinalna tekućina ili ne. Potom slijedi set metoda koji klasificira intrakranijska tkiva u bijelu tvar, sivu tvar i cerebrospinalnu tekućinu. Isto tako pojedini sustavi omogućuju daljnju segmentaciju struktura kao što su veliki mozak, mali mozak, moždano stablo i moždane hemisfere, te praćenje eventualne asimetrije unutar mozga (Slika 1.8.).



Slika 1.8. *Snimke višestupanjske automatske segmentacije intrakranijskog prostora jednog od bolesnika, dobivene volBrain online sustavom za volumetriju mozga* ***(A)*** *izdvajanje intrakranijskih struktura,* ***(B)*** *razdioba različitih tkiva u klase,* ***(C)*** *detekcija makroskopskih struktura – podjela na hemisfere, supra- i infra-tentorijski prostor,* ***(D)*** *detekcija subkortikalnih struktura – komorni sustav mozga, bazalni gangliji.*

Manualna i polu-automatska segmentacija

Automatska segmentacija cerebrospinalne tekućine u spinalnom prostoru za sada nije moguća. Razvijene su metode automatske segmentacije kralježnične moždine, no segmentacija cerebrospinalne tekućine moguća je klasičnim, manualnim načinom kod kojeg se rukom iscrtavaju granice cerebrospinalne tekućine, koštanog kanala i kralježnične moždine. Određeni programski paketi za analizu medicinskih slika kao ITK-snap (107) koji je korišten u ovom istraživanju, omogućuju segmentaciju korištenjem tzv. praga („*thresholding*“) čime se dobiva polu-automatska segmentacija.

2. HIPOTEZA

Likvorski tlak u intrakranijskom prostoru se ponaša kao hidrostatski tlak fluida u prostoru sa čvrstim stjenkama i otvorom na dnu u skladu sa zakonom o mehanici fluida i ovisi o anatomskim karakteristikama intrakranijskog i spinalnog intraduralnog prostora te u uspravnom položaju tijela ima subatmosferske vrijednosti i ovisi o ukupnom kraniospinalnom intraduralnom volumenu likvora.

3. CILJEVI RADA

3.1. Opći cilj:

Ispitati kako položaj tijela utječe na intrakranijski tlak kod bolesnika sa normotenzivnim hidrocefalusom

3.2. Specifični ciljevi:

1. izmjeriti tlak likvora lumbalnom punkcijom kod bolesnika sa normotenzivnim hidrocefalusom u horizontalnom (ležećem) i uspravnom (sjedećem) položaju
2. izmjeriti anatomske dimenzije kranijskog i spinalnog prostora
3. izraditi korelaciju između izmjerenih vrijednosti tlaka i anatomskih dimenzija kod bolesnika
4. povezati veličinu volumena likvora u kranijskom i spinalnom prostoru sa visinom izmjerenih tlakova

4. MATERIJALI I METODE

Istraživanje je provedeno na Odjelu za neurokirurgiju Opće bolnice Varaždin (Meštrovićeva 1, Varaždin) u periodu od siječnja 2017. godine do kolovoza 2019. godine. Izračun veličine uzorka potrebnog za ispitivanje proveden je korištenjem podataka prikupljenih tijekom višegodišnjeg rada s bolesnicima, iz situacija kada je bilo potrebno mjeriti tlakove cerebrospinalne tekućine. Za potrebe izračuna veličine uzorka bila su na raspolaganju ukupno 52 mjerenja tlakova u 10 bolesnika. Srednja vrijednost tlakova cerebrospinalne tekućine u sjedećem i ležećem položaju izračunata je za svakog bolesnika, a te vrijednosti su potom korelirane s udaljenošću od cisterne magne do mjesta punkcije. Utvrđeno je da li varijable (omjer tlakova u sjedećem i ležećem položaju i udaljenost) pokazuju normalnu razdiobu. Obje varijable slijedile su normalnu razdiobu s p vrijednostima iznad 0,20 u Kolmogorov-Smirnovljevom testu. Korelacija među varijablama stoga je izračunata pomoću Pearsonove korelacije a rezultirala je značajnom pozitivnom korelacijom s koeficijentom r od 0,718 i vrijednošću p od 0,019. Post-hoc analiza ovih podataka provedena je u programskom paketu NCSS PASS (Hintze, J. (2011). PASS 11. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA. www.ncss.com). Prema dobivenim podacima, korištenjem raspoloživih vrijednosti i metodologije (108–110) , utvrđeno je da je uz snagu testa (1-β) od 0,90 i razinu statističke značajnosti od 0,05, potrebna veličina uzorka 15 do 16 osoba.

Provedeno istraživanje je dobrovoljno, a svi podaci korišteni tijekom istraživanja su prethodno zaštićeni, anonimizirani te pohranjeni u bazu podataka. Istraživanje ima Odluku Senata Sveučilišta u Zagrebu o odobravanju pokretanja postupka stjecanja doktorata znanosti u okviru doktorskog studija od 18. prosinca 2017. godine (Ur. Broj: 380-130/042-17-2, Klasa: 643-03/17-07/98), odobrenje Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu od 30. listopada 2017. godine (Ur. Broj: 380-59-10106-20-111/78, Klasa 641-01/20-02/01), te odobrenje Etičkog povjerenstva Opće bolnice Varaždin od 20. siječnja 2017. godine (Broj:02/1-91/79-2017).

4.1. Ispitanici

Ispitanici su bolesnici stariji od 18 godina sa klinički i neuroradiološki dokazanim znakovima normotenzivnog hidrocefalusa kod kojih se lumbalnom punkcijom i mjerenjem tlaka cerebrospinalnog likvora u lumbalnom prostoru provodi procjena potrebe neurokirurškog operacijskog liječenja (ventrikuloperitoneostomija). Iz istraživanja su isključeni ispitanici sa prethodnim kirurškim intervencijama unutar kraniospinalnog prostora povezanim sa dokazanim intrakranijskim ili spinalnim tumorom i/ili upalnim procesom. Ispitanici su detaljno usmeno i pismeno upoznati sa postupkom lumbalne punkcije i mjerenjem lumbalnog tlaka te metodom snimanja na magnetnoj rezonanci. Prije lumbalne punkcije ispitanici su popunili informirani pristanak, a prije MR snimanja standardni upitnik sa osnovnim podacima koji uključuju i informacije o provedenim operacijskim zahvatima, implantatima i traumama kako bi se utvrdilo da li postoje prepreke za sigurno provođenje MR snimanja. Ispitanici sa kontraindikacijom za MR snimanje su isključeni iz studije. Svrha istraživanja je svim ispitanicima objašnjena na jasan i razumljiv način, a dobiveni podaci su anonimizirani.

U 19 bolesnika učinjena je lumbalna punkcija, mjerenje lumbalnog tlaka u ležećem i uspravnom položaju i MR snimanje neuralne osovine. 12 bolesnika je nakon pozitivnog kliničkog odgovora na produženu vanjsku lumbalnu drenažnu podvrgnuto drenažnom operacijskom zahvatu ventrikuloperitoneostomije.

4.2. MR snimanje

Sva snimanja magnetnom rezonancom do 01.05.2019. (prvih 12 bolesnika) učinjena su u Poliklinici Medikol Čakovec (suradna ugovorna ustanova u kojoj se prije nabavke MR uređaja obavljalo MR snimanje bolesnika hospitaliziranih u Općoj bolnici Varaždin) na MR uređaju snage magnetskog polja 1,5T oznake GE 1.5T Signa HDXT (GE, SAD), dok je u ostalih 7 bolesnika MR snimanje učinjeno na Odjelu za radiologiju Opće bolnice Varaždin na MR uređaju snage magnetskog polja 1,5T oznake Siemens Magnetom Aera 1.5T (Siemens, Njemačka).

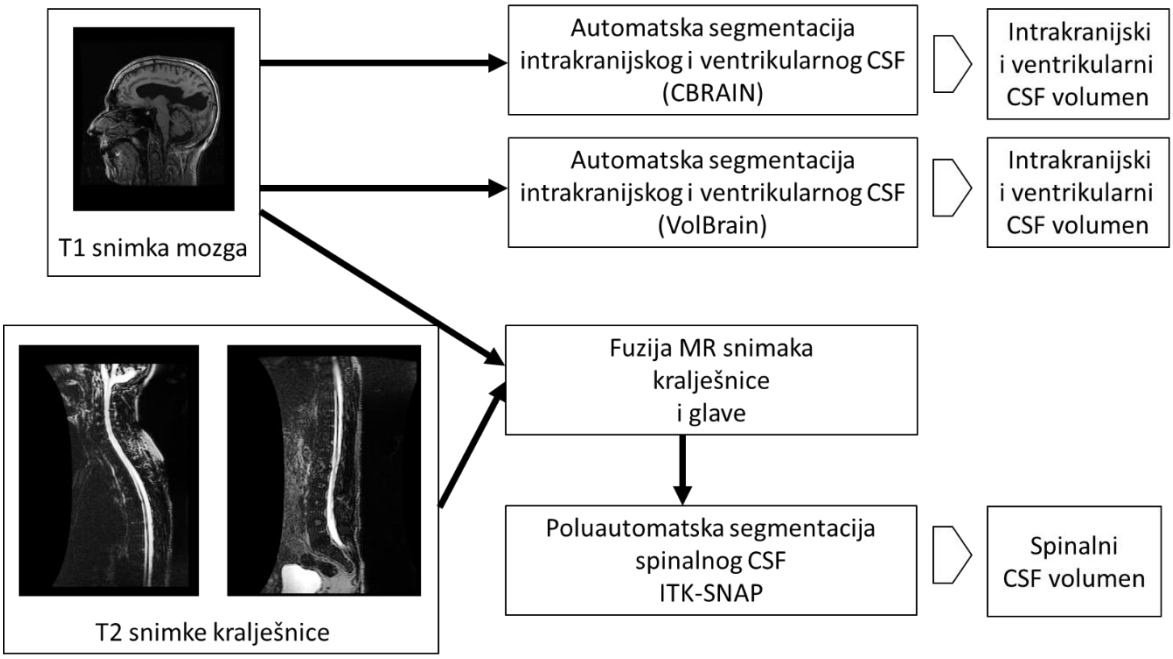
Kod bolesnika je učinjena MR mozga u standardnim sekvencama te za potrebe istraživanja su učinjene dodatne visokorezolucijske sagitalne T1 sekvence glave. Na MR uređaju 1.5T GE Signa HDXT korištenjem FSPGR 3D (engl. *fast spoiled gradient echo*) T1 sekvence (TR=9,9 ms; TE=3,9 ms; rezolucija 256x256; veličina voksela 1x1x1 mm), a na uređaju 1.5T Siemens Magnetom Aera korištenjem T1-MPRAGE (engl. *magnetization prepared rapid gradient echo*) sekvence (TR=2,2 ms; TE=2,6 ms; rezolucija 256x240; veličina voksela 1x1x1 mm).

Kod snimanja kralježnice na MR uređaju 1.5T GE Signa HDXT koristili smo T2 3D Myelo sekvencu (TR=3000 ms; TE=598 ms; rezolucija 288x192, veličina voksela 1,4x1,4x1,8 mm) a na uređaju 1.5T Siemens Magnetom Aera koristili smo 3D-T2 SPACE sekvencu (TR=3000 ms; TE=435 ms; rezolucija 320x320; veličina voksela 1,25x1,25x1,3 mm). Korištene su sekvence visoke prostorne rezolucije koje daju dobar kontrast između cerebrospinalne tekućine i okolnog tkiva odnosno omogućuju jasnu detekciju rubova likvorskog prostora. MR snimanje kralježnice zbog dužine same kralježnice provedeno je u dva segmenta: gornji segment uključuje kraniocervikalni prijelaz, vratnu i torakalnu kralježnicu do razine Th8-Th9 a donji segment torakalnu kralježnicu od razine Th7 do sakruma. Ovim načinom snimanja pokrivena je cijela neuralna osovina a dobivene preklapajuće regije u kraniocervikalnom i torakolumbalnom području su informatičkom obradom snimaka isključene iz izračuna volumena.

4.3. Volumetrijska analiza MR snimanja

Volumetrijska analiza kranijskog likvorskog prostora je provedena korištenjem programskih rješenja dvaju različitih računalnih sustava za analizu slikovnih prikaza mozga (CBRAIN i volBrain sustav) kojima je analiziran intenzitet MR signala te metodom automatske segmentacije određen ukupni volumen likvora.

Poluautomatskom segmentacijom određeni su volumeni cervikotorakalnog i torakolumbosakralnog dijela spinalnog sustava koristeći program ITK-SNAP (Slika 4.1.). MR snimke su korištene za dodatno mjerenje anatomskih dimenzija kranijskog i spinalnog prostora.



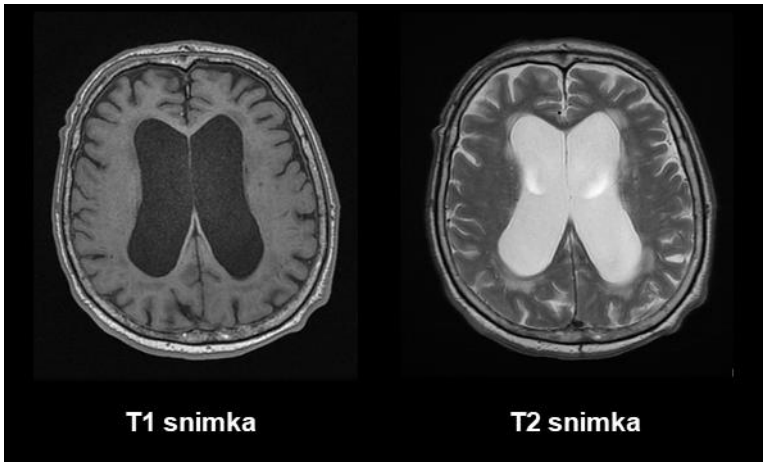
Slika 4.1. *Shematski prikaz procesa volumetrijske analize MR snimaka mozga i kralježnice.*

4.3.1. Automatska segmentacija intrakranijskog prostora

Dugi niz godina manualna segmentacija je bila metoda izbora za preciznu analizu specifičnih struktura mozga. Budući da je taj proces spor i dugotrajan, upotreba u kliničkoj praksi a i u kliničkim ispitivanjima je bila limitirana. Manualna segmentacija moždanog tkiva je izazovna i zahtijeva mnogo vremena. Razlog tome su veliki broj slojeva MR snimaka koji je potreban za dobivanje trodimenzionalne

informacije i velika varijabilnost između promatrača koji manualnim putem provode segmentaciju snimaka.

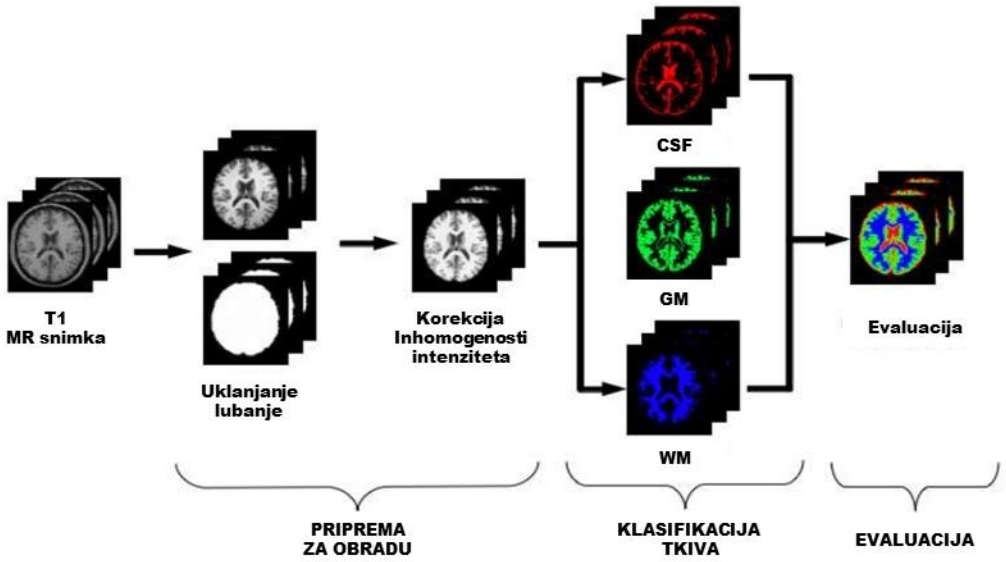
Pojavom velike količine neuroradioloških snimaka koje je potrebno analizirati, javila se potreba za razvojem novih, automatskih metoda. Stoga je za dobivanje kvalitetne informacije u kliničkoj praksi automatska segmentacija moždanog parenhima od ključnog značaja. No automatska segmentacija je i nadalje veliki izazov zbog kompleksnosti samih snimaka, razlika u intenzitetima tkiva, šumu, ne-uniformnosti, parcijalnom volumnom efektu ili odsutnosti modela koji bi u potpunosti uklonili moguće deformacije svake strukture. Moždano tkivo se obično automatskom segmentacijom klasificira u tri različite klase: siva tvar (GM), bijela tvar (WM) i cerebrospinalna tekućina (CSF). Na T1 snimkama cerebrospinalna tekućina je tamnog intenziteta, a bijela tvar svjetlijeg dok je na T2 snimkama situacija obrnuta (Slika 4.2.)



Slika 4.2. *T1 i T2 MR snimka mozga jednog od bolesnika. Na T1 snimci cerebrospinalna tekućina je niskog, a na T2 snimci visokog intenziteta.*

Postupak automatske segmentacije mozga (engl. *pipeline*) sastoji se niza postupaka i algoritama kojima se obrađuju MR snimke. Proces se može podijeliti u tri osnovna koraka (Slika 4.3.):

- Priprema slika
- Klasifikacija tkiva
- Evaluacija



Slika 4.3. *Segmentacija moždanog tkiva (priprema koja uključuje uklanjanje lubanje i korekciju inhomogenosti, klasifikacija tkiva i evaluacija).*

U pripremi snimaka najprije se učini uklanjanje nepotrebnih struktura glave (engl. *skull stripping*), te potom korekcija inhomogenosti intenziteta. Potom slijedi drugi korak u kojem algoritmi za automatsku segmentaciju mozga klasificiraju tkiva u moguće klase (CSF, GM i WM). Jedan od najvećih problema je klasifikacija voksela u kojima je prisutno više od jednog tkiva. Taj fenomen naziva se parcijalnim volumnim efektom (PVE) i on zamućuje granicu između različitih tkiva pri čemu na primjer voksel koji se nalazi na granici CSF i WM se može klasificirati kao GM. Parcijalni volumni efekt rješava se metodom parcijalne volumne korekcije (PVC). U trećem koraku se provodi evaluacija. Kako različiti stručnjaci mogu klasificirati isti voksel na različiti način, greške krivog označavanja izbjegavaju se primjenom matematičkih algoritama.

U ovom istraživanju korištena su dva nova neovisna, učinkovita, automatska i pouzdana on-line sustava za automatsku analizu MR snimaka mozga, a to su CBRAIN (engl. *Canadian Brain Imaging Research Platform*) i volBrain sustav.

4.3.1.1. CBRAIN

CBRAIN je istraživačka platforma bazirana na web-u koja omogućava transparentni pristup udaljenim bazama podataka, distribuiranim mjestima obrade podataka te skup alata za procesuiranje i vizualizaciju MR snimaka unutar

kontrolirane i sigurne okoline. CBRAIN uključuje više različitih mjesta na kojima se odvija obrada podataka (devet nacionalnih istraživačkih centara u Kanadi – HPC-High Computing Centers, jedan u Koreji i jedan u Njemačkoj) (16). Nakon registracije računa na CBRAIN portalu (https://portal.cbrain.mcgill.ca) slijedi obrada podataka na web platformi koja se sastoji od slijedećih koraka:

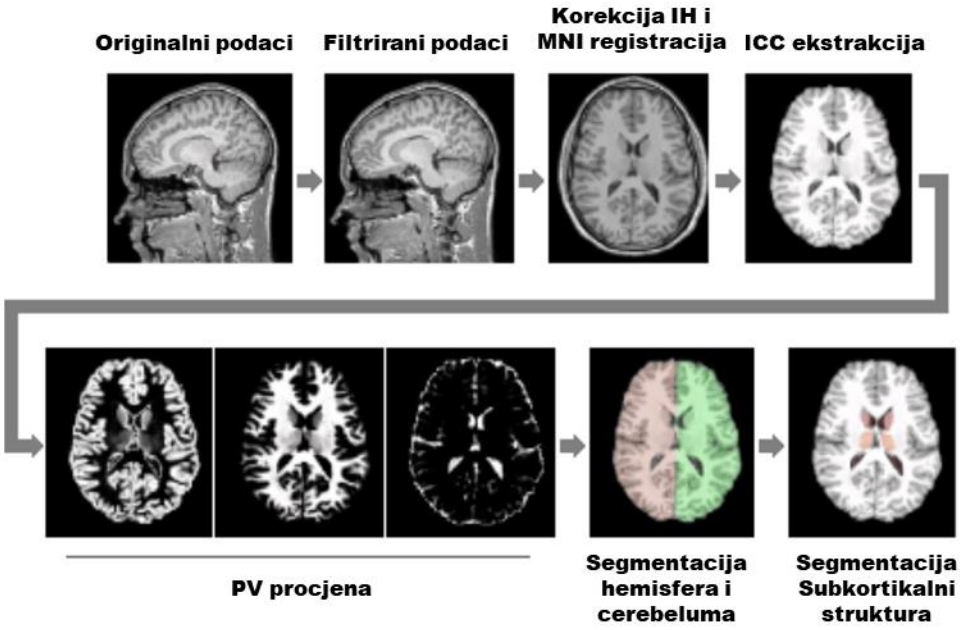
- Učitavanje datoteka na CBRAIN
- Pokretanje zadatka (pokretanje alata za obradu podataka)
- Provjera dobivenih, obrađenih datoteka
- Preuzimanje izlaznih datoteka na računalo

Nakon anonimizacije DICOM MR snimaka glave bolesnika učini se učitavanje mape sa DICOM snimkama. Anonimizacija podataka učinjena je uz pomoć programa MicroDicom Viewer (http://www.microdicom.com). Učitavanje snimaka izvede se korištenjem SFTP servera CBRAIN sustava. Potom se pomoću alata dcm2mnc učini konverzija seta DICOM snimaka u MINC format. MINC (Medical Imaging NetCDF) datotečni format je dizajniran za obradu podataka medicinskih snimaka, a baziran je na NETCDF (Network Common Data Format) standardu. CBRAIN sustav za obradu MR snimaka mozga koristi MINC datotečni format. Po dobivanju datoteke u MINC datotečnom formatu nad njom se provede CIVET analiza.

CIVET je automatizirani niz postupaka kojim se pokreće automatizirani slijed programskih alata razvijenih od strane istraživača istraživačkog centra „The McConnel Brain Imaging centre“ sa svrhom potpuno automatizirane analize MR setova podataka što uključuje ekstrakciju i analizu kortikalnih površina kao i proces segmentacije i volumetrijske analize.

