

Prediktori razvoja hidrocefalusa kod endovaskularno emboliziranih rupturiranih intrakranijskih aneurizmi

Jovanović, Ivan

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:105:899464>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivan Jovanović

**Prediktori razvoja hidrocefalusa kod
endovaskularno emboliziranih
rupturiranih intrakranijskih aneurizmi**

DISERTACIJA



Zagreb, 2021.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivan Jovanović

**Prediktori razvoja hidrocefalusa kod
endovaskularno emboliziranih
rupturiranih intrakranijskih aneurizmi**

DISERTACIJA

Zagreb, 2021.

Disertacija je izrađena u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku neuroradiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Marko Radoš, dr.med

Posebno zahvaljujem mentoru i učitelju prof. dr. sc. Marku Radošu koji me je uveo u svijet neuroradiologije i nesebično mi prenosio znanje te podržavao i vodio tijekom izrade disertacije.

Hvala svim kolegama i prijateljima s Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku neuroradiologiju koji su mi bili i ostali podrška u svakodnevnom radu.

Hvala prof. dr. sc. Milanu Radošu i kolegama s Hrvatskog instituta za istraživanje mozga na potpori pri izradi disertacije.

Hvala prof. dr. sc. Milanu Miloševiću na pomoći u statističkoj obradi podataka i interpretaciji rezultata.

Zahvaljujem kolegicama i kolegama Klinike za neurologiju KBC Zagreb za nesebičnu pomoć u interpretaciji kliničkih podataka svih bolesnika uključenih u istraživanje.

Hvala velikom prijatelju dr.sc. Vedranu Kardumu na savjetima i pomoći tijekom izrade disertacije.

Veliko hvala mojoj obitelji koja me je „trpjela“ i podržavala, mami i tati koji su mi usadili radne navike i ljubav prema svemu što radim, bratu i seki bez kojih ne bi bilo bratske kompetitivnosti i želje za istraživanjem novoga te pokojnim baki i didu kod kojih se uvijek nešto čitalo i pisalo.

Ovaj rad posvećujem svojoj Valentini i našim kćerima Chiari i Sanji koje su bile strpljive i podržavale me na putu do završetka disertacije.

SADRŽAJ

POPIS OZNAKA I KRATICA

1	UVOD	1
1.1	Intrakranijske aneurizme	1
1.2	Subarahnoidno krvarenje (SAK)	3
1.2.1	Klinička slika SAK-a	3
1.2.2	Dijagnoza SAK-a	5
1.3	Endovaskularno liječenje intrakranijskih aneurizmi	8
1.4	Hidrocefalus	11
1.4.1	Definicija i epidemiologija	11
1.4.2	Patofiziologija hidrocefalusa	12
1.4.3	Dijagnoza hidrocefalusa	14
1.5	Pregled dosadašnjih istraživanja	16
1.6	Svrha rada	17
2	HIPOTEZA	19
3	CILJEVI RADA	20
3.1	Opći cilj	20
3.2	Specifični ciljevi	20
4	ISPITANICI I METODE	21
4.1	Ispitanici	21
4.2	Dijagnoza SAK-a	21
4.3	Veličina i smještaj aneurizme	26
4.4	Akutni hidrocefalus	28
4.5	Statističke metode	33
5	REZULTATI	34
5.1	Osnovna obilježja liječenih bolesnika	34
5.2	Čimbenici rizika za razvoj akutnog hidrocefalusa	36

5.3	Utjecaj količine SAK-a na razvoj akutnog hidrocefalusa.....	39
5.4	Čimbenici rizika za razvoj o EVD-u ovisnog hidrocefalusa	42
5.5	Predikcija razvoja akutnog hidrocefalusa i o EVD-u ovisnog hidrocefalusa	44
5.6	Usporedba bolesnika s TAH-om i bolesnika s EVD-om	45
5.7	Kreiranje novog predikcijskog skora	47
5.8	Osjetljivost i specifičnost DOTAHAS skora	49
5.9	Usporedba DOTAHAS skora s drugim standardiziranim ljestvicama	50
6	<i>RASPRAVA</i>	53
7	<i>ZAKLJUČAK</i>	63
8	<i>SAŽETAK</i>	64
9	<i>SUMMARY</i>	65
10	<i>POPIS LITERATURE</i>	66
11	<i>KRATKI ŽIVOTOPIS</i>	76

POPIS OZNAKA I KRATICA

AB	bazilarna arterija
ACA	prednja cerebralna arterija
AChA	prednja koroidna arterija
ACI	unutrašnja karotidna arterija
ACI C7	komunikantni segment unutrašnje karotidne arterije
ACIA	prednja donja cerebelarna arterija
ACIP	stražnja donja cerebelarna arterija
ACM	srednja cerebralna arterija
ACoA	prednja komunikantna arterija
ACoP	stražnja komunikantna arterija
ACP	stražnja cerebralna arterija
ACS	gornja cerebelarna arterija
AUC	površina ispod ROC krivulje (engl. <i>area under the ROC curve</i>)
AV	vertebralna arterija
BCI	bikaudatni indeks (engl. <i>bicaudate indeks</i>)
BNI	Barrow neurološki institut (engl. <i>Barrow neurological institute</i>)
CI	interval povjerenja (engl. <i>confidence interval</i>)
CT	kompjutorizirana tomografija
DOTAHAS	skor za razlikovanje bolesnika koji zahtijevju drenažu akutnog hidrocefalusa (engl. <i>Drainage or transiency of acute hydrocephalus after aneurysmal SAH</i>)
DSA	digitalna suptrakcijska angiografija

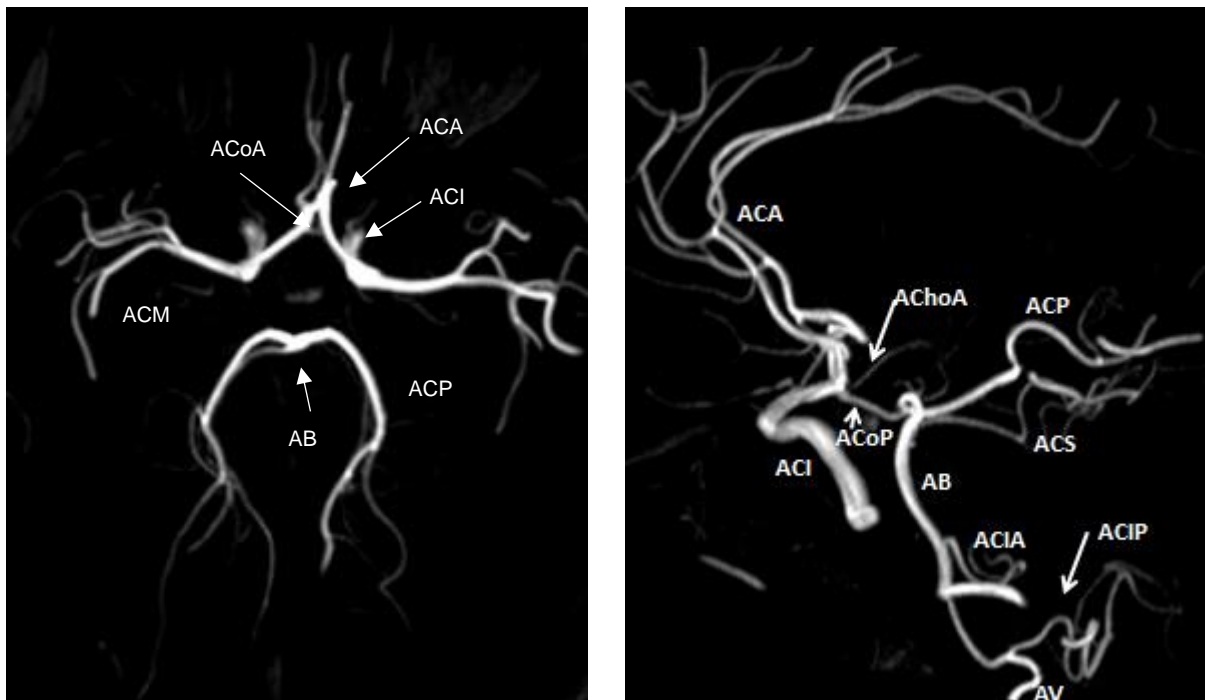
EVD	vanjska ventrikularna drenaža (engl. <i>external ventricular drain</i>)
GCS	Glasgowska ljestvica kome (engl. <i>Glasgow Comma Score</i>)
ICH	krvarenje u moždani parenhim (engl. <i>intracerebral hemorrhage</i>)
IL-6	interleukin 6 (engl. <i>interleukin-6</i>)
IQR	interkvartilni raspon (engl. <i>interquartile range</i>)
ISAT	međunarodna randomizirana studija o razlikama endovaskularno i neurokirurški liječenih bolesnika (engl. <i>International Subarachnoid Aneurysm Trial</i>)
IVH	krvarenje u moždane komore (engl. <i>intraventricular hemorrhage</i>)
Max	najveća vrijednost
Min	najmanja vrijednost
MR	magnteska rezonancija
N	broj (engl. <i>number</i>)
OR	omjer izgleda (engl. <i>odds ratio</i>)
PACS	informatički sustav za pohranu i podjelu slikovnog materijala (engl. <i>Picture Archiving and Communication System</i>)
RBCI	relativni bikaudatni indeks (engl. <i>relative bicaudate indeks</i>)
ROC	graf senzitivnost u odnosu na lažno pozitivnu stopu (engl. <i>receiver operating characteristic curve</i>)
SAK	subarahnoidno krvarenje
SD	standardna devijacija
TAH	tranzitorni akutni hidrocefalus (engl. <i>transient acute hydrocephalus</i>)
TNF- α	tumor nekrotizirajući faktor alfa (engl. <i>tumor necrosis factor alpha</i>)

1 UVOD

1.1 Intrakranijske aneurizme

Intrakranijske su aneurizme proširenja intrakranijskih arterija s povišenim rizikom rupture i nastanka subarahnoidnog krvarenja (SAK). Nalaze se u oko 2 –3 % odrasle populacije (1). Manji dio prezentira se rupturom, odnosno SAK-om dok se većina otkrije tijekom dijagnostičke slikovne obrade zbog simptoma nevezanih uz samu aneurizmu (2).

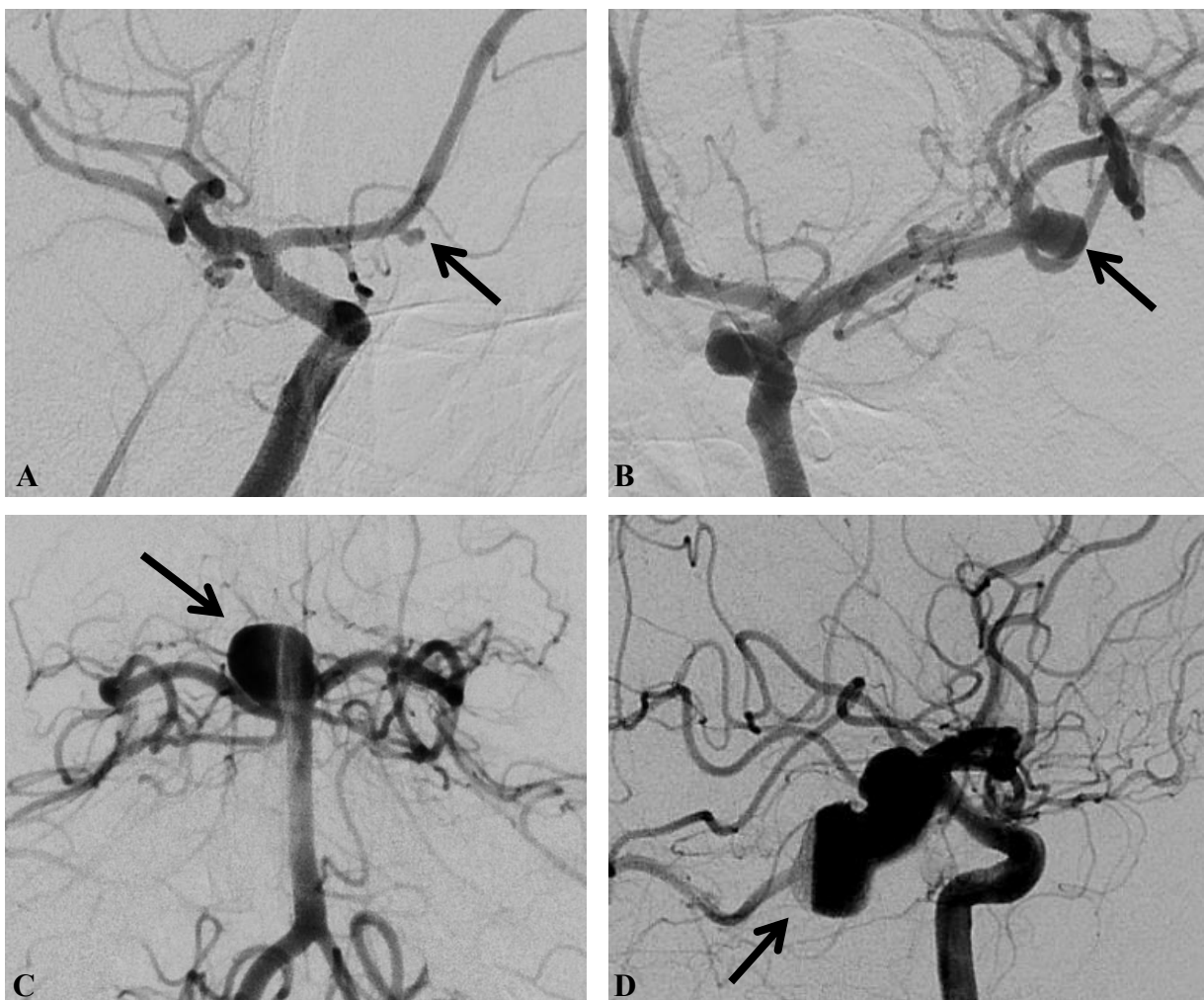
Većina aneurizmi smještena je u području bifurkacija proksimalnih arterija Willisovog kruga (Slika 1). Do 85 % njih nalazi se na prednjoj cirkulaciji, odnosno granama unutrašnje karotidne arterije, a do 15 % na stražnjoj, odnosno vertebrobazilarnoj cirkulaciji (3). Najčešće lokacije aneurizmi na prednjoj cirkulaciji uključuju mjesta grananja unutrašnje karotidne arterije, mjesta grananja srednje cerebralne arterije te prednju komunikantnu arteriju. Na stražnjoj cirkulaciji aneurizme najčešće se nalaze u području vrška bazilarne arterije i na ishodištima donje prednje i gornje cerebelarne arterije te na ishodištu donje stražnje cerebelarne arterije.



Slika 1 MR angiografski prikazi intrakranijskih arterija, kraticama su označene arterije Willisovog kruga

Multiple aneurizme susreću se u više od 20 % bolesnika (4). Nerupturirane intrakranijske aneurizme češće su kod žena nego muškaraca, s omjerom 3 : 1 (5). Češće su u starijoj populaciji, rijetko se susreću u dječjoj dobi (6, 7).

Aneurizme se prema veličini dijele na vrlo male (≤ 3 mm), male (4 – 9 mm), velike (≥ 10 mm) i orijaške (≥ 25 mm) (Slika 2) (1, 8). Rizik rupture intrakranijske aneurizme raste s veličinom aneurizme, iako je većina rupturiranih aneurizmi manja od 10 mm. Objašnjenje za taj paradoks leži u činjenicama da je više od 90 % aneurizmi manje od 5 mm te i mali postotak rupturiranih malih aneurizmi brojčano nadilazi čak i veliki postotak relativno malobrojnih velikih aneurizmi (9).



Slika 2 DSA prikaz aneurizmi intrakranijskih arterija različite veličine označenih strelicama. A) Vrlo mala aneurizma prednje komunikantne arterije. B) Mala aneurizma bifurkacije lijeve srednje cerebralne arterije. C) Velika aneurizma vrška bazilarne arterije. D) Orijaška aneurizma unutrašnje karotidne arterije smještena uz ishodište stražnje komunikantne arterije.

Petogodišnji rizik ruptуре aneurizme ovisi o njenom smještaju i veličini te se kreće od < 1 % za aneurizme prednje cerebralne cirkulacije koje su manje od 7 mm i u slučaju da osoba prethodno nije doživjela SAK, penje se do 50 % za aneurizme veće od 25 mm koje su smještene na arterijama stražnje (vertebrobazilarne) cirkulacije ili na stražnjoj komunikantnoj arteriji (10). Najčešće su lokacije rupturiranih aneurizmi ishodište stražnje komunikantne arterije na unutrašnjoj karotidnoj arteriji (41 %), prednja komunikantna arterija i prednja cerebralna arterija (34 %) te srednja cerebralna arterija (20 %) (11).

1.2 Subarahnoidno krvarenje (SAK)

1.2.1 Klinička slika SAK-a

Subarahnoidno krvarenje (SAK) predstavlja manje od 5 % svih oblika moždanog udara, ali, u usporedbi s drugim vrstama moždanog udara, pogađa relativno mlađu populaciju (9). Tipična klinička slika uključuje naglo nastalu difuznu glavobolju koju bolesnici opisuju kao „najgoru u životu" (12).

Glavobolja je često praćena mučninom, povraćanjem, sinkopom, fokalnim neurološkim ispadima, konvulzijama i mogućim postupnim poremećajem stanja svijesti (13).

Čak su dvije trećine bolesnika sa SAK-om pri prijemu u bolnicu poremećenog stanja svijesti, od kojih je i do polovina u stanju kome (14). Kočenje vrata (meningizam) čest je simptom, a nastaje kao posljedica upalnog odgovora na krv u likvorskom subarahnoidnom prostoru (15). Obično se javlja 3 – 12 sati nakon nastupa krvarenja, često je odsutno kod bolesnika s dubljim poremećajima stanja svijesti i kod bolesnika s manjim krvarenjima. Stoga odsustvo meningizma kod bolesnika s naglo nastalom glavoboljom ne isključuje SAK.

Fokalni neurološki ispadi mogu biti posljedica kompresije samom aneurizmom, pratećeg intraparenhimskog ili subduralnog krvarenja, kompresije subarahnoidnim ugruškom ili posljedica ishemije nakon akutne vazokonstrikcije, tj. vazospazma koji je uz hidrocefalus jedna od dviju najčešćih komplikacija SAK-a.

U slučaju fokalnog neurološkog deficita SAK nije moguće razlikovati temeljem kliničke slike od drugih oblika moždanog udara, intraparenhimskog krvarenja ili ishemijskog moždanog udara. Pojava konvulzija može se objasniti direktnim oštećenjem kore velikog mozga ili sekundarnim ishemijskim oštećenjima. Oštećenja trećeg i šestog kranijuskog živca mogu biti

posljedica kompresije aneurizmom ili posljedica povišenja intrakranijskog tlaka koje prati SAK (16).

Godine 1968. uvedena je Hunt-Hessova ljestvica za klasificiranje težine SAK-a temeljem kliničkog stanja bolesnika (Tablica 1). Koristi se kao prediktor preživljenja, odnosno ishoda bolesnika, pri čemu viši stupanj korelira s nižim postotkom preživljenja (17).

Tablica 1 Hunt-Hessova ljestvica klasificiranja težine SAK-a temeljem kliničkog stanja bolesnika

STUPANJ	KLINIČKA SLIKA	VJEROJATNOST PREŽIVLJENJA
1	asimptomatski, blaga glavobolja ili blago kočenje vrata	70 %
2	umjerena do teška glavobolja, kočenje vrata, bez neurološkog deficita, izuzetak su moguća oštećenja kranijskih živaca	60 %
3	somnolentnost, konfuznost, minimalni neurološki deficit	50 %
4	stupor, srednje teška do teška hemipareza, moguć rani decerebracijski rigiditet i vegetativni poremećaji	20 %
5	duboka koma, decerebracijski rigiditet	10 %

SAK karakterizira visoka stopa morbiditeta i mortaliteta te visoka stopa zastupljenosti mlađe populacije u komparaciji s ishemijskim moždanim udarom (9, 18). Učestalost SAK-a iznosi 6 – 7 na 100 000 (19). Iako učestalost raste s dobi, gotovo polovina bolesnika u trenutku SAK-a mlađa je od 55 godina (20).

10 – 15% bolesnika s aneurizmatiskim SAK-om umire prije dolaska u bolnicu (21, 22). Bolesnici koji prežive inicijalno krvarenje pod rizikom su razvoja sekundarnih oštećenja uslijed mogućeg ponovnog krvarenja, hidrocefalusa ili odgođenih ishemijskih oštećenja (23, 24).

Cilj je liječenja bolesnika sa SAK-om prevencija sekundarnih oštećenja. Napretci u liječenju SAK-a reducirali su stopu smrtnosti s 50 % na 35 %. No, unatoč napretcima u liječenju, gotovo trećina svih oboljelih ostaje trajno ovisna o pomoći drugih osoba, a svega trećina ostaje funkcijski potpuno neovisna i nakon liječenja (25).

1.2.2 Dijagnoza SAK-a

Kompjutorizirana tomografija (CT) mozga dijagnostička je metoda izbora kod bolesnika sa sumnjom na SAK (26).

Osjetljivost detektiranja SAK-a ovisi o količini subarahnoidne krvi, vremenu proteklom od nastupa simptoma, rezoluciji CT uređaja i iskustvu neuroradiologa.

Napredni CT uređaji imaju osjetljivost od gotovo 100 % ako je pregled učinjen unutar šest sati od nastupa simptoma (27, 28, 29, 30, 31). Osjetljivost opada s vremenom proteklom od krvarenja, zaključno s ukupnom 95-postotnom osjetljivošću unutar prva 24 sata (11).

CT pregled metoda je izbora za detekciju direktnih posljedica i komplikacija rupture intrakranijske aneurizme, kao što je intraparenhimski ili subduralni hematoma, razvoj hidrocefalusa te edema ili ishemije parenhima mozga.

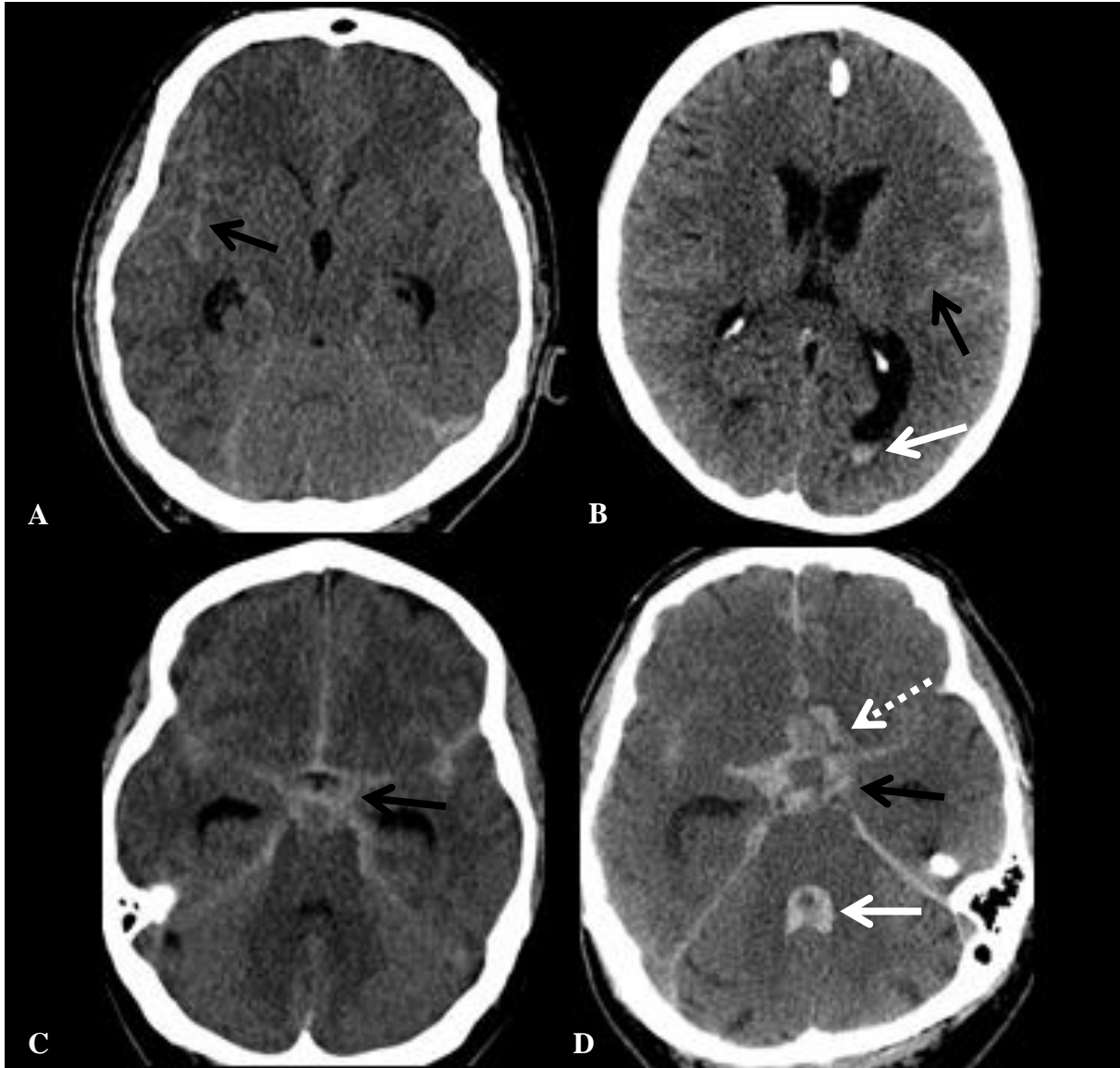
U slučaju negativnog nalaza CT-a kod bolesnika sa suspektom kliničkom slikom, indicirano je učiniti lumbalnu punkciju kojom se u cerebrospinalnom likvoru može detektirati metabolite razgradnje hemoglobina. Lumbalnu punkciju potrebno je učiniti najmanje šest, a poželjno dvanaest sati od nastupa glavobolje. Jedino je tada moguće utvrditi prisustvo bilirubina, razgradnog produkta hemoglobina te razlikovati otprije postojeću krv u likvoru (SAK) od krvi dospjele traumom krvne žile prilikom lumbalne punkcije (32, 33).

Kod bolesnika sa SAK-om utvrđenim CT pregledom ili lumbalnom punkcijom, indicirano je u nastavku obrade učiniti CT angiografiju koja ima osjetljivost od 95 % u detektiranju aneurizmi kao uzroka SAK-a (34, 35, 36).

Količina SAK-a na inicijalnom CT pregledu može se, prema brojnim studijama, koristiti kao prediktor kliničkog ishoda jer korelira s rizikom razvoja angiospazma i cerebralne ishemije (37, 38).

Postoji nekoliko radioloških ljestvica za mjerenje količine krvi vidljive CT pregledom (Tablica 2). Najčešće su korištene ljestvice – Fisherova (Slika 3) i modificirana Fisherova ljestvica koje uzimaju u obzir širinu subarahnoidne krvi te prisustvo intraventricularne i intraparenhimske

krvi kao potencijalnih prediktora razvoja vazospazma i odgođenog ishemijskog oštećenja (39, 40, 41, 42).



Slika 3 CT pregledi bolesnika s različitom količinom krvi prema Fisherovoj ljestvici. A) Fisher 1, strelicom označena mala količina SAK-a u desnoj Sylvijevoj fisuri širine manje od 1 mm. B) Fisher 2, SAK u sulkusima lijeve cerebralne hemisfere širine do 1 mm (crna strelica), uz krv intraventrikularno u okcipitalnom rogu lijeve lateralne komore (bijela strelica). C) Fisher 3, SAK u supraselarnim cisternama, interhemisferičnoj i Sylvijevim fisurama, širine veće od 1 mm (crna strelica). Ne vidi se krv intraventrikularno. D) Fisher 4, krv u supraselarnim cisternama širine veće od 1 mm (crna strelica), uz krv intraventrikularno (bijela strelica). Bijelom isprekidanom strelicom označen je mali intraparenhimski hematoma lijevo frontobazalno, koji također odgovara Fisher 4 stupnju.

Nedavno je uvedena relativno jednostavnija ljestvica Barrow neurološkog instituta (engl. *Barrow Neurological Institute* = BNI) prema kojoj se za predikciju razvoja vazospazma koristi maksimalna širina subarahnoidnog ugruška u bilo kojoj subarahnoidnoj cisterni (43).

Potencijalnu alternativu predstavlja ljestvica po Hijdri prema kojoj se količina krvi kvantificira u ukupno deset cisternalnih prostora i četiri moždane komore, a količina krvi klasificira se bodovima od 0 do 3, u ovisnosti o količini krvi (44, 45, 46).

Tablica 2 Standardizirane ljestvice za mjerenje količine krvi na CT pregledu mozga

	STUPANJ	NALAZ CT PREGLEDA
FISHEROVA LJESTVICA	1	bez SAK-a ili IVH
	2	SAK širine < 1 mm
	3	SAK širine > 1 mm, bez IVH
	4	difuzni SAK ili bez SAK-a, ali s IVH ili ICH
MODIFICIRANA FISHEROVA LJESTVICA	0	bez SAK-a ili IVH
	1	fokalni ili difuzni tanki SAK, bez IVH
	2	fokalni ili difuzni tanki SAK, s prisutnim IVH
	3	deblji sloj SAK-a, bez IVH
	4	deblji sloj SAK-a, s prisutnim IVH
BNI LJESTVICA	0	bez vidljivog SAK-a
	1	širina SAK-a \leq 5 mm
	2	SAK širine > 5 – 10 mm
	3	SAK širine > 10 – 15 mm
	4	SAK širine > 15 mm

1.3 Endovaskularno liječenje intrakranijskih aneurizmi

Rana okluzija aneurizme nakon krvarenja smanjuje rizik ponovnog krvarenja i omogućuje provođenje intenzivnih mjera liječenja u cilju sprečavanja sekundarnih oštećenja, u prvom redu hidrocefalusa i vazospazma (47).

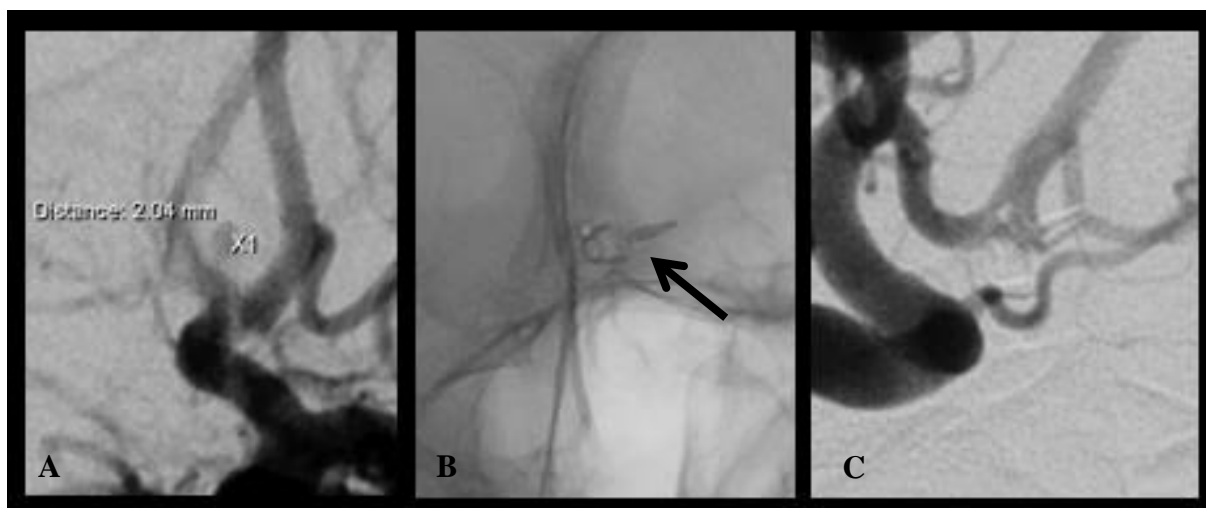
Ako se aneurizma ne okludira, incidencija ponovnog krvarenja iznosi 8 – 22 % u prva 72 sata (48, 49, 50). Ako ponovno krvarenje nastupi unutar prva 24 sata, smatra se izrazito ranim ponovnim krvarenjem, susreće se u 15 % neliječenih aneurizmi i nosi rizik smrtnog ishoda od čak 70 % (51). Prema većini istraživanja 50 do 90 % ponovnih krvarenja dogodi se unutar šest sati od prvog krvarenja. Ako se rupturirana aneurizma ne okludira, postoji 50-postotni rizik ponovnog krvarenja unutar šest mjeseci (52, 53, 54).

Okluzija aneurizme u ranoj fazi nakon rupture povezana je s boljim kliničkim ishodom bolesnika sa SAK-om (55, 56). Dvije su raspoložive metode liječenja rupturiranih intrakranijskih aneurizmi – neurokirurška okluzija te endovaskularna embolizacija čiji je napredak omogućio Guglielmi dizajniranjem elektrolitički odvojivih platinastih zavojnica (57, 58).

Neurokirurški zahvat postavljanja kopče na vrat aneurizme, čime se ona isključuje iz cirkulacije, dugo je vremena bio jedini izbor u liječenju (Slika 4).

No, edem moždanog parenhima, koji u ranoj fazi prati rupturu aneurizme, otežava neurokirurški zahvat i često je bio razlogom odgađanja zahvata. Time se povećava rizik od nastupa angiospazma koji je najizraženiji četvrtog dana nakon krvarenja i koji dodatno povećava edem i ujedno povećava kirurški morbiditet i mortalitet (59).

Određeni broj bolesnika nije pogodan za neurokirurško liječenje zbog smještaja i anatomskih karakteristika aneurizme, osobito velike aneurizme širokog vrata, smještene na stražnjoj cirkulaciji (60, 61).

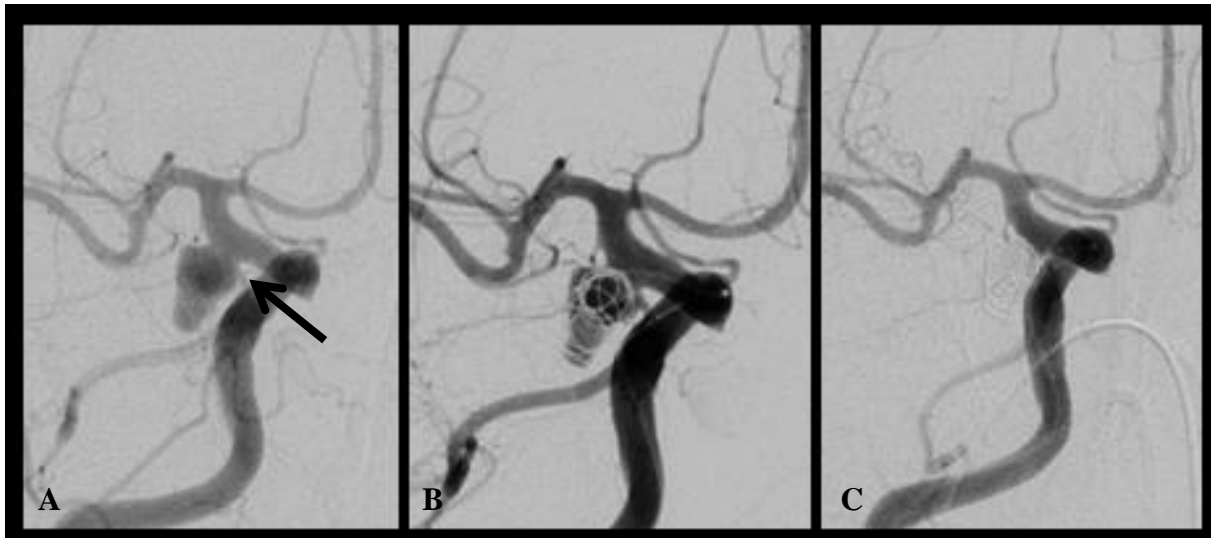


Slika 4 DSA prikaz neurokirurški liječene aneurizme prednje komunikantne arterije. A) Mala aneurizma prednje komunikantne arterije. B) Dijaskopska snimka neurokirurške kopče (strelica). C) Kontrolna DSA snimka s urednim postoperativnim statusom, bez ostatne aneurizme i uredne prohodnosti ishodišnih arterija

Razvoj endovaskularnih tehnika liječenja intrakranijskih aneurizmi 90-ih godina prošlog stoljeća omogućio je da embolizacija danas u značajnoj mjeri zamjenjuje neurokirurški zahvat kao metoda izbora okluzije aneurizme u cilju prevencije ponovnog krvarenja.

Svrha postavljanja zavojnica unutar aneurizme potpuno je i trajno isključenje lumena aneurizme iz cirkulacije, uz očuvanje prohodnosti ishodišne arterije (Slika 5).

Zavojnice pogoduju stazi krvi unutar aneurizme, dovode do njene tromboze, a s vremenom dolazi i do endotelizacije u području vrata aneurizme (62).



Slika 5 DSA prikaz endovaskularnog zahvata embolizacije aneurizme ishodišta stražnje komunikantne arterije na unutrašnjoj karotidnoj arteriji. A) Srednje velika aneurizma (6 – 10 mm) ishodišta stražnje komunikantne arterije (strelicom je označeno ishodište stražnje komunikantne arterije). B) Endovaskularnim zavojnicama parcijalno ispunjen lumen aneurizme. C) Kontrolna DSA snimka s urednim postembolizacijskim statusom, bez ostatnog punjenja aneurizme i uredne prohodnosti unutrašnje karotidne i stražnje komunikantne arterije.

Unatoč početnoj bojazni o trajnosti okluzije, endovaskularna embolizacija postala je metoda izbora za liječenje rupturiranih intrakranijskih aneurizmi, osobito u slučaju aneurizmi stražnje cirkulacije (63). Nakon znanstvene potvrde uspješnosti endovaskularne metode, prvi puta dokazane ISAT studijom (engl. *International Subarachnoid Aneurysm Trial*) (64, 65, 66), više je drugih studija utvrdilo bolji klinički ishod bolesnika liječenih endovaskularnom, u komparaciji s neurokirurškom metodom (67, 68, 69).

Također je dokazana niža stopa učestalosti simptomatske epilepsije, odgođene cerebralne ishemije, hospitalnih komplikacija, kao i MR pregledom detektibilnih ishemijskih lezija u skupinama bolesnika liječenih endovaskularnom metodom (70, 71).

Kod endovaskularno emboliziranih bolesnika nešto je viša stopa ostatnog i recidivnog punjenja aneurizme, što iziskuje dodatne zahvate. Godišnja stopa potrebe za dodatnim zahvatom iznosi 13,3 % nakon endovaskularno liječenih bolesnika u komparaciji s 2,6 % nakon neurokirurški liječenih (64, 65, 66).

1.4 Hidrocefalus

1.4.1 Definicija i epidemiologija

Visoka stopa smrtnosti i lošeg kliničkog ishoda bolesnika sa SAK-om dominantno je povezana s razvojem najčešćih komplikacija – hidrocefalusa i vazospazma.

Riječ hidrocefalus grčkog je porijekla, nastala je od riječi *hydro*, što znači voda i *cephalus*, što znači glava. U doslovnom bi prijevodu hidrocefalus bio *vodena glava*. Karakteriziran je abnormalnim proširenjem ventrikularnog sustava uzrokovanim povećanim volumenom cerebrospinalnog likvora.

Prema Matsonu, hidrocefalus je definiran kao patološko stanje koje može imati različite manifestacije, a uvijek ga prati povećanje volumena cerebrospinalnog likvora koji je (ili je ranije bio) pod povećanim intrakranijskim tlakom (72).

Rekate je 2008. hidrocefalus definirao kao aktivnu distenziju ventrikularnog sustava mozga, kao posljedicu neadekvatnog prolaska cerebrospinalnog likvora od mjesta njegovog stvaranja u moždanim komorama do mjesta njegove apsorpcije u sistemsku cirkulaciju (73).

Neovisno o definiciji, hidrocefalus uvijek nastaje kao posljedica nesrazmjera između stvaranja i apsorpcije cerebrospinalnog likvora, s njegovom posljedičnom akumulacijom intrakranijski i proširenjem ventrikularnog sustava mozga.

Ovisno o različitim istraživanjima, rizik razvoja hidrocefalusa, nakon aneurizmatškog SAK-a, iznosi 6 – 67 % (74, 75, 76), prema većini studija kreće se između 20 i 30 % (77, 78, 79).

Hidrocefalus može biti akutni (unutar prva tri dana), subakutni (4 – 14 dan) i kronični (nakon dva tjedna) (80). Neovisno o trenutku nastanka i provedenom liječenju aneurizme, dovodi do deterioracije neurološkog stanja i lošijeg kliničkog ishoda.

Akutni hidrocefalus može biti prisutan već prilikom prijema u bolnicu ili se može razviti unutar prva tri dana bolničkog liječenja (Slika 6).



Slika 6 CT pregled bolesnika s akutnim SAK-om. A) Umjereno izraženi hidrocefalus s proširenim lateralnim komorama (crne strelice). Mala količina SAK-a u sulkusima lijeve cerebralne hemisfere (bijela strelica). B) Izraženo proširenje temporalnih rogova tipično za hidrocefalus (crne strelice). SAK u interhemisferičnoj i Sylvijevim fisurama te u interpedukularnoj cisterni (bijele strelice)

Može biti prolazan (tranzitoran), odnosno samolimitirajući, no u nekim slučajevima može zahtijevati postavljanje vanjske drenaže cerebrospinalnog likvora (81). Najčešće se radi o vanjskoj ventrikularnoj drenaži (82). Drenaža može biti privremena, ali će u određenog postotka bolesnika biti potrebna trajna drenaža likvora. Prema velikoj meta-analizi, 17,7 % bolesnika s aneurizmatiskim SAK-om razvit će hidrocefalus koji će zahtijevati trajnu ventrikuloperitonealnu drenažu (81).

1.4.2 Patofiziologija hidrocefalusa

Prema klasičnoj hipotezi cirkulacije cerebrospinalnog likvora likvor se proizvodi u koroidnom pleksusu moždanih komora i cirkulira prema površnom subarahnoidnom prostoru gdje biva apsorbiran u venske sinuse preko arahnoidnih resica i granulacija.

Prema navedenoj hipotezi razvoj hidrocefalusa posljedica je nesrazmjera između stvaranja i apsorpcije likvora, pri čemu se stvara više likvora no što ga se apsorbira. Mehanička zapreka između mjesta stvaranja i apsorpcije pri tome se smatra ključnim čimbenikom (83).

Dandy je 1919. godine, temeljem eksperimenata na psima, zaključio da je hidrocefalus gotovo uvijek posljedica postojanja zapreke prolasku cerebrospinalnog likvora od mjesta njegovog stvaranja unutar ventrikularnog sustava do mjesta njegove apsorpcije u subarahnoidnom prostoru (84). Ovisno o lokaciji zapreke protoku likvora, Dandy je hidrocefalus klasificirao u dvije skupine: komunicirajući (neopstruktivni) i nekomunicirajući (opstruktivni) hidrocefalus.

Komunicirajući (neopstruktivni) hidrocefalus uzrokovan je smanjenom apsorpcijom cerebrospinalnog likvora, uz održan protok među pojedinim moždanim komorama, kao i održan protok između komora i subarahnoidnog likvorskog prostora. Kao glavni mehanizam nastanka komunicirajućeg hidrocefalusa smatra se poremećaj funkcije arahnoidnih granulacija, osobito uz gornji sagitalni venski sinus koji je glavno mjesto apsorpcije cerebrospinalnog likvora u venski sustav. Ožiljne promjene arahnoidnih granulacija najčešće su posljedica infekcije, neinfektivnog upalnog procesa ili krvarenja.

Nekomunicirajući (opstruktivni) hidrocefalus posljedica je postojanja zapreke u ventrikularnom sustavu koja sprečava protok između moždanih komora i subarahnoidnog prostora. Najčešća su mjesta zapreke Monroov otvor s posljedičnim proširenjem jedne ili obje lateralne komore, Sylvijev akvedukt s proširenjem ventrikularnog sustava supratentorijski, odnosno proširenjem lateralnih i treće moždane komore, te Luschkin i Magendijev otvor s proširenjem cijelog ventrikularnog sustava mozga, odnosno sve četiri komore. Posljedično postojanju mehaničke zapreke, cerebrospinalni likvor, koji stvara koroidni pleksus, nakuplja se „ispred“ mjesta zapreke, što rezultira porastom intraventrikularnog tlaka cerebrospinalnog likvora.

Rekate je 2008. godine predložio novu klasifikaciju hidrocefalusa, vođen pretpostavkom da je svaki hidrocefalus posljedica postojanja zapreke, uz izuzetak hidrocefalusa koji je posljedica pojačanog stvaranja cerebrospinalnog likvora sekrecijski aktivnim papilomom koroidnog pleksusa (73). Šest je predloženih tipova hidrocefalusa, prema Rekateu, ovisno o mjestu zapreke: Monroov otvor, Sylvijev akvedukt, Luschkinov i Magendijev otvor, bazalne cisterne, arahnoidne granulacije i venski drenažni sustav mozga.

Prema različitim istraživanjima krv i krvni ugrušci u subarahnoidnom prostoru, te hemoglobin i željezo koji nastaju razgradnjom eritrocita, utječu na razvoj hidrocefalusa (85). Krv i krvni ugrušci predstavljaju mehaničku zapreku cirkulaciji likvora, osobito kroz mezencefalički akvedukt koji povezuje treću i četvrtu moždanu komoru. Također remete izlaz likvora iz četvrte komore kroz Luschkin otvor u cerebelopontinu cisternu, kao i kroz Magendijev otvor iz četvrte

komore u veliku cisternu. Krv mehanički blokira i arahnoidne resice i granulacije te time smanjuje apsorpciju likvora u venske sinuse (80).

Krv u likvorskim prostorima inducira upalnu reakciju koja se smatra ključnom u kaskadi događaja koji rezultiraju povećanjem volumena likvora i razvojem hidrocefalusa (80). Utvrđena je povišena razina interleukina 6 (IL-6) i tumor nekrotizirajućeg faktora alfa (TNF- α) u cerebrospinalnom likvoru bolesnika sa SAK-om (86, 87). Povećana razina proupalnih citokina pokreće upalnu reakciju koja vodi subependimalnoj gliozu i fibroznom arahnoiditisu (88).

Važan je čimbenik u razvoju hidrocefalusa i vazospazam koroidnih arterija potaknut SAK-om. Dovodi do hipoperfuzije i hipoksije koja potiče proliferaciju glijalnih stanica, uzrokuje subependimalnu gliozu i deskvamaciju endotelnih stanica što remeti cirkulaciju likvora (89, 90).

Dolazi i do proliferacije leptomeningealnih stanica i fibroze arahnoidnih resica što rezultira dugotrajno smanjenom apsorpcijom likvora u venske sinuse.

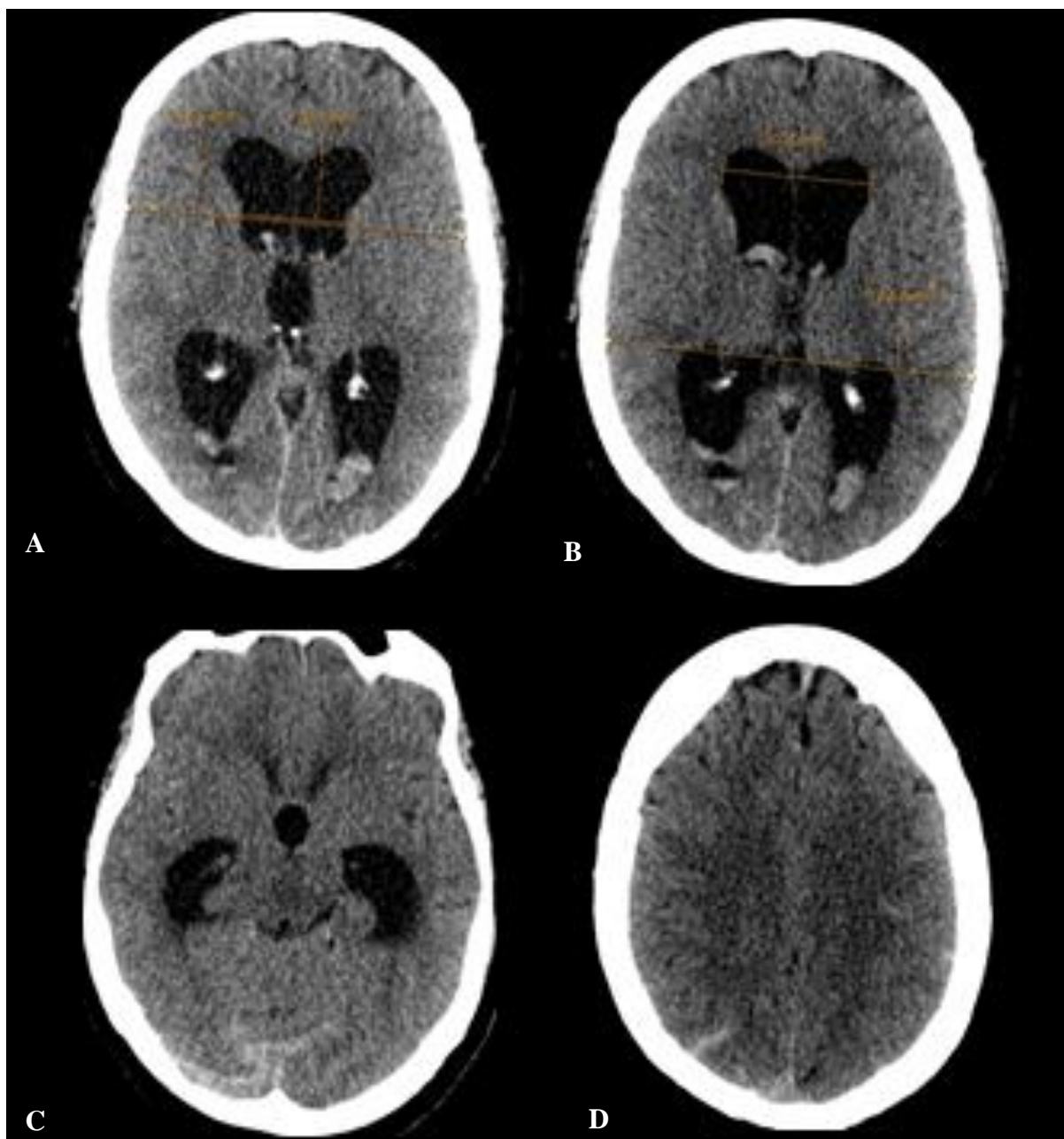
No, postoji i znatan broj istraživanja čiji se rezultati ne uklapaju u postulate klasične hipoteze.

Prema novoj hipotezi o hidrodinamici cerebrospinalnog likvora, likvor se ne stvara dominantno u koroidnom pleksusu te ne cirkulira da bi u konačnici bio apsorbiran u venske sinuse (83, 91). Odnosno, ne postoje procesi stvaranja, cirkulacije i apsorpcije likvora, već se likvor, koji se sastoji od 99 % vode, izmjenjuje (nastaje i nestaje) svugdje u središnjem živčanom sustavu (92).

Intersticijska tekućina i cerebrospinalni likvor stvaraju se filtracijom vode kroz stijenu kapilara, posvuda u mozgu i kralježničkoj moždini. Odnos „nastanka i nestanka“ likvora, prema navedenoj hipotezi, ovisi o odnosu hidrostatskog i osmotskog tlaka između cerebrospinalnog likvora i intersticijske tekućine s jedne te kapilarne mreže s druge strane (83, 90, 91). Patofiziološki procesi, kao što je SAK, mijenjaju hidrostatske i osmotske tlakove u raznim odjeljcima i tako utječu na volumen vode, odnosno likvora u moždanim komorama.

1.4.3 Dijagnoza hidrocefalusa

Sličnost kliničkih simptoma hidrocefalusa i SAK-a otežava kliničku dijagnozu hidrocefalusa. Glavobolja, mučnina i poremećaji stanja svijesti klinički su simptomi i znakovi tipični za akutni hidrocefalus, ali i za povišenje intrakranijskog tlaka koje prati rupturu aneurizme i bez konkomitantnog hidrocefalusa. Stoga se definitivna dijagnoza temelji na kliničkog slici koju prati proširenje ventrikularnog sustava na CT pregledu (Slika 7).



Slika 7 CT pregled bolesnika s akutnim SAK-om i razvojem hidrocefalusa. A) Bikaudatni indeks kao omjer širine frontalnih rogova lateralnih komora u razini glave nukleusa kaudatusa i maksimalnog promjera mozga u istoj razini (0,32). B) Evansov indeks kao omjer bilateralne širine frontalnih rogova lateralnih komora i maksimalnog biparijetalnog promjera (0,34). C) Prošireni temporalni rogovi lateralnih komora. D) Reducirani sulkusi na konveksitetu kao znak edema parenhima mozga koji prati hidrocefalus.

Pri postavljanju dijagnoze hidrocefalusa CT pregledom vodimo se egzaktnim linearnim kriterijima te subjektivnim vizualnim dojmom. Od egzaktnih kriterija najčešće se koriste bikaudatni (BCI) i Evansov omjer.

BCI je najčešće korištena mjera od 1980-ih godina i publikacije Van Gijna (93). Računa se kao omjer širine frontalnih rogova lateralnih komora u razini glave nukleusa kaudatusa i maksimalnog promjera mozga u istoj razini. Zbog, za dob očekivanih promjena u širini ventrikularnog sustava, koje su posljedica za dob fiziološke redukcije volumena moždanog parenhima, BCI se može podijeliti s gornjom granicom za dob „normalnog“ BCI-a (95-a percentila) čime se dobije relativni bikaudatni indeks (RBCI) (93).

Evansov indeks omjer je bilateralne širine frontalnih rogova lateralnih komora i maksimalnog biparijetalnog promjera mozga. Vrijednosti veće od 0,3 smatraju se kriterijem za ventrikulomegaliju (94).

Uz navedene egzaktno kriterije za dijagnozu hidrocefalusa, temeljem CT pregleda, važno je iskustvo neuroradiologa, odnosno vizualni dojam temeljen na proširenju ventrikularnog sustava, redukciji likvorskih prostora i stupnju edema moždanog parenhima (95).