4.3.1.2. volBrain

volBrain je automatizirani online sustav za MR volumetrijsku analizu mozga (105) koji omogućuje analizu snimaka magnetske rezonance glave u NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Iniative) formatu. Sastoji se od niza procesa usmjerenih ka automatskoj analizi MR snimaka mozga (Slika 4.4.)



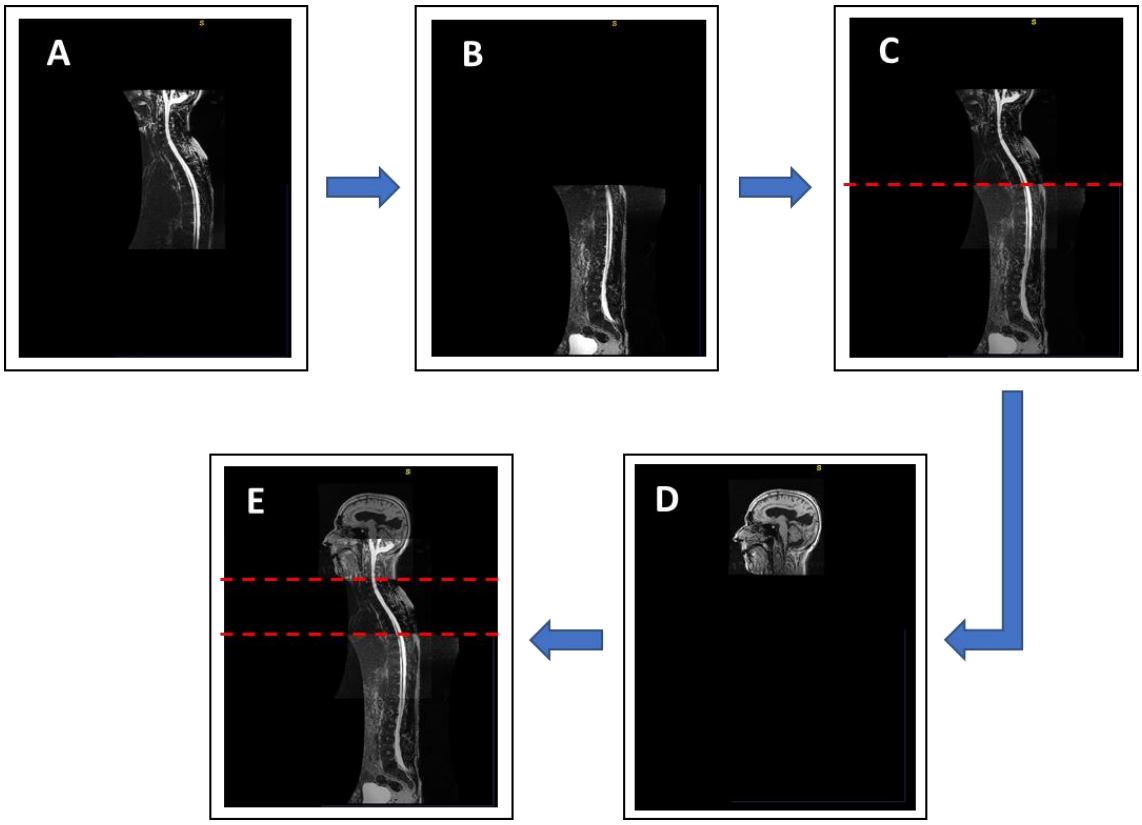
Slika 4.4. *Shematski prikaz toka obrade MR snimaka on line sustavom za automatsku volumetrijsku analizu volBrain. Izvor: https://volbrain.upv.es/instructions.php#volbrain_ppline.*

Budući da MR uređaji produciraju snimke u DICOM formatu, po anonimizaciji MR snimaka glave programom MicroDicom Viewer (http://www.microdicom.com), učinjena je konverzija u NIfTI format programskim alatom dcm2nii koji je sastavni dio besplatnog MRICRON programskog paketa (https://www.nitrc.org/projects/mricron). Potom je učinjena Zip kompresija i učitavanje MR snimaka. Sustav volBrain, obradom anonimiziranih podataka u NIfTI formatu, producira izvještaj s podacima u pdf formatu koji sadrži informacije o volumenu intrakranijske šupljine (ICC) i njezinih dijelova (CSF, GM, WM) kao i informaciju o nekim makroskopskim područjima kao što su moždane hemisfere, mali mozak i moždano stablo. Nakon provedene automatske segmentacije subkortikalnih struktura utvrđuju se njihovi volumeni.

4.3.2. Poluautomatska segmentacija spinalnog prostora

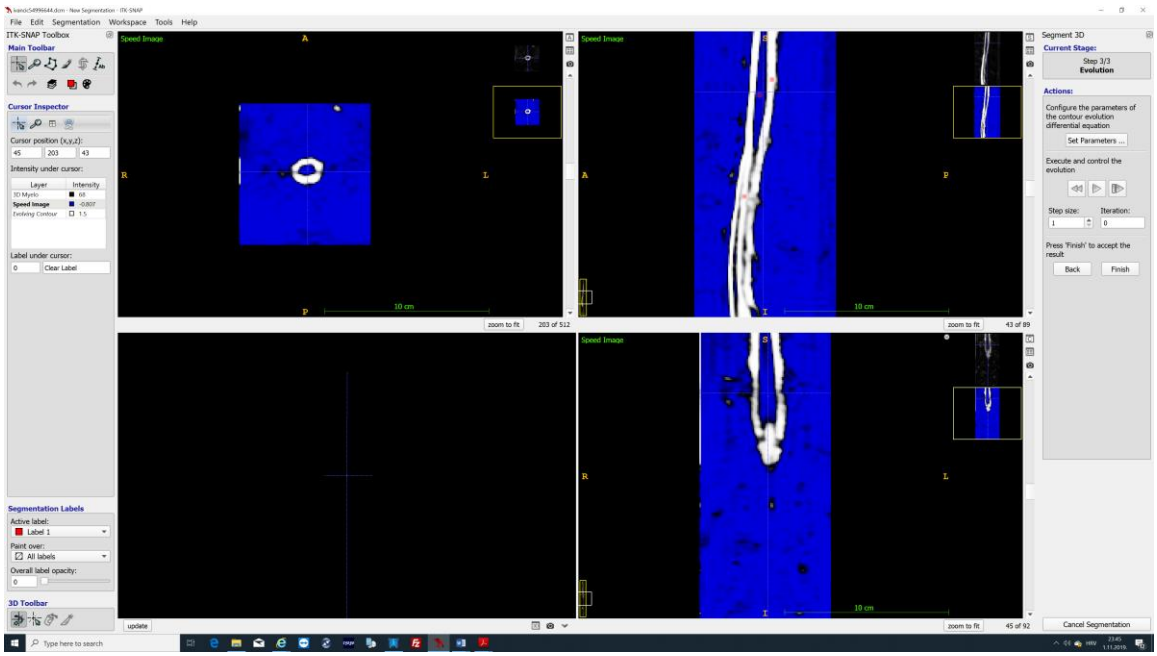
Iako su u literaturi opisane metode automatske segmentacije spinalnog prostora nakon fuzije snimaka različitih segmenata kralježnice (106), za sada još uvijek ne postoje pouzdane metode automatske segmentacije cerebrospinalne tekućine u spinalnom odjeljku te je stoga u ovom radu korištena metoda poluautomatske segmentacije. Prije same segmentacije učinjena je superpozicija i fuzija T1 snimaka

glave i T2 snimaka cervikotorakalne i torakolumbalne regije kralježnice (Slika 4.5.). Utvrđena je najniža točka automatske segmentacije intrakranijskog prostora i od te razine provedena je segmentacija spinalnog prostora. Prilikom volumetrije u obzir su uzete preklapajuće regije.



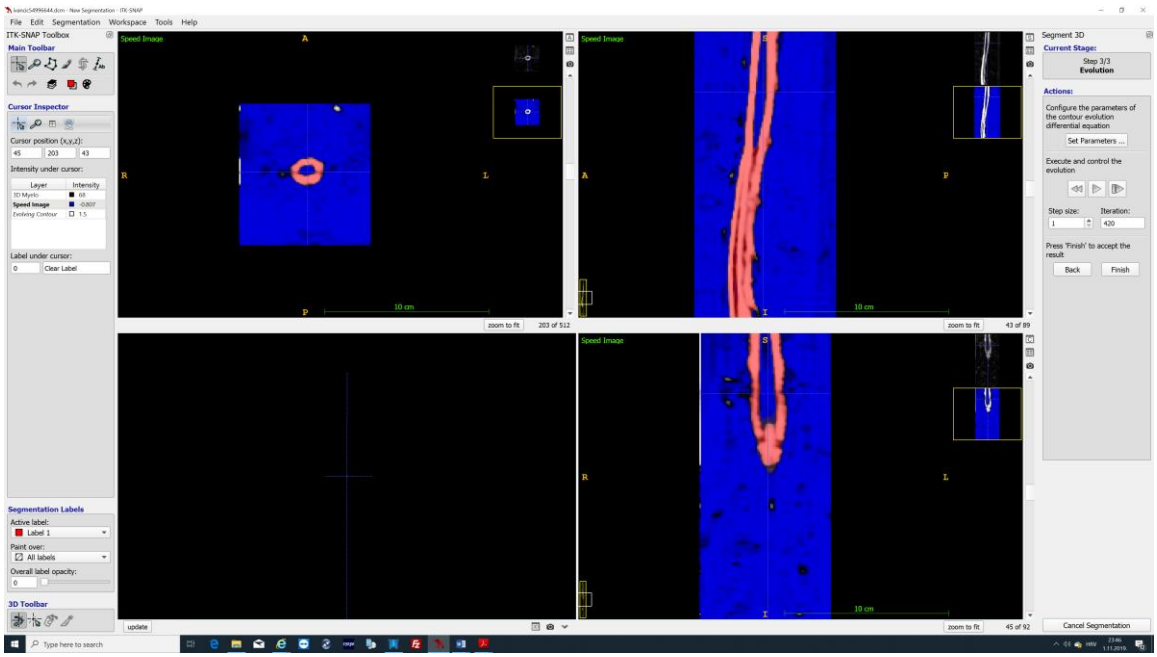
Slika 4.5. *Sagitalna snimka* ***(E)*** *koja pokazuje kompletnu pokrivenosti neuralne osovine, dobivena superpozicijom i fuzijom MR snimaka triju različitih regija: kranijalne T1 snimke* ***(D)****, cervikotorakalne* ***(A)*** *i torakolumbalne* ***(B)*** *T2 snimke segmenata kralježnice.* ***(C)*** *snimka kralježnice dobivena fuzijom dvaju snimljenih segmenata kralježnice. Crvene isprekidane linije pokazuju mjesta preklapanja pojedinih segmenata.*

Segmentacija spinalnog prostora provedena je pomoću programa ITK-SNAP v3.8.0 (http://www.itksnap.org). Prije obrade podataka učinjena je anonimizacija DICOM snimaka bolesnika programom MicroDicom Viewer te potom konverzija snimaka u NIfTI datotečni format. Nakon automatskog podešavanja kontrasta snimaka u programu ITK-SNAP definira se regijia od interesa (engl. *region of interest - ROI*) te se u presegmentacijskom postupku uz mod praga (engl. *threshold*) učini detekcija rubova kralježničnog kanala i kralježnične moždine (Slika 4.6.)



Slika 4.6. *Poluautomatska segmentacija prostora spinalnog kanala. Slika pokazuje mod praga (engl. threshold) detekcije rubova cerebrospinalne tekućine programom ITK-SNAP (plavom bojom označena je granica cerebrospinalne tekućine) u sve tri ravnine.*

Evolucijom kontura markira se poluautomatskim putem spinalni prostor koji ispunjava cerebrospinalna tekućina (Slika 4.7.) nakon čega slijedi izračun volumena.



Slika 4.7. *Poluautomatska segmentacija spinalnog intraduralnog prostora programom ITK-SNAP (crvenom bojom označena je cerebrospinalna tekućina) u sve tri ravnine.*

Segmenacija se učini posebno za cervikotorakalni i torakolumbalni segment kralježnice imajući u vidu preklapajuće regije u kraniocervikalnom i torakolumbalnom

dijelu neuralne osovine, dobivene fuzijom snimaka kranijuma i kralježnice. Volumeni cervikotorakalnog i torakolumbalnog segmenta prikazani su zbirno kao jedinstveni volumen spinalne cerebrospinalne tekućine.

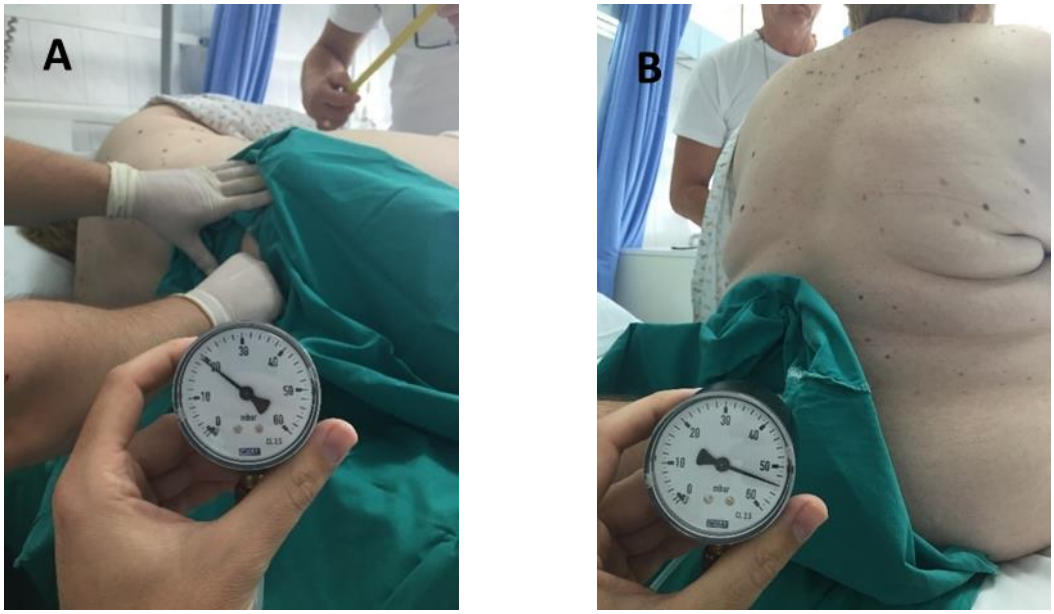
4.4. Lumbalna punkcija i mjerenje lumbalnog tlaka

U bolesnika sa kliničkim i neuroradiološkim znacima normotenzivnog hidrocefalusa u svrhu procjene potrebe operacijskog liječenja ugradnje drenažnog šanta, provodi se prijeoperacijsko testiranje ispuštanjem cerebrospinalne tekućine. U praksi se izvode dva načina testiranja: lumbalna punkcija sa ispuštanjem velikog volumena (engl. *large volume lumbar puncture - LVLP*) i produžena drenaža cerebrospinalne tekućine putem lumbalnog drena.

LVLP je posebna vrsta lumbalne punkcije kod koje se uklanja 15-50 ml cerebrospinalne tekućine kako bi se utvrdilo je li dolazi do smanjenja simptoma hidrocefalusa. Kako u jednog dijela bolesnika ne dolazi do značajnog kliničkog poboljšanja već nakon jedne punkcije, u nekim ustanovama provodi se opetovano lumbalno punktiranje sa ispuštanjem cerebrospinalne tekućine kroz nekoliko dana. Alternativni način testiranja provodi se ugradnjom lumbalnog drena te produženom vanjskom lumbalnom drenažom. U našoj ustanovi prilikom testiranja bolesnika sa normotenzivnim hidrocefalusom, kako bi se izbjegla opetovana punkcija, ugrađuje se vanjska lumbalna drenaža.

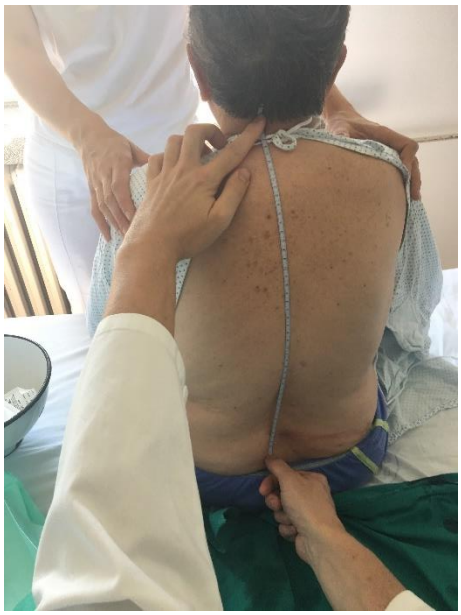
Lumbalna punkcija provodi se u lijevom bočnom položaju pazeći pri tome da glava bude u istoj ravnini sa cijelom kralježnicom tj. da cijelo tijelo bolesnika bude postavljeno u horizontalnom položaju. Mjesto lumbalne punkcije je u visini ilijačne kriste što odgovara visini intervertebralnog prostora L4-L5. Mjesto punkcije pripremi se poštujući pravila asepse i antisepse, te se anestezira lokalnim anestetikom (5 mL lidokaina). Lumbalna punkcija izvodi se Touhyevom iglom za ugradnju lumbalnog spinalnog drena, debljine 18G. Potom se putem igle u lumbalni subarahnodni prostor ugradi lumbalni dren drenažnog sustava za lumbalnu drenažu. Drenažni sustav se putem T ventila spoji gumenim crijevom sa manometrom. Visina izmjerenog tlaka izražava se u cm stupca H_2O. Potom se bolesnik posjedne pazeći pri tome da glava bude u uspravnom položaju. Postupak se ponovi tri puta tj. izmjeri se naizmjence tlak

u lumbalnom subarahnoidnom prostoru tri puta u horizontalnom (ležećem) te potom uspravnom (sjedećem) položaju (Slika 4.8.).



Slika 4.8. *mjerenje lumbalnog tlaka u ležećem* ***(A)*** *i sjedećem položaju* ***(B)****.*

Zatim se ispusti 15 ml likvora (oponašajući LVLP) te se ponovi mjerenje lumbalnog tlaka u ležećem i sjedećem položaju tri puta uzastopce. Po završetku mjerenja lumbalna drenaža se zatvori te se metrom izmjeri udaljenost od mjesta lumbalne punkcije do vanjske okcipitalne protuberancije (razina cisterne magne) (Slika 4.9.)



Slika 4.9. *Mjerenje udaljenosti od mjesta lumbalne punkcije do vanjske okcipitalne protuberancije.*

Postupak mjerenja lumbalnog tlaka u ležećem i sjedećem položaju prije i nakon ispuštanja 15 ml likvora ponavlja se tri dana uzastopce. Po zadnjem mjerenju trećeg dana otvara se lumbalna drenaža te se nastavi sa kontinuiranim ispuštanjem cerebrospinalne tekućine brzinom od 10 ml/h (oko 250 ml/dan) kroz slijedeća 3 dana. Tijekom kompletnog postupka testiranja prati se kliničko stanje bolesnika mjerenjem hodne pruge te mini-mental testom.

4.5. Intraoperacijsko mjerenje tlaka cerebrospinalne tekućine

U 12 bolesnika u kojih je prethodnim testiranjem (produženom drenažom cerebrospinalne tekućine putem lumbalnog drena) postavljena indikacija za operacijsko liječenje (ugradnja ventrikuloperitonealnog šanta), za vrijeme operacijskog zahvata izvršena su mjerenja intrakranijskog tlaka i lumbalnog tlaka.

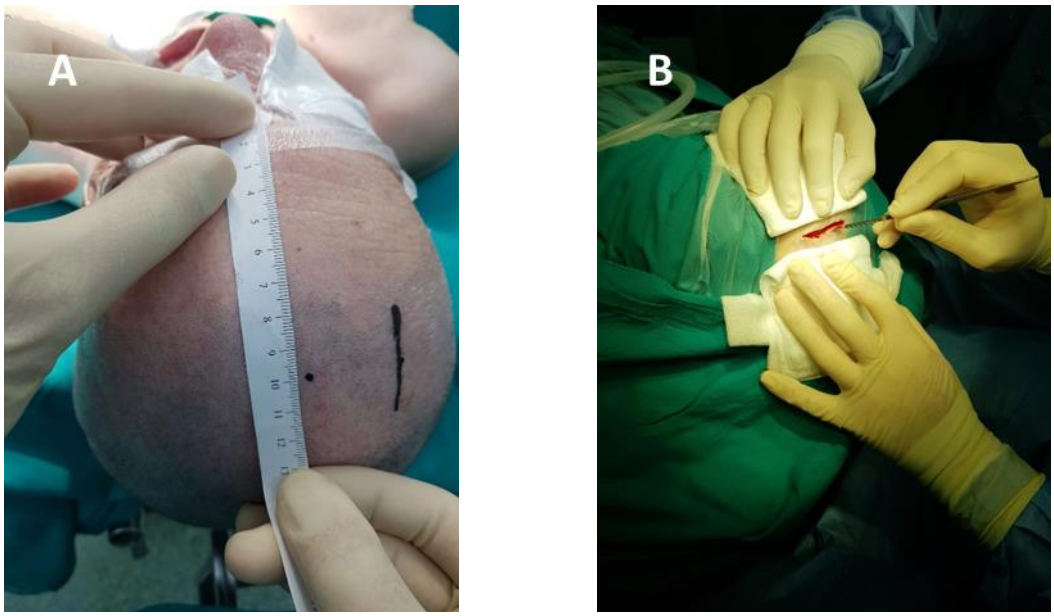
Po uvođenju u opću endotrahealnu anesteziju, bolesnik se namjesti na operacijskom stolu na način da se tijelo u potpunosti nalazi u horizontalnom položaju tj. da se kranijski prostor nalazi u istoj razini kao i lumbalni prostor (Slika 4.10.).



Slika 4.10. *Namještaj bolesnika na operacijskom stolu. Glava i lumbalni prostor nalaze se u istoj ravnini.*

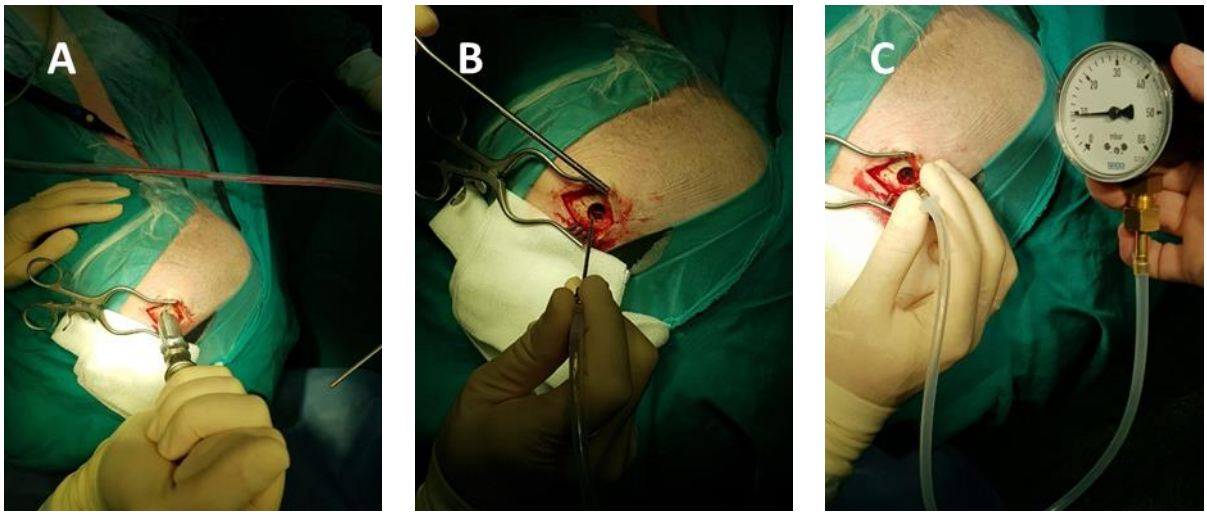
Označi se mjesto trepanacije koje odgovara Kocherovoj točci (Slika 4.11.). Kocherova točka je uobičajeno mjesto postavljanja intraventrikularnog katetera za

drenažu cerebrospinalne tekućine iz moždanih ventrikula. Smještena je 2-3 cm od središnje linije i 11 cm straga od šava koji spaja čeonu i nosnu kost ili 10 cm straga od uleknuća na vrhu nosa u liniji koja spaja obrve.



Slika 4.11. *Označavanje projekcije Kocherove točke* ***(A)*** *i incizija kože i potkožja* ***(B)****.*

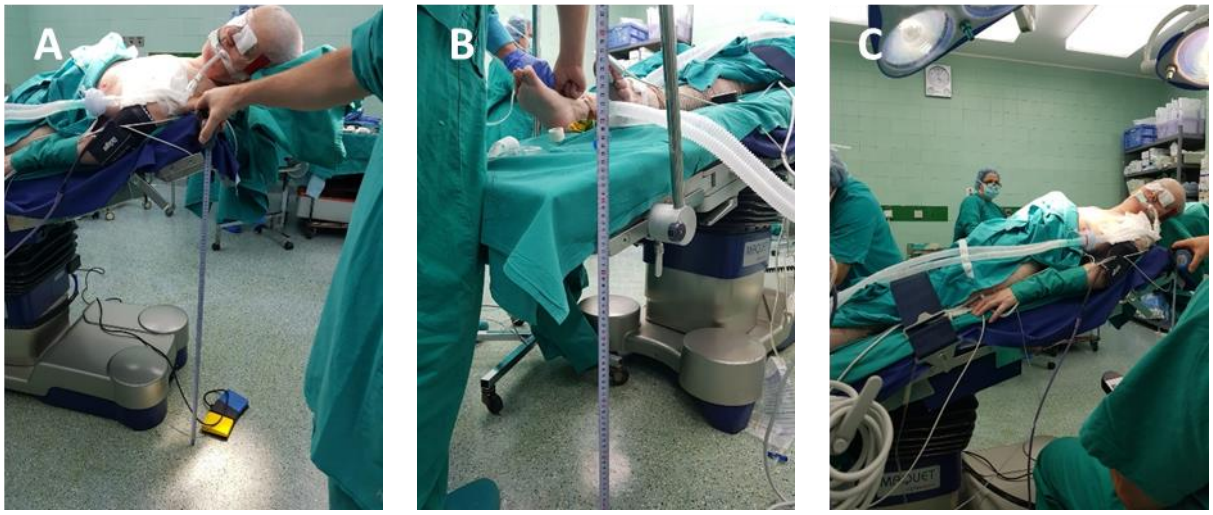
Učini se incizija u projekciji Kocherove točke desno, te potom trepanacija svrdlom promjera 8 mm. Nakon toga učini se punkcija frontalnog roga desne lateralne komore Cushingovom iglom koja se prethodno spoji gumenim crijevom sa manometrom (Slika 4.12.).



Slika 4.12. *Trepanacija lubanje* ***(A)****, punkcija frontalnog roga desne lateralne komore mozga Cushingovom iglom* ***(B)*** *i mjerenje intrakranijskog tlaka manometrom* ***(C)****.*

Nakon punkcije frontalnog roga izmjeri se manometrom intrakranijski tlak te istovremeno lumbalni tlak preko lumbalnog drenažnog katetera koji je bio prethodno postavljen u svrhu prijeoperacijskog testiranja. Izmjereni tlakovi izraze se u cm stupca H_2O.

Nakon toga ponovi se mjerenje intrakranijskog i lumbalnog tlaka pri nagibu operacijskog stola od 15°. Nagib od 15° odabran je kao maksimalni nagib siguran za bolesnika (Slika 4.13.).



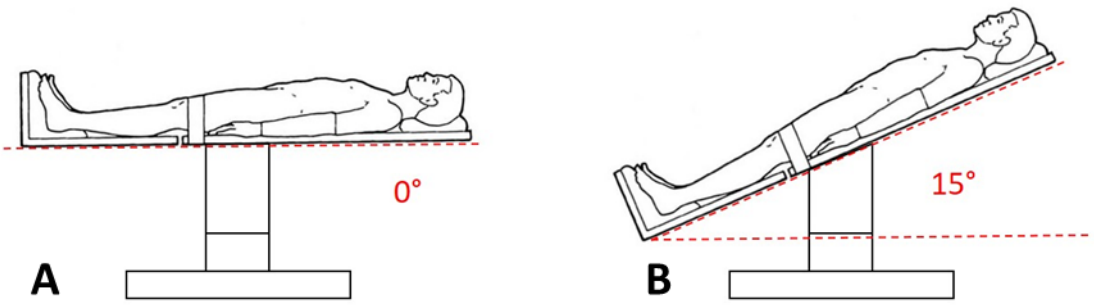
Slika 4.13. *Mjerenjem udaljenosti krajeva operacijskog stola od podloge* ***(A)*** *i* ***(B)*** *te dužine stola, računskim putem je određen nagib od 15°* ***(C)****.*

Mjerenje intrakranijskog tlaka i lumbalnog tlaka pri horizontalnom položaju te pri nagibu od 15° izvede se tri puta naizmjence. Cilj mjerenja u horizontalnom položaju i pri nagibu je provjeriti da li izmjerena vrijednost intrakranijskog tlaka odgovara procijenjenoj hidrostatskoj vrijednosti.

4.6. Procjena hidrostatske vrijednosti intrakranijskog tlaka

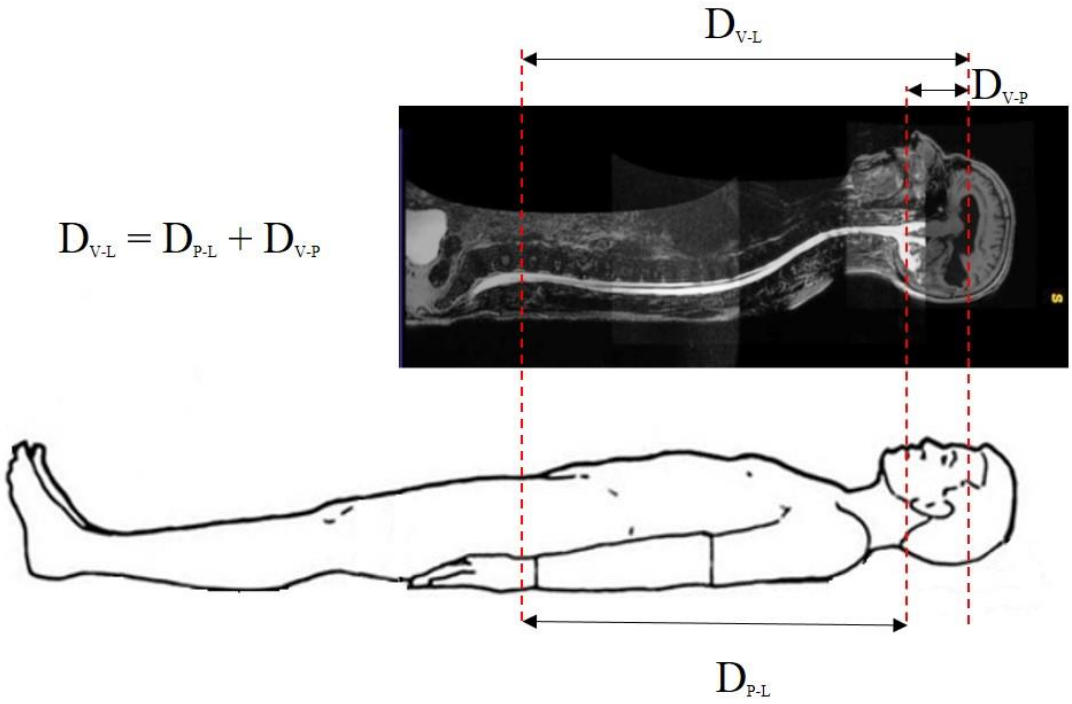
Prema hipotezi ovog rada, tlak cerebrospinalne tekućine u intrakranijskom prostoru se ponaša kao hidrostatski tlak fluida u prostoru sa čvrstim stjenkama i otvorom na dnu u skladu sa zakonom o mehanici fluida i ovisi o anatomskim karakteristikama intrakranijskog i spinalnog intraduralnog prostora te u uspravnom položaju tijela ima subatmosferske vrijednosti (44). Kako bismo provjerili hipotezu u svrhu ovog istraživanja iskoristili smo činjenicu da su bolesnici s normotenzivnim

hidrocefalusom jedinstvena vrsta bolesnika kod kojih je moguće istovremeno mjeriti intrakranijski i lumbalni intraduralni tlak cerebrospinalne tekućine te na taj način provjeriti da li se intrakranijski tlak zaista ponaša hidrostatski. Lumbalni i intrakranijski tlakovi mjereni su pri horizontalnom položaju te pri nagibu stola od 15° (Slika 4.14.) što predstavlja najviši sigurni nagib stola.



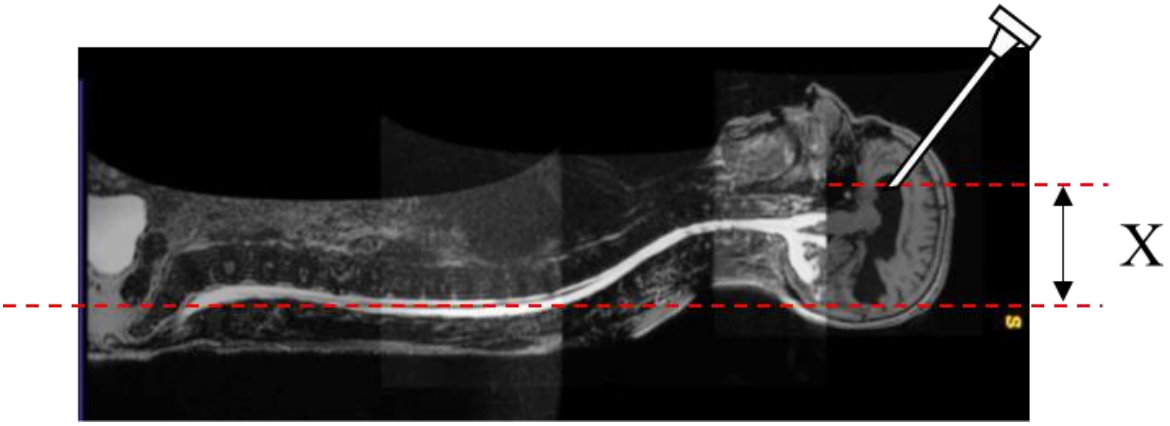
Slika 4.14. *Pozicije operacijskog stola pri mjerenju tlakova cerebrospinalne tekućine. Horizontalni položaj* ***(A)*** *i položaj pri nagibu operacijskog stola od 15°* ***(B)****.*

Izmjerene vrijednosti tlakova uspoređene su sa procijenjenom (izračunatom) vrijednosti tlaka koja bi trebala biti prema zakonu o hidrostatici. Budući da su tlakovi mjereni na mjestu lumbalne punkcije (razina intervertebralnog prostora L4-L5) i punkcije desne lateralne komore mozga, bilo je potrebno odrediti anatomsku dužinu kraniospinalnog prostora. Udaljenost između mjesta punkcija dobivena je zbrojem udaljenosti izmjerene metrom od mjesta lumbalne punkcije i vanjske okcipitalne protuberancije, te udaljenosti između protuberancije i frontalnog roga lateralne komore mozga. Ova posljednja udaljenost dobivena je mjerenjem na MR snimkama glave. Isto tako udaljenost između mjesta lumbalne punkcije i vanjske okcipitalne protuberancije dobivena mjerenjem metrom je komparirana sa istom dužinom dobivenom mjerenjem na MR snimkama kralježnice kako bi se potvrdilo da je lumbalna punkcija zaista učinjena u razini L4-L5 (Slika 4.15.).



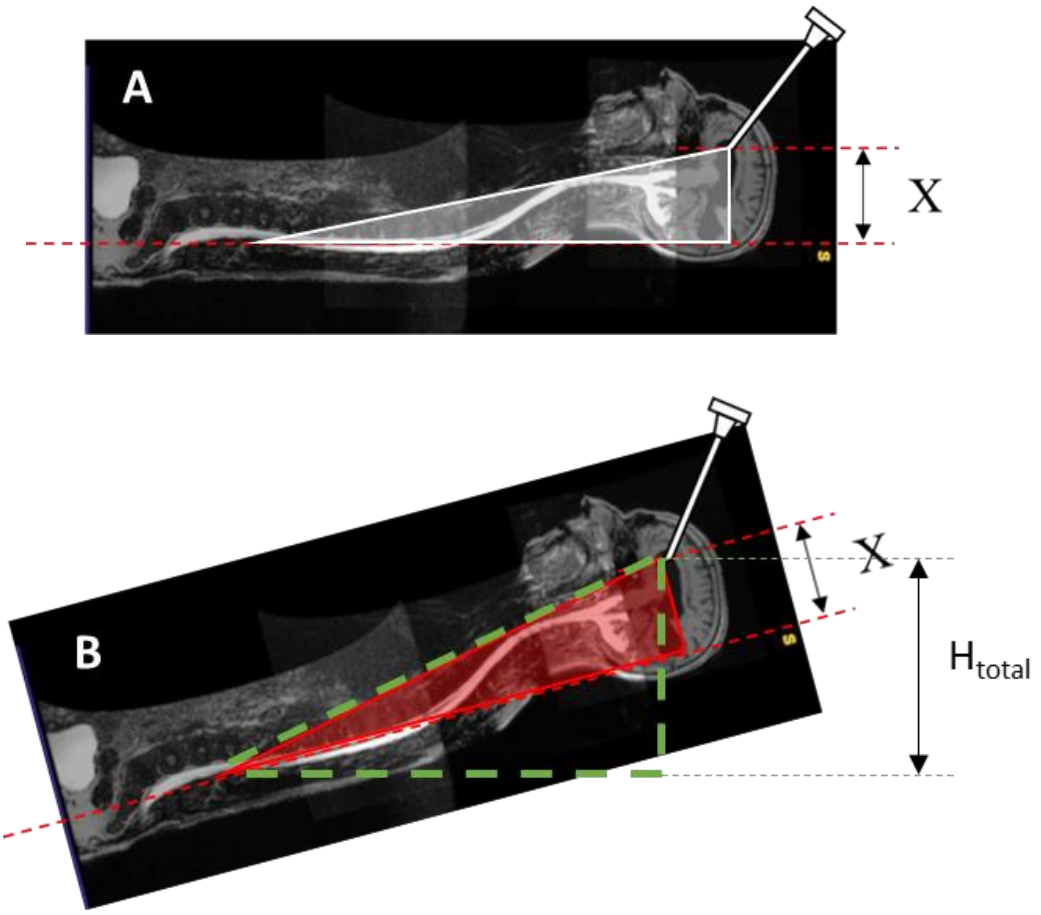
Slika 4.15. *Udaljenost između mjesta punkcija D_{V-L} dobivena je zbrojem vrijednosti D_{P-L} i $D_{V-P;}$ D_{V-L} udaljenost ventrikul – lumbalno (mjesta punkcija), D_{P-L} udaljenost protuberancija – lumbalno, D_{V-P} udaljenost ventrikul – protuberancija.*

Uočeno je da je u horizontalnom položaju izmjereni ventrikularni tlak nešto niži od izmjerenog lumbalnog tlaka te da ta razlika upravo odgovara hidrostatskoj razlici između mjesta mjerenja (Slika 4.16.). Mjerenjem na MR snimkama, određena je hidrostatska razlika „X“ koja odgovara udaljenosti između horizontalne linije koja prolazi kroz mjesto mjerenja u lumbalnom prostoru i mjesta punkcije ventrikla.



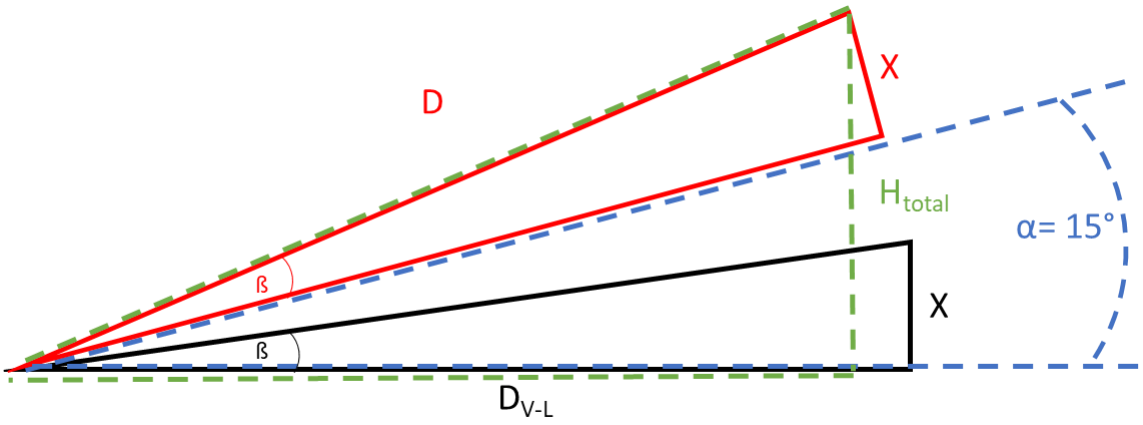
Slika 4.16. *X – razlika u visini između mjesta mjerenja ventrikularnog tlaka cerebrospinalne tekućine u frontalnom rogu lateralne komore i visine lumbalnog spinalnog prostora, određena mjerenjem na snimkama MR.*

Procjena (izračun) hidrostatske vrijednosti intrakranijskog tlaka određena je na temelju izračunate visinske (hidrostatske) razlike između mjesta mjerenja tlakova (ventrikularni tlak i lumbalni tlak) pri poziciji operacijskog stola od 15° (Slika 4.17.)



Slika 4.17. *Hidrostatska razlika (X) između mjesta mjerenja tlakova (ventrikularno i lumbalno) u horizontalnom položaju* ***(A)*** *i hidrostatska razlika (H_{total}) pri nagibu operacijskog stola od 15°* ***(B)****. Vrhovi trokuta na krajevima hipotenuze predstavljaju pozicije mjerenja tlakova.*

Razlika u visini između mjesta mjerenja tlakova izračunata je jednadžbom pravokutnog trokuta (Slika 4.18.).



Slika 4.18. *Vrhovi crnog trokuta na krajevima hipotenuze predstavljaju pozicije mjerenja tlakova u horizontalnom položaju, a crvenog trokuta pozicije mjerenja pri nagibu stola od 15° (nagib je iscrtan isprekidanom plavom linijom). X – hidrostatska razlika između mjesta mjerenja ventrikularnog i lumbalnog tlaka u horizontalnom položaju;* H_{total} *– hidrostatska razlika između mjesta mjerenja ventrikularnog i lumbalnog tlaka pri nagibu od 15°; α – kut nagiba stola od 15°; ß – kut nagiba između mjesta mjerenja tlakova dobiven izračunom jednadžbom pravokutnog trokuta; D – stvarna udaljenost između točaka mjerenja;* D_{V-L} *– udaljenost između mjesta mjerenja u horizontalnoj projekciji.*

Pri tome stvarna hidrostatska razlika između mjesta mjerenja tlakova pri nagibu od 15° je izračunata prema jednadžbi:

$$H_{total} = D \times \sin(\alpha+ß) \qquad (2)$$

pri čemu je α kut nagiba stola od 15° kojem se pridodaje kut ß dobiven izračunom nagiba između točaka mjerenja tlakova.

Vrijednost dužine D (stvarna udaljenost između točaka mjerenja) izračunata je prema Pitagorinom poučku:

$$D = \sqrt{D_{V-L}{}^2 - X^2}\ , \qquad (3)$$

pri čemu je D_{V-L} udaljenost između mjesta mjerenja u horizontalnoj projekciji a X hidrostatska razlika između mjesta mjerenja ventrikularnog i lumbalnog tlaka. Kut ß izračunat je prema jednadžbi:

$$\mathrm{Tan}(ß) = \frac{X}{D_{V-L}} \qquad (4)$$

4.7. Statistička obrada podataka

U statističkoj obradi podataka korištena je desktriptivna statistička analiza za analizu podataka dobivenih mjerenjem visine tlakova manometrom u lumbalnom i intrakranijskom prostoru, podataka dobivenih mjerenjem anatomskih karakteristika intrakranijskog i spinalnog intraduralnog prostora te visine volumena dobivenih postupkom automatske i poluautomatske segmentacije MR snimaka glave i kralježnice. Rezultati mjerenja predstavljaju zavisne uzorke jer su mjerenja provedena na istim ispitanicima. Vrijednosti nominalnih i ordinalnih varijabli prikazana je kontingencijskim tablicama, a vrijednost kontinuiranih varijabli odgovarajućim parametrima – aritmetičkom sredinom, standardnom devijacijom i koeficijentom varijacije za analizirane varijable. Kretanje distribucije podataka prema normalnoj razdiobi testirano je Kolmogorov-Smirnovljevim testom te je prihvaćena hipoteza da su osnovni skupovi podataka normalno distribuirani. Stoga je procjenjivanje razlike aritmetičkih sredina dvaju osnovnih skupova zavisnim uzorcima ili testiranje hipoteza o njihovoj razlici ispitivano t-testom za povezane uzorke. U ispitivanju povezanosti dviju varijabli korištena je parametrijska Pearsonova i neparametrijska Spearmanova metoda. Statistički značajnim u analizi smatrane su razlike potvrđene na razini $p<0,05$.

Osnovna analiza od interesa u ovom radu je korelacija razlike tlakova u sjedećem i ležećem položaju s udaljenošću od cisterne magne do mjesta lumbalne punkcije te korelacija između volumena likvora dobivenog volumetrijskom analizom MR snimaka i visine izmjerenih tlakova.

5. REZULTATI

U ovom radu ispitali smo kako promjena položaja tijela i volumena utječu na tlak cerebrospinalne tekućine u lumbalnom te kranijskom prostoru u bolesnika sa normotenzivnim hidrocefalusom.