Za hidrocefalus tipično je proširenje temporalnih rogova lateralnih komora, disproporcionalno u odnosu na stupanj atrofije moždanog parenhima.

1.5 Pregled dosadašnjih istraživanja

Hidrocefalus kao komplikaciju aneurizmatškog subarahnoidnog krvarenja prvi je puta opisao Bagley 1928. godine (96). Vale je 1997. godine, prema nastupu i trajanju, hidrocefalus podijelio na akutni (unutar 72 sata od nastupa SAK-a), subakutni (4 – 14 dana nakon SAK-a) i kronični (više od 14 dana nakon SAK-a) (97).

Prema različitim istraživanjima, incidencija hidrocefalusa, nakon aneurizmatškog SAK-a, kreće se između 6 i 67 % (74, 75, 76), prema većini istraživanja između 20 i 35 % (80, 98).

Incidencija je akutnog hidrocefalusa, prema dostupnoj literaturi, od 15 do 62 % (95, 99, 100, 101). U do 50 % slučajeva radi se o samolimitirajućem (prolaznom) hidrocefalusu, privremenu vanjsku drenažu cerebrosposinalnog likvora zahtijevat će 15 do 87 % bolesnika, a trajnu ventrikuloperitonealnu drenažu od 1 do 45 % bolesnika (102, 103, 104).

Recentna meta-analiza utvrdila je da će 17,7 % bolesnika sa SAK-om razviti hidrocefalus koji zahtijeva trajnu ventrikuloperitonealnu drenažu (81).

Bolesnici s postavljenom ventrikuloperitonealnom drenažom pod povećanim su rizikom za razvoj brojnih komplikacija. Najčešće su krvarenje u parenhim mozga duž puta uvođenja

drenažnog katetera, s drenažom povezane infekcije, „zatajenje”, odnosno začepljenje drenaže te potreba za dodatnim neurokirurškim zahvatima (revizijama) (105, 106).

Po pitanju razlike u učestalosti hidrocefalusa u ovisnosti o metodi liječenja aneurizme neurokirurškim ili endovaskularnim putem, nema jednoznačnih zaključaka (103, 107, 108).

Od 80-ih godina prošlog stoljeća istraživani su čimbenici rizika povezani s razvojem akutnog posthemoragijskog hidrocefalusa kod bolesnika kojima je na raspolaganju tada bila jedino neurokirurška metoda liječenja. Van Gijn i suradnici utvrdili su značajnu povezanost količine intraventrikularne krvi i razvoja akutnog hidrocefalusa (93). Kod bolesnika bez intraventrikularne krvi vidljive na CT pregledu, kao čimbenik rizika za razvoj hidrocefalusa pokazala se količina subarahnoidne cisternalne krvi (109). U različitim je istraživanjima utvrđen povišeni rizik razvoja hidrocefalusa nakon ruptуре aneurizmi smještenih na stražnjoj cirkulaciji, kao i kod bolesnika koji su se pri dolasku u bolnicu prezentirali lošijim kliničkim stanjem (110, 111).

Kao nezavisni čimbenici rizika za razvoj o drenaži ovisnog hidrocefalusa, prema većini istraživanja, utvrđeni su viša životna dob, lošije kliničko stanje izraženo Hunt-Hessovom ljestvicom, veća količina subarahnoidne i intraventrikularne krvi izražena Fisherovom ljestvicom, prisustvo intraventrikularne krvi i postojanje akutnog hidrocefalusa pri inicijalnom CT pregledu te SAK kao posljedica ruptуре aneurizme stražnje cirkulacije (112, 113).

Nekoliko je istraživanja provedeno s ciljem razvoja jednostavnijih sustava za procjenu rizika razvoja o trajnoj vanjskoj drenaži ovisnog hidrocefalusa (engl. *risk score*) (114, 115). Upravo su nas takva istraživanja ponukala da istražimo mogućnost predikcije razvoja tranzitornog akutnog hidrocefalusa temeljem radioloških i kliničkih podataka koje je moguće dobiti i analizirati već pri dolasku bolesnika u bolnicu.

1.6 Svrha rada

Hidrocefalus može dovesti do daljnje neurološke deterioracije i produljenja trajanja liječenja, zbog čega je kod bolesnika s aneurizmatiskim SAK-om od izrazite važnosti rano prepoznavanje razvoja hidrocefalusa (80).

Naime, u slučajevima SAK-a kompliciranog hidrocefalusom viša je stopa morbiditeta, neurološkog deficita i smrtnosti povezane s ponovnim krvarenjem (116).

Stoga se provode brojna istraživanja usmjerena identifikaciji čimbenika uključenih u njegov razvoj, kao i istraživanja o učestalosti razvoja hidrocefalusa ovisno o modalitetu liječenja (101, 111, 117, 118, 119, 120).

S obzirom na moguće benefite pravovremene i adekvatne terapijske intervencije, postoji potreba preciznijeg prepoznavanja i razumijevanja čimbenika uključenih u razvoj hidrocefalusa koji bi omogućili identificiranje bolesnika koji su pod višim rizikom za njegov razvoj. Time je moguće utjecati na odluku o ranijem neurokirurškom liječenju što može smanjiti troškove i trajanje liječenja te u konačnici rezultirati boljim kliničkim ishodom liječenja (121). Istovremeno, pravodobno bi se izdvojili oni bolesnici kod kojih bi moglo doći do spontanog povlačenja hidrocefalusa te bi oni zbog toga mogli biti pošteđeni hitnog neurokirurškog zahvata i rizika koje on nosi.

2 HIPOTEZA

Morfološke karakteristike rupturirane intrakranijske aneurizme, inicijalni klinički status i nalaz inicijalnog CT pregleda mozga prediktori su razvoja hidrocefalusa u bolesnika liječenih endovaskularnom embolizacijom.

3 CILJEVI RADA

3.1 Opći cilj

Definirati učestalost i obrazac razvoja hidrocefalusa u bolesnika s akutnim SAK-om liječenih endovaskularnom metodom.

3.2 Specifični ciljevi

Utvrđiti utječu li početne demografske i kliničke karakteristike bolesnika s akutnim SAK-om liječenih endovaskularnom metodom na razvoj hidrocefalusa.

Utvrđiti utječu li morfološke karakteristike liječenih aneurizmi (smještaj i veličina) na učestalost razvoja hidrocefalusa.

Utvrđiti utječe li nalaz inicijalnog CT pregleda (količina subarahnoidnog krvarenja, prisustvo intraventricularne i intraparenhimske krvi) na razvoj hidrocefalusa.

4 ISPITANICI I METODE

4.1 Ispitanici

U retrospektivno istraživanje uključili smo 452 bolesnika s rupturiranim intrakranijskim aneurizmama liječenih endovaskularnim zahvatom embolizacije u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku neuroradiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb od ožujka 2013. do prosinca 2019. godine. Pregledana je medicinska dokumentacija i radiološki slikovni materijal pohranjen u bolničkom PACS sustavu (*engl. Picture Archiving and Communication System*). Iz analize smo isključili bolesnike kojima je vanjska ventrikularna drenaža postavljena zbog bilo kojeg razloga osim hidrocefalusa. Zbog navedenog smo isključili bolesnike inicijalno liječene u drugim ustanovama, kod kojih je vanjska ventrikularna drenaža postavljena radi mogućnosti nadzora intrakranijskog tlaka. Isključili smo i bolesnike kod kojih je vanjska ventrikularna drenaža postavljena zbog hernijacije parenhima, posljedično intraparenhimskom krvarenju ili razvoju značajnih ishemijskih lezija. Isključili smo i bolesnike kod kojih je smrtni ishod nastupio u ranoj fazi liječenja, prije mogućnosti razvoja hidrocefalusa ili mogućnosti analize eventualne dinamike hidrocefalusa. U konačnici su kod 357 bolesnika zadovoljeni uključni kriteriji. Svim bolesnicima prikupljeni su demografski i klinički podaci iz medicinske dokumentacije.

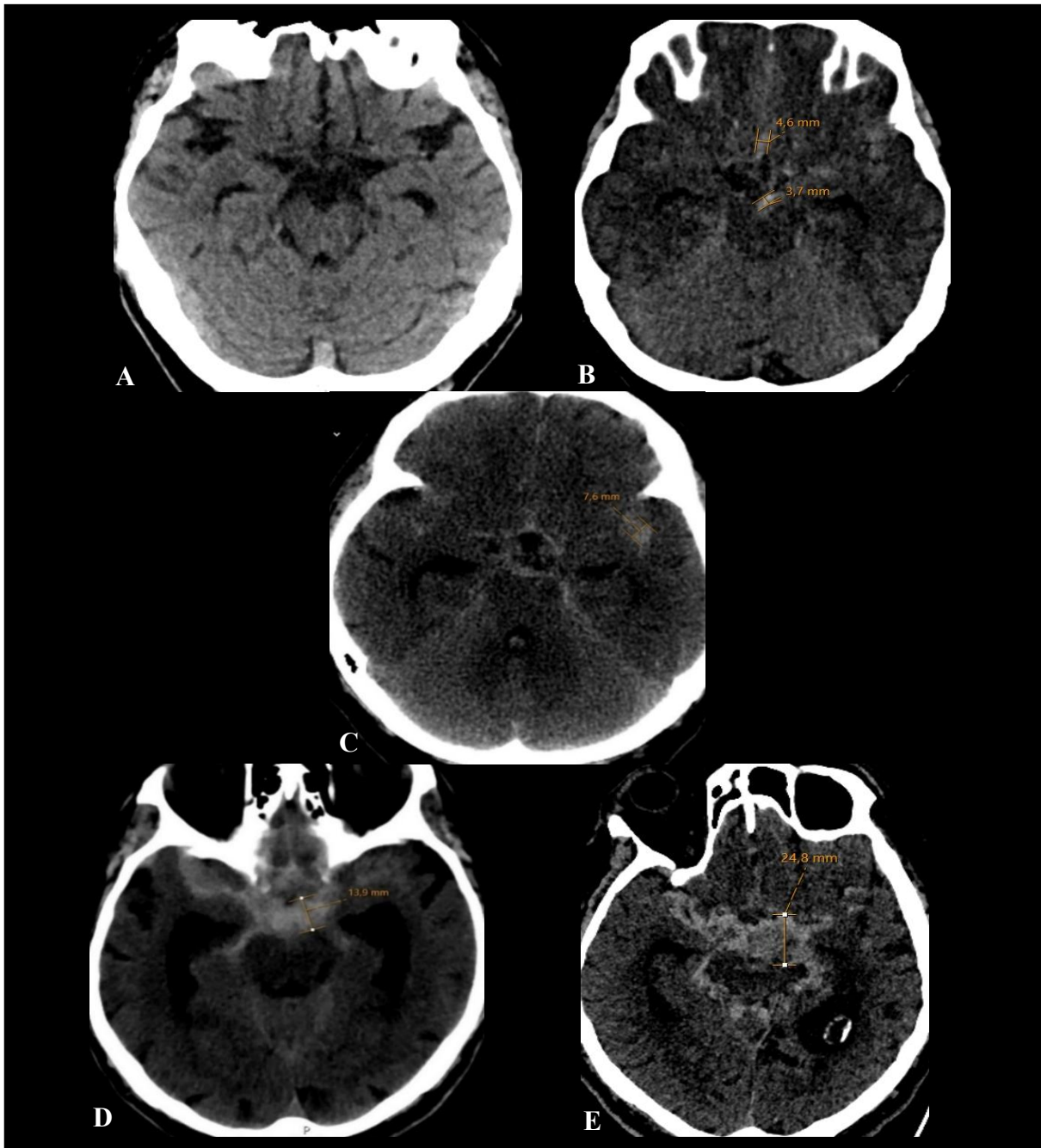
4.2 Dijagnoza SAK-a

Bolesnicima uključenim u istraživanje prisustvo SAK-a potvrđeno je inicijalnim CT pregledom učinjenim u Hitnoj službi. Kod šest bolesnika nije se detektirao SAK na CT pregledu, ali je, zbog tipične kliničke slike suspektne za SAK, lumbalnom punkcijom potvrđen ksantokromni likvor, a CT angiografijom aneurizma kao uzrok SAK-a.

Snimke CT pregleda neovisno su analizirala dva iskusna neuroradiologa.

Količina i distribucija krvi u subarahnoidnim cisternalnim prostorima i moždanim komorama interpretirana je korištenjem Fisherove i modificirane Fisherove ljestvice (39, 42), korištenjem ljestvice Barrow neurološkog instituta (BNI) (43) te korištenjem ljestvice prema Hijdri (44).

Pri određivanju stupnja SAK-a, prema BNI ljestvici, mjerili smo maksimalnu širinu subarahnoidne krvi u bilo kojoj cisterni i/ili fisuri. BNI stupanj kreće se u rasponu od 1 do 5, ovisno o širini subarahnoidne krvi (1 = bez vidljivog SAK-a; 2 = SAK \leq 5 mm širine; 3 = SAK 5 – 10 mm širine; 4 = SAK 10 – 15 mm; 5 = SAK $>$ 15 mm) (Slika 8).

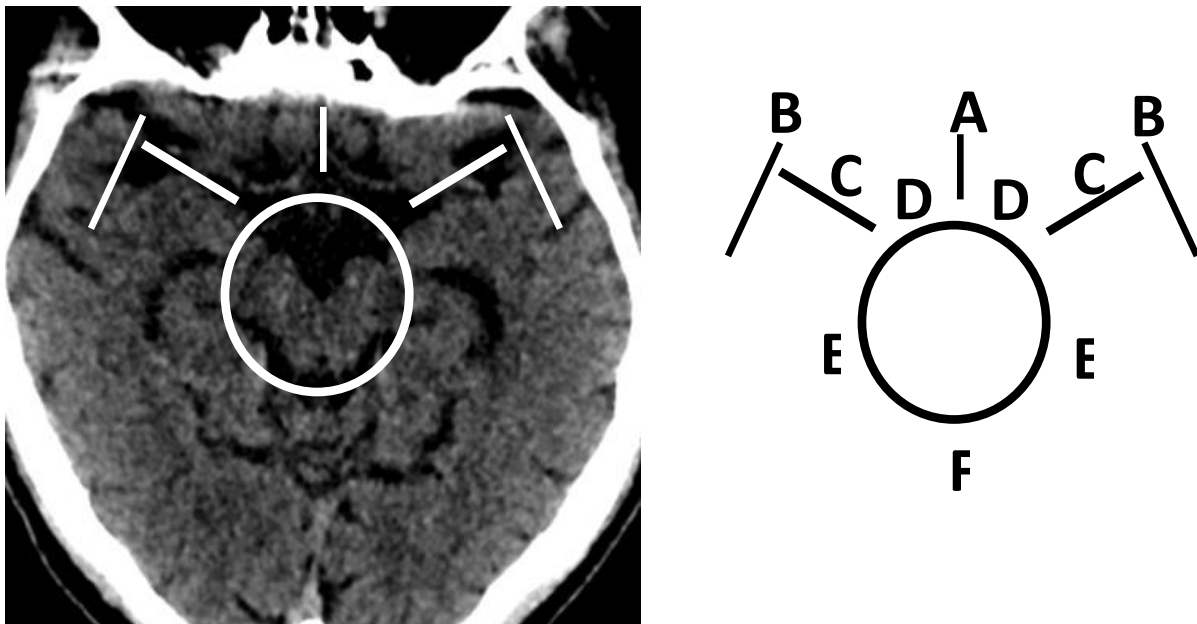


Slika 8 CT pregledi bolesnika s različitom količinom subarahnoidne krvi, interpretiranih BNI ljestvicom. A) Na CT presjeku kroz supraselarne cisterne i Sylvijeve fisure bez znakova SAK-a, BNI = 1. B) Na CT presjeku prikazana najveća širina subarahnoidne krvi u interhemisferičnoj fisuri i interpedunkularnoj fosi manja od 5 mm, BNI = 2. C) U lijevoj Sylvijevoj fisuri maksimalna širina SAK-a 5 – 10 mm, BNI = 3. D) SAK u interpedunkularnoj fosi, bazalnim i supraselarnim cisternama širine 10 – 15 mm, BNI = 4. E) SAK u bazalnim i supraselarnim cisternama širine veće od 15 mm, BNI = 5.

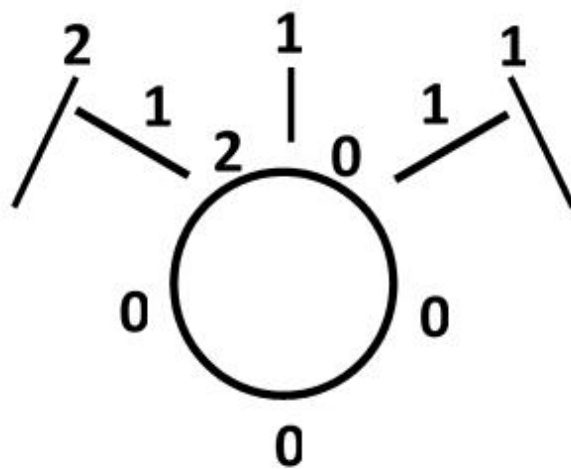
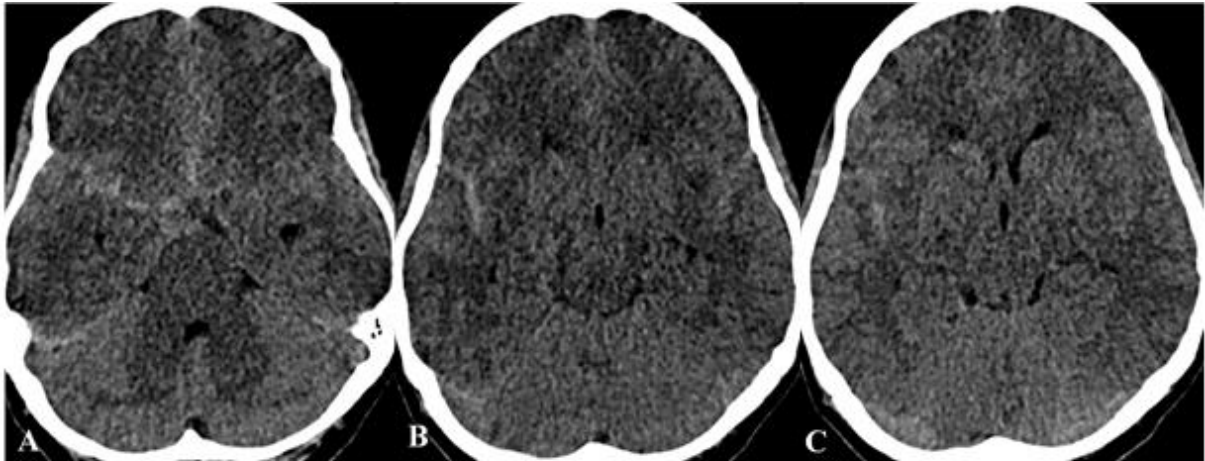
Pri izračunu Hijdra zbroja subarahnoidni likvorski prostor podijelili smo u deset bazalnih cisterni i fisura (Slika 9). Količina krvi u svakoj je pojedinoj cisterni i fisuri stupnjevana od 0 do 3 boda, prema ranije opisanoj metodi (0 = bez krvi, 1 = mala količina krvi, 2 = umjerena količina krvi, 3 = krvlju u potpunosti ispunjena cisterna ili fisura) (44, 45, 46).

Količina intraventricularne krvi određena je za svaku od četiri moždane komore te, ovisno o količini krvi, dodijeljeno je 0 do 3 boda (0 = bez krvi, 1 = sediment krvi u stražnjem dijelu pojedine komore, 2 = komora parcijalno ispunjena krvlju, 3 = komora u potpunosti ispunjena krvlju).

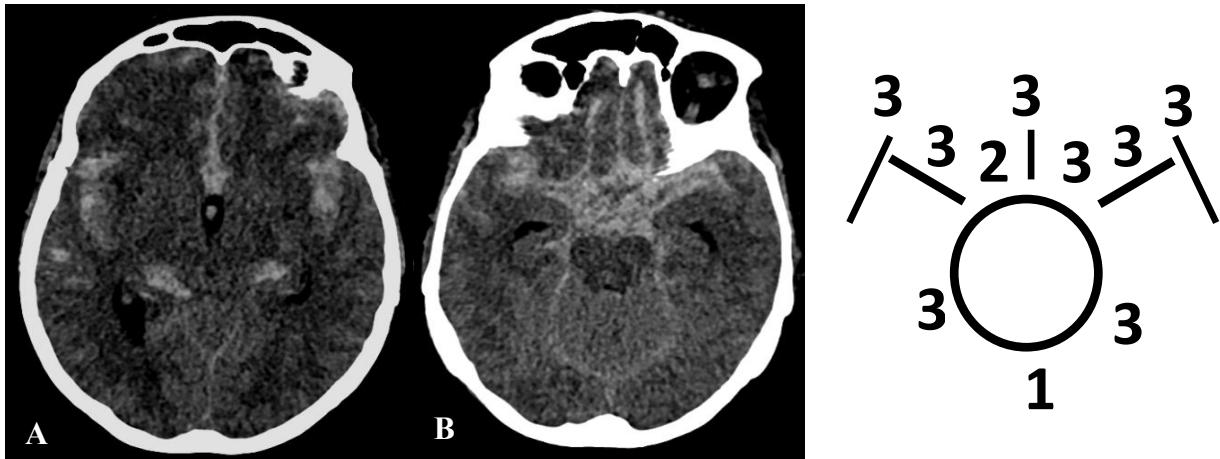
Ukupni cisternalni Hijdra zbroj može biti u rasponu od 0 do 30 (Slike 10 i 11), a ventrikularni Hijdra zbroj u rasponu 0 do 12 (Slike 12 i 13).



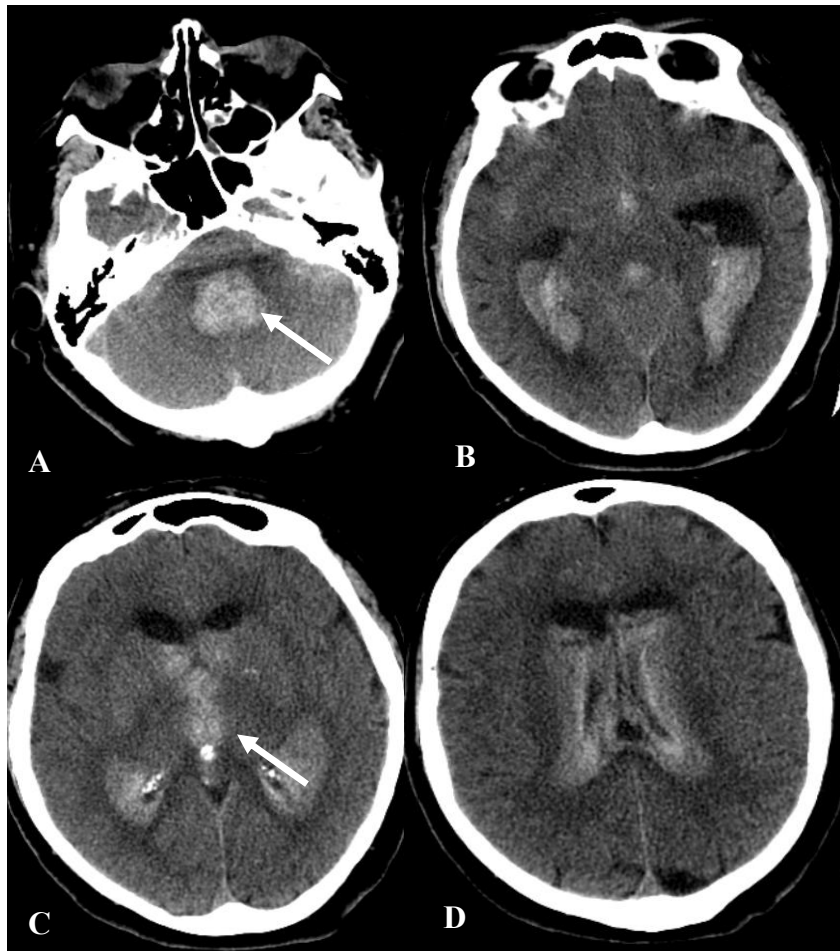
Slika 9 Izračun subarahnoidnog Hijdra zbroja, modificirano prema Hijdra i suradnici (44). A = interhemisferična fisura, B = lateralni dio Sylvijeve fisure, C = bazalni dio Sylvijeve fisure, D = surpaselarna cisterna, E = cisterna ambiens, F= kvadrigeminalna cisterna.



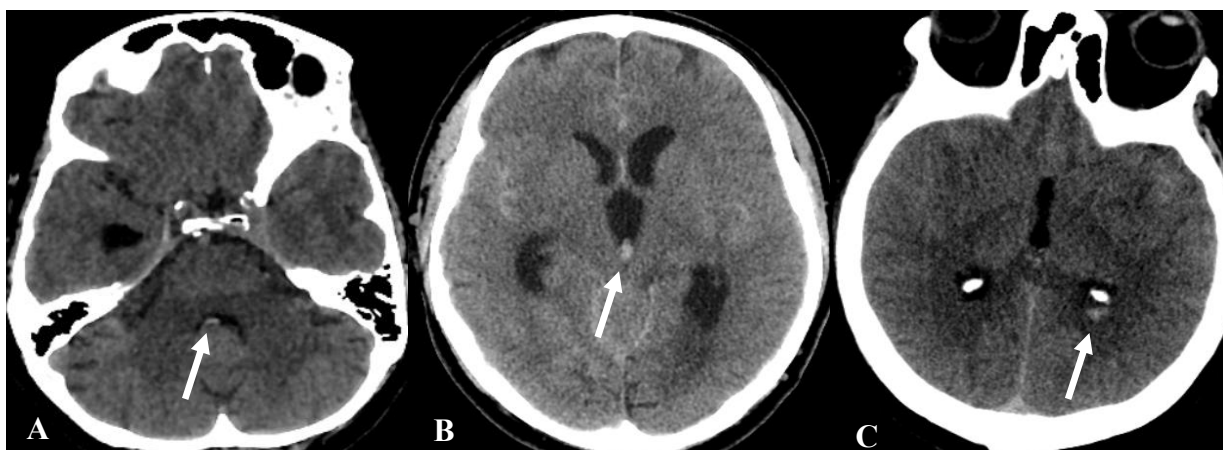
Slika 10 Izračun subarahnoidnog Hijdra zbroja. A) Mala količina SAK-a u interhemisferičnoj fisuri i bazalnom dijelu obje Sylvijeve fisure (sve po 1 bod) te umjerena količina SAK-a u desnoj supraselarnoj cisterni (2 boda). Ne vidi se krvi u supraselarnoj cisterni s lijeve strane (0 bodova). B) Umjerena količina SAK-a u lateralnom dijelu desne Sylvijeve fisure (2 boda) te sasvim malo u lateralnom dijelu lijeve Sylvijeve fisure (1 bod). Ne vidi se SAK u cisternama ambiens (0 bodova). C) Kranijalni dio cisterni ambiens kao i kvadrigeminalna cisterna također su bez vidljive krvi (0 bodova). Ukupni je cisternalni Hijdra zbroj 8 bodova.