U 19 bolesnika, učinjeno je snimanje magnetskom rezonancom mozga i cijele kralježnice te potom volumetrijska analiza kranijskog i spinalnog prostora. 12 bolesnika je nakon pozitivnog kliničkog odgovora na testiranje produženom vanjskom lumbalnom drenažom, podvrgnuto operacijskom zahvatu ventrikuloperitonealne drenaže pri čemu je provedeno mjerenje lumbalnog i intrakranijskog tlaka cerebrospinalne tekućine u horizontalnom položaju te pod kutem od 15°. Od 19 bolesnika 10 je bilo muškog a 9 ženskog spola prosječne životne dobi 68.8 ± 9.9 godina.

5.1. Volumetrija mozga s pomoću MR snimanja

Volumetrijska analiza MR snimaka mozga učinjena je u 19 bolesnika sa dva neovisna sustava za automatsku segmentaciju (CIVET i volBrain). Pri tome je analiziran udio bijele tvari, sive tvari i cerebrospinalne tekućine, volumeni intrakranijske cerebrospinalne tekućine i cerebrospinalne tekućine u komorama, ukupni intrakranijski volumen i volumen velikog mozga (Tablice 5.1 – 5.3.).

Tablica 5.1. *Rezultati volumetrijske analize CIVET sustavom (WM % - postotak bijele tvari, GM % - postotak sive tvari, CSF % - postotak intrakranijske cerebrospinalne tekućine, IC – intrakranijski volumen u ml, Brain – volumen mozga u ml, CSF ventr – volumen ventrikularne cerebrospinalne tekućine u ml). n=19. U poslijednjeg bolesnika CIVET sustav nije proveo volumetriju.*

CIVET

No	WM %	GM %	CSF %	IC (ml)	Brain (ml)	CSF_ventr (ml)
1	40,1	40,1	18,5	1527,6	1262,1	121,2
2	44,8	32,6	21,5	1367,4	1147,6	158,8
3	43,2	28,4	27,6	1218,9	1013,4	172,6
4	42,0	33,3	23,0	1488,1	1245,2	199,0
5	50,7	31,4	16,2	1396,7	1223,1	100,1
6	44,6	34,5	19,2	1184,9	988,7	135,2
7	49,6	31,4	17,5	1172,9	990,5	105,4
8	43,0	32,4	23,2	1079,6	824,7	73,9
9	42,6	35,0	21,2	1445,4	1193,9	166,0
10	44,1	30,8	24,0	1677,6	1417,0	245,1
11	37,5	37,7	23,2	1354,1	1043,0	112,4
12	33,3	33,7	31,8	1852,0	1341,9	203,4
13	48,4	32,2	17,2	1182,3	987,2	109,2
14	40,9	41,2	16,8	1328,9	1030,1	92,8
15	38,7	37,0	22,7	1484,4	1229,6	199,1
16	44,5	37,2	16,6	1385,2	1144,8	113,9
17	42,1	36,4	20,2	1391,8	1197,4	162,7
18	32,8	32,7	28,1	966,5	408,3	92,6
19						

Tablica 5.2. *Rezultati volumetrijske analize volBrain sustavom (WM % - postotak bijele tvari, GM % - postotak sive tvari, CSF % - postotak intrakranijske cerebrospinalne tekućine, IC – intrakranijski volumen u ml, Brain – volumen mozga u ml, CSF ventr – volumen ventrikularne cerebrospinalne tekućine u ml). n=19. U bolesnika pod rednim brojem 3 došlo je do pogreške prilikom automatske volumetrije.*

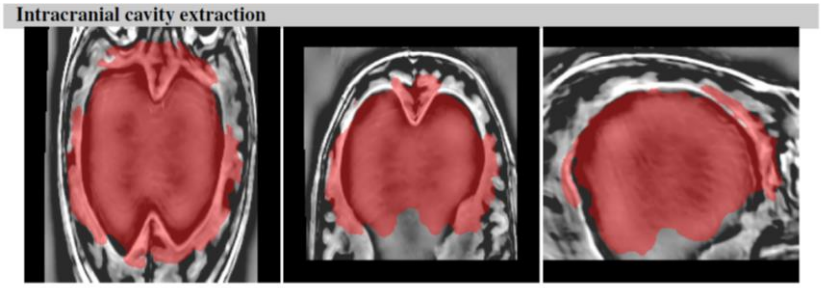
volBrain

	WM %	GM %	CSF %	IC (ml)	Brain (ml)	CSF_ventr (ml)
1	26,5	48,5	25,0	1594,9	1196,1	110,9
2	31,8	47,9	20,3	1467,7	1170,2	71,9
3	24,3	59,2	16,4	443,7	370,8	0,4
4	48,3	28,3	23,4	1542,3	1181,1	168,9
5	35,6	41,4	23,0	1526,1	1175,7	75,4
6	70,9	20,1	9,0	1236,6	1125,2	119,9
7	42,4	42,4	15,2	1254,4	1063,5	41,8
8	49,0	36,0	15,0	1104,5	939,4	38,0
9	60,2	21,2	18,6	1527,4	1243,0	140,8
10	65,1	27,1	7,8	1757,9	1620,1	176,3
11	41,0	40,9	18,1	1434,1	1174,8	44,5
12	28,3	49,2	22,6	1899,0	1470,3	61,6
13	37,5	39,2	23,3	1282,0	983,6	106,8
14	35,4	43,0	21,6	1469,6	1152,0	74,0
15	43,6	33,8	22,6	1501,3	1162,3	160,7
16	29,9	45,5	24,6	1455,2	1097,7	101,9
17	27,9	42,9	29,2	1509,6	1068,5	99,5
18	30,5	39,8	29,6	1509,3	1061,9	146,1
19	6,1	40,8	53,1	1723,1	807,5	158,7

Tablica 5.3. *U tablici su prikazani zbirni podaci dobiveni on-line volumetrijskim sustavima CIVET i volBrain. Podaci su prikazani kao srednje vrijednosti izmjerenih postotaka i volumena ± standardna devijacija (WM % - postotak bijele tvari, GM % - postotak sive tvari, CSF % - postotak intrakranijske cerebrospinalne tekućine, CSF ventr – volumen ventrikularne cerebrospinalne tekućine u ml, CSF cranial – volumen intrakranijske cerebrospinalne tekućine u ml, IC – intrakranijski volumen u ml). n=17.*

	CIVET	volBrain
WM %	40,70 ± 10,35	40,46 ± 13,67
GM %	35,99 ± 7,44	39,25 ± 10,13
CSF %	21,58 ± 4,39	20,29 ± 5,97
CSF ventr (ml)	140,6 ± 48,7	96,6 ± 44,9
CSF cranial (ml)	293,2 ± 93,7	305,1 ± 103,9
IC (ml)	1361,3 ± 212,1	1417,5 ± 304,2
BRAIN (ml)	1093,8 ± 225,8	1125,3 ± 246,2

U dva bolesnika u kojih je na MR snimkama mozga uočena izrazita dilatacija komornog sustava došlo je do pogreške pri automatskoj segmentaciji i volumetriji s time da kod jednog bolesnika CIVET sustav uopće nije mogao izvesti postupak automatske segmentacije i volumetrije dok je kod drugog bolesnika volBrain sustav zakazao već u početnoj fazi uklanjanja lubanje (engl. *skull stripping*) (Slika 5.1.).



***Slika 5.1**. Pogreška prilikom faze uklanjanja lubanje (crvenom bojom je označen pogrešno utvrđen intrakranijski prostor).*

Budući da se sustavi za automatsku segmentaciju i volumetriju mozga baziraju na prethodno definiranim anatomskim atlasima „normalnog“ prosječnog mozga za očekivati je bilo da će prilikom natprosječno velikog odstupanja u veličini komornog sustava doći do pogreške pri automatskoj detekciji te su stoga u ovom istraživanju korištena dva neovisna sustava automatske volumetrije. Oba bolesnika isključena su iz daljnjeg izračuna.

Učinjena je komparacija i statistička analiza podataka dobivenih sa oba volumetrijska sustava (Tablica 5.4.).

***Tablica 5.4.** Deskriptivni statistički pokazatelji koji se odnose na udjele bijele tvari (WM), sive tvari (GM) i intrakranijske cerebrospinalne tekućine (CSF) s obzirom na volumetrijski sustav.*

Varijable	Sustav					
	CIVET			volBrain		
	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Koeficijent varijacije	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Koeficijent varijacije
WM	42,32	4,97	11,75	41,41	13,46	32,51
GM	34,67	3,09	8,92	38,07	9,09	23,87
CSF	21,22	4,25	20,04	20,52	6,07	29,57

Prosječni udio bijele tvari i cerebrospinalne tekućine izmjeren sustavom CIVET je neznatno veći dok je prosječni udio sive tvari u mozgu nešto manji onih izmjerenih sustavom volBrain. Vrijednosti standardnih devijacija i koeficijenata varijacije ukazuju na veću raspršenost podataka dobivenih mjerenjem sustavom volBrain.
Kako bi se ispitalo postoji li statistički značajna razlika u udjelu sive i bijele tvari te cerebrospinalne tekućine mjerene sa dva različita volumetrijska sustava primijenjen je t-test za povezane uzorke (Tablica 5.5.).

Tablica 5.5. *Rezultati t-testa za povezane uzorke za udjele bijele tvari (WM), sive tvari (GM) i intrakranijske cerebrospinalne tekućine (CSF) s obzirom na volumetrijski sustav.*

Varijable	t-test za povezane uzorke		
	t	*df*	*p*
WM	-0,285	16	0,779
GM	-1,582	16	0,133
CSF	0,398	16	0,696

Komparacijom podataka dobivenih u oba sustava t-testom za povezane uzorke utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između izmjerenih udjela pojedine komponente intrakranijskog prostora dobivenih mjerenjem sa dva različita volumetrijska sustava.

Volumen intrakranijske cerebrospinalne tekućine

Automatskom volumetrijskom analizom izmjeren je volumen cerebrospinalne tekućine u ventrikulima te ukupni volumen cerebrospinalne tekućine u intrakranijskom prostoru. Ukupni volumen cerebrospinalne tekućine u intrakranijskom prostoru iznosio je 293,2 ± 93,6 (CIVET) odnosno 305,1 ± 103,9 ml (volBrain).

Komparacijom podataka dobivenih mjerenjem sa oba volumetrijska sustava utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u volumenima ukupne intrakranijske cerebrospinalne tekućine ovisno o sustavu mjerenja (Tablica 5.6.).

Tablica 5.6. *Deskriptivna statistička analiza za ukupnu količinu intrakranijske cerebrospinalne tekućine (CSF), p<0,05.*

	Sustav						t-test za povezane uzorke		
	CIVET			volBrain					
	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Koeficijent varijacije	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Koeficijent varijacije	*t*	*df*	*p*
CSF volumeni	293,22	93,65	31,94	305,09	103,93	34,06	-0,401	16	0.694

Volumen ventrikularne cerebrospinalne tekućine

Automatskom volumetrijskom analizom izmjereni volumen ventrikularne cerebrospinalne tekućine iznosi 142,4 ± 47,9 ml (CIVET) odnosno 105,4 ± 45,6 ml (volBrain). Učinjena je usporedba između dobivenih rezultata. Dobiven je Pearsonov koeficijent korelacije r_P = 0,8952 i p_P< < 0,00001 dok je Spearmanov koeficijent korelacije iznosio r_S = 0,78823, p_S = 0. U oba slučaja koeficijent korelacije je značajan te upućuje na jaku pozitivnu korelaciju među promatranim varijablama te je učinjena daljnja analiza t-testom za povezane uzorke (Tablica 5.7.).

Tablica 5.7. *Deskriptivna statistička analiza za volumen ventrikularne cerebrospinalne tekućine (CSF ventr), p<0,05.*

	Sustav						t-test za povezane uzorke		
	CIVET			volBrain					
	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Koeficijent varijacije	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Koeficijent varijacije	*t*	*df*	*p*
CSF ventr	142,4	47,9	33,6	105,4	45,6	43,3	-2,957474	16	0,0057

Rezultati t-testa pokazuju da postoji statistički značajna razlika između volumena ventrikularne cerebrospinalne tekućine dobivene mjerenjem dvaju različitih sustava. Zbog velike razlike u volumenima ventrikularne cerebrospinalne tekućine dobivenim

mjerenjem na različitim volumetrijskim sustavima u daljnjoj analizi korišten je podatak o ukupnoj količini cerebrospinalne tekućine.

Udio bijele tvari, sive tvari , intrakranijske cerebrospinalne tekućine i volumeni intrakranijskog prostora, mozga i ventrikularne cerebrospinalne tekućine u operiranih i neoperiranih bolesnika

Učinjena je usporedba udjela bijele tvari, sive tvari i intrakranijske cerebrospinalne tekućine i volumena intrakranijskog prostora, mozga i ventrikularne cerebrospinalne tekućine između dvije grupe bolesnika: bolesnika koji su podrvrgnuti operacijskoj ugradnji ventrikuloperitonealnog šanta i neoperiranih bolesnika (Tablica 5.8.)

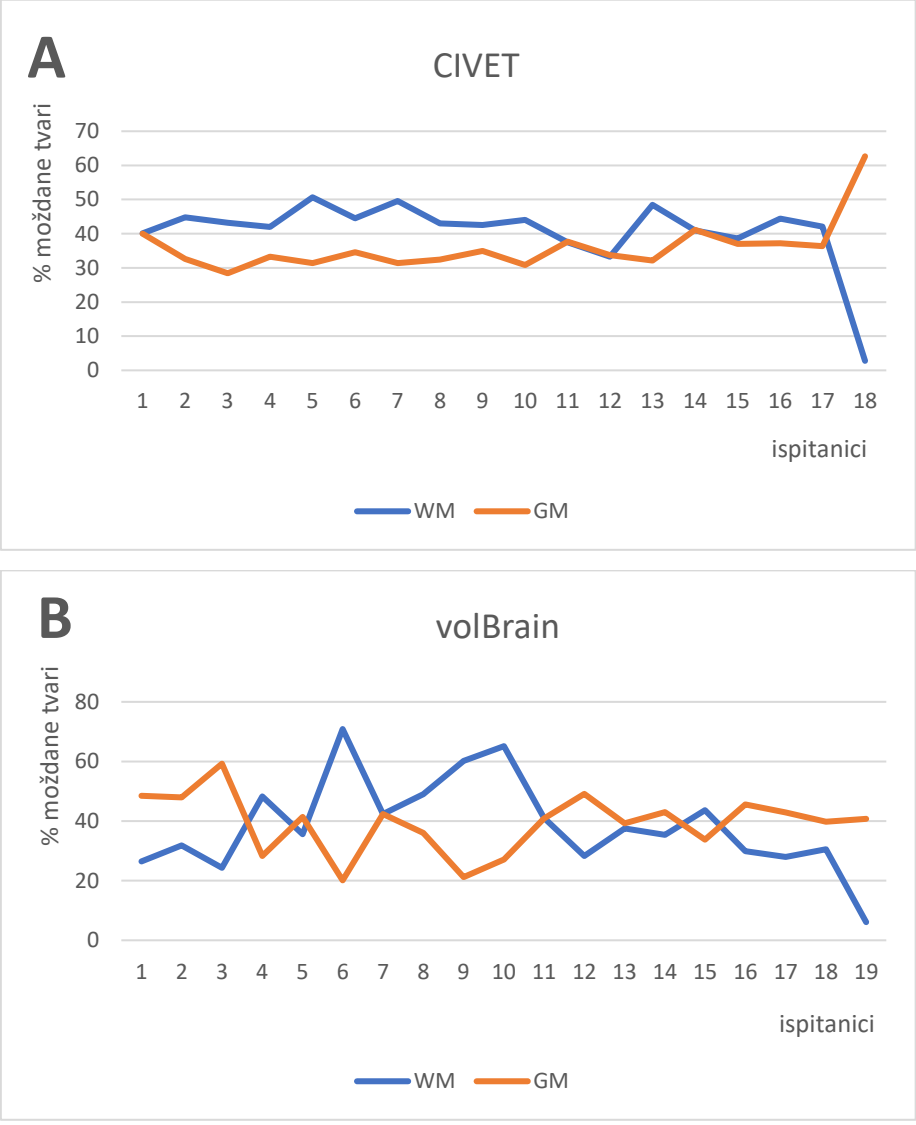
Tablica 5.8. *Rezultati t-testa za neovisne uzroke za udjele bijele tvari (WM %), sive tvari (GM %), intrakranijske cerebrospinalne tekućine (CSF %) i volumene u ml intrakranijskog prostora (IC), mozga (Brain) i ventrikularne cerebrospinalne tekućine (CSF ventr) između dvije grupe bolesnika (operirani n=12, i neoperirani bolesnici n=5). df1=23, df2=9, p<0,05.*

Operirani i neoperirani bolesnici	t-test za neovisne uzorke			
	CIVET		volBrain	
	t	p	t	p
WM %	-0,07537	0,470197	0,26653	0,39577
GM %	0,06807	0, 473079	-0,31776	0,376364
CSF %	-0,04818	0,480938	-0,22144	0,413078
IC (ml)	0,19151	0,424667	0,00702	0,497221
Brain (ml)	0,31296	0,378172.	0,07112	0,471873
CSF ventr (ml)	0,28485	0,388797	-0,0324	0,487176

Rezultati t-testa za neovisne uzorke pokazuju da se udjeli bijele tvari, sive tvari i intrakranijske cerebrospinalne tekućine kao i volumeni intrakranijskog prostora, mozga i ventrikularne cerebrospinalne tekućine, statistički ne razlikuju između operiranih i neoperiranih bolesnika neovisno o načinu volumetrijskog mjerenja (CIVET ili volBrain).

Usporedba udjela sive i bijele tvari

Usporedbom udjela sive i bijele tvari i intrakranijske cerebrospinalne tekućine je uočeno da je udio cerebrospinalne tekućine kod bolesnika sa normotenzivnim hidrocefalusom stalan i iznosi oko 20% ukupnog intrakranijskog volumena dok se udjeli bijele i sive tvari od bolesnika do bolesnika mijenjaju jedan na račun drugog (Slika 5.2.).



Slika 5.2. *Prikaz distribucije bijele (WM) i sive (GM) tvari po ispitanicima.* ***(A)*** *podaci dobiveni CIVET i* ***(B)*** *volBrain sustavom. Vidljiva je simetrična distribucija sive i bijele tvari.*

5.2. Dimenzije spinalnog prostora

Analizirane su anatomske dimenzije spinalnog prostora. Mjerena je dužina samog spinalnog kanala te je učinjena volumetrijska analiza MR snimanja spinalnog prostora.

5.2.1. Dužina spinalnog prostora

Lumbalna punkcija provedena je u razini ilijačne kriste što anatomski odgovara razini i.v. prostora između četvrtog i petog lumbalnog kralježka (L4-L5). Po punkciji, metrom je izmjerena udaljenost između mjesta lumbalne punkcije i vanjske okcipitalne protuberancije (n=19). Na MR snimkama izmjerena je ukupna dužina spinalnog kanala (od sakruma do razine foramena magnuma te) te udaljenost između intervertebralnog prostora L4-L5 i vanjske okcipitalne protuberancije (Tablica 5.9.). Metrom je izmjerena dužina od 53,7 ± 5,0 cm a na snimkama magnetske rezonance 52,2 ± 4,1 cm između mjesta punkcije i vanjske okcipitalne protuberancije.

Tablica 5.9. *Udaljenost mjesta lumbalne punkcije od vanjske okcipitalne protuberancije mjereno metrom (D_m) i na snimkama magnetske rezonance (D_{MR}). Vrijednosti su izražene u centimetrima (n=19).*

R. broj	D_m	D_{MR}
1	55,0	52,5
2	53,0	52,5
3	47,0	46,5
4	52,0	51,8
5	56,0	54,4
6	49,0	50,1
7	46,0	47,5
8	43,0	40,5
9	52,0	52,7
10	61,0	54,3
11	59,0	54,7
12	58,0	56,3
13	54,0	51,9
14	54,0	53,7
15	56,0	53,0
16	52,0	51,2
17	53,0	51,5
18	58,0	57,1
19	62,0	59,3

Izračunata je korelacija dobivenih vrijednosti. Dobiven Pearsonov koeficijent korelacije iznosi r_P = 0,9963 i p_P< 0,00001 dok Spearmanov koeficijent korelacije iznosi r_S = 0,92905, p_S = 0. U oba slučaja koeficijent korelacije je značajan te upućuje na jaku pozitivnu korelaciju među promatranim varijablama.

Tablica 5.10. *Deskriptivna statistička analiza i rezultati t-testa za povezane uzorke. Dm – udaljenost mjesta lumbalne punkcije (L4-L5) i protuberancije izmjerena metrom i ista udaljenost izmjerena na snimkama magnetske rezonance - D_{MR}.*

				t-test za povezane uzorke		
	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Koeficijent varijacije	*t*	*df*	*p*
D_m	53,7	5,0	9,3	1,985	18	0,0546
D_{MR}	52,2	4,1	7,9			

T-testom za povezane uzorke utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u vrijednostima dobivenim mjerenjem metrom te mjerenjem na snimkama magnetske rezonance (Tablica 5.10.).

5.2.2. Volumetrija spinalnog prostora s pomoću MR snimanja

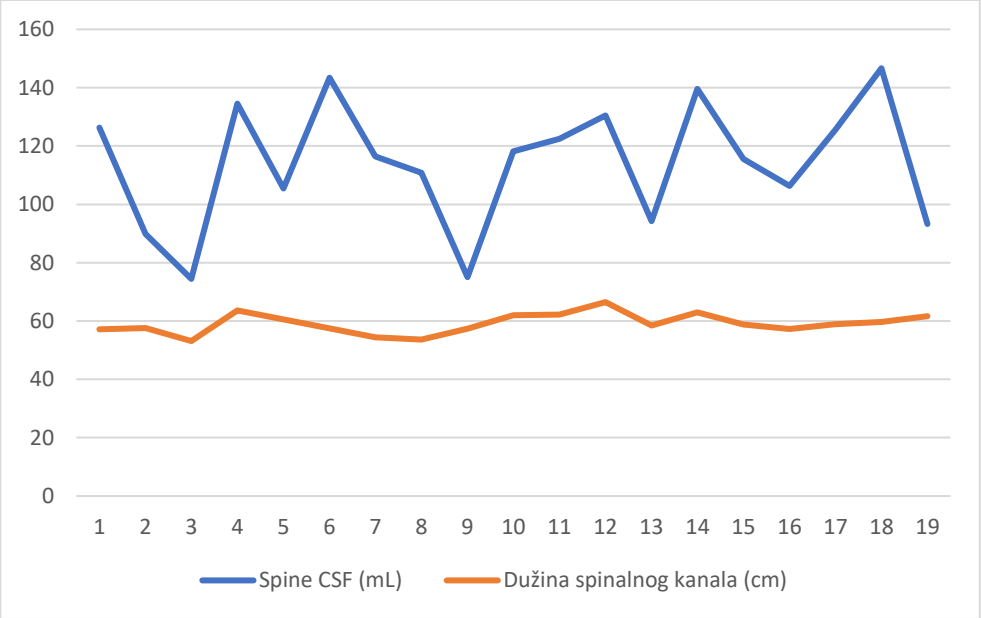
Volumen cerebrospinalne tekućine u spinalnom prostoru mjeren je metodom poluautomatske segmentacije programom ITK-SNAP v.3.8.0. Izmjeren je volumen cerebrospinalne tekućine cijelog spinalnog kanala od razine kraniocervikalnog prijelaza (*foramena magnuma*) do završetka duralne vreće u području sakralnog spinalnog kanala u 19 bolesnika te dužina spinalnog kanala (Tablica 5.11.). Volumen spinalne cerebrospinalne tekućine iznosi 114,1 ± 21,4 ml.

Određena je dužina spinalnog kanala mjerenjem na MR snimkama i iznosi 59,1 ± 3,5 cm.

Tablica 5.11. *Volumen cerebrospinalne tekućine u spinalnom kanalu (CSF – kralježnica) i dužina spinalnog kanala po ispitanicima. n=19.*

Redni broj	CSF - kralježnica (ml)	Dužina spinalnog kanala (cm)
1	126,3	57,1
2	89,9	57,6
3	74,4	53,1
4	134,5	63,7
5	105,5	60,6
6	143,4	57,5
7	116,4	54,4
8	110,8	53,6
9	75,1	57,4
10	118,2	61,9
11	122,5	62,2
12	130,4	66,5
13	94,2	58,5
14	139,6	62,9
15	115,5	58,8
16	106,4	57,2
17	125,6	58,9
18	146,7	59,6
19	93,2	61,7

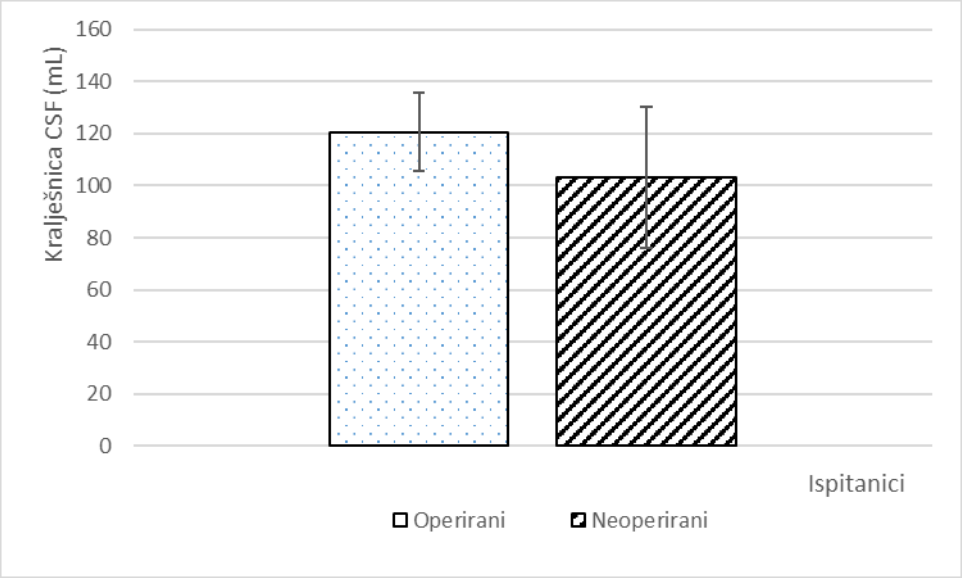
Učinjena je usporedba dužine spinalnog kanala i volumena cerebrospinalne tekućine u njemu (Slika 5.3.).



Slika 5.3. *Prikaz dužine spinalnog kanala u cm i volumena cerebrospinalne tekućine u spinalnom prostoru (Spine CSF) u ml.*

U statističkoj obradi povezanosti volumena cerebrospinalne tekućine u spinalnom kanalu i dužine spinalnog kanala korištena je i parametrijska Pearsonova i neparametrijska Spearmanova metoda. Obje metode dale su slične rezultate. Značajnost Pearsonovog koeficijenta korelacije je p_P=0,058, a Spearmanovog p_S=0,051. Dobivene značajnosti koeficijenata korelacije, iako vrlo blizu postavljenoj granici značajnosti, veće su od postavljene granice značajnosti te stoga koeficijent korelacije nije statistički značajan što znači da u našem uzorku volumen cerebrospinalne tekućine u spinalnom kanalu ne ovisi o dužini spinalnog kanala.

Učinjena je usporedba volumena spinalne cerebrospinalne tekućine u skupini operiranih i neoperiranih bolesnika sa normotenzivnim hidrocefalusom. U skupini operiranih bolesnika volumen spinalne cerebrospinalne tekućine iznosi 120,5 ± 14,9 ml a u skupini neoperiranih 103,1 ± 27,4 ml (Slika 5.4.)



Slika 5.4. *Volumen cerebrospinalne tekućine u spinalnom odjeljku u operiranih (□, n=12) i neoperiranih bolesnika (▨, n=7).*

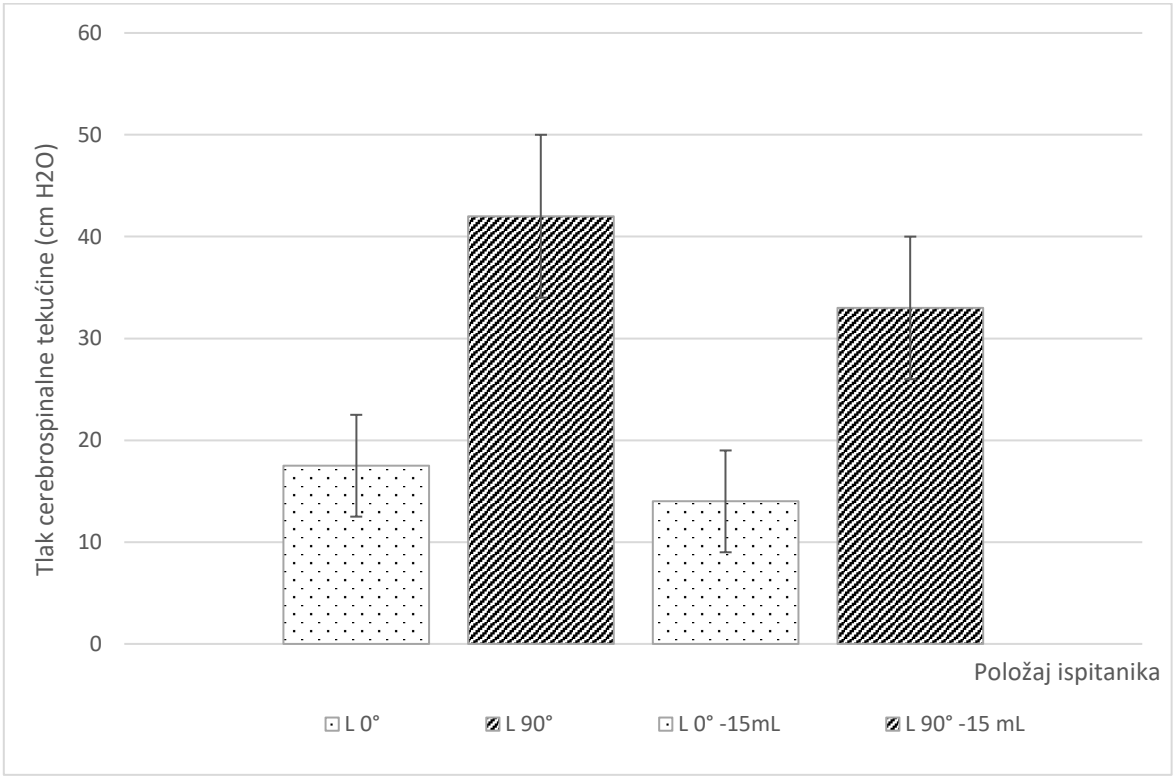
Statističkom obradom dobivenih podataka koristeći t-test za nepovezane uzorke utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između izmjerenih volumena spinalne cerebrospinalne tekućine u operiranih i neoperiranih bolesnika (Tablica 5.12.).

Tablica 5.12. *Rezultati t-testa za nepovezane uzorke za volumene cerebrospinalne tekućine u spinalnom prostoru u operiranih i neoperiranih bolesnika.*

	t-test za nepovezane uzorke	
	t	*p*
Operirani i neoperirani	1,81866	0,043312

5.3. Utjecaj položaja tijela na tlak cerebrospinalne tekućine u lumbalnom spinalnom prostoru

Za prikaz utjecaja položaja tijela na tlak cerebrospinalne tekućine u lumbalnom prostoru korištene su vrijednosti tlakova dobivene mjerenjem nakon lumbalne punkcije u ležećem i sjedećem položaju prije i nakon ispuštanja 15 ml cerebrospinalne tekućine u 19 bolesnika. Za analizu bilo je dostupno 80 mjerenja (Slika 5.5.).



Slika 5.5. *Tlak cerebrospinalne tekućine u lumbalnom spinalnom prostoru (n=80) bolesnika pri horizontalnom (L 0° ☐) i uspravnom (L 90° ▨) položaju prije i nakon ispuštanja 15 ml cerebrospinalne tekućine. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti ± standardna pogreška srednje vrijednosti. L 0°, L 90° ; tlak pri horizontalnom i uspravnom položaju prije i L 0° -15 ml, L 90° -15ml ; nakon ispuštanja 15 ml cerebrospinalne tekućine.*

U horizontalnom položaju tlak cerebrospinalne tekućine u lumbalnom spinalnom prostoru (L 0°) iznosi 16,6 ± 5,7 cm H_2O. Prilikom uspravljanja bolesnika lumbalni tlak (L 90°) raste na 42 ± 8,5 cm H_2O.

Po ispuštanju 15 ml cerebrospinalne tekućine tlak u horizontalnom položaju (L 0°-15 ml) pada sa 16,6 ± 5,7 cm H_2O na 12,7 ± 5,3 cm H_2O. Nakon ponovne uspravljanja tlak (L 90°-15 ml) raste na 33,4 ± 7,9 cm H_2O.

I prije i nakon ispuštanja likvora tlak se ponaša kao hidrostatski tlak (prije ispuštanja likvora prosječna razlika u tlaku između horizontalnog i uspravnog položaja je 25,4 cm H_2O a nakon ispuštanja likvora 20,8 cm H_2O). Ispuštanjem 15 ml likvora tlak u horizontalnom položaju pada za 3,9 cm H_2O a u uspravnom položaju za 8,5 cm H_2O.

Kako bi se ispitalo postoji li statistički značajna razlika u tlakovima lumbalnog likvora prije i nakon ispuštanja likvora te obzirom na položaj, primijenjen je t-test za povezane uzorke (Tablica 5.13.).

Tablica 5.13. *Rezultati t-testa za povezane uzorke za tlakove cerebrospinalne tekućine u lumbalnom spinalnom prostoru prije i nakon ispuštanja 15 ml tekućine (L0° – tlak lumbalne cerebrospinalne tekućine u horizontalnom položaju, L90° – tlak u uspravnom položaju).*

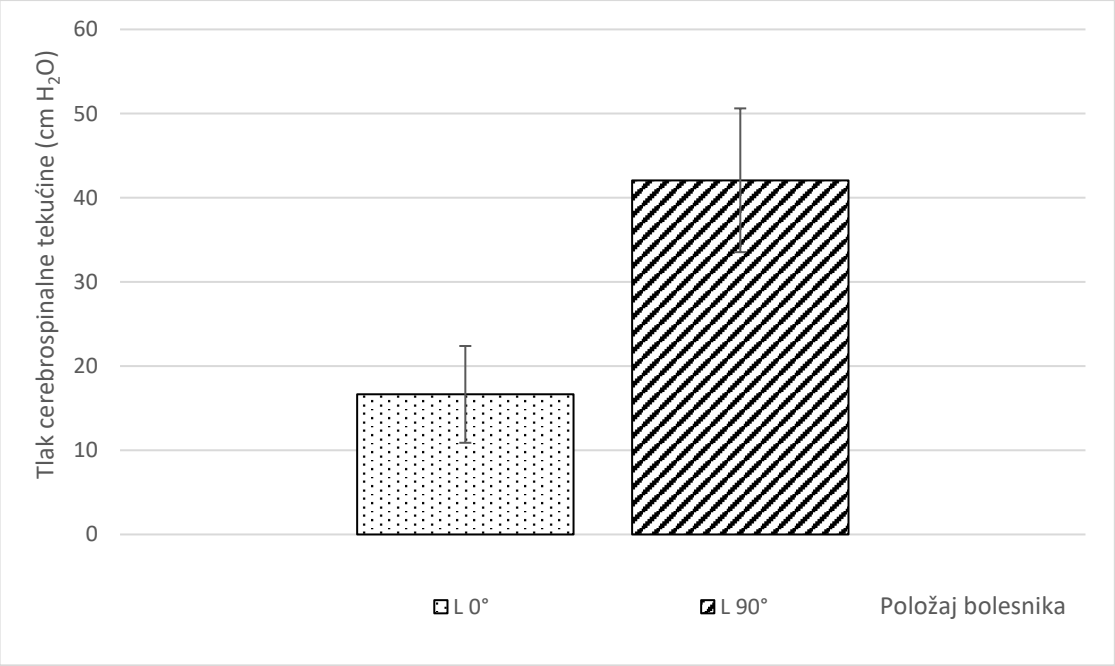
	t-test za povezane uzorke		
	t	*df*	*p*
L0° i L90° – prije ispuštanja	-24,914	79	0,000
L0° i L90° – nakon ispuštanja	-23,969	79	0,000
L0° prije i L0° nakon	9,220	79	0,000
L90° prije i L90° nakon	12,073	79	0,000
L90°-L0° prije i nakon	6,678	79	0,000

Prema rezultatima t-testa za povezane uzorke, postoji statistički značajna razlika u izmjerenim tlakovima lumbalne cerebrospinalne tekućine ovisno o položaju (horizontalni i uspravni položaj) te postoji statistički značajna razlika u izmjerenim

tlakovima prije i nakon ispuštanja 15 ml cerebrospinalne tekućine iz lumbalnog prostora.

5.4. Povezanost hidrostatske visine izmjerenih tlakova sa anatomskim dimenzijama cerebrospinalnog prostora

U 19 bolesnika provedena su mjerenja tlaka cerebrospinalne tekućine u lumbalnom prostoru. Za analizu bilo je dostupno 80 mjerenja tlakova. Za svakog bolesnika izračunat je srednji tlak cerebrospinalne tekućine u lumbalnom prostoru u horizontalnom te posebno srednji tlak u uspravnom položaju (Tablica 5.14.). Prosječna udaljenost od mjesta lumbalne punkcije do cisterne magne iznosi 55,3 ± 7,3 cm. Prosječna izmjerena vrijednost tlaka cerebrospinalne tekućine u lumbalnom prostoru pri horizontalnom položaju iznosi 17,1 ± 3,7 cm H_2O i pri uspravnom položaju 41,8 ± 5,6 cm H_2O (Slika 5.6.).



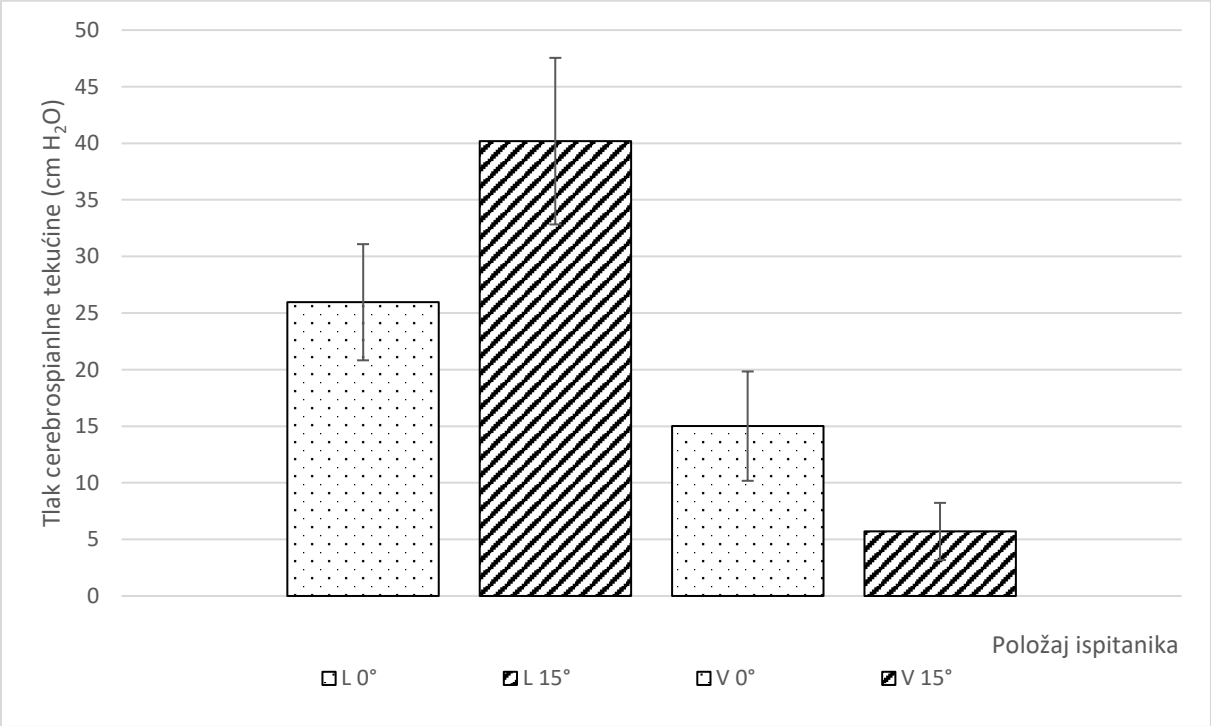
Slika 5.6. *Tlak cerebrospinalne tekućine u lumbalnom spinalnom prostoru (n=80) u 12 bolesnika pri horizontalnom (L 0° ☐) i uspravnom (L 90° ▨) položaju. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti ± standardna pogreška srednje vrijednosti.*

Tablica 5.14. *Srednje vrijednosti tlakova cerebrospinalne tekućine u lumbalnom prostoru pri horizontalnom (L0°) i uspravnom (L90°) položaju te udaljenost mjesta punkcije od cisterne magne (D_{P-L}), n=19.*

	D_{P-L}	**L 0°**	**L 90°**	**L 90°- L 0°**
1	55	15,0	47,0	32,0
2	53	20,0	42,0	22,0
3	47	20,0	39,0	19,0
4	52	18,7	42,2	23,5
5	56	17,3	43,8	26,5
6	49	20,7	49,0	28,3
7	46	13,0	44,5	31,5
8	43	20,5	39,0	18,5
9	52	18,0	39,0	21,0
10	61	15,0	42,0	27,0
11	59	21,1	51,0	29,9
12	68	18,8	44,6	25,9
13	54	16,2	39,3	23,2
14	64	7,3	34,0	26,7
15	56	14,5	50,3	35,8
16	52	11,5	32,2	20,7
17	53	18,7	46,8	28,1
18	58	18,1	33,2	15,1
19	72	21,2	35,9	14,7

5.5. Utjecaj položaja tijela na tlak cerebrospinalne tekućine u intrakranijskom i lumbalnom prostoru u operiranih bolesnika

U 12 bolesnika postavljena je indikacija za operacijskim liječenjem ventrikuloperitonealnom drenažom. Mjereni su tlakovi cerebrospinalne tekućine u lumbalnom i intrakranijskom prostoru pri horizontalnom (0°) položaju te pri nagibu operacijskog stola od 15°.



Slika 5.7. *Tlak cerebrospinalne tekućine u lumbalnom i ventrikularnom prostoru bolesnika (n=12) pri horizontalnom (0° □) i kosom (15° ▨) položaju u lumbalnom te intrakranijskom prostoru. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti ± standardna pogreška srednje vrijednosti. L 0°, L 15° - lumbalni tlak pri 0° i nagibu od 15°. V 0°, V 15° - ventrikularni tlak pri 0° i nagibu od 15°.*

Slika 5.7. pokazuje promjenu tlaka u lumbalnom i ventrikularnom prostoru prilikom promjene nagiba na operacijskom stolu iz horizontalnog (0°) u kosi (15°) položaj. U horizontalnom položaju lumbalno su izmjerene vrijednosti tlakova od 25,9 ± 5,1 cm H_2O a ventrikularno 15 ± 4,8 cm H_2O.

Izračunate su srednje vrijednosti tlakova izmjerenih lumbalno i ventrikularno pri horizontalnom položaju (0°) i nagibu operacijskog stola od 15° (Tablica 5.15.).

Tablica 5.15. U tablici su prikazane srednje vrijednosti izmjerenih tlakova lumbalno i ventrikularno pri 0° i 15° (L 0° – lumbalni tlak pri 0°, L 15° – lumbalni tlak pri 15°, V 0° – ventrikularni tlak pri 0°, V 15° – ventrikularni tlak pri 15°).