Slika 11 Izračun subarahnoidnog Hijdra zbroja. A) i B) U cijelosti su ispunjene sve fisure i cisterne, uz izuzetak tek minimalne količine SAK-a u kvadrigeminalnoj cisterni. Ukupni je cisternalni Hijdra zbroj 28 bodova.



Slika 12 Izračun ventrikularnog Hijdra zbroja. U cijelosti su intraventrikularnom krvlju ispunjene četvrta (strelica na A slici) i treća moždana komora (strelica na C slici) – obje po 3 boda. Lateralne su komore u značajnoj mjeri, ali ne u cijelosti, ispunjene krvlju – obje po 2 boda. Ukupni je ventrikularni Hijdra zbroj 10 bodova.



Slika 13 Primjeri različita tri bolesnika s minimalnom količinom sedimentirane krvi u stražnjem dijelu različitih moždanih komora koja se prema Hijdrinoj ljestvici boduje s jednim bodom. Bijela strelica označava minimalnu količinu sedimentirane intraventricularne krvi u dnu četvrte (A) i treće (B) moždane komore te u okcipitalnom rogu lijeve lateralne komore (C).

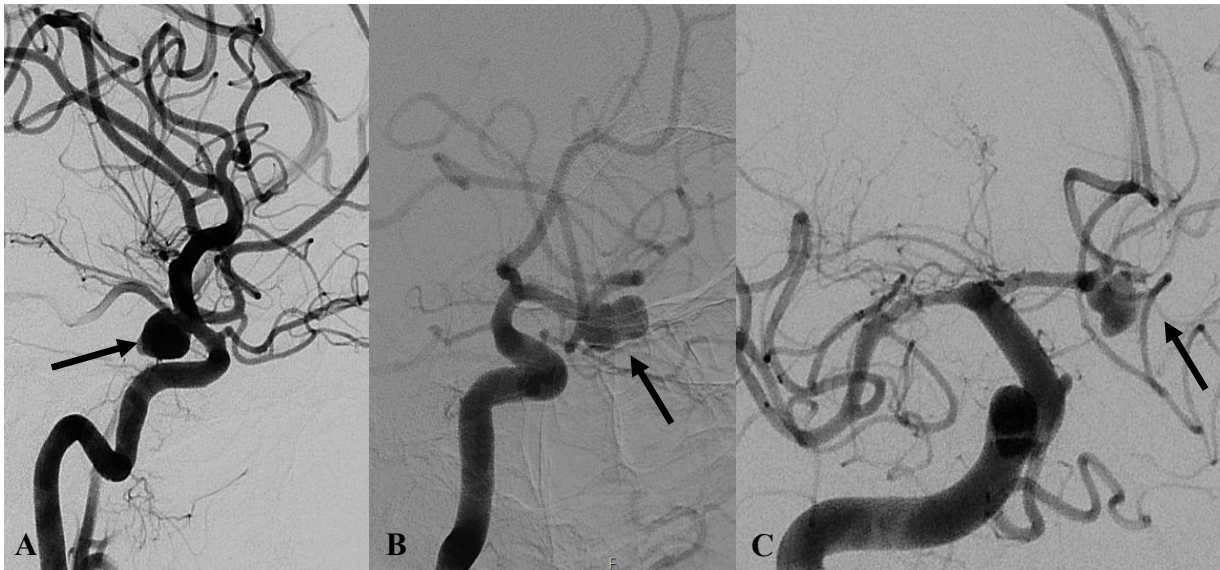
4.3 Veličina i smještaj aneurizme

Za potvrdu postojanja aneurizme, kao uzroka SAK-a evidentiranog CT pregledom, svim je bolesnicima u istom aktu u sklopu obrade kroz Hitnu službu učinjena i CT angiografija. Bolesnicima s tipičnom kliničkom slikom suspektom za SAK i negativnim nalazom CT pregleda učinjena je lumbalna punkcija te u slučaju nalaza ksantokromnog likvora također je učinjena CT angiografija.

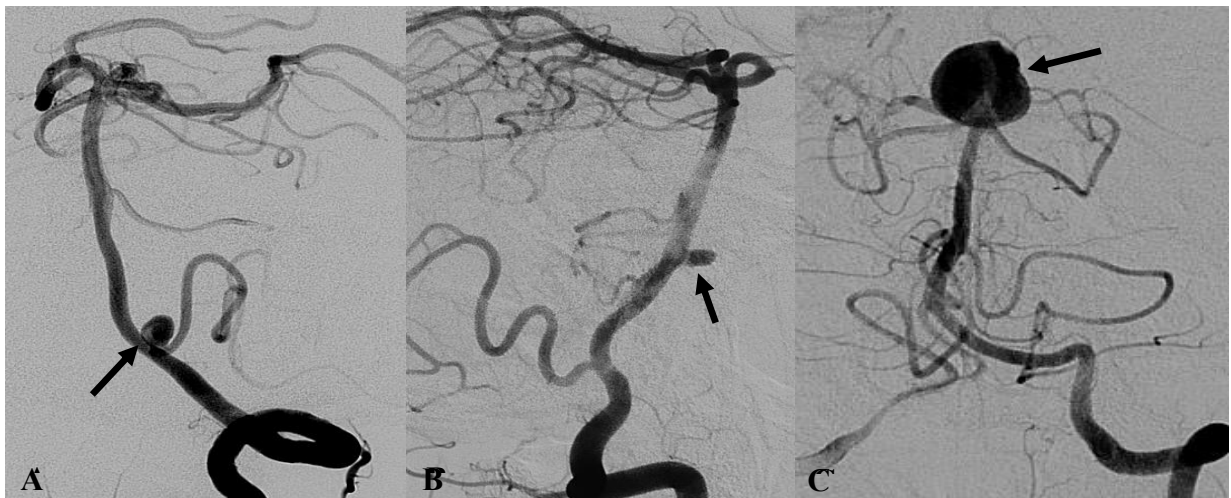
Temeljem kliničkog stanja bolesnika te smještaja i morfoloških karakteristika aneurizme donesena je odluka o endovaskularnom modalitetu liječenja rupturirane aneurizme.

Pregledali smo digitalni slikovni zapis endovaskularnih zahvata embolizacija rupturiranih aneurizmi koji je dostupan u bolničkom sustavu za pohranu slikovnog materijala. Svi endovaskularni postupci provedeni su na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku neuroradiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Učinjeni su u općoj anesteziji, u istoj angiosali (Siemens Artis Zee Biplane, Siemens AG, Njemačka).

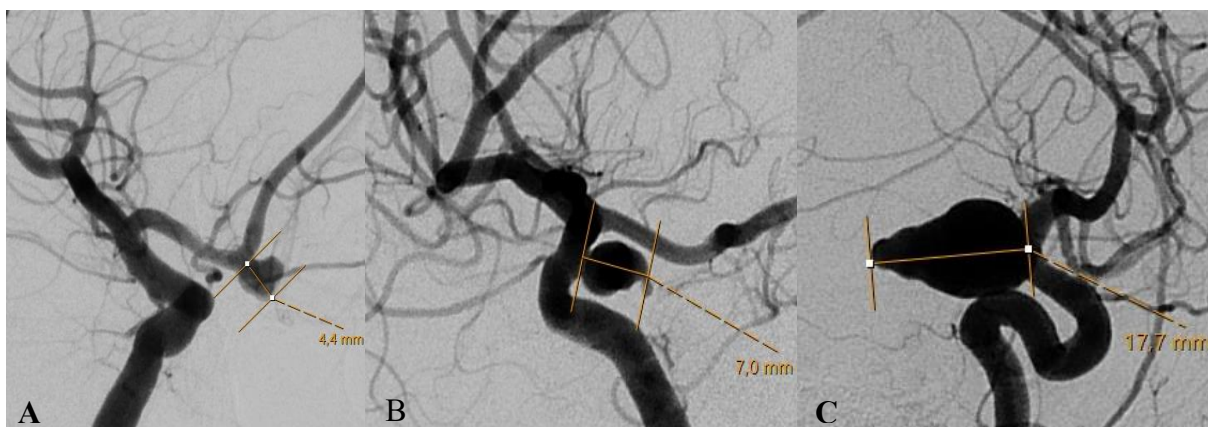
Prikupili smo anatomske podatke o smještaju i veličini liječene aneurizme. Prema smještaju aneurizme smo podijelili na aneurizme prednje i stražnje cirkulacije (Slike 14 i 15), a prema veličini na male aneurizme (< 5 mm), srednje velike (5 do 10 mm) te velike (> 10 mm) (Slika 16) (8).



Slika 14 Strelicama su označene aneurizme na tipičnim mjestima prednje cirkulacije. A) Aneurizma C7 segmenta unutrašnje karotidne arterije, smještena uz ishodište stražnje komunikantne arterije. B) Aneurizma na bifurkaciji srednje cerebralne arterije. C) Aneurizma prednje komunikantne arterije.



Slika 15 Strelicama su označene aneurizme na tipičnim mjestima stražnje cirkulacije. A) Aneurizma lijeve vertebralne arterije, smještena uz ishodište stražnje donje cerebelarne arterije. B) Aneurizma proksimalnog dijela bazilarne arterije. C) Aneurizma vrška bazilarne arterije.



Slika 16 Aneurizme prednje cirkulacije različite veličine. A) Aneurizma prednje komunikantne arterije promjera < 5 mm. B) Aneurizma unutrašnje karotidne arterije promjera 5 – 10 mm. C) Aneurizma unutrašnje karotidne arterije promjera > 10 mm.

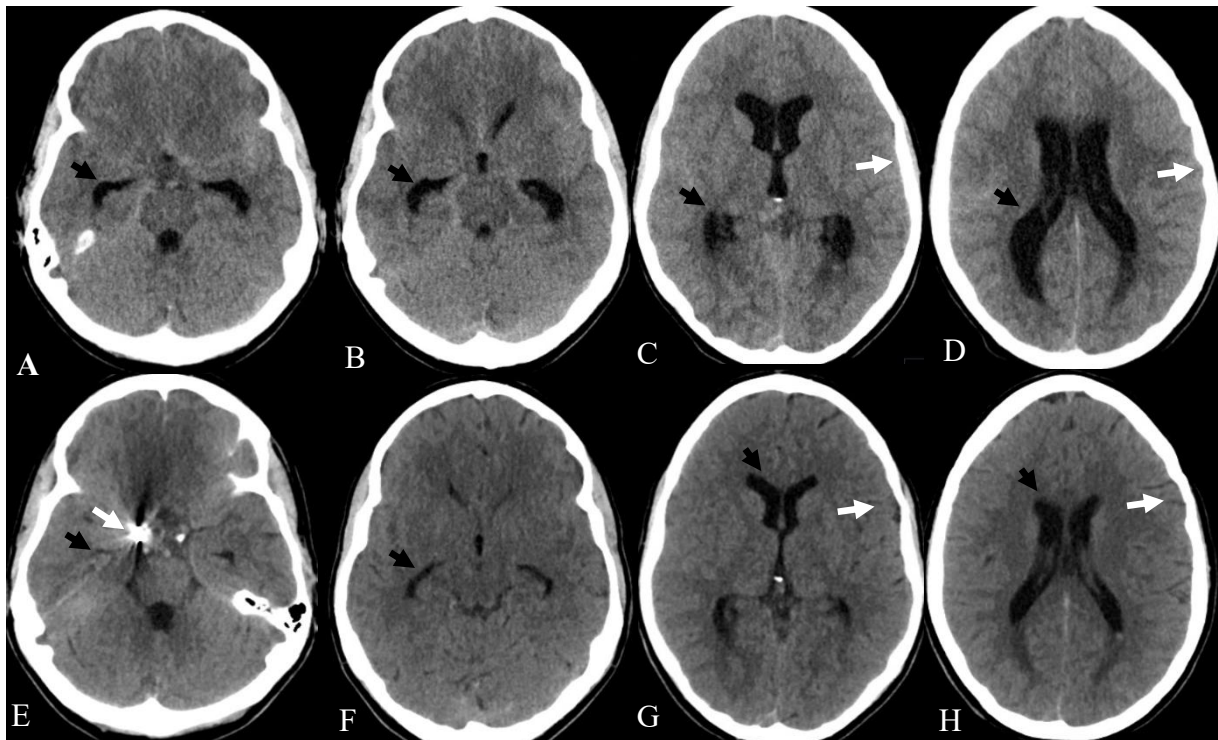
4.4 Akutni hidrocefalus

Hidrocefalus može biti prisutan neposredno nakon rupture intrakranijske aneurizme, vidljiv na inicijalnom CT pregledu snimljenom u sklopu obrade kroz hitnu službu (Slika 17), ili se može kasnije razviti tijekom bolničkog liječenja (Slika 18).

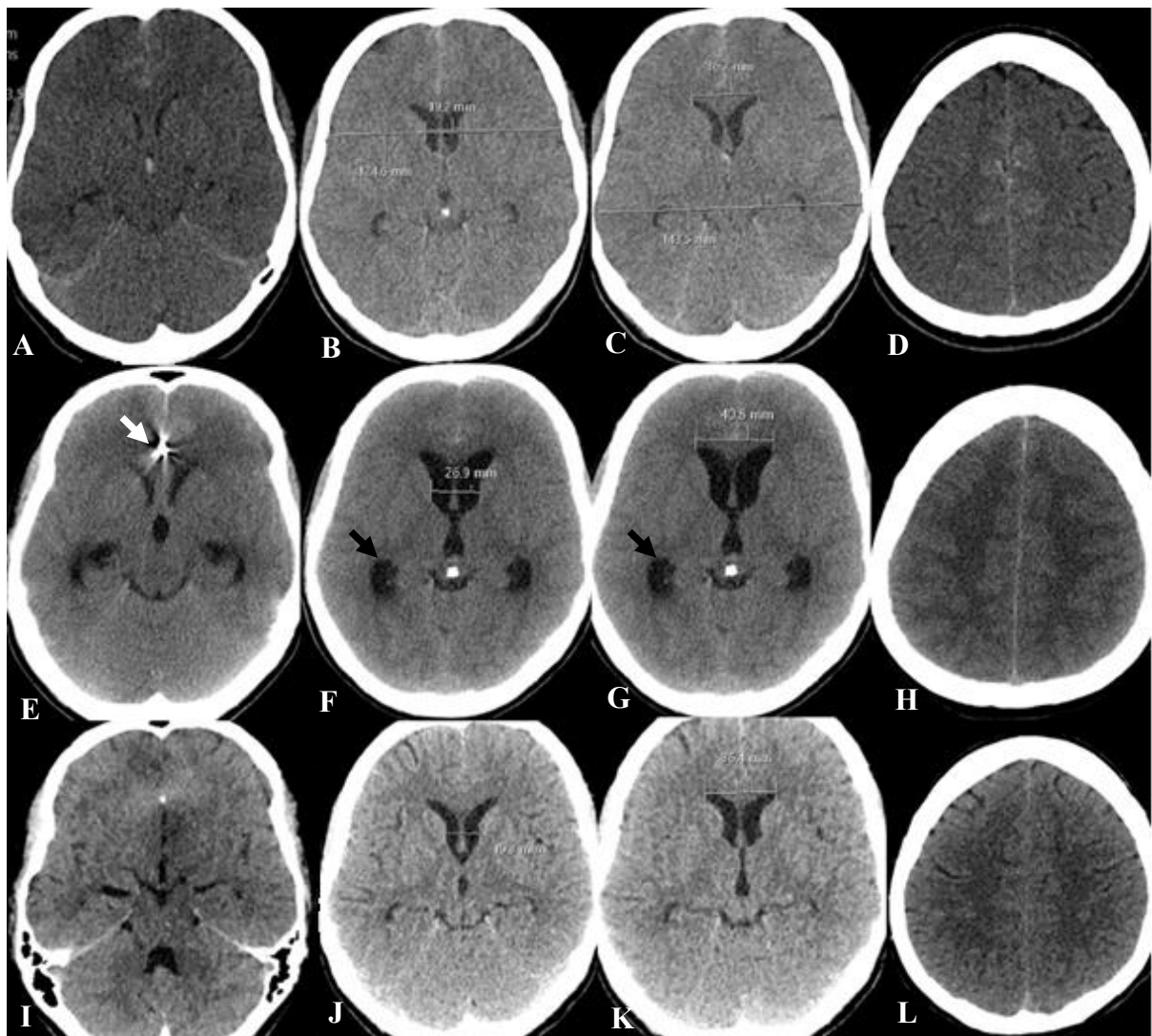
Prvi kontrolni postembolizacijski CT pregledi snimljeni su, prema protokolu naše ustanove, 24 sata od provedenog endovaskularnog liječenja. Vremenski interval među kasnijim kontrolnim CT pregledima ovisio je o kliničkom stanju bolesnika. Hitni kontrolni CT pregledi učinjeni su u slučaju deterioracije kliničkog stanja bolesnika, novonastalog fokalnog neurološkog deficita, pojave epileptičkih napadaja ili progresivnog gubitka svijesti.

Dijagnozu hidrocefalusa postavili smo retrospektivno, prema modificiranom opisu Jarttija i suradnika (95), temeljem vizualnog dojma proširenog ventrikularnog sustava, značajno proširenih temporalnih rogova lateralnih komora u odsustvu značajne atrofije moždanog parenhima, zaobljenih frontalnih rogova lateralnih komora te reduciranih sulkusa na konveksitetu moždanih polutki. Utjecaj distribucije i količine subarahnoidne krvi uzet je obzir pri procjeni CT-om vidljivih promjena.

Od egzaktnih linearnih mjera za procjenu stupnja proširenja ventrikularnog sustava odredili smo Evansov (94) i bikaudatni indeks (bicaudate index = BCI) (93). Dobi prilagođene relativne vrijednosti dobivene su dijeljenjem BCI indeksa s odgovarajućim gornjim vrijednostima za dobnu skupinu (95-a percentila) (93).



Slika 17 Primjer bolesnika s tranzitornim akutnim hidrocefalusom na inicijalnom CT pregledu. U prvom su redu CT snimke kod dolaska u bolnicu bolesnika s akutnim SAK-om. Proširen je ventrikularni sustav, reducirani su sulkusi konveksiteta. A) i B) Crnom strelicom označeni su prošireni temporalni rogovi lateralnih komora. C) Crnom strelicom označen je prošireni temporalni rog, a bijelom strelicom reducirani sulkusi na konveksitetu cerebralne hemisfere kao znak edema parenhima. D) Crnom strelicom označena je u cijelosti proširena lateralna komora, a bijelom strelicom reducirani sulkusi konveksiteta. U drugom su redu CT snimke 24 sata nakon endovaskularne embolizacije aneurizme C7 segmenta desne ACI. E) Bijelom je strelicom označen embolizacijski materijal u desnoj supraselarnoj cisterni, na tipičnom mjestu za aneurizme C7 segmenta ACI. Došlo je do značajne redukcije širine lateralnih komora i regresije edema moždanog parenhima. Crnom strelicom na E) i F) označeni su sada normalno široki temporalni rogovi lateralnih komora. G) i H) Crnom strelicom označene su normalno široke lateralne komore, a bijelom strelicom sada vidljivi, tj. uredno široki sulkusi na konveksitetu, kao znak regresije edema moždanog parenhima.



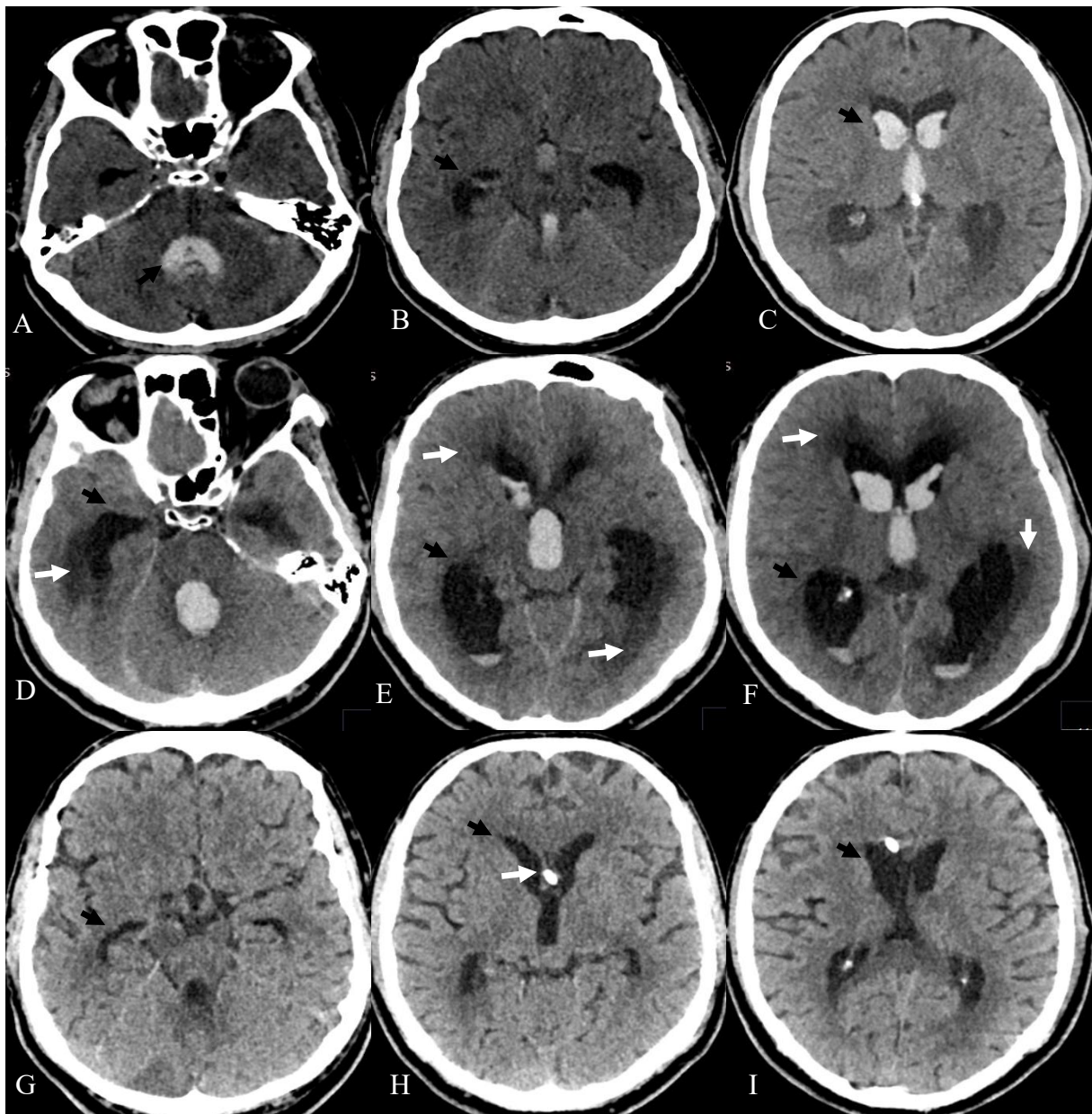
Slika 18 Primjer bolesnika koji je razvio akutni tranzitorni hidrocefalus. U prvom su redu CT snimke kod dolaska u bolnicu, uredna je širina ventrikularnog sustava, bez znakova hidrocefalusa. A) Temporalni rogovi lateralnih komora primjerene su širine. B) Uredno je širok ventrikularni sustav, BCI iznosi 0,15. C) Evansov indeks od 0,25 uredan je nalaz. D) Mala količina SAK-a u sulkusima na konveksitetu koji su održane širine. U drugom su redu CT snimke 24 sata nakon endovaskularne embolizacije distalne aneurizme ACA. E) Bijelom strelicom označen je embolizacijski materijal. Došlo je do proširenja temporalnih rogova lateralnih komora (crna strelica). F) i G) Proširenje ventrikularnog sustava uz povećanje inicijalnih vrijednosti linearnih indeksa. H) „Brisani“ sulkusi konveksiteta kao znak edema parenhima uslijed hidrocefalusa. Treći su red snimke kontrolnog CT pregleda, pet dana od endovaskularne embolizacije. I) Povrat normalne širine temporalnih rogova lateralnih komora. J) i K) Povrat širine lateralnih komora i normalizacija vrijednosti linearnih indeksa. L) Uredna širina sulkusa na konveksitetu znak je regresije edema.

Akutni hidrocefalus definiran je kao proširenje ventrikularnog sustava unutar 72 sata od ruptуре intrakranijske aneurizme. Dijagnozu hidrocefalusa postavili smo isključivo u slučaju zadovoljavanja navedenih kriterija i konsenzusa dva iskusna neuroradiologa.

Hitna vanjska ventrikularna drenaža postavljena je onda kada se smatralo da je deterioracija stanja svijesti uzrokovana akutnim hidrocefalusom (Slika 19). Kod bolesnika s proširenim ventrikularnim sustavom i blago do umjereno deterioriranog stupnja svijesti, odnosno boljeg kliničkog stanja prema Hunt-Hessovoj ljestvici (stupnja ≤ 3), zagovarali smo pomnije praćenje i opetovane češće kontrolne CT preglede radi praćenja eventualne dinamike proširenja ventrikularnog sustava umjesto hitnog postavljanja vanjske ventrikularne drenaže.

Hitni postupak vanjske ventrikularne drenaže učinjen je u slučaju daljnjeg pogoršanja stanja svijesti koje se nije moglo objasniti ničim drugim osim hidrocefalusom.

Prolaznim (tranzitornim) akutnim hidrocefalusom smatraju se slučajevi regresije proširenja ventrikularnog sustava praćenih oporavkom kliničkog stanja bolesnika. Prolaznost akutnog hidrocefalusa potvrđena je kontrolnim MR pregledom tri mjeseca nakon endovaskularnog zahvata embolizacije, što je naš standardni protokol za praćenje bolesnika nakon endovaskularnog liječenja rupturirane aneurizme cerebralne arterije.



Slika 19 Primjer bolesnika s akutnim hidrocefalusom liječenim postavljanjem EVD. Prvi red čine CT snimke kod dolaska u bolnicu, s umjereno izraženim hidrocefalusom. A) Krvlju u cijelosti ispunjena četvrta moždana komora (crna strelica). B) Umjereno su prošireni temporalni rogovi lateralnih komora (crna strelica). C) Umjereno su prošireni i frontalni rogovi lateralnih komora (crna strelica), u kojima je, kao i u trećoj moždanoj komori, umjerena količina krvi. U drugom su redu CT snimke 24 sata nakon endovaskularne embolizacije aneurizme ACIP. D), E) i F) Došlo je do proširenja lateralnih komora (crne strelice) oko kojih je bijelim strelicama označen periventrikularni hipodenzitet koji odgovara transependimalnoj transudaciji i znak je povišenja intraventrikularnog tlaka. U trećem su redu CT snimke nakon postavljanja EVD. G), H) i I) Crnim strelicama označene su sada normalno široke lateralne komore bez periventrikularnog edema. H) Bijelom strelicom označen je EVD.

4.5 Statističke metode

Raspodjela kontinuiranih podataka procijenjena je Kolmogorov-Smirnovljevim testom, a prema dobivenim rezultatima korišteni su odgovarajući neparametrijski testovi. χ^2 test korišten je za procjenu razlika u kategorijskim kliničkim varijablama, izuzev u slučajevima kada je bilo manje od deset sudionika po ćeliji, kada je korišten Fisherov egzaktni test. Mann-Whitneyev U test korišten je za analizu razlika kod kontinuiranih varijabli. Svi rezultati koji su bili značajni u bivarijatnoj analizi korišteni su u multivarijatnoj analizi i konstrukciji prediktivnog skora (DOTAHAS skor). Granične vrijednosti kontinuiranih varijabli izrađene su na temelju optimalnog omjera osjetljivosti i specifičnosti (Youden indeks J). Binarna logistička regresija korištena je kao multivarijatna metoda u predviđanju EVD-a. Intervali pouzdanosti za osjetljivost i specifičnost bili su „egzaktni“ Clopper-Pearsonovi intervali povjerenja. Vrijednosti značajnosti ispod 0,05 smatrale su se značajnima. MedCalc® Statistički softver verzije 19.6.1 (MedCalc Software Ltd, Ostende, Belgija; <https://www.medcalc.org>; 2020) korišten je u svim statističkim postupcima.

5 REZULTATI

5.1 Osnovna obilježja liječenih bolesnika

Između ožujka 2013. i prosinca 2019. godine 452 bolesnika s aneurizmatiskim subarahnoidnim krvarenjem liječena su endovaskularnim zahvatom embolizacije u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku neuroradiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

U naše retrospektivno istraživanje uključili smo ukupno 357 bolesnika koji su preživjeli akutnu fazu nakon rupture aneurizme i nisu imali postavljenu vanjsku drenažu cerebrospinalnog likvora iz nekog drugog razloga osim hidrocefalusa. Isključili smo i bolesnike sa značajnim oštećenjima parenhima jer bi ta oštećenja remetila primjenu egzaktnih linearnih indeksa pri procjeni hidrocefalusa.

U Tablicama 3 i 4 navedene su demografske i kliničke značajke i čimbenici s potencijalnim značajem za razvoj akutnog hidrocefalusa.

Ženskog je spola bilo 242 (67,8 %), a muškog 115 (32,2 %) bolesnika. Prosječna je dob liječenih bolesnika 56,49 godina, najmlađi bolesnik imao je 12, a najstariji 89 godina.

Najviše liječenih bolesnika bilo je boljeg inicijalnog kliničkog statusa izraženog Hunt-Hessovom ljestvicom – 151 (42,3 %) bolesnika bilo je prvog stupnja, odnosno pri nastupu rupture bili su s blagom glavoboljom ili blagim kočenjem vrata. Većina liječenih aneurizmi bila je smještene na prednjoj cirkulaciji (79,8 %).

Hidrocefalus je bio prisutan kod 95 (26,6 %) bolesnika već na inicijalnom CT pregledu mozga snimljenom kod dolaska u bolnicu, nakon nastanka rupture aneurizme. Nadalje, dodatnih 34 bolesnika razvilo je akutni hidrocefalus unutar 72 sata od rupture aneurizme. Ukupno je dijagnosticirano 129 bolesnika s akutnim hidrocefalusom, među kojima je 66 bolesnika (51%) imalo prolazni (tranzitorni) akutni hidrocefalus, dok su 63 bolesnika (49 %) zahtijevala vanjsku drenažu cerebrospinalnog likvora (engl. *external ventricular drain = EVD*).

Tablica 3 Opisna statistika ispitivanih kategorijskih kliničkih varijabli (N = 357)

		N	%
Spol	ženski	242	67,80 %
	muški	115	32,20 %
Hunt-Hess stupanj	1	151	42,30 %
	2	87	24,40 %
	3	71	19,90 %
	4	37	10,40 %
	5	11	3,10 %
modificirani Fisher stupanj	0	7	2,00 %
	1	57	16,00 %
	2	53	14,80 %
	3	41	11,50 %
	4	199	55,70 %
Fisher stupanj inicijalno	1	8	2,20 %
	2	50	14,00 %
	3	33	9,20 %
	4	266	74,50 %
BNI stupanj	1	7	2,00 %
	2	113	31,70 %
	3	120	33,60 %
	4	112	31,40 %
	5	5	1,40 %
intraventricularno krvarenje na inicijalnom CT pregledu	nema	108	30,30 %
	ima	249	69,70 %
intraparenhimsko krvarenje na inicijalnom CT pregledu	nema	292	81,80 %
	ima	65	18,20 %
hidrocefalus na inicijalnom CT pregledu	ne	262	73,40 %
	da	95	26,60 %
akutni hidrocefalus	ne	228	63,87 %
	da	129	36,13 %
smještaj aneurizme	prednja cirkulacija	285	79,80 %
	stražnja cirkulacija	72	20,20 %
veličina aneurizme (kategorija)	1	160	44,80 %
	2	155	43,40 %
	3	42	11,80 %
ishod na kontrolnom pregledu	bez hidrocefalusa	228	63,90 %
	EVD	63	17,60 %
	TAH	66	18,50 %

Tablica 4 Opisna statistika ispitivanih kontinuiranih kliničkih varijabli (N=357)

N=357	aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile		
					25.	Medijan	75.
dob (godine)	56,49	12,88	12,10	88,60	48,81	57,51	64,20
Hunt-Hess stupanj	2,08	1,15	1,00	5,00	1,00	2,00	3,00
modificirani Fisher stupanj	3,03	1,23	0,00	4,00	2,00	4,00	4,00
Fisher stupanj	3,56	0,81	1,00	4,00	3,00	4,00	4,00
BNI stupanj	2,99	0,88	1,00	5,00	2,00	3,00	4,00
cisternalni Hijdra zbroj	13,17	7,65	0,00	28,00	6,00	13,00	20,00
ventrikularni Hijdra zbroj	2,80	2,66	0,00	11,00	0,00	2,00	4,00
ukupni Hijdra zbroj	15,95	8,98	0,00	38,00	8,00	16,00	24,00
BCI indeks na inicijalnom CT pregledu	0,17	0,04	0,10	0,36	0,15	0,17	0,19
RBCI indeks na inicijalnom CT pregledu	0,92	0,18	0,52	1,89	0,81	0,93	1,00
Evansov indeks na inicijalnom CT pregledu	0,28	0,36	0,14	0,44	0,26	0,28	0,30
veličina aneurizme (mm)	6,58	3,69	1,50	25,00	4,00	6,00	8,00
BCI indeks na kontrolnom CT pregledu	0,17	0,04	0,10	0,36	0,15	0,17	0,19
RBCI indeks na kontrolnom CT pregledu	0,93	0,20	0,52	1,89	0,81	0,89	1,00
Evansov indeks na kontrolnom CT pregledu	0,28	0,04	0,16	0,44	0,26	0,28	0,30

5.2 Čimbenici rizika za razvoj akutnog hidrocefalusa

Lošije početno kliničko stanje bolesnika pri dolasku u bolnicu izraženo Hunt-Hessovom ljestvicom, veća količina subarahnoidne krvi izražena BNI, Fisherovom i modificiranom Fisherovom ljestvicom, količina intraventrikularnog i subarahnoidnog krvarenja izražena ljestvicom prema Hijdri, smještaj aneurizme na stražnjoj cirkulaciji i starija životna dob identificirani su kao značajni čimbenici rizika za razvoj akutnog hidrocefalusa. Veličina aneurizme, spol bolesnika i postojanje intraparenhimskog krvarenja nisu imali prediktivni značaj (Tablica 5).

Tablica 5 Razlike u sociodemografskim i kliničkim kategorijskim varijablama u odnosu na nalaz akutnog hidrocefalusa: χ^2 test

	bez akutnog hidrocefalusa N=228	akutni hidrocefalus N=129	P
ženski spol: n (%)	151 (66,2)	91 (70,5)	0,402
dob u godinama: medijan (IQR)*	57,0 (48,0-63,0)	59,0 (52,0-67,0)	0,030
ishod na kontrolnom CT-u: n (%)			< 0,001
bez hidrocefalusa	228 (100,0)	0 (0,0)	
EVD	0 (0,0)	63 (48,8)	
TAH	0 (0,0)	66 (51,2)	
Hunt-Hess stupanj: n (%)			< 0,001
1	126 (55,3)	25 (19,4)	
2	50 (21,9)	37 (28,7)	
3	42 (18,4)	29 (22,5)	
4	8 (3,5)	29 (22,5)	
5	2 (0,9)	9 (7,0)	
modificirani Fisher stupanj: n (%)			< 0,001
0	7 (3,1)	0 (0,0)	
1	56 (24,6)	1 (0,8)	
2	28 (12,3)	25 (19,4)	
3	39 (17,9)	2 (1,6)	
4	98 (43,0)	101 (78,3)	
BNI stupanj: n (%)			< 0,001
1	7 (3,1)	0 (0,0)	
2	85 (37,3)	28 (21,7)	
3	80 (35,1)	40 (31,0)	
4	52 (22,8)	60 (46,5)	
5	4 (1,8)	1 (0,8)	
Hijdra zbroj: medijan (IQR)*	12,0 (6,0-20,0)	22,0 (15,0-26,0)	< 0,001
cisternalni Hijdra zbroj: medijan (IQR)*	11,0 (5,0-18,0)	17,0 (11,0-22,0)	< 0,001
ventrikularni Hijdra zbroj: medijan (IQR)*	1,0 (0,0-3,0)	4,0 (4,0-6,0)	< 0,001
IVH na inicijalnom CT pregledu: n (%)	124 (54,4)	125 (96,9)	< 0,001
ICH na inicijalnom CT pregledu: n (%)	39 (17,1)	26 (20,2)	0,473
smještaj aneurizme na stražnjoj cirkulaciji: n (%)	29 (12,7)	43 (33,3)	< 0,001
veličina aneurizme (mm): medijan (IQR)*	6,0 (4,0-8,0)	6,0 (4,0-8,0)	0,45
RBCI indeks na inicijalnom CT-u: medijan (IQR)*	0,84 (0,74-0,94)	1,05 (0,95-1,21)	< 0,001
Evansov indeks na inicijalnom CT-u: medijan (IQR)*	0,27 (0,25-0,29)	0,31 (0,28-0,33)	< 0,001

*P < 0,05; **P < 0,001

Razlike u sociodemografskim i kliničkim kontinuiranim varijablama u odnosu na akutni hidrocefalus prikazane su u Tablici 6. Značajne razlike bile su prisutne u svim promatranim varijablama, osim u veličini aneurizme.

Tablica 6 Razlike u sociodemografskim i kliničkim kontinuiranim varijablama u odnosu na nalaz akutnog hidrocefalusa: Mann-Whitney U test

Akutni hidrocefalus (ukupno, sve klasifikacije)	N	Min	Max	Centile			P	
				25.	Medijan	75.		
dob (godine)	Ne	228	12,10	88,6	47,71	57,08	63,39	0,029*
	Da	129	22,8	81,70	52,00	58,59	66,89	
Hunt-Hess stupanj	Ne	228	1,00	5,00	1,00	1,00	2,00	<0,001**
	Da	129	1,00	5,00	2,00	3,00	4,00	
modificirani Fisher stupanj	Ne	228	0,00	4,00	1,00	3,00	4,00	<0,001**
	Da	129	1,00	4,00	4,00	4,00	4,00	
Fisher stupanj	Ne	228	1,00	4,00	2,50	4,00	4,00	<0,001**
	Da	129	2,00	4,00	4,00	4,00	4,00	
BNI stupanj	Ne	228	1,00	5,00	2,00	3,00	3,00	<0,001**
	Da	129	2,00	5,00	3,00	3,00	4,00	
cisternalni Hijdra zbroj	Ne	228	0,00	28,00	5,00	10,50	18,00	<0,001**
	Da	129	1,00	28,00	11,00	17,00	22,00	
ventrikularni Hijdra zbroj	Ne	228	0,00	8,00	0,00	1,00	3,00	<0,001**
	Da	129	0,00	11,00	4,00	4,00	6,00	
ukupni Hijdra zbroj	Ne	228	0,00	32,00	6,00	12,00	20,00	<0,001**
	Da	129	3,00	38,00	15,00	22,00	26,00	
BCI indeks na inicijalnom CT pregledu	Ne	228	0,10	0,21	0,14	0,16	0,17	<0,001**
	Da	129	0,14	0,36	0,18	0,21	0,23	
RBCI indeks na inicijalnom CT pregledu	Ne	228	0,52	1,05	0,74	0,84	0,94	<0,001**
	Da	129	0,66	1,89	0,95	1,05	1,21	
Evansov indeks na inicijalnom CT pregledu	Ne	228	0,14	0,34	0,25	0,27	0,29	<0,001**
	Da	129	0,16	0,44	0,28	0,31	0,33	
veličina aneurizme (mm)	Ne	228	2,00	25,00	4,00	6,00	8,00	0,450
	Da	129	1,50	22,00	4,00	6,00	8,00	
BCI indeks na kontrolnom CT pregledu	Ne	228	0,10	0,23	0,14	0,16	0,17	<0,001**
	Da	129	0,11	0,36	0,17	0,20	0,24	
RBCI indeks na kontrolnom CT pregledu	Ne	228	0,52	1,16	0,77	0,84	0,94	<0,001**
	Da	129	0,63	1,89	0,94	1,05	1,22	
Evansov indeks na kontrolnom CT pregledu	Ne	228	0,16	0,34	0,25	0,27	0,29	<0,001**
	Da	129	0,24	0,44	0,29	0,31	0,33	

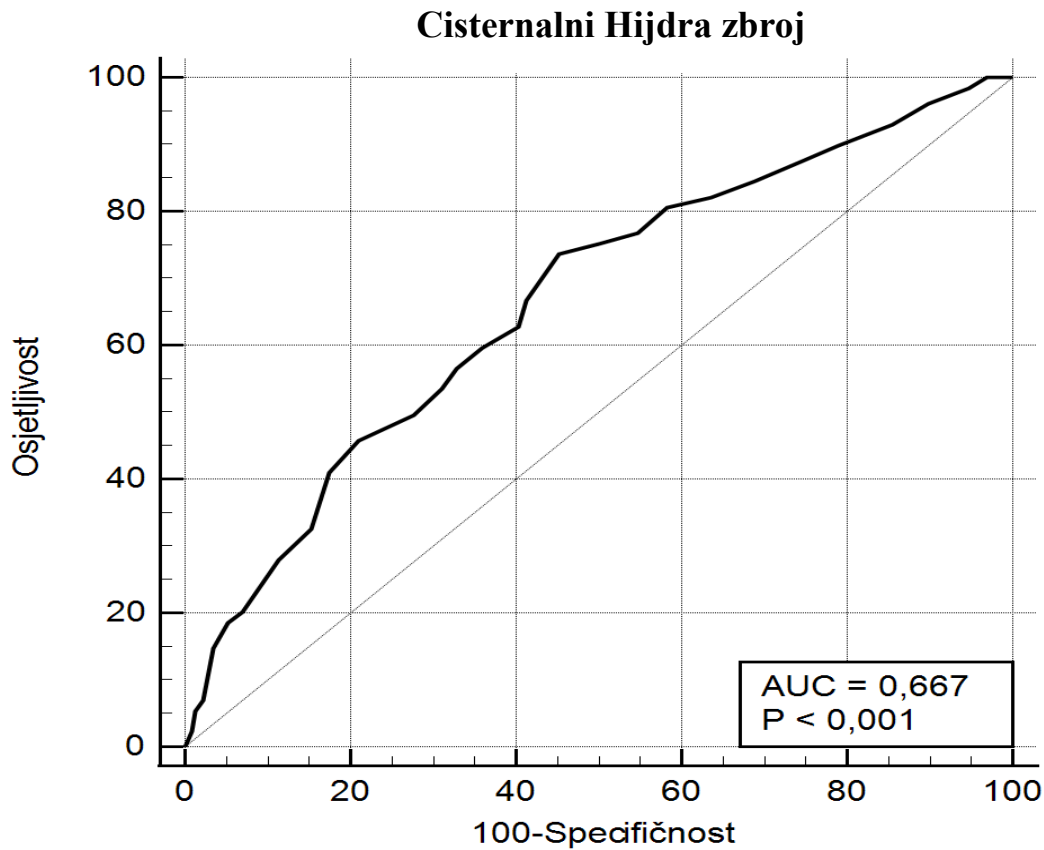
*P < 0,05; **P < 0,001

5.3 Utjecaj količine SAK-a na razvoj akutnog hidrocefalusa

Dijagnostički parametri cisternalni i ventrikularni Hijdra zbrojevi na inicijalnom CT pregledu u odnosu na nastanak akutnog hidrocefalusa prikazani su na Slikama 20 i 21 te Tablicama 7 i 8.

Iako su obje ROC krivulje statistički značajne, površina ispod ROC krivulje je značajno veća za ventrikularni Hijdra zbroj (0,863 naprema 0,667; $P < 0,05$) što govori u prilog da je ventrikularni Hijdra zbroj bolji prediktor za nastanak hidrocefalusa u odnosu na cisternalni Hijdra zbroj.

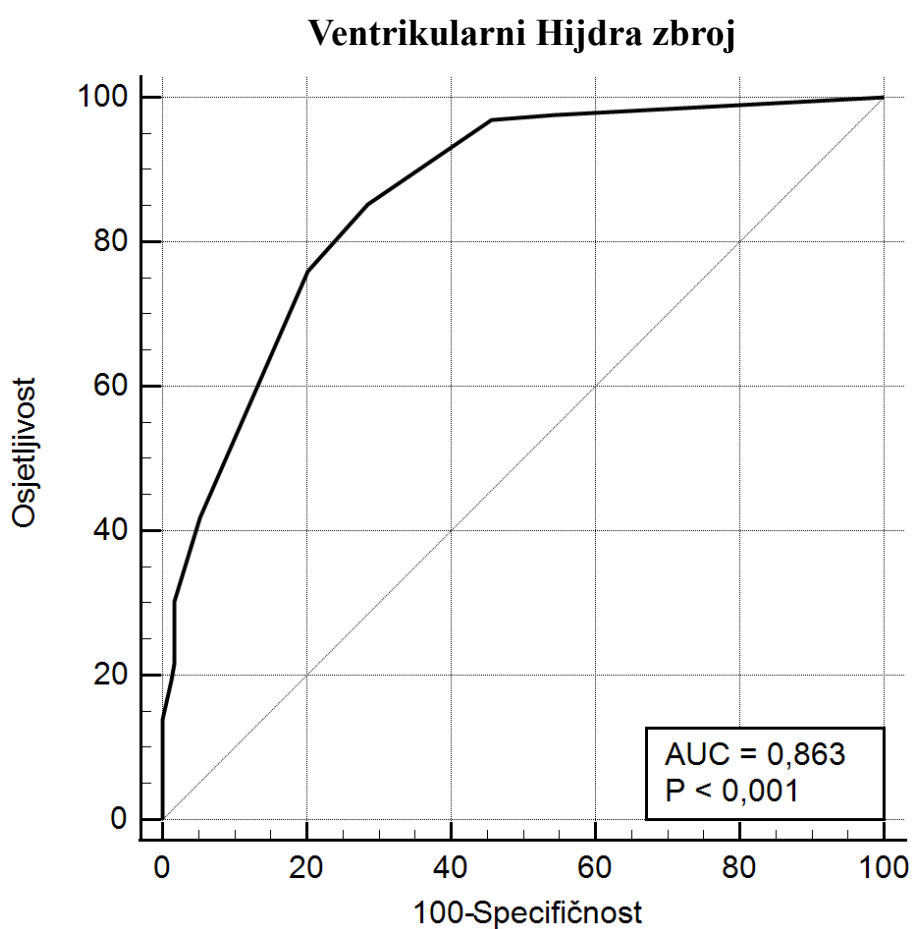
Optimalne i značajne granične vrijednosti u predikciji hidrocefalusa su vrijednost >11 za cisternalni Hijdra zbroj, s osjetljivošću od 73,6% i specifičnošću od 54,82%, dok je za ventrikularni Hijdra zbroj značajna vrijednost >2 , s osjetljivošću od 85,3% i specifičnošću od 71,5%.



Slika 20 ROC krivulja cisternalnog Hijdra zbroja na inicijalnom CT pregledu u odnosu na nastanak akutnog hidrocefalusa

Tablica 7 Dijagnostički parametri cisternalnog Hijdra zbroja na inicijalnom CT pregledu u odnosu na nastanak akutnog hidrocefalusa

površina pod krivuljom (AUC)	0,667
standardna greška	0,0299
95% CI	0,616 – 0,716
z statistika	5,598
razina značajnosti P	< 0,001**
Youden index J	0,2847
povezani granični kriterij	> 11
Osjetljivost	73,64
Specifičnost	54,82



Slika 21 ROC krivulja ventrikularnog Hijdra zbroja na inicijalnom CT pregledu u odnosu na nastanak akutnog hidrocefalusa

Tablica 8 Dijagnostički parametri količina intraventrikularne krvi izražene ventrikularnim Hijdra zbrojem na inicijalnom CT pregledu u odnosu na nastanak akutnog hidrocefalusa.

površina pod krivuljom (AUC)	0,863
standardna greška	0,0188
95% CI	0,823 – 0,897
z statistika	19,321
razina značajnosti P	< 0,001**
Youden index J	0,5676
povezani granični kriterij	> 2
Osjetljivost	85,27
Specifičnost	71,49

5.4 Čimbenici rizika za razvoj o EVD-u ovisnog hidrocefalusa

Razlike u sociodemografskim i kliničkim kategorijskim varijablama u odnosu na hidrocefalus ovisan o EVD-u prikazane su u Tablici 9. Značajne razlike bile su prisutne u svim promatranim varijablama, osim za spol i veličinu aneurizme.

Tablica 9 Razlike u sociodemografskim i kliničkim kategorijskim varijablama u odnosu na nalaz o EVD-u ovisnog hidrocefalusa: χ^2 test

		EVD hidrocefalus				P
		NE		DA		
		N	%	N	%	
spol	ženski	151	66,2 %	40	63,5 %	0,686
	muški	77	33,8 %	23	36,5 %	
Hunt Hess stupanj	1	126	55,3 %	6	9,5 %	<0,001**
	2	50	21,9 %	10	15,9 %	
	3	42	18,4 %	16	25,4 %	
	4	8	3,5 %	24	38,1 %	
	5	2	0,9 %	7	11,1 %	
modificirani Fisher stupanj	0	7	3,1 %	0	0,0 %	<0,001**
	1	56	24,6 %	0	0,0 %	
	2	28	12,3 %	8	12,7 %	
	3	39	17,1 %	0	0,0 %	
Fisher stupanj	4	98	43,0 %	55	87,3 %	<0,001**
	1	8	3,5 %	0	0,0 %	
	2	49	21,5 %	0	0,0 %	
	3	31	13,6 %	0	0,0 %	
BNI stupanj	4	140	61,4 %	63	100,0 %	<0,001**
	1	7	3,1 %	0	0,0 %	
	2	85	37,3 %	9	14,3 %	
	3	80	35,1 %	20	31,7 %	
	4	52	22,8 %	33	52,4 %	
IVH na inicijalnom CT pregledu	5	4	1,8 %	1	1,6 %	<0,001**
	nema	104	45,6 %	0	0,0 %	
ICH na inicijalnom CT pregledu	ima	124	54,4 %	63	100,0 %	0,005*
	nema	189	82,9 %	42	66,7 %	
smještaj aneurizme	ima	39	17,1 %	21	33,3 %	<0,001**
	prednja cirkulacija	199	87,3 %	42	66,7 %	
veličina kategorija	stražnja cirkulacija	29	12,7 %	21	33,3 %	0,909
	1	100	43,9 %	27	42,9 %	
	2	99	43,4 %	29	46,0 %	
	3	29	12,7 %	7	11,1 %	

*P < 0,05; **P < 0,001

Razlike u sociodemografskim i kliničkim kontinuiranim varijablama u odnosu na o EVD-u ovisnog hidrocefalusa prikazane su u Tablici 10. Značajne razlike bile su prisutne u svim promatranim varijablama osim u veličini aneurizme.

Tablica 10 Razlike u sociodemografskim i kliničkim kontinuiranim varijablama u odnosu na nalaz o EVD-u ovisnog hidrocefalusa: Mann-Whitney U test

Hidrocefalus ovisan o EVD	N	Min	Max	Centile			P	
				25.	Medijan	75.		
dob (godine)	ne	228	12,00	89,00	48,00	57,00	63,00	0,003*
	da	63	30,00	81,00	53,00	61,00	70,00	
Hunt-Hess stupanj	ne	228	1,00	5,00	1,00	1,00	2,00	<0,001**
	da	63	1,00	5,00	2,00	3,00	4,00	
modificirani Fisher stupanj	ne	228	0,00	4,00	1,00	3,00	4,00	<0,001**
	da	63	2,00	4,00	4,00	4,00	4,00	
Fisher stupanj	ne	228	1,00	4,00	2,25	4,00	4,00	<0,001**
	da	63	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	
BNI stupanj	ne	228	1,00	5,00	2,00	3,00	3,00	<0,001**
	da	63	2,00	5,00	3,00	4,00	4,00	
cisternalni Hijdra zbroj	ne	228	0,00	28,00	5,00	10,50	18,00	<0,001**
	da	63	2,00	28,00	12,00	18,00	22,00	
ventrikularni Hijdra zbroj	ne	228	0,00	8,00	0,00	1,00	3,00	<0,001**
	da	63	2,00	11,00	4,00	6,00	9,00	
ukupni Hijdra zbroj	ne	228	0,00	32,00	6,00	12,00	20,00	<0,001**
	da	63	8,00	38,00	17,00	23,00	28,00	
BCI indeks na inicijalnom CT pregledu	ne	228	0,10	0,21	0,14	0,16	0,17	<0,001**
	da	63	0,14	0,36	0,19	0,22	0,24	
RBCI indeks na inicijalnom CT pregledu	ne	228	0,52	1,05	0,74	0,84	0,94	<0,001**
	da	63	0,66	1,89	1,00	1,15	1,24	
Evansov indeks na inicijalnom CT pregledu	ne	228	0,14	0,34	0,25	0,27	0,29	<0,001**
	da	63	0,16	0,44	0,30	0,32	0,34	
veličina aneurizme (mm)	ne	228	2,00	25,00	4,00	6,00	8,00	0,895
	da	63	2,00	20,00	4,00	6,00	8,00	
BCI indeks na kontrolnom CT pregledu	ne	228	0,10	0,23	0,14	0,16	0,17	<0,001**
	da	63	0,18	0,36	0,22	0,24	0,26	
RBCI indeks na kontrolnom CT pregledu	ne	228	0,52	1,16	0,77	0,84	0,94	<0,001**
	da	63	1,00	1,89	1,16	1,26	1,37	
Evansov indeks na kontrolnom CT pregledu	ne	228	0,16	0,34	0,25	0,27	0,29	<0,001**
	da	63	0,28	0,44	0,32	0,33	0,35	

*P<0,05; **P<0,001

5.5 Predikcija razvoja akutnog hidrocefalusa i o EVD-u ovisnog hidrocefalusa

Tablice 11 i 12 prikazuju multivarijantni prediktivni regresijski model pripadnosti skupini s akutnim hidrocefalusom, odnosno o EVD-u ovisnom akutnom hidrocefalusu.