	L 0°	**L 15°**	**V 0°**	**V 15°**
1	23,5	39,7	10,5	4,5
2	20,0	40,5	18,3	8,0
3	33,3	42,8	22,0	10,5
4	21,0	36,0	9,5	4,0
5	21,0	39,7	11,0	4,5
6	29,4	36,7	20,0	6,3
7	24,0	34,0	12,0	4,0
8	21,0	39,2	12,7	5,0
9	28,7	60,0	20,7	4,0
10	35,7	44,8	18,3	9,2
11	27,7	30,0	8,3	1,7
12	26,3	39,0	16,8	6,8

Primijećeno je mjerenjem lumbalnog tlaka i ventrikularnog tlaka na operacijskom stolu pri ležećem položaju na leđima da postoji razlika u izmjerenim vrijednostima. Izmjereni lumbalni tlak u ležećem položaju je u pravilu nešto viši od izmjerenog ventrikularnog tlaka (L 0° iznosi 26 ± 5,1 cm H2O dok V 0° iznosi 15 ± 4,8 cm H_2O) što točno predstavlja hidrostatsku razliku između mjesta mjerenja X = 11,4 ± 0,9) (Slika 4.16.). Stoga je prilikom izračuna korištena korigirana vrijednost V $0°_{corr}$ pri čemu je:

$$V\ 0°_{corr} = V\ 0° + X \qquad (5)$$

Tablica 5.16. *U tablici su prikazane srednje vrijednosti izmjerenih tlakova lumbalno i ventrikularno pri 0 i 15° (L 0° – lumbalni tlak pri 0°, L 15° – lumbalni tlak pri 15°, V* $0°_{corr}$ *– korigirani ventrikularni tlak pri 0°, V 15° – ventrikularni tlak pri 15°).*

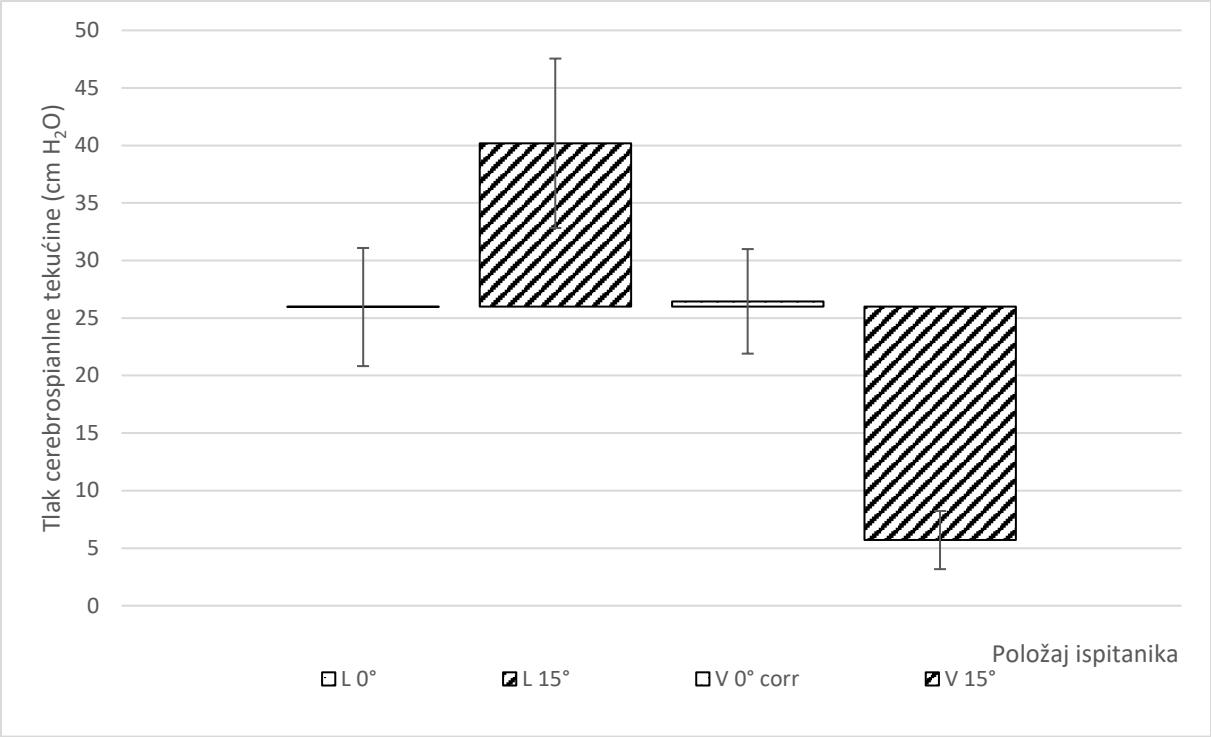
	L 0°	**L 15°**	**V** $\mathbf{0°_{corr}}$ **= V 0°+X**	**V 15°**
1	23,5	39,7	22,6	4,5
2	20,0	40,5	28,7	8,0
3	33,3	42,8	32,5	10,5
4	21,0	36,0	20,1	4,0
5	21,0	39,7	22,8	4,5
6	29,4	36,7	30,5	6,3
7	24,0	34,0	23,7	4,0
8	21,0	39,2	25,5	5,0
9	28,7	60,0	31,2	4,0
10	35,7	44,8	31,1	9,2
11	27,7	30,0	19,9	1,7
12	26,3	39,0	28,8	6,8

Učinjena je usporedba izmjerenih tlakova cerebrospinalne tekućine u lumbalnom prostoru i ventrikulu te usporedba lumbalnog tlaka i korigiranog ventrikularnog tlaka (izmjerena vrijednost ventrikularnog tlaka uvećana za hidrostatsku razliku „X“ izmjerenu na MR snimkama) (Tablica 5.16.).

Tablica 5.17. *Rezultati t-testa za povezane uzorke. Komparirane su vrijednosti L 0° i V 0° (izmjereni lumbalni i ventrikularni tlak pri horizontalnoj poziciji operacijskog stola) i L 0° i V 0°$_{corr}$ (izmjereni lumbalni tlak i ventrikularni tlak korigiran za izmjerenu hidrostatsku razliku „X“).*

	t-test za povezane uzorke		
	t	*df*	*p*
L 0° i V 0°	8,386	11	0,000
L 0° i V 0°$_{corr}$	-0,398	11	0,698

Rezultati t-testa za povezane uzorke pokazuju da postoji statistički značajna razlika u izmjerenim tlakovima u lumbalnom prostoru i ventrikulu pri horizontalnom položaju. Nakon korekcije ventrikularnog tlaka za hidrostatsku razliku „X“ rezultati t-testa pokazuju da ne postoji statistički značajna razlika između tlakova (Tablica 5.17.).
Kada se izmjereni ventrikularni tlak u horizontalnom položaju (V 0°) korigira za vrijednost „X“ dobivamo vrijednost tlaka koja sada iznosi 26,4 ± 4,5 cm H_2O i jednaka je tlaku u lumbalnom prostoru koji iznosi 26,0 ± 5,1 cm H_2O (Slika 5.8.).



Slika 5.8. *Tlak cerebrospinalne tekućine u lumbalnom i ventrikularnom prostoru. Pri horizontalnom položaju tlak u lumbalnom prostoru (L0°* ⬚*) je jednak korigiranom tlaku u ventriklu (V 0°$_{corr}$* ⬚*). Pri nagibu od 15° tlak u ventriklu (V 15°* ▨*) pada a u lumbalnom prostoru (L 15°* ▨*) raste. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti ± standardna pogreška srednje vrijednosti, (n=12).*

5.6. Usporedba procijenjenih i izmjerenih vrijednosti tlakova u operiranih bolesnika

Kako bi utvrdili da li se tlak cerebrospinalne tekućine zaista ponaša kao hidrostatski tlak učinjena je usporedba razlike u tlakovima cerebrospinalne tekućine u lumbalnom prostoru i ventrikulu sa izračunatom hidrostatskom razlikom pri nagibu operacijskog stola od 15°.

Tablica 5.18. *Podaci dobiveni mjerenjem u operiranih bolesnika. D_{V-L} – udaljenost između mjesta mjerenja tlakova u horizontalnoj ravnini, X – hidrostatska razlika između mjesta mjerenja izmjerena na MR snimkama, D – stvarna udaljenost između točaka mjerenja tlakova, α – nagib operacijskog stola od 15°, ß – kut nagiba između horizontalne linije i linije koja spaja točke mjerenja, H_{total} – izračunata hidrostatska razlika između točki mjerenja tlaka pri nagibu od 15°, L 15° - V 15° - izmjerena hidrostatska razlika između točki mjerenja tlaka pri nagibu od 15°.*

Redni broj	D_{V-L}	X	D	ß	α + ß	H_{total}	L 15° - V 15°
1	59,0	12,1	60,2	11,6	26,6	27,0	28,2
2	62,0	10,4	62,9	9,5	24,5	26,1	28,5
3	54,5	10,5	55,5	10,9	25,9	24,2	26,3
4	50,0	10,6	51,1	12,0	27,0	23,2	25,0
5	59,0	11,8	60,2	11,3	26,3	26,7	25,0
6	66,5	10,5	67,3	9,0	24,0	27,3	28,3
7	61,0	11,7	62,1	10,9	25,9	27,1	30,0
8	75,4	12,8	76,5	9,6	24,6	31,9	34,2
9	72,0	10,5	72,8	8,3	23,3	28,8	29,0
10	63,3	12,8	64,6	11,4	26,4	28,7	25,7
11	59,0	11,6	60,1	11,1	26,1	26,4	28,3
12	60,5	12,0	61,7	11,2	26,2	27,2	30,3

Za potrebe usporedbe korišteni su podaci dobiveni mjerenjem i izračunati podaci (Tablica 5.18.). Koristeći izmjerene vrijednosti udaljenosti između mjesta punkcije lumbalnog prostora i ventrikula u horizontalnoj ravnini (D_{V-L}) i MR-om izmjerene hidrostatske razlike (X) između mjesta mjerenja u horizontalnoj ravnini prema formuli:

$$\mathrm{Tan}(ß) = \frac{X}{D_{V-L}} \qquad (4)$$

određen je kut ß koji predstavlja kut nagiba između horizontalne linije i linije koja spaja točke mjerenja tlakova. Kut ß iznosi 10,6 ± 1,2°. To znači da je stvarni nagib

između mjesta mjerenja tlakova cerebrospinalne tekućine pri nagibu operacijskog stola od 15° zapravo kut nagiba od 15° uvećan za kut ß (Slika 4.18.).
Koristeći podatak o MR-om izmjerenoj hidrostatskoj razlici (X) između točaka mjerenja pri horizontalnom položaju i udaljenosti između točaka mjerenja ($D_{V\text{-}L}$) prema Pitagorinom poučku:

$$D = \sqrt{D_{V\text{-}L}{}^2 - X^2} \qquad (3),$$

izračunata je stvarna udaljenost između točaka mjerenja (D) (Slika 4.18). Dobiveni izračunati podaci (D i kut ß) omogućili su da se prema formuli pravokutnog trokuta:

$$H_{total} = D \times \sin(\alpha+ß) \qquad (2)$$

odredi točna hidrostatska razlika (H_{total}) između točaka mjerenja (Slika 4.18). Dobivena vrijednost H_{total} uspoređena je sa stvarno izmjerenom razlikom u tlakovima pri nagibu operacijskog stola od 15° (L 15° - V 15°) (Tablica 5.19.).

Tablica 5.19. *Rezultati t-testa za povezane uzorke. Komparirana je izračunata hidrostatska razlika (H_{total}) i izmjerena hidrostatska razlika (L 15° - V 15°) u tlakovima cerebrospinalne tekućine pri nagibu operacijskog stola od 15°.*

	t-test za povezane uzorke		
	t	*df*	*p*
H_{total} i L 15°-V 15°	-0,124873	11	0,90171

Dobiven je Pearsonov koeficijent korelacije r_P = 0,9724 i p_P < 0,00001 dok je Spearmanov koeficijent korelacije iznosio r_S = 0,81885 i p_S = 0. U oba slučaja koeficijent korelacije je značajan te upućuje na jaku pozitivnu povezanost među promatranim varijablama. Rezultati t-testa pokazuju da nema statistički značajne razlike između dvije promatrane varijable što govori u prilog pretpostavci da se tlak cerebrospinalne tekućine ponaša kao običan hidrostatski tlak fluida.

5.7. Povezanost volumena cerebrospinalne tekućine sa visinom izmjerenih tlakova

Ispitana je povezanost tlakova cerebrospinalne tekućine u lumbalnom prostoru sa volumenima cerebrospinalne tekućine.

Za svakog bolesnika izračunat je srednji tlak cerebrospinalne tekućine u lumbalnom prostoru u horizontalnom te srednji tlak u uspravnom položaju te volumetrijskom analizom određeni su volumeni cerebrospinalne tekućine (Tablica 5.20.).

Tablica 5.20. *Srednje vrijednosti tlakova cerebrospinalne tekućine izmjerenih u lumbanom prostoru pri horizontalnom (L 0°) i uspravnom položaju (L 90°), volumen intrakranijske cerebrospinalne tekućine (CSF glava), volumen spinalne cerebrospinalne tekućine (CSF kralježnica), ukupna količina cerebrospinalne tekućine (CSF total) i ventrikularna cerebrospinalna tekućina (CSF_ventr) po ispitanicima, n=17.*

			CSF glava (ml)			**CSF total**		**CSF_ventr (ml)**	
R. br.	**L0°**	**L90°**	CIVET	Volbrain	**CSF kralježnica (ml)**	CIVET + kralježnica	Volbrain + kralježnica	CIVET	Volbrain
1	15,0	47,0	281,8	398,8	126,3	408,1	525,1	121,2	110,90
2	20,0	42,0	293,7	297,5	89,9	383,6	387,4	158,76	71,86
3	18,7	42,2	342,7	361,2	134,5	477,2	495,6	199,04	168,90
4	17,3	43,8	225,7	350,3	105,5	331,2	455,8	100,13	75,44
5	20,7	49,0	228,0	111,4	143,4	371,4	254,8	135,21	119,88
6	13,0	44,5	205,5	190,9	116,4	321,9	307,3	105,4	41,76
7	20,5	39,0	250,7	165,1	110,8	361,5	275,9	73,94	37,96
8	18,0	39,0	305,7	284,4	75,1	380,7	359,5	165,95	140,75
9	15,0	42,0	402,1	137,8	118,2	520,4	256,0	245,1	176,29
10	21,1	51,0	314,1	259,3	122,5	436,6	381,8	112,41	44,52
11	18,8	44,6	589,1	428,7	130,4	719,6	559,1	203,39	61,56
12	16,2	39,3	203,7	298,5	94,2	297,9	392,7	109,16	106,80
13	7,3	34,0	222,6	317,5	139,6	362,2	457,1	92,78	73,99
14	14,5	50,3	336,2	339,0	115,5	451,7	454,5	199,06	160,70
15	11,5	32,2	230,2	357,6	106,4	336,6	464,0	113,88	101,87
16	18,7	46,8	281,3	441,1	125,6	406,8	566,6	162,68	99,46
17	18,1	33,2	271,6	447,4	146,7	418,3	594,1	92,55	146,06

Ispitana je povezanost lumbalnog tlaka u uspravnom položaju (L 90°) sa volumenom ventrikularne, spinalne i ukupnim volumenom cerebrospinalne tekućine mjereno sa oba sustava automatske volumetrije kao i povezanost razlike u lumbalnim tlakovima između horizontalnog i uspravnog položaja (L 90°-L 0°) sa istim parametrima (Tablica 5.21.).

Tablica 5.21. *Rezultati t-testa za povezane uzorke pri čemu se uspoređuje izmjereni tlak lumbalne cerebrospinalne tekućine u uspravnom položaju (L90°) kao i razlika tlakova između uspravnog i horizontalnog položaja (L90°-L0°) sa volumenima cerebrospinalne tekućine (ventrikularni, spinalni i ukupni volumen).*

	t-test za povezane uzorke		
	t	*df*	*p*
L90° – ukupni likvor CIVET	5,480361	16	<0,00001
L90° – ukupni likvor volBrain	5,393876	16	<0,00001
L90° – CSF ventr CIVET	7,798518	16	<0,00001
L90° – CSF ventr volBrain	9,867949	16	<0,00001
L90° – spinalni likvor	5,733227	16	<0,00001
L90°-L0° – ukupni likvor CIVET	5,454861	16	<0,00001
L90°-L0° – ukupni likvor volBrain	5,383712	16	<0,00001
L90°-L0° – CSF ventr CIVET	-7,755146	16	<0,00001
L90°-L0° – CSF ventr volBrain	11,197609	16	<0,00001
L90°-L0° – spinalni likvor	5,60146	16	<0,00001

Rezultati t-testa pokazuju u svim analiziranim slučajevima $p<0,00001$ što znači da postoji statistički značajna razlika u ispitivanim varijablama te se u nijednom slučaju ne može govoriti o ovisnosti izmjerenog lumbalnog tlaka o volumenu cerebrospinalne tekućine.

U ispitivanju povezanosti razlike tlakova (hidrostatska razlika između horizontalnog i upravnog položaja tijela) i ukupne cerebrospinalne tekućine (intrakranijski volumen izmjeren CIVET ili volBrain sustavom i spinalni volumen određen poluautomatskom segmentacijom) značajnost i Pearsonovog i Spearmanovog koeficijenta korelacije je u svim ispitivanim slučajevima znatno veća od statističke značajnosti 0,05 te se zaključuje da koeficijent korelacije nije značajan (Tablica 5.22.).

Tablica 5.22. *Vrijednosti Pearsonovog i Spearmanovog koeficijenta korelacije za izmjerenu razliku u tlakovima cerebrospinalne tekućine u lumbalnom prostoru između upravnog (L90°) i horizontalnog (L0°) položaja i volumena likvora (ukupni volumen i ventrikularni volumen).*

	Koeficijenti korelacije	
	Pearson p_p	*Spearman* p_s
L90°-L0° – ukupni likvor CIVET	0,651	0,445
L90°-L0° – ukupni likvor volBrain	0,647	0,599
L90°-L0° – CSF ventr CIVET	0,281	0,256
L90°-L0° – CSF ventr volBrain	0,924	0,911

5.8. Procjena vrijednosti intrakranijskog tlaka pri uspravnom položaju tijela

Budući da je prethodnim pokusima dokazano da se tlak cerebrospinalne tekućine ponaša u biti kao običan hidrostatski tlak fluida, mjereći anatomske dimenzije kraniospinalnog prostora moguće je procijeniti vrijednost intrakranijskog tlaka pri uspravnom položaju (Tablica 5.23.).

Uz pretpostavku da se tlak cerebrospinalne tekućine ponaša kao hidrostatski tlak, u uspravnom položaju tlak u ventrikulima bi trebao odgovarati lumbalnom tlaku umanjenom za visinsku (hidrostatsku) razliku tj. udaljenost od mjesta lumbalne punkcije do mjesta ventrikularne punkcije.

Tablica 5.23. *Procjena vrijednosti intrakranijskog tlaka pri uspravnom položaju. CM 0° - procijenjeni tlak u visini cisterne magne, V 0° - procijenjeni tlak u visini foramena Monroi, D_{V-L} – udaljenost mjesta punkcija (ventrikul – lumbalno), L 90° - lumbalni tlak pri uspravnom položaju*

Br.	D_{V-L}	L 90°	CM 0°	V 0°
1	61,6	47,0	-8,0	-14,6
2	58,6	42,0	-11,0	-16,6
3	54,4	39,0	-8,0	-15,4
4	58,0	42,2	-9,8	-15,8
5	62,0	43,8	-12,2	-18,2
6	54,5	49,0	0,0	-5,5
7	52,2	44,5	-1,5	-7,7
8	50,0	39,0	-4,0	-11,0
9	57,8	39,0	-13,0	-18,8
10	67,0	42,0	-19,0	-25,0
11	66,5	51,0	-8,0	-15,5
12	75,4	44,6	-23,4	-30,8
13	61,0	39,3	-14,7	-21,7
14	72,0	34,0	-30,0	-38,0
15	63,3	50,3	-5,7	-13,0
16	59,0	32,2	-19,8	-26,8
17	60,5	46,8	-6,2	-13,7
18	64,0	33,2	-24,8	-30,8
19	78,7	35,9	-36,1	-42,8

Procijenjeni, izračunati tlak u visini vanjske okcipitalne protuberancije odnosno cisterne magne pokazuje negativnu vrijednosti i iznosi -13,4 ± 9,8 cm H_2O a u visini mjesta punkcije lateralnog ventrikla tj. foramena Monroi iznosi -20,1 ± 10 cm H_2O.

6. RASPRAVA

Liječenje intrakranijske hipertenzije predstavlja veliki terapijski problem zbog nedovoljnog znanja o fiziologiji cerebrospinalne tekućine (13,69,72,75,85). Procjena potrebe neurokirurškog operacijskog derivacijskog liječenja često je prepuštena slobodnoj procjeni liječnika ili eventualno pokušaju procjene visine intrakranijskog tlaka na temelju izmjerenih vrijednosti tlaka lumbalnom punkcijom u ležećem (horizontalnom) položaju (73,111), ne uzimajući u obzir pri tome anatomske dimenzije kranijskog i spinalnog prostora podrazumijevajući da one ionako nemaju utjecaja na visinu intrakranijskog tlaka, kao niti položaj pri kojem se tlak u lumbalnom prostoru mjeri. Upravo zbog toga čak i u iskusnih kliničara vrlo često izostaje pozitivan klinički odgovor nakon operacijskog postavljanja likvorskog šanta (70). Javlja se stoga potreba što točnije procjene vrijednosti intrakranijskog tlaka u bolesnika sa normalnim tlakom u različitim položajima tijela o čemu u literaturi postoji vrlo malo podataka. Naime poznato je da čak i egzaktno mjerenje intrakranijskog tlaka invazivnim operacijskim postupkom - ventrikularnom punkcijom ne odaje stvarno stanje budući da se ne provodi u fiziološkom uspravnom položaju već u ležećem položaju u anesteziranih bolesnika koji imaju neke značajnije patološke promjene u kraniju.

Usprkos visokoj stopi perioperacijskog morbiditeta, nedostatka sigurnih dokaza da je postavljanje šanta učinkovito, kirurško liječenje i nadalje ostaje zlatni standard u liječenju bolesnika sa normotenzivnim hidrocefalusom (112). U literaturi je opisan pozitivan klinički odgovor na derivacijski operacijski zahvat u svega 50-70% operiranih bolesnika (70).

Opisane su mnoge dijagnostičke procedure koje mogu povećati vjerojatnost odabira prikladnog kandidata za operaciju (38,76,89,92). Čimbenici koji predviđaju dobar neurokirurški ishod su značajno kliničko poboljšanje nakon jedne ili nekoliko lumbalnih punkcija (85,113) ili značajno poboljšanje nakon kontinuirane vanjske lumbalne drenaže cerebrospinalne tekućine (111,114,115). Rezultati našeg istraživanja na specifičnoj populaciji bolesnika sa normotenzivnim hidrocefalusom ukazuju kako čimbenici poput volumena likvorske tekućine, te položaja tijela bolesnika jako utječu na visinu tlaka cerebrospinalne tekućine koji je po dosadašnjim spoznajama glavni orijentir u dijagnostičkom postupku i time odabiru potencijalne terapije.

6.1. Vrijednosti tlakova cerebrospinalne tekućine u kranijskom i spinalnom prostoru u različitim položajima tijela.

Kako bismo ispitali ponašanje vrijednosti tlaka cerebrospinalne tekućine pri različitim položajima tijela odnosno da li je taj tlak hidrostatski, kao ispitanici odabrani su bolesnici sa normotenzivnim hidrocefalusom. Kod tih bolesnika, tijekom selekcije za operacijski zahvat, provodi se lumbalna punkcija i ispuštanje cerebrospinalne tekućine i moguće im je izmjeriti visine tlakova u lumbalnom prostoru pri različitim položajima (horizontalni i uspravni položaj tijela). Osim toga, bolesnici sa normotenzivnim hidrocefalusom kod kojih je postavljena indikacija za operacijski zahvat su jedinstvena vrsta ispitanika kod kojih je moguće istovremeno izmjeriti tlak cerebrospinalne tekućine u lumbalnom i intrakranijskom prostoru za vrijeme operacijskog zahvata što također predstavlja uobičajenu proceduru.

Iz Slike 5.6. se vidi kako promjena položaja tijela dovodi do značajnih promjena tlaka likvora u lumbalnom prostoru. Statistička obrada dobivenih podataka pokazuje da promjena položaja tijela iz horizontalnog u vertikalni dovodi do značajnog porasta tlaka cerebrospinalne tekućine u lumbalnom subarahnoidnom prostoru što je od ranije poznati fenomen (Tablica 5.13.).

Kako bi dodatno ispitali da se tlak cerebrospinalne tekućine duž kraniospinalnog prostora zaista ponaša kao hidrostatski tlak fluida mjerili smo tlak cerebrospinalne tekućine istovremeno na različitim mjestima kraniospinalnog prostora (lumbalni i intrakranijski prostor) u horizontalnom položaju i pri promjeni položaja tijela za 15° (Slika 5.7.).