U predikciji pripadnosti skupini s akutnim hidrocefalusom izdvajaju se značajne prediktorske varijable: smještaj aneurizme na stražnjoj cirkulaciji s OR = 2,46 (95 % CI 1,21 – 5,00), količina intraventrikularne krvi prema Hijdri (ventrikularni Hijdra zbroj) na inicijalnom CT pregledu s OR 1,86 (95 % CI 1,54 – 2,23) te veći Hunt-Hessov stupanj s OR 1,47 (95 % CI 1,12 – 1,93), kontrolirano na utjecaj ostalih varijabli u regresijskom modelu (Tablica 11).

Tablica 11 Multivarijantni prediktivni regresijski model pripadnosti skupini s akutnim hidrocefalusom: binarna logistička regresija

Predikcija akutnog hidrocefalusa (svi ishodi) $r^2=52,1\%$; P<0,001	OR	95 % CI		P
		Donji	Gornji	
Hunt-Hess stupanj	1,47	1,12	1,93	0,005*
modificirani Fisher stupanj	1,05	0,65	1,72	0,834
BNI stupanj	0,85	0,44	1,63	0,616
cisternalni Hijdra zbroj	1,04	0,96	1,11	0,325
ventrikularni Hijdra zbroj	1,86	1,54	2,23	<0,001**
smještaj aneurizme: stražnja cirkulacija	2,46	1,21	5,00	0,012*
dob (godine)	1,00	0,97	1,02	0,912

*P < 0,05; **P < 0,001

Za predikciju pripadnosti skupini s akutnim hidrocefalusom ovisnim o EVD-u značajne su samo dvije prediktorske varijable: veći Hunt-Hessov stupanj s OR 2,29 (95 % CI 1,52 – 3,45) te količina intraventrikularne krvi prema Hijdri (ventrikularni Hijdra zbroj) na inicijalnom CT pregledu s OR 2,07 (95 % CI 1,60 – 2,67), kontrolirano na utjecaj ostalih varijabli u regresijskom modelu (Tablica 12).

Tablica 12 Multivarijantni prediktivni regresijski model pripadnosti skupini s o EVD-u ovisnim akutnim hidrocefalusom: binarna logistička regresija

Predikcija o EVD-u ovisnog hidrocefalusa r²=68,1 %; P < 0,001	OR	95 % CI		P
		Donji	Gornji	
Hunt-Hess stupanj	2,29	1,52	3,45	<0,001**
modificirani Fischer stupanj	2,74	0,96	7,84	0,060
BNI stupanj	1,17	0,46	2,96	0,746
cisternalni Hijdra zbroj	0,96	0,86	1,07	0,431
ventrikularni Hijdra zbroj	2,07	1,60	2,67	<0,001**
smještaj aneurizme: stražnja cirkulacija	1,92	0,67	5,52	0,226
dob (godine)	1,02	0,98	1,06	0,362

*P < 0,05; **P < 0,001

Oba regresijska modela bila su statistički značajna na razini P < 0,001 te su objašnjavala varijancu zavisne varijable više od 50 %.

5.6 Usporedba bolesnika s TAH-om i bolesnika s EVD-om

Čimbenici povezani s prolaznošću (tranzitornošću) akutnog hidrocefalusa i potrebom ventrikularne drenaže (EVD) prikazani su u Tablicama 13 i 14.

U EVD skupini zabilježene su značajno veće vrijednosti Hunt-Hessovog (P < 0,001) i modificiranog Fisherovog stupnja (P = 0,035) te veće količine intraventrikularne krvi izražene ventrikularnim Hijdra zbrojem (P < 0,001).

Akutni hidrocefalus također je bio znatno zastupljeniji u EVD skupini: 53 (84,1 %) naspram 42 (63,6 %) (P = 0,008), u što se uklapaju više vrijednosti BCI-a i RBCI-a (P = 0,001), te Evansovog indeksa (P = 0,001) u EVD skupini bolesnika.

U EVD skupini češće je bilo prisutno i intraparenhimsko krvarenje na inicijalnom CT pregledu: 21 (33,3 %) nasuprot 5 (7,6 %), P < 0,001. Nije bilo značajne razlike u spolu, dobi, BNI rezultatu, cisternalnom Hijdra zbroju, prisustvu intraventrikularne krvi na inicijalnom CT pregledu, kao niti u smještaju i veličini rupturirane aneurizme.

Tablica 13 Razlike u sociodemografskim i kliničkim kategorijskim varijablama između TAH i EVD hidrocefalusa: χ^2 test

		TAH vs. EVD				P
		TAH		EVD		
		N	%	N	%	
spol	ženski	51	77,3 %	40	63,5 %	0,122
	muški	15	22,7 %	23	36,5 %	
Hunt-Hess stupanj	1	19	28,8 %	6	9,5 %	<0,001**
	2	27	40,9 %	10	15,9 %	
	3	13	19,7 %	16	25,4 %	
	4	5	7,6 %	24	38,1 %	
	5	2	3,0 %	7	11,1 %	
modificirani Fisher stupanj	1	1	1,5 %	0	0,0 %	0,035*
	2	17	25,8 %	8	12,7 %	
	3	2	3,0 %	0	0,0 %	
	4	46	69,7 %	55	87,3 %	
BNI stupanj	2	19	28,8 %	9	14,3 %	0,128
	3	20	30,3 %	20	31,7 %	
	4	27	40,9 %	33	52,4 %	
	5	0	0,0 %	1	1,6 %	
Hidrocefalus na inicijalnom CT pregledu	nema	24	36,4 %	10	15,9 %	0,008*
	ima	42	63,6 %	53	84,1 %	
IVH na inicijalnom CT pregledu	nema	4	6,1 %	0	0,0 %	0,120
	ima	62	93,9 %	63	100,0 %	
ICH na inicijalnom CT pregledu	nema	61	92,4 %	42	66,7 %	<0,001**
	ima	5	7,6 %	21	33,3 %	
smještaj aneurizme	prednja cirkulacija	44	66,7 %	42	66,7 %	1,000
	stražnja cirkulacija	22	33,3 %	21	33,3 %	
veličina kategorija	1	33	50,0 %	27	42,9 %	0,763
	2	27	40,9 %	29	46,0 %	
	3	6	9,1 %	7	11,1 %	

*P < 0,05; **P < 0,001

Tablica 14 Razlike u sociodemografskim i kliničkim kontinuiranim varijablama između TAH i EVD hidrocefalusa: Mann-Whitney U test

EVD vs. TAH	N	Min	Max	Centile			P	
				25.	Medijan	75.		
dob (godine)	TAH	66	23,00	82,00	45,50	57,00	65,25	0,062
	EVD	63	30,00	81,00	53,00	61,00	70,00	
cisternalni Hijdra zbroj	TAH	66	1,00	28,00	9,75	16,00	22,00	0,439
	EVD	63	2,00	28,00	12,00	18,00	22,00	
ventrikularni Hijdra zbroj	TAH	66	0,00	8,00	3,00	4,00	5,00	<0,001**
	EVD	63	2,00	11,00	4,00	6,00	9,00	
ukupni Hijdra zbroj	TAH	66	3,00	33,00	12,00	20,00	26,00	0,022*
	EVD	63	8,00	38,00	17,00	23,00	28,00	
BCI indeks na inicijalnom CT pregledu	TAH	66	0,14	0,28	0,17	0,19	0,22	<0,001**
	EVD	63	0,14	0,36	0,19	0,22	0,24	
RBCI indeks na inicijalnom CT pregledu	TAH	66	0,77	1,47	0,94	1,05	1,15	0,001*
	EVD	63	0,66	1,89	1,00	1,15	1,24	
Evansov indeks na inicijalnom CT pregledu	TAH	66	0,23	0,37	0,27	0,29	0,32	0,001*
	EVD	63	0,16	0,44	0,30	0,32	0,34	
veličina aneurizme (mm)	TAH	66	1,50	22,00	4,00	5,25	8,00	0,497
	EVD	63	2,00	20,00	4,00	6,00	8,00	
BCI indeks na kontrolnom CT pregledu	TAH	66	0,11	0,23	0,16	0,17	0,19	<0,001**
	EVD	63	0,18	0,36	0,22	0,24	0,26	
RBCI indeks na kontrolnom CT pregledu	TAH	66	0,63	1,11	0,86	0,94	1,00	<0,001**
	EVD	63	1,00	1,89	1,16	1,26	1,37	
Evansov indeks na kontrolnom CT pregledu	TAH	66	0,24	0,35	0,26	0,29	0,30	<0,001**
	EVD	63	0,28	0,44	0,32	0,33	0,35	

*P<0,05; **P<0,001

5.7 Kreiranje novog predikcijskog skora

Ranije značajne kategorijske varijable (akutni hidrocefalus i intraparenhimsko krvarenje na inicijalnom CT pregledu mozga) interpretirane su na binarnoj osnovi (patološki naspram nepatoloških nalaza). Analiza ROC krivulje i optimalne granične vrijednosti za značajne kontinuirane kliničke varijable u predviđanju potrebe za EVD-om prikazane su u Tablici 15. Sve kategorizirane vrijednosti korištene su u multivarijatnom regresijskom modelu za predviđanje vjerojatnosti za pripadnost EVD skupini (Tablica 16).

Tablica 15 Analiza ROC krivulje i optimalne granične vrijednosti za značajne kontinuirane kliničke varijable u predviđanju o EVD-u ovisnog hidrocefalusa

	Područje ispod ROC krivulje (AUC)	95% CI	Youden indeks J	Povezani kriterij	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	P
Hunt-Hess stupanj	0,758	0,675 – 0,829	0,44	> 2	74,60	69,70	<0,001**
modificirani Fisher stupanj	0,587	0,497 – 0,673	0,18	> 3	87,30	30,30	0,014*
Evansov indeks	0,674	0,586 – 0,754	0,32	> 0,29	77,78	54,55	<0,001**
ventrikularni Hijdra zbroj	0,742	0,658 – 0,815	0,43	> 5	52,38	90,91	<0,001**
RBCI indeks	0,675	0,587 – 0,755	0,31	> 1,1	58,73	72,73	<0,001**

*P < 0,05; **P < 0,001

Tablica 16 Multivarijatan regresijski model u predviđanju EVD-a i predloženi ponder: binarna logistička regresija

P < 0,001; r ² =53,1 %	OR	95 % CI		P	Ponder
		Donji	Gornji		
Hunt-Hess stupanj (> 2)	3,47	1,33	9,08	0,011*	1
modificirani Fisher stupanj (> 3)	7,85	1,67	36,80	0,009*	2
Evansov indeks (> 0.29)	2,38	0,63	9,06	0,203	0
pozitivni ICH na inicijalnom CT pregledu	3,33	0,90	12,33	0,072	0
ventrikularni Hijdra zbroj (> 5)	14,46	3,86	54,19	<0,001**	4
RBCI indeks (> 1.1)	2,55	0,78	8,37	0,123	0
akutni hidrocefalus na inicijalnom CT pregledu	0,30	0,06	1,35	0,115	0

*P < 0,05; **P < 0,001

Binarni logistički regresijski model bio je značajan (P < 0,001), s 53,1 % objašnjene varijance zavisne varijable (EVD). Samo su tri varijable u multivarijatom modelu bile značajne: ventrikularni Hijdra zbroj (> 5) s OR: 14,46 (95 % CI: 3,86 – 54,19), modificirani Fisherov stupanj (> 3) s OR: 7,85 (95 % CI: 1,67 – 36,80) i Hunt-Hessov stupanj > 2 s OR: 3,47 (95 % CI: 1,33 – 9,08), kontroliran na utjecaj svih ostalih prediktorskih varijabli u regresijskom modelu.

Predloženi ponderi izračunati su u odnosu na one značajnih omjera vjerojatnosti OR: ventrikularni Hijdra zbroj (> 5) s 4 boda, modificirani Fisherov stupanj (> 3) s 2 boda (dva puta manje od prethodnog rezultata) i Hunt-Hessov stupanj (> 2) s 1 bodom (dva puta manje od prethodne ocjene).

5.8 Osjetljivost i specifičnost DOTAHAS skora

Osjetljivost i specifičnost bodovanja našeg novog skora u otkrivanju o EVD-u ovisnog hidrocefalusa prikazana je u Tablici 17. Skor smo nazvali DOTAHAS skor – prema engl. *Drainage Or Transiency of Acute Hydrocephalus after Aneurysmal SAH (DOTAHAS) score*.

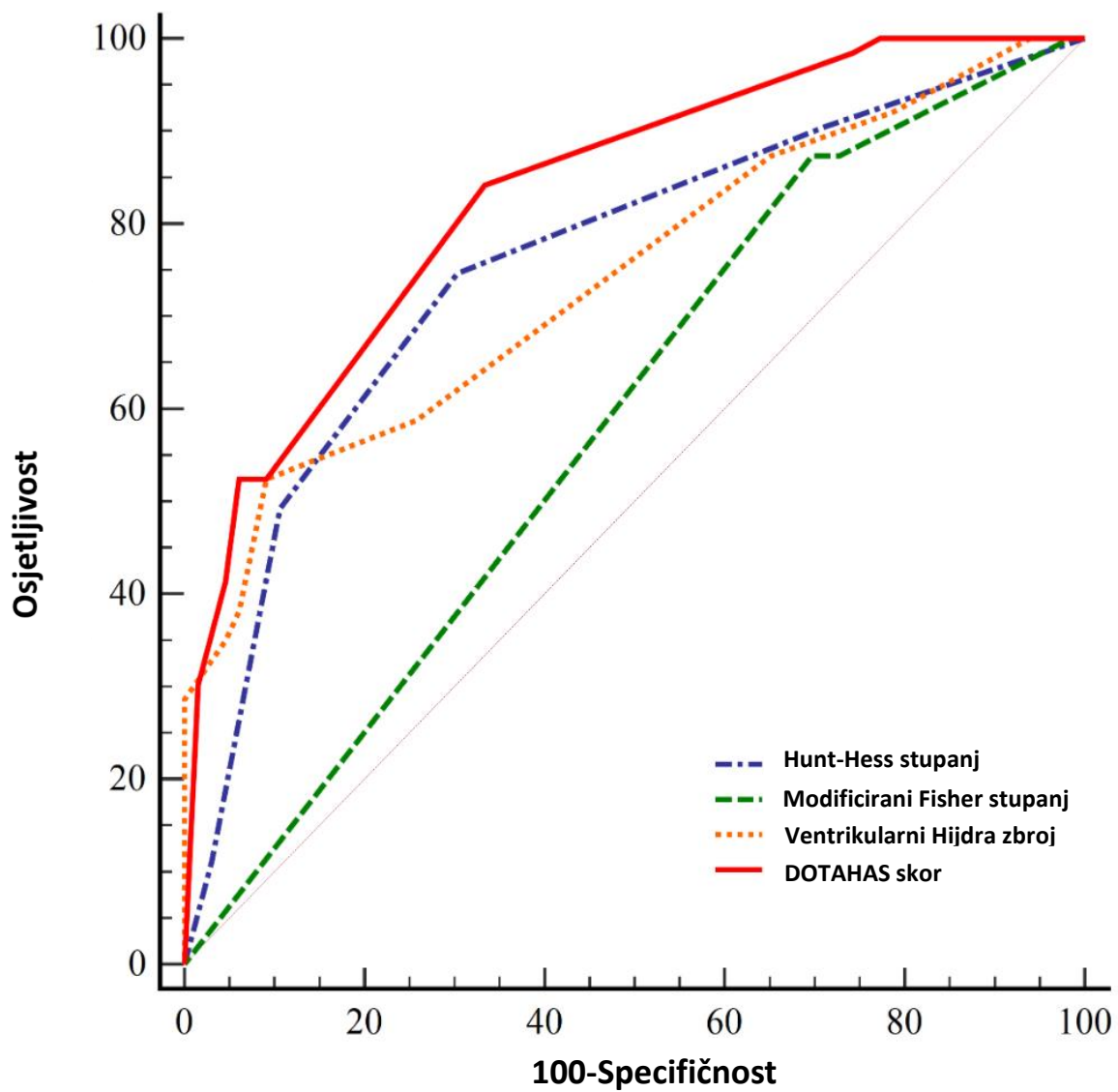
Optimalni kriterij DOTAHAS bodova bio je > 2, s odgovarajućom površinom ispod ROC krivulje (AUC) 0,832 (95 % CI: 0,756 – 0,892) i razinom značajnosti $P < 0,001$.

Raspodjela DOTAHAS skora prikazana je na Slici 22. Među EVD bolesnicima patološke vrijednosti DOTAHAS skora (> 2) bile su prisutne u 53 slučaja (84,1 %), dok su u bolesnika s TAH-om samo u 22 slučaja (33,3 %) rezultirajući značajnim OR predviđanjem EVD-a 10,6 puta (95% CI 4,56 – 24,74) $P < 0,001$.

Tablica 17 Osjetljivost i specifičnost definiranog bodovanja u otkrivanju o EVD-u ovisnog hidrocefalusa

Kriterij	Osjetljivost (%)	95% CI	Specifičnost (%)	95% CI
≥ 0	100	94,3 – 100,0	0,00	0,0 – 5,4
> 0	100	94,3 – 100,0	22,73	13,3 – 34,7
> 1	98,41	91,5 – 100,0	25,76	15,8 – 38,0
> 2*	84,13	72,7 – 92,1	66,67	54,0 – 77,8
> 3	52,38	39,4 – 65,1	90,91	81,3 – 96,6
> 4	52,38	39,4 – 65,1	93,94	85,2 – 98,3
> 5	41,27	29,0 – 54,4	95,45	87,3 – 99,1
> 6	30,16	19,2 – 43,0	98,48	91,8 – 100,0
> 7	0,00	0,0 – 5,7	100	94,6 – 100,0

*Optimalna vrijednost: AUC = 0,832; 95 % CI: 0,756 to 0,892; $P < 0,001$



Slika 23 Usporedba ROC krivulja predikcijskih kliničkih skala u otkrivanju o EVD-u ovisnog hidrocefalusa

Tablica 18 Razlike među ROC krivuljama predikcijskih kliničkih skala u otkrivanju o EVD-u ovisnog hidrocefalusa

Hunt-Hess stupanj ~ DOTAHAS skor	
Razlika između AUC	0,074
Standardna greška	0,0403
95 % CI	-0,00495 – 0,153
z statistika	1,837
razina značajnosti P	P = 0,0662
Fisher stupanj ~ DOTAHAS skor	
razlika između AUC	0,245
Standardna greška	0,0449
95% CI	0,157 – 0,333
z statistika	5,464
razina značajnosti P	P < 0,001**
ventrikularni Hijdra zbroj ~ DOTAHAS skor	
razlika između AUC	0,0899
Standardna greška	0,0307
95% CI	0,0298 – 0,150
z statistika	2,929
Razina značajnosti P	P = 0,003*
RBCI indeks ~ DOTAHAS skor	
Razlika između AUC	0,157
Standardna greška	0,0504
95 % CI	0,0579 – 0,256
z statistika	3,108
razina značajnosti P	P = 0,002*
Evansov indeks ~ DOTAHAS skor	
razlika između AUC	0,155
Standardna greška	0,0511
95% CI	0,0548 – 0,255
z statistika	3,032
razina značajnosti P	P = 0,002*

*P < 0,05; **P < 0,001

6 RASPRAVA

Retrospektivnim istraživanjem provednim na 357 bolesnika s aneurizmatiskim SAK-om liječenih endovaskularnom embolizacijom u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku neuroradiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb željeli smo utvrditi učestalost razvoja akutnog hidrocefalusa i čimbenike uključene u njegov razvoj.

Učestalost razvoja hidrocefalusa nakon aneurizmatiskog SAK-a kreće se prema različitim istraživanjima u širokom rasponu između 6 i 67 % (74, 75, 76), prema većini istraživanja javlja se kod 20 do 30 % bolesnika (77, 78, 79).

Akutni hidrocefalus se, prema dostupnoj literaturi, pojavljuje u 15 do 62 % bolesnika (95, 99, 100, 101).

Učestalost akutnog hidrocefalusa od 26,6 % (95 bolesnika) na inicijalnom CT pregledu u našoj ispitivanoj skupini uklapa se u dosad objavljene rezultate. Ukoliko pridodamo 34 bolesnika koji su razvili akutni hidrocefalus unutar 72 sata, dolazimo do ukupno 129 bolesnika, odnosno 36 % svih bolesnika s akutnim SAK-om liječenih endovaskularnom metodom.

Postotak je nešto veći no što su Hasan i suradnici utvrdili 1989. godine u istraživanju o problemima pri liječenju bolesnika s akutnim SAK-om (79). Hidrocefalus je bio prisutan kod 19 % bolesnika pri prijemu u bolnicu (91/473), uz dodatnih jedanaest bolesnika koji su razvili akutni hidrocefalus unutar tjedan dana što predstavlja ukupno 22 % bolesnika (102/473). Nešto nižu učestalost akutnog hidrocefalusa 1992. godine utvrdili su i Hasan i Tanghe - 20 % bolesnika imalo je akutni hidrocefalus kod dolaska u bolnicu na inicijalnom CT pregledu te ukupno 24 % bolesnika unutar prvog tjedna (109). Naši su rezultati slični rezultatima Mehte i suradnika koji su utvrdili učestalost akutnog hidrocefalusa od 31 % (kod 32 od 105 bolesnika) (110).

Od 80-ih godina prošlog stoljeća utvrđeni su različiti čimbenici povezani s razvojem akutnog hidrocefalusa.

Mi smo identificirali lošije početno kliničko stanje bolesnika pri dolasku u bolnicu izraženo Hunt-Hessovom ljestvicom, veću količinu subarahnoidne krvi izraženu BNI, Fisherovom i modificiranom Fisherovom ljestvicom, prisustvo intraventricularne krvi te količinu intraventricularnog i subarahnoidnog krvarenja izraženo ljestvicom prema Hijdri, kao značajne čimbenike rizika za razvoj akutnog hidrocefalusa kod bolesnika s aneurizmatiskim SAK-om.

Starija životna dob i smještaj aneurizme na stražnjoj cirkulaciji također su utvrđeni kao značajan čimbenik rizika za razvoja akutnog hidrocefalusa, dok veličina liječene aneurizme i spol bolesnika nisu imali prediktivni značaj.

Multivarijatnim prediktivnim regresijskim modelom, kao značajne prediktore razvoja akutnog hidrocefalusa utvrdili smo aneurizme stražnje cirkulacije, količinu intraventrikularne krvi izraženu ventrikularnim Hijdra zbrojem na inicijalnom CT pregledu s te lošije inicijalno kliničkog stanje bolesnika izraženom višim Hunt-Hessovim stupanjem (Tablica 11).

Rezultati našeg istraživanja, da je značajno češći razvoj akutnog hidrocefalusa kod bolesnika s rupturiranom aneurizmom stražnje cirkulacije, poklapaju se s rezultatima velikog istraživanja iz 1989. godine na 3521 bolesniku koje su proveli Graff-Radford i suradnici (111). Utvrdili su povećani rizik razvoja akutnog hidrocefalusa kod aneurizmi stražnje cirkulacije te najmanji rizik kod rupturiranih aneurizmi srednje cerebralne arterije. I u njihovom je istraživanju lošije kliničko stanje izraženo Glasgow Comma Score (GCS) ljestvicom bilo povezano s razvojem akutnog hidrocefalusa. Kao i u našoj analiziranoj skupini, bolesnici starije životne dobi imaju značajno viši rizik za razvoj akutnog hidrocefalusa. Također su, kao i mi, utvrdili da spol bolesnika i veličina aneurizme ne utječu na rizik razvoja hidrocefalusa.

Kao čimbenike rizike za razvoj akutnog hidrocefalusa utvrdili smo količinu intraventrikularne i subarahnoidne cisternalne krvi izražene Hijdra zbrojem. Obje ROC krivulje o utjecaju količine intraventrikularne krvi, izražene ventrikularnim Hijdra zbrojem, i količine subarahnoidne krvi izražene cisternalnim Hijdra zbrojem, pokazale su se statistički značajnim za razvoj akutnog hidrocefalusa (Slike 20 i 21, te Tablice 7 i 8). Površina ispod ROC krivulje značajno je bila veća za ventrikularni Hijdra zbroj (0,863 naprema 0,667; $P < 0,05$), što govori da je količina intraventrikularne krvi bolji prediktor nastanka akutnog hidrocefalusa u odnosu na količinu cisternalne subarahnoidne krvi. Mjerenjem količine krvi u svakoj pojedinoj cisterni i moždanoj komori prema metodi uvedenoj od Hijdre, utvrdili smo koja je to količina subarahnoidne i intraventrikularne krvi prediktivna za razvoj hidrocefalusa.

Naši se rezultati dijelom poklapaju s rezultatima Van Gijna i suradnika koji su 1985. po prvi puta utvrdili povezanost između akutnog hidrocefalusa i količine intraventrikularnog krvarenja, ali nisu utvrdili povezanost s količinom cisternalnog krvarenja, dobi i spolom bolesnika niti s lokacijom rupturirane aneurizme (93).

Hasan i suradnici također su utvrdili višu učestalost akutnog hidrocefalusa kod bolesnika lošijeg kliničkog stanja izraženog GCS ljestvicom, za razliku od našeg istraživanja gdje smo se za

procjenu kliničkog stanja koristili Hunt-Hessovom ljestvicom. Za razliku od naše skupine bolesnika, kod Hasana i suradnika hidrocefalus je bio značajno češći u slučaju rupture aneurizmi unutrašnje karotidne arterije, odnosno prednje cirkulacije. Hasan i suradnici utvrdili su, poput Van Gijna i suradnika, povezanost intraventricularne krvi i razvoja hidrocefalusa, ali su ujedno i prvi koji su utvrdili veću učestalost akutnog hidrocefalusa kod bolesnika s većom ukupnom količinom cisternalne krvi, uz napomenu da su tu razliku ustanovili kao statistički značajnu jedino kod bolesnika bez intraventricularne krvi.

Intraventricularna krv bila je prisutna kod 97 % naših bolesnika s akutnim hidrocefalusom, za razliku od 47 % bolesnika kod Hasana i suradnika. Razlika je uvjetovana različitim ljestvicama korištenim za određivanje prisustva krvi intraventricularno. Naime, mi smo se koristili Fisherovom ljestvicom te je stoga i mala količina sedimenta krvi u jednoj od četiri komore smatrana kriterijem za postojanje krvi intraventricularno. No, kako je prikazano u Tablici 8, za razvoj akutnog hidrocefalusa značajna je količina krvi izražena ventrikularnim Hijdra zbrojem većim od 2 (vrijednosti 3 i više), što znači da krv mora sedimentirati u minimalno tri moždane komore ili biti u većoj količini u barem jednoj komori. Ventrikularni Hijdra zbroj > 2 utvrdili smo kao prediktor razvoja akutnog hidrocefalusa s osjetljivošću od 85,3 % i specifičnošću od 71,5 % . Hasan i suradnici bolesnicima s intraventricularnom krvlju smatrali su samo one s ventrikularnim Hijdra zbrojem > 1 , tj. 2 ili 3, što znači da sediment krvi u dnu jedne od četiri komore nisu smatrali značajnim. Druga je razlika u tomu što su Hasan i suradnici analizirali utjecaj količine krvi u svakoj pojedinoj od 10 cisterni, dok smo mi uzeli u obzir ukupnu količinu subarahnoidne likvorske krvi izraženu ukupnim cisternalnim Hijdra zbrojem. Kod bolesnika bez intraventricularne krvi, koji su razvili hidrocefalus, utvrdili su značajno veći udio onih s većim cisternalnim vrijednostima u obje cisterne ambiens u usporedbi s onima koji nisu razvili hidrocefalus. U našem istraživanju utvrdili smo značajan utjecaj cisternalne subarahnoidne krvi u slučaju da je cisternalni Hijdra zbroj > 11 (osjetljivost od 73,6 % , specifičnost od 54,82 %).

Prema klasičnoj hipotezi cirkulacije likvora, akutni hidrocefalus smatra se nekomunicirajućim (opstruktivnim) hidrocefalusom. Glavni čimbenik razvoja hidrocefalusa po klasičnoj su teoriji ugrušci intraventricularne krvi unutar moždanih komora i Sylvijevog akvedukta koji predstavljaju mehaničku zapreku protoku cerebrospinalnog likvora među pojedinim komorama, kao i zapreku protoku likvora između komora i subarahnoidnog prostora. Krv u likvorskom prostoru uzrokuje angiospazam, vazokonstrikciju arterija koje opskrbljuju moždani parenhim, uključujući ependim lateralnih komora, ali i arterija koje opskrbljuju koroidni pleksus. Angiospazam koroidnih arterija rezultirat će ishemijskim oštećenjem ependimalnih

stanica i poremećajem njihove funkcije. U svjetlu klasične hipoteze cirkulacije likvora, ishemijskim oštećenjem inducirana deskvamacija ependimalnih stanica Sylvijevog (mezencefaličkog) akvedukta dovodi također do mehaničke zapreke i posljedičnog proširenja ventrikularnog sustava supratentorijski (triventrikularni hidrocefalus) (126).

No, postoje i bolesnici s aneurizmatiskim SAK-om koji su razvili akutni hidrocefalus unatoč tek minimalnoj količini sedimenta krvi samo u dnu četvrte moždane komore. Kod tih je bolesnika teško za očekivati opstruktivni učinak na cirkulaciju likvora, kako među komorama, tako i između komora i subarahnoidnog cisternalnog prostora. Prema klasičnoj hipotezi bolesnici s aneurizmatiskim SAK-om, bez značajne količine krvi intraventrikularno, smatrali bi se bolesnicima s komunicirajućim (neopstruktivnim) hidrocefalusom, što je sličan patofiziološki mehanizam uključen u nastanak kroničnog posthemoragijskog hidrocefalusa. Istraživanja o promjenama protoka likvora nakon SAK-a na uređajima za magnetsku rezonanciju snimanjem tehnikom faznog kontrasta pokazala su promjene kod većine bolesnika s akutnim SAK-om (127, 128). Razvoj akutnog hidrocefalusa zabilježen je i kod bolesnika bez postojanja intraventrikularne krvi.

Kanat i suradnici pretpostavili su, prema rezultatima svojeg istraživanju iz 2013. godine na zečevima, da su krvni ugrušci u ranoj posthemoragijskoj fazi glavni okidač za hipersekreciju likvora u koroidnom pleksusu (129). Zbog oštećenja koroidnog pleksusa u kasnijim posthemoragijskim fazama, u značajnoj mjeri kao posljedici vazospazma koroidnih arterija, nije za očekivati hipersekreciju te je disfunkcija arahnoidnih granulacija posljedično fibrozi tada glavni čimbenik koji utječe na razvoj komunicirajućeg hidrocefalusa.

Utjecaj količine subarahnoidne cisternalne krvi na razvoj hidrocefalusa dokazali smo koristeći se različitim ljestvicama; Fisherove ljestvice, BNI (Barrow Neurological Institute) ljestvice, kao i korištenjem ljestvice po Hijdri. Prema klasičnoj teoriji razvoja hidrocefalusa, utjecaj veće količine subarahnoidne krvi može se objasniti djelovanjem krvi na apsorpciju cerebrospinalnog likvora preko arahnoidnih granulacija u venske sinuse. Krv i krvni ugrušci u najranijoj posthemoragijskoj fazi mehanički blokiraju arahnoidne granulacije i smanjuju apsorpciju likvora. Dovode do pokretanja upalnog odgovora što rezultira leptomeningealnom proliferacijom, zadebljanjem leptomeningi i fibrozom arahnoidnih granulacija te posljedičnom njihovom disfunkcijom, odnosno smanjenom apsorpcijom likvora.

Ukoliko rezultate našeg istraživanja promatramo kroz prizmu nove hipoteze hidrodinamike likvora, moguće je objasniti na više načina utjecaj količine intraventrikularne i subarahnoidne

cisternalne krvi na razvoj hidrocefalusa. Prema novoj hipotezi cerebrospinalni likvor i intersticijska tekućina subependimalno čine jedinstveni funkcionalni sustav, pri čemu je odnos njihovih volumena posljedica promjena osmotskih i hidrostatskih tlakova u mikrovaskulaturi središnjeg živčanog sustava (130, 131). Zbog hidrostatskog tlaka dolazi do filtracije vode kroz stijenku kapilara u intersticij te potom kroz ependim moždanih komora u cerebrospinalni likvor, dok je apsorpcija krvi iz intersticija u postkapilarne venule i venski sustav posljedica protudjelovanja osmotskog tlaka. Filtracijom vode kroz kapilarnu membranu prema intersticiju, u intravaskularnom odjeljku ostaju velike molekule koje ne mogu proći kroz kapilarnu membranu što dovodi do nastanka hiperosmolarne krvi u postkapilarnim venulama.

Od 1970-ih godina utvrđen je utjecaj osmotskog tlaka na volumen cerebrospinalnog likvora. Više je istraživanja na mačkama pokazalo utjecaj povišene osmolarnosti cerebrospinalnog likvora na njegov volumen (132, 133, 134).

Klarica i suradnici utvrdili su 2009. novim eksperimentalnim modelom potpune opstrukcije mezencefaličkog akvedukta kod mačaka istovjetne vrijednosti intraventrikularnog tlaka kao u kontrolnim skupinama, što dovodi do zaključka da izolirana opstrukcija mezencefaličkog akvedukta nije isključivi uzrok razvoja akutnog hidrocefalusa kod mačaka (135).

Rezultate našeg istraživanja o utjecaju količine intraventrikularne krvi možemo objasniti postulatima nove teorije hidrodinamike likvora. Naime, intraventrikularna krv značajno povećava osmolarnost intraventrikularne tekućine. Time se mijenja odnos osmotskih tlakova između intersticijske i intraventrikularne tekućine, povećavajući protok vode iz subependimalnog intersticija prema moždanim komorama. Krv u subarahnoidnim cisternalnim prostorima mijenja odnos osmotskih tlakova između cisternalnog likvorskog prostora i postkapilarnih venula. Smanjuje se razlika osmotskih tlakova koja je glavna pokretačka sila apsorpcije likvora. Likvor se manje apsorbira što pridonosi njegovom nakupljanju.

Krv pokreće upalnu kaskadu uključujući aktivaciju matriks metaloproteinaza koje se smatraju glavnim čimbenikom oštećenja krvno-moždane barijere (80). Slomu krvno-moždne barijere doprinosi i pojačana sekrecija vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF – vascular endothelial growth factor) koji potiče rast nezrelih krvnih žila koje karakterizira viši stupanj propusnosti (136). Dolazi do pojačane filtracije vode i većih molekula u intersticij, što vodi porastu volumena tekućine u intersticiju i u konačnici povećanju volumena tekućine intraventrikularno.

Prvim dijelom našeg istraživanja potvrđena je hipoteza da su prediktori razvoja hidrocefalusa u bolesnika liječenih endovaskularnom embolizacijom morfološke karakteristike rupturirane intrakranijske aneurizme, odnosno njen smještaj na stražnjoj cirkulaciji, lošije inicijalno kliničkog stanje izraženo Hunt-Hessovom ljestvicom i nalaz inicijalnog CT pregleda mozga. U prvom dijelu istraživanja postigli smo i dio općeg cilja, definirali smo učestalost razvoja hidrocefalusa. Postigli smo i sve specifične ciljeve, uključujući spoznaju da starija životna dob nosi viši rizik razvoja akutnog hidrocefalus dok je spol bolesnika bez značajnog učinka na njegov razvoj.

U drugom dijelu našeg istraživanja bavili smo se obrascem razvoja akutnog hidrocefalusa. Analizirali smo kontrolne CT preglede mozga bolesnika s aneurizmatiskim SAK-om liječenih endovaskularnom metodom kako bismo utvrdili moguće obrasce razvoja akutnog hidrocefalusa.

Akutni hidrocefalus može biti prisutan već na inicijalnom CT pregledu kod dolaska u bolnicu ili se može razviti u ranoj posthemoragijskoj fazi, što se po definiciji smatra unutar prva 72 sata od nastupa krvarenja. Akutni hidrocefalus može biti samoograničavajući, uz mogućnost spontane rezolucije kliničkih simptoma i povrata normalne širine ventrikularnog sustava. Takvo stanje smatra se tranzitornim akutnim hidrocefalusom (engl. *transient acute hydrocephalus* = TAH). Bolesnici kod kojih izostane spontana rezolucija hidrocefalusa zahtijevaju vanjsku drenažu cerebrospinalnog likvora. Ukoliko je loše kliničko stanje nakon rupture intrakranijske aneurizme posljedica hidrocefalusa, odgađanje postavljanja drenaže cerebrospinalnog likvora dovest će do smanjenja cerebralnog protoka, hipoperfuzije i ishemije parenhima mozga.

U 70-im godinama prošlog stoljeća tri su neovisna istraživanja utvrdila pojavu proširenja ventrikularnog sustava unutar nekoliko sati pa do nekoliko dana od rupture intrakranijske aneurizme, odnosno nastanka akutnog subarahnoidnog krvarenja (122, 123, 124). U tim je istraživanjima također utvrđeno značajno poboljšanje stanja svijesti nakon postavljanja vanjske ventrikularne drenaže.

Godine 1971., kao nova slikovna radiološka metoda, uvedena je kompjutorizirana tomografija (eng. *Computed Tomography, CT*). Unatoč sve većoj dostupnosti i široj primjeni CT-a u praćenju bolesnika s aneurizmatiskim SAK-om, hidrocefalus je u početku dobivao vrlo malo pažnje. Vassilouthis prati 1979. godine u svojem retrospektivnom istraživanju na 210 bolesnika s aneurizmatiskim SAK-om proširenje ventrikularnog sustava serijskim snimanjem CT-a

mozga, te utvrđuje po prvi puta da svako proširenje ventrikularnog sustava nije klinički značajno i da svako proširenje ventrikularnog sustava ne zahtijeva i hitnu drenažu cerebrospinalnog likvora (125).

Potaknuti tim istraživanjem, zanimalo nas je postoji li mogućnost ranog identificiranja bolesnika koji mogu imati tranzitorno proširenje ventrikularnog sustava. Cilj nam je bio utvrditi postoje li jednostavni klinički i radiološki parametri koji se u ranoj fazi liječenja bolesnika s aneurizmatiskim SAK-om mogu koristiti za razlikovanje bolesnika s TAH-om od bolesnika koji zahtijevaju neurokirurški zahvat drenaže cerebrospinalnog likvora.

Vanjska ventrikularna drenaža najčešća je neurokirurška procedura liječenje bolesnika s akutnim hidrocefalusom nakon aneurizmatiskog SAK-a (82). Prema raznim istraživanjima, postotak bolesnika s akutnim SAK-om koji zahtijevaju privremeno postavljanje vanjske ventrikularne drenaže, kreće se između 15 i 87 % (102, 103, 104).

Odluka o postavljanju vanjske ventrikularne drenaže može biti dvojbena zbog više razloga. S jedne strane moguće su komplikacije, među kojima su najčešće ventrikulitis odnosno meningitis, malpozicija drenažnog katetera i krvarenje duž puta njegovog uvođenja do moždane komore (137). Prema recentnoj studiji Konavalova i suradnika iz 2021. godine, postavljanje vanjske ventrikularne drenaže povezano je s niskim rizikom razvoja infekcije i krvarenja duž puta postavljanja drenažnog katetera. U njihovoj ispitivanoj skupini neurokirurški liječenih bolesnika i učinjenim pregledom literature nije utvrđen lošiji klinički ishod kod bolesnika s akutnim SAK-om liječenih vanjskom ventrikularnom drenažom (138). Stoga Konavalov i suradnici savjetuju postavljanje vanjske ventrikularne drenaže u akutnoj fazi prije neurokirurškog zahvata okluzije aneurizme kod svih bolesnika lošijeg kliničkog stanja (Hunt-Hess stupnjevi III i IV).

Prema američkim smjernicama za liječenje aneurizmatiskog subarahnoidnog krvarenja iz 2012., od strane American Heart Association (AHA) i American Stroke Association (ASA) (*AHA/ASA Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*), simptomatski akutni hidrocefalus trebalo bi liječiti drenažom cerebrospinalnog likvora. U ovisnosti o kliničkim posebnostima svakog pojedinog bolesnika to je moguće učiniti vanjskom ventrikularnom ili lumbalnom drenažom (82).

Indikacije za postavljanje vanjske ventrikularne drenaže nakon aneurizmatiskog SAK-a još uvijek nisu standardizirane i predmet su rasprave kod svakog pojedinog bolesnika. Naime,

lošije kliničko stanje bolesnika s akutnim hidrocefalusom i aneurizmatiskim SAK-om može biti posljedica hidrocefalusa ali i samog akutnog krvarenja.

Istovremeno, moguća je spontana rezolucija akutnog hidrocefalusa. Hasan je 1989. godine u istraživanju na 473 bolesnika utvrdio da do spontanog poboljšanja dolazi u čak polovine bolesnika s akutnim hidrocefalusom, pod uvjetom da su inicijalno bili dobrog kliničkog stanja izraženog GCS ljestvicom (GSC zbroj ≥ 13) (79).

Slični su rezultati u pogledu učestalosti spontanog poboljšanja akutnog hidrocefalusa i u našoj ispitivanoj skupini. Naime, od 129 bolesnika koji su razvili akutni hidrocefalus, kod 66 bolesnika (51 %) došlo je do spontanog kliničkog poboljšanja i normalizacije širine ventrikularnog sustava. Kod 63 bolesnika (49 %) je zbog proširenja ventrikularnog sustava i perzistiranja kliničkih simptoma koji se nisu mogli objasniti ničime osim hidrocefalusom, bilo potrebno postaviti vanjsku ventrikularnu drenažu.

Iz niza kliničkih i radioloških podataka inicijalno smo identificirali one kod kojih postoji statistički značajna razlika između skupine bolesnika s akutnim hidrocefalusom koji je zahtijevao postavljanje vanjske ventrikularne drenaže (EVD skupina bolesnika) i skupine bolesnika kod kojih nije došlo do razvoja akutnog hidrocefalusa. Multivarijantnim prediktivnim regresijskim modelom utvrdili smo značajne prediktorske varijable – količinu intraventrikularne krvi prema Hijdri (ventrikularni Hijdra zbroj) na inicijalnom CT pregledu te lošije kliničko stanje izraženo većim Hunt-Hessovim stupnjem (Tablica 12).

Smještaj aneurizme na arterijama stražnje cirkulacije nije se binarnom logističkom regresijom pokazao značajnim za predikciju o EVD ovisnog hidrocefalusa, za razliku od predikcije razvoja akutnog hidrocefalusa neovisno o njegovoj tranzitornosti ili potrebi za postavljanjem EVD-a.

Potom smo identificirali one varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između skupine bolesnika s akutnim hidrocefalusom koji je zahtijevao postavljanje EVD-a i skupine bolesnika s TAH-om. Bolesnici s akutnim hidrocefalusom, koji su liječeni vanjskom ventrikularnom drenažom, u usporedbi s bolesnicima s TAH-om, bili su značajno lošijeg kliničkog stanja izraženog Hunt-Hessovom ljestvicom ($P < 0,001$). Također su već na inicijalnom CT pregledu znatno češće imali zastupljen akutni hidrocefalus ($P = 0,008$), u što se uklapaju više vrijednosti BCI-a i RBCI-a ($P = 0,001$) te Evansovog indeksa ($P = 0,001$) u skupini bolesnika liječenih vanjskom ventrikularnom drenažom. Imali su veću količinu krvi prema modificiranoj Fisherovoj ljestvici ($P = 0,035$) te veću količinu intraventrikularne krvi izraženu ventrikularnim Hijdra zbrojem ($P < 0,001$). Nismo utvrdili statistički značajnu razliku

u spolu, dobi, količini krvi korištenjem BNI ljestvice, samom prisustvu intraventricularne krvi na inicijalnom CT pregledu, smještaju i veličini aneurizme niti u količini krvi izraženoj cisternalnim Hijdra zbrojem (Tablice 13 i 14).

Multivarijatnim regresijskim modelom kao značajne čimbenike koji mogu predvidjeti TAH i razlikovati ga od o EVD ovisnog hidrocefalusa utvrdili smo: kliničko stanje izraženo Hunt-Hessovom ljestvicom, količinu subarahnoidne krvi izraženu modificiranom Fisherovom ljestvicom i količinu intraventricularne krvi izraženu ventrikularnim Hijdra zbrojem.

Te smo tri varijable uključili u kreiranje novog skora za predikciju tranzitnosti akutnog hidrocefalusa. Nazvali smo ga DOTAHAS skor, prema engl. *Drainage Or Transiency of Acute Hydrocephalus after Aneurysmal SAH (DOTAHAS) score*. Prema našim saznanjima i dostupnoj literaturi, naše je retrospektivno istraživanje prvo koje je usmjereno na predikciju tranzitnosti akutnog hidrocefalusa sa skorom rizika (engl. *risk score*), dizajniranim za razlikovanje bolesnika s hidrocefalusom kod aneurizmatskog SAK-a kojima nije potrebna hitna vanjska ventrikularna drenaža.

Multivarijatnim regresijskim modelom spomenute su se tri varijable pokazale značajne s različitim OR: Hunt-Hess stupanj > 2 s OR 3,47 (95 % CI 1,33 – 9,08), modificirani Fisher stupanj > 3 s OR 7,85 (95% CI 1,67 – 36,80) i ventrikularni Hijdra zbroj > 5 s OR 14,46 (95 % CI 3,86 – 54,19). Predložene pondere predikcijskog DOTAHAS skora izračunali smo temeljem omjera vrijednosti njihovih OR-a: ventrikularni Hijdra zbroj (> 5) s 4 boda, modificirani Fisher stupanj (> 3) s 2 boda (dva puta manje od prethodne ocjene) i Hunt-Hessov stupanj (> 2) s 1 bodom (dva puta manje od prethodne ocjene).

Među bolesnicima koji su zahtijevali postavljanje EVD-a, vrijednosti DOTAHAS skora veće od 2 bile su prisutne u 84,1 % bolesnika, u usporedbi s 33,3% bolesnika s TAH-om, sa značajnim OR-om predviđanja potrebe za vanjskom drenažom cerebrospinalnog likvora 10,6 puta (95% CI 4,56 – 24,74) ($P < 0,001$).

Naš novi DOTAHAS skor usporedili smo s ostalim standardiziranim ljestvicama (Hunt-Hessova ljestvica, modificirana Fisherova ljestvica i ventrikularni Hijdra zbroj) s ciljem utvrđivanja razlika u mogućnosti predikcije razvoja o EVD ovisnog hidrocefalusa. Usporedbom ROC krivulja AUC za DOTAHAS skor bio je značajno bolji ($P < 0,05$) u usporedbi sa svim ostalim rezultatima (osim Hunt-Hessove ljestvice s vrijednošću P na graničnoj značajnosti) (Slika 23 i Tablica 18).

Konačna odluka o nužnosti postavljanja vanjske drenaže cerebrospinalnog likvora kod svakog pojedinog bolesnika s akutnim hidrocefalusom nakon aneurizmatškog SAK-a treba biti donesena isključivo ovisno o njihovom specifičnom kliničkom stanju. Smatramo kako predloženi DOTAHAS skor, koji se sastoji od jednostavnih kliničkih i radioloških parametara, može biti od pomoći u svakodnevnoj kliničkoj praksi kao prediktor prolaznosti akutnog hidrocefalusa, o čemu treba voditi računa kod svakog bolesnika s akutnim hidrocefalusom kako bi se izbjegao nepotreban neurokirurški zahvat koji može dovesti do značajnih komplikacija.

7 ZAKLJUČAK

Hidrocefalus, kao jedna od dvije najčešće komplikacije aneurizmatškog SAK-a, može pogoršati inicijalni štetni učinak krvarenja i utjecati na klinički ishod bolesnika.

Temeljem rezultata prvog dijela našeg istraživanja možemo zaključiti kako:

- 1) Od demografskih karakteristika bolesnika starija se životna dob pokazala značajnom za razvoj akutnog hidrocefalusa. Spol bolesnika nema prediktivni značaj.
- 2) Kliničko stanje bolesnika izraženo Hunt-Hessovom ljestvicom ima prediktivni značaj. Bolesnici lošijeg kliničkog stanja, izraženog višim stupnjem po Hunt-Hessovoj ljestvici, imaju viši rizik razvoja akutnog hidrocefalusa.
- 3) Od morfoloških karakteristika liječenih aneurizmi smještaj aneurizme na arterijama stražnje (vertebrobazilarne) cirkulacije nosi viši rizik razvoja akutnog hidrocefalusa. Veličina rupturirane aneurizme nema prediktivni značaj.
- 4) Nalaz na inicijalnom CT pregledu mozga povezan je s razvojem akutnog hidrocefalusa. Veća količina subarahnoidnog krvarenja prema Fisherovoj, modificiranoj Fisherovoj i BNI ljestvici, te količina intraventrikularnog i subarahnoidnog krvarenja izražena ljestvicom prema Hijdri, identificirani su kao značajni čimbenici rizika za akutni hidrocefalus. I samo prisustvo intraventrikularnog krvarenja ima prediktivni značaj, dok postojanje intraparenhimskog krvarenja na inicijalnom CT pregledu nema prediktivni značaj.

Temeljem rezultata drugog dijela našeg istraživanja zaključujemo kako:

- 5) Akutni hidrocefalus nakon SAK-a može biti prolazan u više od polovine bolesnika (TAH).
- 6) Bolesnici kod kojih je bilo potrebno postavljanje EVD-a, u usporedbi s bolesnicima kod kojih je hidrocefalus bio prolazan, bili su značajno lošijeg kliničkog stanja izraženog Hunt-Hessovom ljestvicom, znatno su češće imali akutni hidrocefalus i intraparenhimsko krvarenje na inicijalnom CT pregledu. Imali su veću količinu krvi prema modificiranoj Fisherovoj ljestvici te veću količinu krvi u moždanim komorama, prema ventrikularnom Hijdra zbroju.
- 7) Nismo utvrdili statistički značajnu razliku u spolu i dobi bolesnika, prisustvu intraventrkularne krvi, smještaju i veličini liječene aneurizme, količini subarahnoidne krvi korištenjem BNI ljestvice niti u količini krvi izražene cisternalnim Hijdra zbrojem među bolesnicima koji su zahtijevali postavljanje EVD-a i onima koji su imali TAH.

8 SAŽETAK

Ruptura intrakranijske aneurizme dovodi do subarahnoidnog krvarenja (SAK-a) – vrste moždanog udara koji pogađa mlađu populaciju i nosi visoku stopu mortaliteta i morbiditeta.

Hidrocefalus je jedna od dvije najčešće komplikacije aneurizmatskog SAK-a. Definiran je kao abnormalno proširenje moždanih komora uzrokovano povećanim volumenom cerebrospinalnog likvora. Komplikacija je koja može pogoršati inicijalni štetni učinak SAK-a i dovesti do daljnje neurološke deterioracije. Dosadašnja su istraživanja učestalost hidrocefalusa utvrdila u širokom rasponu od 6 do 67 % . Kao čimbenici rizika za razvoj hidrocefalusa utvrđeni su količina intraventricularne i subarahnoidne krvi, starija životna dob bolesnika, lošije inicijalno kliničko stanje te krvarenje iz aneurizme stražnje cerebralne cirkulacije. Nema jednoznačnih zaključaka o razlici u učestalosti hidrocefalusa ovisno o metodi liječenja.

U našem istraživanju promatrali smo utjecaj demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika, morfoloških karakteristika liječenih aneurizmi te utjecaj nalaza inicijalnog CT pregleda na razvoj akutnog hidrocefalusa kod bolesnika s akutnim SAK-om liječenih endovaskularnom embolizacijom. Kao značajne čimbenike rizika za razvoj akutnog hidrocefalusa potvrdili smo lošije početno kliničko stanje bolesnika izraženo Hunt-Hessovom ljestvicom, stariju životnu dob, krvarenje iz rupturirane aneurizme stražnje cirkulacije te količinu subarahnoidne i intraventricularne krvi izraženu različitim standardiziranim ljestvicama.

U drugom dijelu istraživanja promatrali smo obrasce razvoja akutnog hidrocefalusa. Utvrdili smo da u više od polovine bolesnika s akutnim hidrocefalusom dolazi do njegovog spontanog povlačenja. Bolesnici koji su zahtijevali vanjsku ventrikularnu drenažu bili su značajno lošijeg kliničkog stanja, imali su veću količinu krvi izraženu modificiranom Fisherovom ljestvicom, veću količinu krvi u moždanim komorama izraženu ventrikularnim Hijdra zbrojem te su već na inicijalnom CT pregledu znatno češće imali zastupljen akutni hidrocefalus.

Naši rezultati upućuju kako je, temeljem jednostavnih kliničkih i radioloških parametara u tijeku rane faze liječenja bolesnika s aneurizmatskim SAK-om, moguće predvidjeti razvoj akutnog hidrocefalusa i identificirati bolesnike kod kojih može doći do njegove spontane rezolucije.

9 SUMMARY

TITLE: Predictors of hydrocephalus in patients with ruptured intracranial aneurysm treated with endovascular coiling

AUTHOR: Ivan Jovanović (2021)

Rupture of an intracranial aneurysm leads to subarachnoid hemorrhage (SAH) – a type of stroke that affects a younger population and carries a high mortality and morbidity rate.

Hydrocephalus is one of the two most common complications of aneurysmal SAH. It is defined as abnormal distension of the brain's ventricular system caused by increased cerebrospinal fluid volume. It is a complication that may aggravate the initial deleterious effects of SAH and lead to further neurological deterioration. According to previous studies, the hydrocephalus rate after SAH is in a wide range of 6-67% . Greater intraventricular and subarachnoid hemorrhage volumes, older age, poorer initial clinical condition, and bleeding from the posterior cerebral circulation aneurysm were identified as risk factors. There are no unambiguous conclusions about the difference in the frequency of hydrocephalus depending on the method of treatment.

In our research, we observed the influence of demographic and clinical characteristics of patients, morphological characteristics of treated aneurysms, and the influence of initial CT findings on the development of acute hydrocephalus in patients with acute SAH treated endovascularly. As significant risk factors for acute hydrocephalus, we identified poorer initial clinical condition expressed by the Hunt-Hess scale, SAH from posterior circulation, and the extent of cisternal and intraventricular hemorrhage.