Prilikom operacijskog zahvata ugradnje ventrikuloperitonealne drenaže bolesnik leži na operacijskom stolu u horizontalnom položaju na leđima (Slika 4.10.) pri čemu je mjesto punkcije frontalnog roga lateralne komore povišeno u odnosu na mjesto punkcije lumbalnog spinalnog prostora (Slika 4.16 - 4.18.). Razlika u hidrostatskoj visini između mjesta punkcija točno je izmjerena na snimkama magnetske rezonance (Slika 4.16.). Po korekciji hidrostatske razlike utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između izmjerenog lumbalnog tlaka te korigiranog ventrikularnog tlaka u horizontalnom položaju (Tablica 5.16 - 5.17., Slika 5.8.). To znači da je tlak likvora u čitavom kraniospinalnom prostoru na istoj hidrostatskoj razini u horizontalnom položaju jednak, a što je u skladu sa novim konceptom prema kojem se cerebrospinalna tekućina ponaša u skladu sa zakonom o mehanici fluida.

Promjenom položaja tijela, tj. podizanjem uzglavlja istih bolesnika dolazi do porasta tlaka u lumbalnom prostoru te pada tlaka unutar ventrikula (Tablica 5.15.). Mjereći anatomske dimenzije kranijskog i spinalnog prostora na MR snimkama (Slika 4.15.) prema jednadžbi pravokutnog trokuta i Pitagorinom poučku (Slika 4.18.) izračunata je hidrostatska razlika između mjesta mjerenja pri nagibu od 15° (Slika 4.17, Tablica 5.18.). Usporedbom izmjerenih vrijednosti sa izračunatim (procijenjenim) vrijednostima utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između dobivenih podataka (Tablica 5.19.) što znači da razlika tlakova odgovara upravo hidrostatskoj razlici.

Prema klasičnoj hipotezi sekrecije, cirkulacije i apsorpcije cerebrospinalne tekućine, ista se aktivno stvara u komornom sustavu mozga te jednosmjerno cirkulira prema arahnoidnim granulacijama na konveksitetu mozga gdje se apsorbira (8,9,18,19,116). Kako bi likvor mogao cirkulirati unutar likvorskog prostora mora postojati gradijent tlaka koji to omogućava. Tako se očekuje najviši tlak u komorama na mjestu hipotetskog stvaranja, nešto niži u području cisterne magne, a najniži u subarahnoidnom prostoru iz kojeg se likvor hipotetski apsorbira čak i u horizontalnom položaju. Naši rezultati prema kojima je tlak likvora na istim hidrostatskim razinama u svim odjeljcima jednak ukazuje kako gradijent tlaka koji bi omogućavao gibanje ne postoji. To je u skladu sa rezultatima dobivenim u pokusima na eksperimentalnim životinjama (44).

Osim toga, u uspravnom položaju u lumbalnom prostoru je tlak bio prosječno 42cm H_2O (Tablica 5.14. Slika 5.5 – 5.6.) dok je hidrostatska nula bila prosječno desetak cm niže od cisterne magne (Tablica 5.23.) što je u skladu sa ranije opaženim rezultatima iz literature (58). Dakle, unutar spinalnog prostora postoji veliki gradijent hidrostatskog tlaka koji se protivi gibanju likvora niz spinalni subarahnoidni prostor koji govori da se likvor nikako ne može gibati iz područja nižeg prema području višeg hidrostatskog tlaka. Naši rezultati i rezultati iz literature jasno ukazuju kako unutar likvorskog sustava u horizontalnom i uspravnom položaju ne postoje gradijenti tlakova koji omogućavaju biofizičke uvjete za odvijanje hipotetske jednosmjerne cirkulacije likvora.

6.2. Značenje volumetrije i kranijskog i spinalnog prostora u bolesnika

Volumetrijska analiza MR snimanja mozga, zbog neujednačenosti sustava za automatsku segmentaciju uslijed korištenja različitih računalnih algoritama te mogućih odstupanja među njima, provedena je sa dva neovisna sustava (Tablica 5.1-5.3). Statističkom usporedbom dobivenih podataka sa dva volumetrijska sustava utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između izmjerenih udjela sive, bijele tvari i cerebrospinalne tekućine te volumena mozga i ukupnog intrakranijskog volumena (Tablica 5.5.). No, postoji statistički značajna razlika u izračunatim volumenima komornog sustava mozga (Tablica 5.7.). Ta činjenica može se pripisati poteškoćama pri detekciji razlike između koroidnog pleksusa i same cerebrospinalne tekućine unutar komornog sustava što ovisi o matematičkom modelu, odnosno anatomskom atlasu koje koristi pojedini sustav za automatsku segmentaciju (16,105).

Intrakranijski volumen iznosio je 1361,3 ± 225,8 ml (CIVET) odnosno 1417,5 ± 304,2 ml (volBrain) (Tablica 5.3.) što je nešto manje u usporedbi sa podacima iz studije koju su 1984. objavili Smith i Beals (117) baziranu na mjerenjima otprilike 20.000 lubanja iz 87 različitih populacija diljem svijeta pri čemu je prosječni volumen kranija Europljana bio 1260 ml dok su Azijati imali nešto viši volumen od 1443 ml.

Volumen mozga u našoj seriji bolesnika sa normotenzivnim hidrocefalusom bio je 1093,8 ± 225,8 ml (CIVET) odnosno 1125,3 ± 246,2 ml (volBrain) (Tablica 5.3.) što odgovara ranije objavljenim podacima (112). Studije pokazuju da se masa mozga povećava tijekom djetinjstva i adolescencije, te da se početkom dvadesetih godina života počinje polako smanjivati dok u starijoj životnoj dobi rapidno opada (39,118–121).

Volumetrijsko određivanje intrakranijskih odjeljaka u kliničkoj praksi se koristi za razlikovanje bolesnika sa normotenzivnim hidrocefalusom od zdravih pojedinaca i za razlikovanje od opstrukcijskog hidrocefalusa, moždane atrofije, cerebrovaskularne bolesti, vaskularne demencije ili Alzheimerove bolesti (112). Naši podaci pokazuju da je udio intrakranijske cerebrospinalne tekućine kod bolesnika sa normotenzivnim hidrocefalusom konstantan, da ne ovisi o udjelu sive i bijele tvari, i iznosi oko 21% intrakranijskog volumena odnosno 293,2 ± 93,7 ml (CIVET) tj. 305,1 ± 103,9 ml (volBrain) (Tablica 5.3.). To su pokazale i neke druge studije bazirane na volumetrijskoj analizi (112).

Volumetrija spinalnog prostora pokazala je da je volumen spinalnog likvora 114,1 ± 21,4 ml (Tablica 5.11.). To znači da je ukupni volumen cerebrospinalne tekućine veći od 400 ml što je znatno veći volumen od onoga koji se navodi u svim udžbenicima iz neurologije, neurokirurgije, fiziologije i drugih medicinskih struka. Naime, do nedavno se smatralo da je ukupni volumen cerebrospinalne tekućine u zdravih pojedinaca 125-150 ml od čega se polovica nalazi u intrakranijskom, a polovica u spinalnom prostoru (10,14,117). Točnih podataka o volumenima cerebrospinalne tekućine u bolesnika sa normotenzivnim hidrocefalusom do nedavno nije uopće bilo, a pojavom volumetrijskih metoda u literaturi se javljaju samo podaci o intrakranijskom ali ne i o spinalnom volumenu (122).

Usporedbom udjela bijele tvari, sive tvari, intrakranijske cerebrospinalne tekućine, volumena intrakranijskog prostora, mozga i ventrikularne cerebrospinalne tekućine između dvije grupe bolesnika (1. bolesnici koji su podvrgnuti operacijskoj ugradnji ventrikuloperitonealnog šanta i 2. neoperirani bolesnici), u našoj studiji utvrđeno je također da ne postoji statistički značajna razlika između pojedinih komponenata intrakranijskog prostora među promatranim grupama (Tablica 5.8.). Stoga i naši rezultati potvrđuju činjenicu da sama volumetrijska analiza intrakranijskih odjeljaka nema prediktivnu vrijednost u probiru bolesnika koji će pozitivno odgovoriti na operaciju, te da istraživanje metode probira treba usmjeriti u drugom pravcu (83,85). Neovisno o udjelu sive i bijele tvari, udio cerebrospinalne tekućine u intrakranijskom prostoru u našem uzorku je bio konstantan i iznosio je 21% (Tablica 5.3.), što znači da se u naših ispitanika udio sive tvari povećava na račun bijele tvari i obrnuto (Slika 5.2.).

Budući da su kod bolesnika sa normotenzivnim hidrocefalusom, osim proširenog komornog sustava (123), u pravilu očuvane normalne anatomske karakteristike kraniospinalnog prostora, u ovom radu provedeno je i mjerenje anatomskih dimenzija i kranijskog i spinalnog prostora, te volumena pojedinih komponenti koje ti prostori zauzimaju. Mjerenjem anatomskih dimenzija spinalnog prostora (Tablica 5.9.) utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između provedenih načina mjerenja dužine (mjerenje metrom ili mjerenje dužine na MR snimkama kralježnice) (Tablica 5.10.). Volumetrija spinalnog prostora u našoj seriji od 19 bolesnika pokazala je da volumen spinalne cerebrospinalne tekućine iznosi 114,1 ± 21,4 ml te da varira od 74,4 do 146,7 ml (Tablica 5.11.). Statističkom obradom podataka nije utvrđena statistički značajna povezanost između dužine spinalnog kanala i volumena spinalne

cerebrospinalne tekućine (Slika 5.3.) što ukazuje da se volumen cerebrospinalne tekućine u spinalnom prostoru može značajno mijenjati.

U onih bolesnika kojima je nakon produžene vanjske lumbalne drenaže indicirana operacija izmjeren je veći volumen spinalne cerebrospinalne tekućine (120,5 ± 14,9 ml) za razliku od neoperiranih bolesnika (103,1 ± 27,4 ml) (Slika 5.4., tablica 5.12.). Ovo istraživanje po prvi puta pokazuje da bi volumen spinalnog likvora mogao imati prediktivnu vrijednost u selekciji bolesnika sa normotenzivnim hidrocefalusom za operacijsko liječenje.

Volumen intrakranijskog prostora u odraslih osoba zbog sraštenih kostiju lubanje je stalan i nepromjenjiv, te su u tom odjeljku promjene volumena cerebrospinalne tekućine zanemarive tj. i minimalne promjene volumena dovode do velikih promjena u intrakranijskom tlaku. Za razliku od intrakranijskog prostora, zbog elastičnosti duralne vreće u spinalnom kanalu te činjenice da je ona samo dijelom fiksirana za koštanu stjenku spinalnog kanala, promjene volumena cerebrospinalne tekućine u spinalnom prostoru su itekako moguće i vjerojatno imaju ključnu ulogu u regulaciji intrakranijskog tlaka. Tijekom mjerenja intrakranijskog i spinalnog tlaka primijećeno je da prilikom promjene položaja tijela, intrakranijski tlak pada ili raste odmah dok se lumbalni tlak postepeno i polagano mijenja što je dodatni dokaz da već i minimalne promjene volumena u intrakranijskom prostoru dovode do nagle promjene intrakranijskog tlaka dok je za redistribuciju cerebrospinalne tekućine u spinalnom prostoru zbog elastičnosti duralne vreće potrebno odgovarajuće vrijeme (oko 1 minute).

6.3. Povezanost likvorskog tlaka i volumena

Kako bismo ispitali da li se tlak cerebrospinalne tekućine u lumbalnom prostoru mijenja ovisno o njenom volumenu i da li se pri tome ponaša prema zakonima hidrostatike mjereni su tlakovi nakon lumbalne punkcije u ležećem (horizontalnom) i sjedećem (uspravnom) položaju prije i nakon ispuštanja 15 ml likvora (Slika 5.5.). U horizontalnom položaju prije ispuštanja tekućine izmjeren je tlak od prosječno 16,6 cm H_2O koji nakon uspravljanja bolesnika raste na oko 42 H_2O. Po ispuštanju 15 ml cerebrospinalne tekućine inicijalni tlak u horizontalnom položaju pada na prosječno 12,7 cm H_2O, a po uspravljanju raste na oko 33,4 cm H_2O (Slika 5.5.). Ove promjene

likvorskog tlaka bilo u horizontali bilo pri uspravljanju tijela nakon smanjenja volumena spinalnog likvora ukazuju da tlak cerebrospinalne tekućine direktno ovisi o njezinom volumenu te da volumen cerebrospinalne tekućine u spinalnom prostoru ima velik utjecaj na visinu tlaka.

Kako je prethodnim pokusima u ovom radu ukazano da je tlak cerebrospinalne tekućine u biti običan hidrostatski tlak koji se ponaša prema zakonu o mehanici fluida, na temelju mjerenja lumbalnog tlaka i mjerenja anatomskih dimenzija kraniospinalnog prostora, pokušali smo procijeniti visinu intrakranijskog tlaka. U naših ispitanika procijenjeni tlak u visini vanjske okcipitalne protuberancije odnosno cisterne magne pokazuje negativnu vrijednosti i iznosi -13,4 ± 9,8 cm H_2O dok je u visini frontalnog roga lateralne komore odnosno mjesta ventrikularne punkcije zbog hidrostatske razlike još negativniji i iznosi -20,2 ± 10 cm H_2O.

Naši rezultati sugeriraju da je tlak likvora u biti hidrostatski tlak i da se ponaša u skladu sa zakonom o mehanici fluida. Izmjerena vrijednost intrakranijskog tlaka u operiranih bolesnika, u skladu sa zakonom o mehanici fluida, ukazuje da bi normalni tlak u uspravnom položaju tijela trebao imati subatmosferske vrijednosti (Tablica 5.23.). Ukupni rezultatu ovog istraživanja su u skladu sa novom hipotezom hidrodinamike cerebrospinalne tekućine prema kojoj likvorski tlak ne ovisi o sekreciji, cirkulaciji i apsorpciji likvora.

7. ZAKLJUČCI

Na temelju rezultata dobivenih ovim istraživanjem možemo zaključiti slijedeće:

1) Mjerenje tlaka likvora u kranijskom i lumbalnom subarahnoidnom prostoru u horizontalnom položaju bolesnika sa normotenzivnim hidrocefalusom ukazuje da je tlak likvora u čitavom kraniospinalnom prostoru na istoj hidrostatskoj razini jednak.
2) Istovremeno mjerenje tlaka u kranijskom i lumbalnom prostoru pokazuje da pri podizanju tijela za 15° tlak u kranijskom prostoru pada a u spinalnom raste i da razlika tlakova odgovara upravo hidrostatskoj razlici.
3) Promjena položaja tijela iz horizontalnog u vertikalni dovodi do statistički značajnog porasta tlaka cerebrospinalne tekućine u lumbalnom subarahnoidnom prostoru što je od ranije poznati fenomen, no međutim vrijednost izmjerenog tlaka je 10-tak cm niža od duljine spinalnog kanala što ukazuje da je „nula“ hidrostatskog tlaka smještena 10-tak cm niže od cisterne magne u našoj seriji bolesnika.
4) Smanjenje volumena cerebrospinalne tekućine lumbalnom punkcijom za 15 ml dovodi do dodatnog spuštanja „nule“ hidrostatskog tlaka za prosječno 8,5 cm H_2O što ukazuje da tlak cerebrospinalne tekućine direktno ovisi o njezinom volumenu te da volumen cerebrospinalne tekućine u spinalnom prostoru ima velik utjecaj na visinu tlaka.
5) Korištenjem dviju volumetrijskih MR tehnika u 19 bolesnika sa normotenzivnim hidrocefalusom, utvrđeno je kako cerebrospinalna tekućina čini oko 21% ukupnog intrakranijskog volumena (oko 300ml).
6) Volumetrija spinalnog prostora u istih bolesnika s pomoću MR snimanja pokazuje da volumen cerebrospinalne tekućine iznosi oko 114 ml.
7) Naše istraživanje predstavlja rijetku studiju gdje je kod iste osobe izmjeren ukupni (kranijski i spinalni) volumen cerebrospinalne tekućine. Zbroj prosječnog volumena cerebrospinalne tekućine u kranijskom i spinalnom prostoru pokazuje kako ukupni volumen cerebrospinalne tekućine u bolesnika sa normotenzivnim hidrocefalusom iznosi više od 400 ml što je znatno više nego se to uobičajeno do sada mislilo.

8) Statističkom obradom podataka nije utvrđena korelacija između dužine spinalnog kanala i volumena spinalne cerebrospinalne tekućine što ukazuje da volumen cerebrospinalne tekućine u spinalnom prostoru jako varira (od 74 do 146 ml).
9) Dvanaest od 19 bolesnika sa normotenzivnim hidrocefalusom je imalo pozitivan odgovor na produženu eksternu lumbalnu drenažu cerebrospinalne tekućine te su zbog toga podvrgnuti operacijskom zahvatu ventrikuloperitoneostomije. Usporedba bolesnika pokazuje kako u operiranih postoji značajno veći volumen cerebrospinalne tekućine u spinalnom prostoru (120,5 ± 14,9 ml) u odnosu na neoperirane (103,1 ± 27,4 ml). Ovo istraživanje po prvi puta pokazuje da bi volumen spinalne cerebrospinalne tekućine mogao imati prediktivnu vrijednost u selekciji bolesnika sa normotenzivnim hidrocefalusom za operacijsko liječenje.
10) Naši rezultati sugeriraju da je tlak likvora u biti hidrostatski tlak i da se ponaša u skladu sa zakonom o mehanici fluida. Procijenjena vrijednost intrakranijskog tlaka u operiranih bolesnika, u skladu sa zakonom o mehanici fluida, ukazuje da bi u uspravnom položaju tijela tlak trebao imati subatmosferske vrijednosti. Ukupni rezultati ovog istraživanja su u skladu sa novom hipotezom hidrodinamike cerebrospinalne tekućine prema kojoj likvorski tlak ne ovisi o sekreciji, cirkulaciji i apsorpciji likvora.

8. SAŽETAK

Budući da nije poznato kako se regulira likvorski tlak unutar kraniospinalnog prostora, u ovom radu ispitali smo utjecaj promjene položaja tijela i volumena likvora na tlak likvora u kranijskom i spinalnom prostoru kod 19 bolesnika sa normotenzivnim hidrocefalusom. Korištenjem dviju volumetrijskih tehnika (CIVET i volBrain) uočeno je kako volumen likvora u kranijskom prostoru iznosi oko 300 ml a metodom poluautomatske segmentacije u spinalnom prostoru prosječno 114 ml, što je ukupno znatno veći volumen likvora nego što se do sada smatralo. Smanjenje volumena likvora lumbalnom punkcijom za 15 ml dovodi do pada likvorskog tlaka za prosječno 8,5 cm H_2O što ukazuje da volumen cerebrospinalne tekućine u spinalnom prostoru ima velik utjecaj na visinu tlaka likvora. Mjerenje tlaka likvora u kranijskom i lumbalnom subarahnoidalnom prostoru u horizontalnom položaju ukazuje da je tlak likvora u čitavom kraniospinalnom prostoru na istoj hidrostatskoj razini jednak, dok pri podizanju tijela za 15° tlak u kranijskom prostoru pada a u spinalnom raste. Opažena razlika tlakova u kraniju i spinalno odgovara upravo hidrostatskoj razlici. Po prvi put je opaženo kako bolesnici koji su imali pozitivan klinički odgovor na produženu eksternu lumbalnu drenažu imaju značajno veći volumen likvora u spinalnom prostoru (prosječno oko 120 ml) što ukazuje na novi prediktivni čimbenik u liječenju bolesnika sa normotenzivnim hidrocefalusom. Rezultati ukazuju kako se likvorski tlak ponaša kao hidrostatski tlak i da ne ovisi o sekreciji, cirkulaciji i apsorpciji likvora što je u skladu sa novim shvaćanjima fiziologije i patofiziologije likvora.

Ključne riječi: normotenzivni hidrocefalus, tlak cerebrospinalne tekućine, segmentacija, volumetrija

9. SUMMARY

The influence of body position on cerebrospinal fluid pressure in patients with normal pressure hydrocephalus

Nenad Kudelić, 2020.

Since it is unknown how cerebrospinal fluid (CSF) pressure within the craniospinal space is regulated, in this paper we examined the influence of body position and CSF volume on CSF pressure in the cranial and spinal space in 19 patients with normal pressure hydrocephalus. Using two volumetric techniques for cranial (CIVET and volBrain) and semi-automatic segmentation for spinal space, it was observed that the cranial CSF volume is about 300 ml and the spinal CSF volume is 114 ml, which is a much larger volume of CSF than was previously thought. Withdrawal of 15 ml of CSF volume by lumbar puncture leads to a decrease in CSF pressure by average 8.5 cm H_2O, which indicates that the CSF volume in the spinal space has a great influence on the level of CSF pressure. The measurement of CSF pressure in the horizontal position in the cranial and lumbar subarachnoid spaces indicates that the CSF pressure in the entire craniospinal space at the same hydrostatic level is same, while lifting the body by 15° decreases the pressure in the cranial space and increases the pressure in the spinal space. The observed difference in pressure between cranial and spinal space corresponds exactly to the hydrostatic difference. For the first time, it was observed that patients who had a positive clinical response to prolonged external lumbar drainage had a significantly higher CSF spinal volume (around 120 ml on average) indicating a new predictive factor in the treatment of patients with normal pressure hydrocephalus. The results indicate that CSF pressure behaves like hydrostatic pressure and does not depend on the secretion, circulation and absorption of cerebrospinal fluid, which is consistent with new understandings of cerebrospinal fluid physiology and pathophysiology.

Key words: normal pressure hydrocephalus, CSF pressure, segmentation, volumetry

10. LITERATURA

1. Davson H, Welch K, Segal, M B. Physiology and pathophysiology of the cerebrospinal fluid. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1987.
2. Millen JW, Woolam DH. The Anatomy of Cerebrospinal Fluid. London: Oxford University Press; 1962.
3. Lemieux L, Hammers A, Mackinnon T, Liu RSN. Automatic segmentation of the brain and intracranial cerebrospinal fluid in T1-weighted volume MRI scans of the head, and its application to serial cerebral and intracranial volumetry. Magn Reson Med. 2003;49(5):872–84.
4. Masserman JH. Cerebrospinal hydrodynamics: IV. Clinical experimental studies. Arch Neurol Psychiatry [Internet]. 1934 Sep 1;32(3):523–53. Available from: https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1934.02250090060006
5. Bulat M. Cerebrospinal fluid and brain: basic contraversies and new vistas. Period Biol. 1996;98:11–6.
6. Gauer OH, Thron HL. Section 2: Circulation. Hamilton WF, editor. Handbook of Physiology. Baltimore: Wiliams & Wilkins; 1965. 240–243 p.
7. Milhorat TH. Choroid plexus and cerebrospinal fluid production. Science. 1969 Dec;166(3912):1514–6.
8. Guyton, Arthur C.; Hall JE. Textbook of medical physiology. 11th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. 764–767 p.
9. O'Connell JE. Cerebrospinal fluid mechanics. Proc R Soc Med. 1970 May;63(5):507–18.
10. Allan H. Ropper RHB. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8 edition. McGraw-Hill Professional; 2005. 530 p.
11. Saladin, Kenneth S. Anatomy and Physiology. 6th ed. Boston: McGraw Hill; 2012. 519–520 p.
12. Archimedes. On floating bodies. In: Book I. 250BC.
13. Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2005 Sep;57(3 Suppl):S17-28; discussion ii-v.
14. Chandra A, Li WA, Stone CR, Geng X, Ding Y. The cerebral circulation and

cerebrovascular disease I: Anatomy. Brain Circ [Internet]. 2017;3(2):45–56. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30276305

15. Wright BLC, Lai JTF, Sinclair AJ. Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: a practical review. J Neurol [Internet]. 2012 Aug 26;259(8):1530–45. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00415-012-6413-x
16. Sherif T, Rioux P, Rousseau M-EE, Kassis N, Beck N, Adalat R, et al. CBRAIN: A web-based, distributed computing platform for collaborative neuroimaging research. Front Neuroinform [Internet]. 2014 May 21;8(MAY):1–13. Available from: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fninf.2014.00054/abstract
17. Radoš M, Klarica M, Mučić-Pucić B, Nikić I, Raguž M, Galkowski V, et al. Volumetric analysis of cerebrospinal fluid and brain parenchyma in a patient with hydranencephaly and macrocephaly - Case report. Croat Med J. 2014;55(4):388–93.
18. Johanson CE, Duncan JA, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. Cerebrospinal Fluid Res. 2008;5:1–32.
19. McComb JG. Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption. J Neurosurg. 1983;59(3):369–83.
20. Young PA. Basic clinical neuroscience. Wilkins LW&, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 292 p.
21. Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis [Internet]. 2011;128(6):309–16. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.anorl.2011.03.002
22. Arthur C. JEG, Hall. Guyton and Hall textbook of medical physiology. Philadelphia, Pa: Saunders/Elsevier; 2011. 749 p.
23. Heisey SR, Held D, Pappenheimer JR. Bulk flow and diffusion in the cerebrospinal fluid system of the goat. Am J Physiol. 1962 Nov;203:775–81.
24. Rubin RC, Henderson ES, Ommaya AK, Walker MD, Rall DP. The Production of Cerebrospinal Fluid in Man and Its Modification by Acetazolamide. J Neurosurg [Internet]. 1966 Oct;25(4):430–6. Available from: https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/25/4/article-p430.xml
25. Cutler RW, Page L, Galicich J, Watters G V. Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man. Brain [Internet]. 1968;91(4):707–20. Available from: https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/91.4.707

26. Sklar FH, Long DM. Recirculatory spinal subarachnoid perfusions in dogs: a method for determining CSF dynamics under non-steady state conditions. Neurosurgery. 1977;1(1):48–56.
27. Sklar FH, Reisch J, Elashvili I, Smith T, Long DM. Effects of pressure on cerebrospinal fluid formation: nonsteady-state measurements in dogs. Am J Physiol Integr Comp Physiol [Internet]. 1980 Sep 1;239(3):R277–84. Available from: https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.1980.239.3.R277
28. Pollay M. Formation of cerebrospinal fluid. Relation of studies of isolated choroid plexus to the standing gradient hypothesis. J Neurosurg. 1975 Jun;42(6):665–73.
29. Weed LH. Forces concerned in the absorption of the cerebrospinal fluid. Am J Physiol Content. 1935;114(1):40–5.
30. Weed LH. Studies on Cerebro-Spinal Fluid. No. III : The pathways of escape from the Subarachnoid Spaces with particular reference to the Arachnoid Villi. J Med Res. 1914 Sep;31(1):51–91.
31. Johnston M. The importance of lymphatics in cerebrospinal fluid transport. Lymphat Res Biol. 2003;1(1):41–4; discussion 45.
32. Brierley JB, Field EJ. The connexions of the spinal sub-arachnoid space with the lymphatic system. J Anat. 1948 Jul;82(3):153–66.
33. Bradbury M. Lymphatics and the central nervous system. Vol. 4, Trends in Neurosciences. 1981. p. 100–1.
34. Bradbury MW, Cole DF. The role of the lymphatic system in drainage of cerebrospinal fluid and aqueous humour. J Physiol. 1980 Feb;299:353–65.
35. Jackson RT, Tigges J, Arnold W. Subarachnoid space of the CNS, nasal mucosa, and lymphatic system. Arch Otolaryngol. 1979 Apr;105(4):180–4.
36. Dandy WE. Experimental hydrocephalus. Ann Surg [Internet]. 1919 Aug;70(2):129–42. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17864139
37. Lapras CJ, Mertens P, Guilburd JN, Lapras CJ, Pialat J, Patet JD. Choroid plexectomy for the treatment of chronic infected hydrocephalus. Childs Nerv Syst [Internet]. 1988 Jun;4(3):139–43. Available from: http://link.springer.com/10.1007/BF00270903
38. Enchev Y, Oi S. Historical trends of neuroendoscopic surgical techniques in the treatment of hydrocephalus. Neurosurg Rev. 2008;31(3):249–61.

39. Dekaban AS. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. Ann Neurol. 1978 Oct;4(4):345–56.
40. Milhorat TH, Hammock MK, Chien T, Davis DA. Normal rate of cerebrospinal fluid formation five years after bilateral choroid plexectomy: Case report. J Neurosurg. 1976;44(6):735–9.
41. Milhorat TH. The third circulation revisited. J Neurosurg. 1975;42(6):628–45.
42. Griffith HB, Jamjoom AB. The treatment of childhood hydrocephalus by choroid plexus coagulation and artificial cerebrospinal fluid perfusion. Br J Neurosurg. 1990;4(2):95–100.
43. Vladić A, Klarica M, Bulat M. Dynamics of distribution of 3H-inulin between the cerebrospinal fluid compartments. Brain Res [Internet]. 2009 Jan;1248:127–35. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899308026255
44. Klarica M, Radoš M, Erceg G, Petošić A, Jurjević I, Orešković D. The influence of body position on cerebrospinal fluid pressure gradient and movement in cats with normal and impaired craniospinal communication. PLoS One. 2014;9(4):1–11.
45. Orešković D, Whitton PS, Lupret V. Effect of intracranial pressure on cerebrospinal fluid formation in isolated brain ventricles. Neuroscience [Internet]. 1991 Jan;41(2–3):773–7. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/030645229190367W
46. Bering EA, Sato O. Hydrocephalus: Changes in Formation and Absorption of Cerebrospinal Fluid Within the Cerebral Ventricles. J Neurosurg [Internet]. 1963 Dec;20(12):1050–63. Available from: https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/20/12/article-p1050.xml
47. Bulat M. Dynamics and Statics of the Cerebrospinal Fluid: The Classical and a New Hypothesis. In: Avezaat CJJ, van Eijndhoven JHM, Maas AIR, Tans JTJ, editors. Intracranial Pressure VIII [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1993. p. 726–30. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-77789-9_158
48. Orešković D, Klarica M, Vukić M. The formation and circulation of cerebrospinal fluid inside the cat brain ventricles: A fact or an illusion? Neurosci Lett. 2002;327(2):103–6.
49. Bulat M, Lupret V, Orešković D, Klarica M. Transventricular and transpial

absorption of cerebrospinal fluid into cerebral microvessels. Coll Antropol. 2008;32(SUPPL. 1):43–50.

50. Akai T, Hatta T, Shimada H, Mizuki K, Kudo N, Hatta T, et al. Extracranial outflow of particles solved in cerebrospinal fluid: Fluorescein injection study. Congenit Anom (Kyoto) [Internet]. 2018 May;58(3):93–8. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/cga.12257
51. Klarica M, Radoš M, Orešković D. The Movement of Cerebrospinal Fluid and Its Relationship with Substances Behavior in Cerebrospinal and Interstitial Fluid. Neuroscience [Internet]. 2019 Aug;414:28–48. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030645221930449X
52. Bradley WG, Kortman KE, Burgoyne B. Flowing cerebrospinal fluid in normal and hydrocephalic states: appearance on MR images. Intergovernmental Panel on Climate Change, editor. Radiology [Internet]. 1986 Jun;159(3):611–6. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/CBO9781107415324A009/type/book_part
53. Yamada S. Cerebrospinal fluid physiology: Visualization of cerebrospinal fluid dynamics using the magnetic resonance imaging Time-Spatial Inversion Pulse method. Croat Med J. 2014;55(4):337–46.
54. Bulat M, Klarica M. Recent insights into a new hydrodynamics of the cerebrospinal fluid. Brain Res Rev [Internet]. 2011;65(2):99–112. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2010.08.002
55. Klarica M, Orešković D, Božić B, Vukić M, Butković V, Bulat M. New experimental model of acute aqueductal blockage in cats: Effects on cerebrospinal fluid pressure and the size of brain ventricles. Neuroscience. 2009;158(4):1397–405.
56. Orešković D, Klarica M. The formation of cerebrospinal fluid: Nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. Brain Res Rev. 2010;64(2):241–62.
57. Magnaes B. Body position and cerebrospinal fluid pressure. J Neurosurg [Internet]. 1976 Jun;44(6):698–705. Available from: https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/44/6/article-p698.xml
58. Magnaes B. Body position and cerebrospinal fluid pressure. Part 2: clinical studies on orthostatic pressure and the hydrostatic indifferent point. J

Neurosurg. 1976 Jun;44(6):698–705.

59. Klarica M, Radoš M, Draganić P, Erceg G, Orešković D, Maraković J, et al. Effect of head position on cerebrospinal fluid pressure in cats: Comparison with artificial model. Croat Med J. 2006;47(2):233–8.
60. Guillaume J, Janny P. [Continuous intracranial manometry; importance of the method and first results]. Rev Neurol (Paris) [Internet]. 1951 Feb;84(2):131–42. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14845379
61. Zhang X, Medow JE, Iskandar BJ, Wang F, Shokoueinejad M, Koueik J, et al. Invasive and noninvasive means of measuring intracranial pressure: a review. Physiol Meas [Internet]. 2017 Jul 24;38(8):R143–82. Available from: https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6579/aa7256
62. Steiner LA, Andrews PJD. Monitoring the injured brain: ICP and CBF. Vol. 97, British Journal of Anaesthesia. 2006. p. 26–38.
63. Marmarou A, Shulman K, Rosende RM. A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. J Neurosurg. 1978;48(3):332–44.
64. Quincke H. Die Lumbalpunktion des Hydrocephalus. Berlin Klin Wschr. 1891;38:929–33.
65. Lenfeldt N, Koskinen LOD, Bergenheim AT, Malm J, Eklund A. CSF pressure assessed by lumbar puncture agrees with intracranial pressure. Neurology. 2007;68(2):155–8.
66. Langfitt TW, Weinstein JD, Kassell NF, Simeone FA. Transmission of increased intracranial pressure. I. Within the craniospinal axis. J Neurosurg. 1964 Nov;21:989–97.
67. Aschoff A, Kremer P, Hashemi B, Kunze S. The scientific history of hydrocephalus and its treatment. Neurosurg Rev. 1999 Oct;22(2–3):65–7.
68. Al-Rodhan NRF, Fox JL. Al-Zahrawi and Arabian neurosurgery, 936-1013 ad. Surg Neurol. 1986;26(1):92–5.
69. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Sjeman RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with “normal” cerebrospinal-fluid pressure. A treatable syndrome. N Engl J Med. 1965 Jul;273:117–26.
70. Oliveira LM, Nitrini R, Román GC. Normal-pressure hydrocephalus: A critical review. Dement Neuropsychol [Internet]. 2019;13(2):133–43. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31285787

71. 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.
72. Shenkin HA, Greenberg J, Bouzarth WF, Gutterman P, Morales JO. Ventricular shunting for relief of senile symptoms. JAMA. 1973 Sep;225(12):1486–9.
73. Hebb AO, Cusimano MD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. Neurosurgery. 2001 Nov;49(5):1166.
74. Williams MA, Malm J. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. Continuum (Minneap Minn). 2016 Apr;22(2 Dementia):579–99.
75. Saper CB. Is there even such a thing as “Idiopathic normal pressure hydrocephalus”? Ann Neurol. 2017 Oct;82(4):514–5.
76. Daou B, Klinge P, Tjoumakaris S, Rosenwasser RH, Jabbour P. Revisiting secondary normal pressure hydrocephalus: does it exist? A review. Neurosurg Focus. 2016 Sep;41(3):E6.
77. Espay AJ, Da Prat GA, Dwivedi AK, Rodriguez-Porcel F, Vaughan JE, Rosso M, et al. Deconstructing normal pressure hydrocephalus: Ventriculomegaly as early sign of neurodegeneration. Ann Neurol. 2017 Oct;82(4):503–13.
78. Gupta A, Lang AE. Potential placebo effect in assessing idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Neurosurg. 2011 May;114(5):1428–31.
79. Damasceno BP. Neuroimaging in normal pressure hydrocephalus. Dement Neuropsychol. 2015;9(4):350–5.
80. Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. Neurol Med Chir (Tokyo). 2012;52(11):775–809.
81. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. Arch Neurol. 2003 Aug;60(8):1119–22.
82. Stothers L, Thom D, Calhoun E. Urologic diseases in America project: urinary incontinence in males--demographics and economic burden. J Urol. 2005 Apr;173(4):1302–8.
83. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ, Buschke H. Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer’s dementia. N Engl J Med. 2002 Nov;347(22):1761–8.

84. Klauschen F, Goldman A, Barra V, Meyer-Lindenberg A, Lundervold A. Evaluation of automated brain MR image segmentation and volumetry methods. Hum Brain Mapp. 2009;30(4):1310–27.
85. Sand T, Bovim G, Grimse R, Myhr G, Helde G, Cappelen J. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: the CSF tap-test may predict the clinical response to shunting. Acta Neurol Scand. 1994 May;89(5):311–6.
86. Uche EO, Okorie C, Iloabachie I, Amuta DS, Uche NJ. Endoscopic third ventriculostomy (ETV) and ventriculoperitoneal shunt (VPS) in non-communicating hydrocephalus (NCH): comparison of outcome profiles in Nigerian children. Childs Nerv Syst. 2018 Sep;34(9):1683–9.
87. Kandasamy J, Yousaf J, Mallucci C. Third ventriculostomy in normal pressure hydrocephalus. World Neurosurg. 2013 Feb;79(2 Suppl):S22.e1-7.
88. Tasiou A, Brotis AG, Esposito F, Paterakis KN. Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a review study. Neurosurg Rev. 2016 Oct;39(4):557–63.
89. Gangemi M, Maiuri F, Naddeo M, Godano U, Mascari C, Broggi G, et al. Endoscopic third ventriculostomy in idiopathic normal pressure hydrocephalus: an Italian multicenter study. Neurosurgery. 2008 Jul;63(1):62–9.
90. Vanneste JA. Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus. J Neurol. 2000 Jan;247(1):5–14.
91. Jeng S, Gupta N, Wrensch M, Zhao S, Wu YW. Prevalence of congenital hydrocephalus in California, 1991-2000. Pediatr Neurol. 2011 Aug;45(2):67–71.
92. Drake JM, Kestle JR, Tuli S. CSF shunts 50 years on--past, present and future. Childs Nerv Syst. 2000 Nov;16(10–11):800–4.
93. Lutz BR, Venkataraman P, Browd SR. New and improved ways to treat hydrocephalus: Pursuit of a smart shunt. Surg Neurol Int. 2013;4(Suppl 1):S38-50.
94. McGirt MJ, Buck DW, Sciubba D, Woodworth GF, Carson B, Weingart J, et al. Adjustable vs set-pressure valves decrease the risk of proximal shunt obstruction in the treatment of pediatric hydrocephalus. Child's Nerv Syst [Internet]. 2007 Mar 15;23(3):289–95. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00381-006-0226-0
95. Fox JL, McCullough DC, Green RC. Effect of cerebrospinal fluid shunts on

intracranial pressure and on cerebrospinal fluid dynamics. 2. A new technique of pressure measurements: results and concepts. 3. A concept of hydrocephalus. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1973;36(2):302–12.

96. Portnoy HD, Schulte RR, Fox JL, Croissant PD, Tripp L. Anti-siphon and reversible occlusion valves for shunting in hydrocephalus and preventing post-shunt subdural hematomas. J Neurosurg [Internet]. 1973 Jun;38(6):729–38. Available from: https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/38/6/article-p729.xml
97. Teasdale GM, Grant R, Condon B, Patterson J, Lawrence A, Hadley DM, et al. Intracranial CSF Volumes: Natural Variations and Physiological Changes Measured by MRI. In: Proceedings of the 8th European Congress of Neurosurgery Barcelona, September 6–11, 1987 [Internet]. Vienna, Austria: Springer Vienna; 1988. p. 230–5. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-7091-8975-7_45
98. Condon B, Wyper D, Grant R, Patterson J, Hadley D, Teasdale G, et al. Use of Magnetic Resonance Imaging To Measure Intracranial Cerebrospinal Fluid Volume. Lancet. 1986;327(8494):1355–7.
99. Wyper DJ, Pickard JD, Matheson M. Accuracy of ventricular volume estimation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1979;42(4):345–50.
100. Clarke LP, Velthuizen RP, Camacho MA, Heine JJ, Vaidyanathan M, Hall LO, et al. MRI segmentation: methods and applications. Magn Reson Imaging [Internet]. 1995;13(3):343–68. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7791545
101. Alperin N, Bagci AM, Lee SH, Lam BL. Automated quantitation of spinal CSF volume and measurement of craniospinal csf redistribution following lumbar withdrawal in idiopathic intracranial hypertension. Am J Neuroradiol. 2016;37(10):1957–63.
102. Wallace CJ, Seland TP, Fong TC. Multiple sclerosis: The impact of MR imaging. Am J Roentgenol. 1992;158(4):849–57.
103. Raff U, Newman FD. Lesion detection in radiologic images using an an'autoassociative paradigm: Preliminary results. Med Phys. 1990;17(5):926–8.
104. Kapouleas I. Automatic detection of white matter lesions in magnetic resonance brain images. Comput Methods Programs Biomed. 1990

May;32(1):17–35.

105. Manjón J V., Coupé P. Volbrain: An online MRI brain volumetry system. Front Neuroinform. 2016;10(JUL):1–14.
106. Fellhauer I, Zöllner FG, Schröder J, Degen C, Kong L, Essig M, et al. Comparison of automated brain segmentation using a brain phantom and patients with early Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment. Psychiatry Res - Neuroimaging [Internet]. 2015;233(3):299–305. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2015.07.011
107. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. Neuroimage. 2006;31(3):1116–28.
108. Graybill F. An Introduction to Linear Statistical Models. New York: McGraw-Hill Professional; 1961.
109. Guenther WC. Desk Calculation of Probabilities for the Distribution of the Sample Correlation Coefficient. Am Stat [Internet]. 1977 Feb 1;31(1):45–8. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00031305.1977.10479195
110. Zar JH. Biostatistical Analysis. Second Edi. New Jersey: Prentice-Hall. Englewood Cliffs; 1984.
111. Haan J, Thomeer RT. Predictive value of temporary external lumbar drainage in normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 1988 Feb;22(2):388–91.
112. Palm WM, Walchenbach R, Bruinsma B, Admiraal-Behloul F, Middelkoop HAM, Launer LJ, et al. Intracranial compartment volumes in normal pressure hydrocephalus: Volumetric assessment versus outcome. Am J Neuroradiol. 2006;27(1):76–9.
113. Wikkelso C, Andersson H, Blomstrand C, Lindqvist G, Svendsen P. Normal pressure hydrocephalus. Predictive value of the cerebrospinal fluid tap-test. Acta Neurol Scand. 1986 Jun;73(6):566–73.
114. Chen IH, Huang CI, Liu HC, Chen KK. Effectiveness of shunting in patients with normal pressure hydrocephalus predicted by temporary, controlled-resistance, continuous lumbar drainage: a pilot study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994 Nov;57(11):1430–2.
115. Di Lauro L, Mearini M, Bollati A. The predictive value of 5 days CSF diversion for shunting in normal pressure hydrocephalus. Vol. 49, Journal of neurology,

neurosurgery, and psychiatry. England; 1986. p. 842–3.

116. Masserman JH. CEREBROSPINAL HYDRODYNAMICS. Arch Neurol Psychiatry [Internet]. 1934 Sep 1;32(3):523. Available from: http://archneurpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneurpsyc.1934.02250090060006
117. Beals KL, Smith CL, Dodd SM. Brain size, cranial morphology, climate and time machines. Curr Anthropol. 1984;25(3):301–30.
118. Rushton JP, Ankney CD. Whole brain size and general mental ability: A review. Int J Neurosci. 2009;119(5):692–732.
119. Ho KC, Roessmann U, Straumfjord J V, Monroe G. Analysis of brain weight. I. Adult brain weight in relation to sex, race, and age. Arch Pathol Lab Med. 1980 Dec;104(12):635–9.
120. Pakkenberg H, Voigt J. BRAIN WEIGHT OF THE DANES. Cells Tissues Organs [Internet]. 1964;56(4):297–307. Available from: https://www.karger.com/Article/FullText/142510
121. Voigt J, Pakkenberg H. Brain weight of Danish children. A forensic material. Acta Anat (Basel). 1983;116(4):290–301.
122. Kitagaki H, Mori E, Ishii K, Yamaji S, Hirono N, Imamura T. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: Morphology and volumetry. Am J Neuroradiol. 1998;19(7):1277–84.
123. Bradley WG, Safar FG, Hurtado C, Ord J, Alksne JF. Increased intracranial volume: A clue to the etiology of idiopathic normal-pressure hydrocephalus? Am J Neuroradiol. 2004;25(9):1479–84.

11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 18. rujna 1974. godine u Čakovcu. Osnovnu i srednju školu završio sam u Varaždinu s odličnim uspjehom. Tijekom osnovne i srednje škole prisustvovao sam brojnim natjecanjima iz matematike, fizike i biologije sa postignutim zapaženim rezultatima. 1993. godine upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija sudjelovao sam pod vodstvom prof.dr.sc. Marijana Klarice u radu Laboratorija za neuropatofiziologiju likvora pri Katedri za farmalologiju gdje sam bio i demonstrator pri izvođenju vježbi. Diplomirao sam 1999. godine te započeo sa pripravničkim stažem u Općoj bolnici Varaždin. 2000. godine položio sam državni ispit te započeo sa radom na Odjelu za traumatologiju Djelatnosti za kirurške bolesti Opće bolnice Varaždin. 2003. godine započeo sam sa specijalizacijom iz neurokirurgije u Klinici za neurokirurgiju Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu. Tijekom specijalizacije sudjelovao sam u izradi brojnih radova objavljenih u uglednim domaćim i stranim časopisima iz područja neurokirurgije. U periodu od 2007-2010 godine završio sam četverogodišnji trening Europskog udruženja neurokirurga (Portugal, Belgija, Češka, Italija). 2009. godine položio sam specijalistički ispit iz neurokirurgije te nastavio sa radom na Odjelu za neurokirurgiju Opće bolnice Varaždin. Od 2014-2016. radio sam kao zamjenik sanacijskog upravitelja a od 2017. godine ravnatelj sam Opće bolnice Varaždin.
Sudjelovao sam na brojnim domaćim i stranim znanstvenim skupovima.

Poslijediplomski studij iz područja Biomedicine upisao sam 1999. godine na Prirodoslovno matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu a 2016. godine odobren mi je prijelaz na Sveučilišni poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.