In the second part of the study, we observed patterns of acute hydrocephalus development. In more than half of the patients, acute hydrocephalus was self-limiting. Patients who required external ventricular drainage had a significantly worse clinical condition, had a higher amount of hemorrhage expressed by the Fisher scale, a higher amount of intraventricular hemorrhage expressed by the ventricular Hijdra sum score, and acute hydrocephalus on the initial CT scan.

Our results suggest that easily obtainable and straightforward clinical and radiological parameters can predict acute hydrocephalus development and identify patients who would experience transient acute hydrocephalus.

10 POPIS LITERATURE

1. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*. 1998 Jan;29(1):251-6.
2. Brown RD. Unruptured intracranial aneurysms. *Semin Neurol*. 2010 Nov;30(5):537-44.
3. Brown RD Jr, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):393-404.
4. Rinne J, Hernesniemi J, Puranen M, Saari T. Multiple intracranial aneurysms in a defined population: prospective angiographic and clinical study. *Neurosurgery*. 1994 Nov;35(5):803-8.
5. Chason JL, Hindman WM. Berry aneurysms of the circle of Willis; results of a planned autopsy study. *Neurology*. 1958 Jan;8(1):41-4.
6. Inagawa T, Hirano A. Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. *Surg Neurol*. 1990 Dec;34(6):361-5.
7. Meyer FB, Sundt TM Jr, Fode NC, Morgan MK, Forbes GS, Mellinger JF. Cerebral aneurysms in childhood and adolescence. *J Neurosurg*. 1989 Mar;70(3):420-5.
8. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005 Sep 3-9;366(9488):809-17.
9. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):306-18.
10. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piegras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003 Jul 12;362(9378):103-10.
11. Diringer MN. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2009 Feb;37(2):432-40.
12. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Nov;65(5):791-3.
13. Waga S, Otsubo K, Handa H. Warning signs in intracranial aneurysms. *Surg Neurol*. 1975 Jan;3(1):15-20.
14. Brilstra EH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2000 Dec 12;55(11):1656-60.
15. Vermeulen M, van Gijn J. The diagnosis of subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990 May;53(5):365-72.

16. Marcolini E, Stretz C, DeWitt KM. Intracranial Hemorrhage and Intracranial Hypertension. *Emerg Med Clin North Am.* 2019 Aug;37(3):529-544.
17. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1968 Jan;28(1):14-20.
18. Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 1998 May;50(5):1413-8.
19. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke.* 1996 Apr;27(4):625-9.
20. Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, Duldner JE Jr, Harbaugh RE, Patel AB, Rosenwasser RH; American Heart Association. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke.* 2009 Mar;40(3):994-1025.
21. Stegmayr B, Eriksson M, Asplund K. Declining mortality from subarachnoid hemorrhage: changes in incidence and case fatality from 1985 through 2000. *Stroke.* 2004 Sep;35(9):2059-63.
22. Huang J, van Gelder JM. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery.* 2002 Nov;51(5):1101-5; discussion 1105-7.
23. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke.* 2001 May;32(5):1176-80.
24. Rabinstein AA, Weigand S, Atkinson JL, Wijdicks EF. Patterns of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2005 May;36(5):992-7.
25. Kundra S, Mahendru V, Gupta V, Choudhary AK. Principles of neuroanesthesia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2014 Jul;30(3):328-37.
26. Boesiger BM, Shiber JR. Subarachnoid hemorrhage diagnosis by computed tomography and lumbar puncture: are fifth generation CT scanners better at identifying subarachnoid hemorrhage? *J Emerg Med.* 2005 Jul;29(1):23-7.
27. Carpenter CR, Hussain AM, Ward MJ, Zipfel GJ, Fowler S, Pines JM, Sivilotti ML. Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis Describing the Diagnostic Accuracy of History, Physical Examination, Imaging, and Lumbar Puncture With an Exploration of Test Thresholds. *Acad Emerg Med.* 2016 Sep;23(9):963-1003.
28. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Emond M, Symington C, Sutherland J, Worster A, Hohl C, Lee JS, Eisenhauer MA, Mortensen M, Mackey D, Pauls M, Lesiuk H, Wells GA. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ.* 2011 Jul 18;343:d4277.
29. Sames TA, Storrow AB, Finkelstein JA, et al. Sensitivity of new-generation computed tomography in subarachnoid hemorrhage. *Acad Emerg Med* 1996; 3(1):16–20.

30. Byyny RL, Mower WR, Shum N, Gabayan GZ, Fang S, Baraff LJ. Sensitivity of noncontrast cranial computed tomography for the emergency department diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Ann Emerg Med.* 2008 Jun;51(6):697-703.
31. Backes D, Rinkel GJ, Kemperman H, Linn FH, Vergouwen MD. Time-dependent test characteristics of head computed tomography in patients suspected of nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2012 Aug;43(8):2115-9.
32. O'Neill J, McLaggan S, Gibson R. Acute headache and subarachnoid haemorrhage: a retrospective review of CT and lumbar puncture findings. *Scott Med J.* 2005 Nov;50(4):151-3.
33. van Gijn J, Rinkel GJE. How to do it: investigate the CSF in a patient with sudden headache and a normal CT brain scan. *Pract Neurology* 2005; 5: 362–65.
34. Chappell ET, Moure FC, Good MC. Comparison of computed tomographic angiography with digital subtraction angiography in the diagnosis of cerebral aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery.* 2003 Mar;52(3):624-31; discussion 630-1.
35. Wintermark M, Uske A, Chalaron M, Regli L, Maeder P, Meuli R, Schnyder P, Binaghi S. Multislice computerized tomography angiography in the evaluation of intracranial aneurysms: a comparison with intraarterial digital subtraction angiography. *J Neurosurg.* 2003 Apr;98(4):828-36.
36. Villablanca JP, Hooshi P, Martin N, Jahan R, Duckwiler G, Lim S, Frazee J, Gobin YP, Sayre J, Bentson J, Viñuela F. Three-dimensional helical computerized tomography angiography in the diagnosis, characterization, and management of middle cerebral artery aneurysms: comparison with conventional angiography and intraoperative findings. *J Neurosurg.* 2002 Dec;97(6):1322-32.
37. Mizukami M, Takemae T, Tazawa T, Kawase T, Matsuzaki T. Value of computed tomography in the prediction of cerebral vasospasm after aneurysm rupture. *Neurosurgery.* 1980 Dec;7(6):583-6.
38. Sano H, Kanno T, Shinomiya Y, Katada K, Katoh Y, Nakagawa T, Adachi K. Prospection of chronic vasospasm by CT findings. *Acta Neurochir (Wien).* 1982;63(1-4):23-30.
39. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery.* 1980 Jan;6(1):1-9.
40. Klimo P Jr, Schmidt RH. Computed tomography grading schemes used to predict cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a historical review. *Neurosurg Focus.* 2006 Sep 15;21(3):E5.
41. Kramer AH, Hehir M, Nathan B, et al. A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2008;109(2):199-207.
42. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES Jr, MacDonald RL, Mayer SA. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery.* 2006 Jul;59(1):21-7; discussion 21-7.
43. Wilson DA, Nakaji P, Abla AA, Uschold TD, Fusco DJ, Oppenlander ME, Albuquerque FC, McDougall CG, Zabramski JM, Spetzler RF. A simple and quantitative method to

predict symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage based on computed tomography: beyond the Fisher scale. *Neurosurgery*. 2012 Oct;71(4):869-75.

44. Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, van Gijn J. Grading the amount of blood on computed tomograms after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1990 Aug;21(8):1156-61.
45. Dupont SA, Wijdicks EF, Manno EM, Lanzino G, Rabinstein AA. Prediction of angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: value of the Hijdra sum scoring system. *Neurocrit Care*. 2009;11(2):172-176.
46. Bretz JS, Von Dincklage F, Woitzik J, et al. The Hijdra scale has significant prognostic value for the functional outcome of Fisher grade 3 patients with subarachnoid hemorrhage. *Clin Neuroradiol*. 2017;27(3):361-369.
47. D'Souza S. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2015 Jul;27(3):222-40.
48. Ando T, Sakai N, Yamada H, Iwai T, Nishimura Y, Hirata T, Funakoshi T, Takada M. Analysis of reruptured cerebral aneurysms and the prophylactic effects of barbiturate therapy on the early stage. *Neurol Res*. 1989 Dec;11(4):245-8.
49. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1996 Jan;84(1):35-42.
50. Gruber A, Dietrich W, Czech T, Richling B. Recurrent aneurysmal subarachnoid haemorrhage: bleeding pattern and incidence of posthaemorrhagic ischaemic infarction. *Br J Neurosurg*. 1997 Apr;11(2):121-6.
51. de Oliveira Manoel AL, Turkel-Parrella D, Duggal A, Murphy A, McCredie V, Marotta TR. Managing aneurysmal subarachnoid hemorrhage: It takes a team. *Cleve Clin J Med*. 2015 Mar;82(3):177-92.
52. Cha KC, Kim JH, Kang HI, Moon BG, Lee SJ, Kim JS. Aneurysmal rebleeding : factors associated with clinical outcome in the rebleeding patients. *J Korean Neurosurg Soc*. 2010 Feb;47(2):119-23.
53. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke*. 2001 May;32(5):1176-80.
54. Tanno Y, Homma M, Oinuma M, Kodama N, Yamamoto T. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms in North Eastern Province of Japan. A cooperative study. *J Neurol Sci*. 2007 Jul 15;258(1-2):11-6.
55. Phillips TJ, Dowling RJ, Yan B, Laidlaw JD, Mitchell PJ. Does treatment of ruptured intracranial aneurysms within 24 hours improve clinical outcome? *Stroke*. 2011 Jul;42(7):1936-45.
56. de Gans K, Nieuwkamp DJ, Rinkel GJ, Algra A. Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature. *Neurosurgery*. 2002 Feb;50(2):336-40; discussion 340-2.
57. Guglielmi G. History of endovascular endosaccular occlusion of brain aneurysms: 1965-1990. *Interv Neuroradiol*. 2007 Sep;13(3):217-24.
58. Guglielmi G, Viñuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg*. 1991 Jul;75(1):1-7.

59. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC Jr, Adams HP. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg.* 1990 Jul;73(1):37-47. doi: 10.3171/jns.1990.73.1.0037.
60. Heros RC, Nelson PB, Ojemann RG, Crowell RM, DeBrun G. Large and giant paraclinoid aneurysms: surgical techniques, complications, and results. *Neurosurgery.* 1983 Feb;12(2):153-63.
61. Sagoh M, Hirose Y, Murakami H, Mayanagi K. The outcome of early surgical management of ruptured posterior circulation aneurysms. *Neurol Res.* 1997 Aug;19(4):385-8.
62. Mawad ME, Mawad JK, Cartwright J Jr, Gokaslan Z. Long-term histopathologic changes in canine aneurysms embolized with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995 Jan;16(1):7-13.
63. Qureshi AI, Vazquez G, Tariq N, Suri MF, Lakshminarayan K, Lanzino G. Impact of International Subarachnoid Aneurysm Trial results on treatment of ruptured intracranial aneurysms in the United States. Clinical article. *J Neurosurg.* 2011 Mar;114(3):834-41.
64. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet.* 2002 Oct 26;360(9342):1267-74.
65. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet.* 2005 Sep 3-9;366(9488):809-17.
66. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, Rischmiller J; ISAT Collaborators. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol.* 2009 May;8(5):427-33.
67. Lanzino G, Murad MH, d'Urso PI, Rabinstein AA. Coil embolization versus clipping for ruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis of prospective controlled published studies. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013 Sep;34(9):1764-8.
68. Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC, Zabramski JM, Hills NK, Partovi S, Nakaji P, Wallace RC. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *J Neurosurg.* 2013 Jul;119(1):146-57.
69. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Russin JJ, Partovi S, Nakaji P, Wallace RC. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *J Neurosurg.* 2015 Sep;123(3):609-17.
70. Dorhout Mees SM, Kerr RS, Rinkel GJ, Algra A, Molyneux AJ. Occurrence and impact of delayed cerebral ischemia after coiling and after clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *J Neurol.* 2012 Apr;259(4):679-83.
71. Bendel P, Koivisto T, Könönen M, Hänninen T, Hurskainen H, Saari T, Vapalahti M, Hernesniemi J, Vanninen R. MR imaging of the brain 1 year after aneurysmal subarachnoid

- hemorrhage: randomized study comparing surgical with endovascular treatment. *Radiology*. 2008 Feb;246(2):543-52
72. Matson, D.D., 1969. *Neurosurgery of of infancy and childhood*. 2nd Ed. By Donald D. Matson. Thomas, Springfield, Illinois. 934 pp. 1969. *Teratology*, 6: 94-94.
 73. ReKate HL. The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2008 Jan 22;5:2.
 74. Chan M, Alaraj A, Calderon M, Herrera SR, Gao W, Ruland S, Roitberg BZ. Prediction of ventriculoperitoneal shunt dependency in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2009 Jan;110(1):44-9.
 75. Erixon HO, Sorteberg A, Sorteberg W, Eide PK. Predictors of shunt dependency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a single-center clinical trial. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014 Nov;156(11):2059-69.
 76. Kim SH, Chung PW, Won YS, Kwon YJ, Shin HC, Choi CS. Effect of cisternal drainage on the shunt dependency following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc*. 2012 Nov;52(5):441-6.
 77. Spallone A, Gagliardi FM. Hydrocephalus following aneurysmal SAH. *Zentralbl Neurochir*. 1983;44(2):141-50.
 78. Brinker T, Seifert V, Stolke D. Acute changes in the dynamics of the cerebrospinal fluid system during experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1990 Sep;27(3):369-72.
 79. Hasan D, Vermeulen M, Wijdicks EF, Hijdra A, van Gijn J. Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1989 Jun;20(6):747-53.
 80. Chen S, Luo J, Reis C, Manaenko A, Zhang J. Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8584753.
 81. Adams H, Ban VS, Leinonen V, Aoun SG, Huttunen J, Saavalainen T, Lindgren A, Frosen J, Fraunberg M, Koivisto T, Hernesniemi J, Welch BG, Jaaskelainen JE, Huttunen TJ. Risk of Shunting After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Collaborative Study and Initiation of a Consortium. *Stroke*. 2016 Oct;47(10):2488-96.
 82. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al (2012) Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 43:1711–1737.
 83. Orešković D, Klarica M. Development of hydrocephalus and classical hypothesis of cerebrospinal fluid hydrodynamics: facts and illusions. *Prog Neurobiol*. 2011 Aug;94(3):238-58.
 84. Dandy WE. Experimental hydrocephalus. *Ann Surg*. 1919 Aug;70(2):129-42.
 85. Whitelaw A, Aquilina K. Management of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012 May;97(3):F229-3.
 86. Sävman K, Blennow M, Hagberg H, Tarkowski E, Thoresen M, Whitelaw A. Cytokine response in cerebrospinal fluid from preterm infants with posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Acta Paediatr*. 2002;91(12):1357-63.

87. Wu W, Guan Y, Zhao G, Fu XJ, Guo TZ, Liu YT, Ren XL, Wang W, Liu HR, Li YQ. Elevated IL-6 and TNF- α Levels in Cerebrospinal Fluid of Subarachnoid Hemorrhage Patients. *Mol Neurobiol*. 2016 Jul;53(5):3277-3285.
88. Cherian S, Whitelaw A, Thoresen M, Love S. The pathogenesis of neonatal post-hemorrhagic hydrocephalus. *Brain Pathol*. 2004 Jul;14(3):305-11.
89. Wan F, Bai HJ, Liu JQ, Tian M, Wang YX, Niu X, Si YC. Proliferation and Glia-Directed Differentiation of Neural Stem Cells in the Subventricular Zone of the Lateral Ventricle and the Migratory Pathway to the Lesions after Cortical Devascularization of Adult Rats. *Biomed Res Int*. 2016;2016:3625959.
90. Yolas C, Ozdemir NG, Kanat A, Aydin MD, Keles P, Kepoglu U, Aydin N, Gundogdu C. Uncovering a New Cause of Obstructive Hydrocephalus Following Subarachnoid Hemorrhage: Choroidal Artery Vasospasm-Related Ependymal Cell Degeneration and Aqueductal Stenosis-First Experimental Study. *World Neurosurg*. 2016 Jun;90:484-491.
91. Oresković D, Klarica M. The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. *Brain Res Rev*. 2010 Sep 24;64(2):241-62.
92. Bulat M, Lupret V, Orešković D, Klarica M. Transventricular and transpial absorption of cerebrospinal fluid into cerebral microvessels. *Coll Antropol*. 2008 Jan;32 Suppl 1:43-50.
93. van Gijn J, Hijdra A, Wijdicks EF, Vermeulen M, van Crevel H. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1985 Sep;63(3):355-62.
94. Toma AK, Holl E, Kitchen ND, Watkins LD. Evans' index revisited: the need for an alternative in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2011 Apr;68(4):939-44.
95. Jartti P, Karttunen A, Jartti A, Ukkola V, Sajanti J, Pyhtinen J. Factors related to acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Acta Radiol*. 2004 May;45(3):333-9.
96. Bagley C, Jr. Blood in the cerebrospinal fluid: Resultant functional and organic alterations in the central nervous system a. experimental data. *Archives of Surgery*. 1928;17(1):18-38.
97. Vale FL, Bradley EL, Fisher WS 3rd. The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting. *J Neurosurg*. 1997 Mar;86(3):462-6.
98. Wilson CD, Safavi-Abbasi S, Sun H, Kalani MY, Zhao YD, Levitt MR, Hanel RA, Sauvageau E, Mapstone TB, Albuquerque FC, McDougall CG, Nakaji P, Spetzler RF. Meta-analysis and systematic review of risk factors for shunt dependency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2017 Feb;126(2):586-595.
99. Wang YM, Lin YJ, Chuang MJ, Lee TH, Tsai NW, Cheng BC, Lin WC, Su BY, Yang TM, Chang WN, Huang CC, Kung CT, Lee LH, Wang HC, Lu CH. Predictors and outcomes of shunt-dependent hydrocephalus in patients with aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage. *BMC Surg*. 2012 Jul 5;12:12.
100. Demirgil BT, Tugcu B, Postalci L, Guclu G, Dalgic A, Oral Z. Factors leading to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Minim Invasive Neurosurg*. 2003 Dec;46(6):344-8.
101. Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA, Samson D. Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2003 Apr;52(4):763-9; discussion 769-71.

102. Dehdashti AR, Rilliet B, Rufenacht DA, de Tribolet N. Shunt-dependent hydrocephalus after rupture of intracranial aneurysms: a prospective study of the influence of treatment modality. *J Neurosurg.* 2004 Sep;101(3):402-7.
103. Varelas P, Helms A, Sinson G, Spanaki M, Hacein-Bey L. Clipping or coiling of ruptured cerebral aneurysms and shunt-dependent hydrocephalus. *Neurocrit Care.* 2006;4(3):223-8.
104. Auer LM, Mokry M. Disturbed cerebrospinal fluid circulation after subarachnoid hemorrhage and acute aneurysm surgery. *Neurosurgery.* 1990 May;26(5):804-8; discussion 808-9.
105. O'Kelly CJ, Kulkarni AV, Austin PC, Urbach D, Wallace MC. Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence, predictors, and revision rates. Clinical article. *J Neurosurg.* 2009 Nov;111(5):1029-35.
106. Greenberg JK, Washington CW, Guniganti R, Dacey RG Jr, Derdeyn CP, Zipfel GJ. Causes of 30-day readmission after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2016 Mar;124(3):743-9.
107. Yamada S, Ishikawa M, Yamamoto K, Ino T, Kimura T, Kobayashi S; Japan Standard Stroke Registry Study Group. Aneurysm location and clipping versus coiling for development of secondary normal-pressure hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Japanese Stroke DataBank. *J Neurosurg.* 2015 Dec;123(6):1555-61.
108. Jartti P, Karttunen A, Isokangas JM, Jartti A, Koskelainen T, Tervonen O. Chronic hydrocephalus after neurosurgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Acta Radiol.* 2008 Jul;49(6):680-6.
109. Hasan D, Tanghe HL. Distribution of cisternal blood in patients with acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol.* 1992 Apr;31(4):374-8.
110. Mehta V, Holness RO, Connolly K, Walling S, Hall R. Acute hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci.* 1996 Feb;23(1):40-5.
111. Graff-Radford NR, Torner J, Adams HP Jr, Kassell NF. Factors associated with hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *Arch Neurol.* 1989 Jul;46(7):744-52.
112. Kim JH, Kim JH, Kang HI, Kim DR, Moon BG, Kim JS. Risk Factors and Preoperative Risk Scoring System for Shunt-Dependent Hydrocephalus Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc.* 2019 Nov;62(6):643-648.
113. Xie Z, Hu X, Zan X, Lin S, Li H, You C. Predictors of Shunt-dependent Hydrocephalus After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage? A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2017 Oct;106:844-860.e6.
114. Jabbarli R, Bohrer AM, Pierscianek D, et al. The CHESS score: A simple tool for early prediction of shunt dependency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *European Journal of Neurology.* 2016;23:912-918.
115. Diesing D, Wolf S, Sommerfeld J, Sarrafzadeh A, Vajkoczy P, Dengler NF. A novel score to predict shunt dependency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery.* 2018;128:1273-1279.
116. Lewis A, Taylor Kimberly W. Prediction of ventriculoperitoneal shunt placement based on type of failure during external ventricular drain wean. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 Oct;125:109-13.

117. Muralidharan R. External ventricular drains: Management and complications. *Surg Neurol Int.* 2015 May 25;6(Suppl 6):S271-4.
118. Germanwala AV, Huang J, Tamargo RJ. Hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am.* 2010 Apr;21(2):263-70.
119. Nam KH, Hamm IS, Kang DH, Park J, YS. Risk of Shunt Dependent Hydrocephalus after Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms: Surgical Clipping versus Endovascular Coiling According to Fisher Grading System. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010;48(4):313–318.1
120. Suarez-Rivera O. Acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol.* 1998 May;49(5):563-5.
121. Bae IS, Yi HJ, Choi KS, Chun HJ. Comparison of Incidence and Risk Factors for Shunt-dependent Hydrocephalus in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg.* 2014 Jun;16(2):78-84.
122. Raimondi AJ, Torres H. Acute hydrocephalus as a complication of subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol.* 1973 Jan;1(1):23-6.
123. Kusske JA, Turner PT, Ojemann GA, Harris AB. Ventriculostomy for the treatment of acute hydrocephalus following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1973 May;38(5):591-5.
124. Pertuiset B, Houtteville JP, George B, Margent P. Dilatation Ventriculaire Précoce et Hydrocéphalie consécutives à la rupture d'anévrismes artériels sus-tentoriels [Early ventricular dilatation and hydrocephalus following rupture of supratentorial arterial aneurysms]. *Neurochirurgia (Stuttg).* 1972 Jul;15(4):113-26.
125. Vassilouthis J, Richardson AE. Ventricular dilatation and communicating hydrocephalus following spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1979 Sep;51(3):341-51.
126. Yolas C, Ozdemir NG, Kanat A, Aydin MD, Keles P, Kepoglu U, Aydin N, Gundogdu C. Uncovering a New Cause of Obstructive Hydrocephalus Following Subarachnoid Hemorrhage: Choroidal Artery Vasospasm-Related Ependymal Cell Degeneration and Aqueductal Stenosis-First Experimental Study. *World Neurosurg.* 2016 Jun;90:484-491.
127. Saliou G, Paradot G, Gondry C, Bouzerar R, Lehmann P, Meyers ME, Gars DL, Deramond H, Balédent O. A phase-contrast MRI study of acute and chronic hydrodynamic alterations after hydrocephalus induced by subarachnoid hemorrhage. *J Neuroimaging.* 2012 Oct;22(4):343-50.
128. Saliou G, Balédent O, Lehmann P, Paradot G, Gondry-Jouet C, Bouzerar R, Devisme G, Theaudin M, Deramond H, Le Gars D, Meyer ME, Vallée JN. Caractérisation des perturbations du flux de LCS dans l'aqueduc du mésencéphale par IRM-CP à la phase aiguë de l'hémorragie méningée [Acute CSF changes in the mesencephalon aqueduct after subarachnoid hemorrhage as measured by PC-MRI]. *J Neuroradiol.* 2009 Mar;36(1):41-7.
129. Kanat A, Turkmenoglu O, Aydin MD, Yolas C, Aydin N, Gursan N, Tumkaya L, Demir R. Toward changing of the pathophysiologic basis of acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage: a preliminary experimental study. *World Neurosurg.* 2013 Sep-Oct;80(3-4):390-5.
130. Bulat M, Klarica M. Recent insights into a new hydrodynamics of the cerebrospinal fluid. *Brain Res Rev.* 2011 Jan 1;65(2):99-112.

131. Bulat M, Klarica M. Fluid filtration and reabsorption across microvascular walls: control by oncotic or osmotic pressure? (secondary publication). *Croat Med J.* 2014 Aug 28;55(4):291-8.
132. Marlin AE, Wald A, Hochwald GM, Malhan C. Kaolin-induced hydrocephalus impairs CSF secretion by the choroid plexus. *Neurology.* 1978 Sep;28(9 Pt 1):945-9.
133. Wald A, Hochwald GM, Malhan C. The effects of ventricular fluid osmolality on bulk flow of nascent fluid into the cerebral ventricles of cats. *Exp Brain Res.* 1976 May 28;25(2):157-67.
134. Oresković 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 Jul 19;327(2):103-6.
135. Klarica M, Oresković 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 Feb 18;158(4):1397-405.
136. Joško J. Cerebral angiogenesis and expression of VEGF after subarachnoid hemorrhage (SAH) in rats. *Brain Res.* 2003 Aug 15;981(1-2):58-69.
137. Fried HI, Nathan BR, Rowe AS, Zabramski JM, Andaluz N, Bhimraj A, Guanci MM, Seder DB, Singh JM. The Insertion and Management of External Ventricular Drains: An Evidence-Based Consensus Statement : A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care.* 2016 Feb;24(1):61-81.
138. Konovalov A, Shekhtman O, Pilipenko Y, Okishev D, Ershova O, Oshorov A, Abramyan A, Kurzakova I, Eliava S. External Ventricular Drainage in Patients With Acute Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage After Microsurgical Clipping: Our 2006-2018 Experience and a Literature Review. *Cureus.* 2021 Jan 27;13(1):e12951.

11 KRATKI ŽIVOTOPIS

Ivan Jovanović rođen je u Puli 1985. godine. Osnovnu školu i gimnaziju završio je u Poreču. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2003. i diplomira 2009. godine. Obavezni pripravnički staž odradio je u Općoj bolnici Pula gdje, nakon polaganja stručnog ispita, započinje specijalizaciju iz radiologije. Od polaganja specijalističkog ispita iz radiologije 2015. godine do travnja 2016. godine radi kao specijalist radiologije u Općoj bolnici Pula, nakon čega se zapošljava u Kliničkom bolničkom centru Zagreb gdje je i sada zaposlen na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku neuroradiologiju.

Tijekom specijalizacije završio je poslijediplomski specijalistički studij „Klinička radiologija“. Užu specijalizaciju iz neuroradiologije završio je 2019. godine. Poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“ upisuje 2014. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, a od 2016. godine nastavlja poslijediplomsko obrazovanje i završava na poslijediplomskom doktorskom studiju „Neuroznanost“, pod mentorstvom prof. dr. sc. Marka Radoša.