

# Učestalost hidrocefalusa u djece liječene u Zavodu za intenzivnu pedijatriju KBC-a Split : retrospektivna studija

---

**Biočić, Mirja**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:440884>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-02**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Mirja Biočić**

**UČESTALOST HIDROCEFALUSA U DJECE LIJEČENE U ZAVODU ZA  
INTEZIVNU PEDIJATRIJU KBC-a SPLIT: RETROSPEKTIVNA STUDIJA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**MENTOR:**

**Doc. prim. dr. sc. Branka Polić, dr. med.**

**Split, rujna, 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mirja Biočić**

**UČESTALOST HIDROCEFALUSA U DJECE LIJEČENE U ZAVODU ZA  
INTEZIVNU PEDIJATRIJU KBC-a SPLIT: RETROSPEKTIVNA STUDIJA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**MENTOR:**

**Doc. prim. dr. sc. Branka Polić, dr. med.**

**Split, rujna, 2022.**

## **SADRŽAJ:**

|   |    |
|---|----|
| <b>1. UVOD</b> .....                            | 1  |
| 1.1. Hidrocefalus-definicija i uvod .....       | 2  |
| 1.2. Anatomija ventrikularnog sustava .....     | 3  |
| 1.2.1. Lateralne moždane komore .....           | 4  |
| 1.2.2. Treća moždana komora .....               | 5  |
| 1.2.3. Četvrta moždana komora .....             | 6  |
| 1.2.4. Koroidni pleksus .....                   | 6  |
| 1.3. Fiziologija cerebrospinalnog likvora ..... | 7  |
| 1.4. Klasifikacija .....                        | 10 |
| 1.5. Patofiziologija .....                      | 11 |
| 1.6. Etiologija .....                           | 12 |
| 1.6.1. Kongenitalni uzroci hidrocefalusa .....  | 14 |
| 1.6.2. Chiari malformacija .....                | 14 |
| 1.6.3. Defekt neuralne cijevi .....             | 14 |
| 1.6.5. Genetika .....                           | 15 |
| 1.6.6. Stečeni uzroci hidrocefalusa .....       | 15 |
| 1.6.7. Posthemoragijski hidrocefalus .....      | 16 |
| 1.6.8. Postinfektivni hidrocefalus .....        | 17 |
| 1.6.9. Tumori .....                             | 17 |
| 1.7. Klinički znakovi i simptomi .....          | 17 |
| 1.8. Dijagnostika .....                         | 19 |
| 1.9. Liječenje .....                            | 19 |
| 1.9.1. Komplikacije VP-šanta .....              | 20 |
| <b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....               | 22 |
| 2.1. Cilj istraživanja .....                    | 23 |
| 2.2. Hipoteze .....                             | 23 |
| <b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....             | 24 |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.1. Organizacija studije .....                  | 25        |
| 3.2. Ispitanici .....                            | 25        |
| 3.3. Mjesto studije .....                        | 25        |
| 3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka ..... | 25        |
| 3.5. Primarne mjere ishoda .....                 | 25        |
| 3.6. Sekundarne mjere ishoda .....               | 26        |
| 3.7. Etička načela .....                         | 26        |
| 3.8. Statistička obrada podataka .....           | 26        |
| 3.9. Opis istraživanja .....                     | 27        |
| <b>4. REZULTATI .....</b>                        | <b>28</b> |
| <b>5. RASPRAVA .....</b>                         | <b>38</b> |
| <b>6. ZAKLJUČAK .....</b>                        | <b>43</b> |
| <b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....</b>        | <b>45</b> |
| <b>8. SAŽETAK .....</b>                          | <b>53</b> |
| <b>9. SUMMARY .....</b>                          | <b>55</b> |
| <b>10. ŽIVOTOPIS .....</b>                       | <b>57</b> |

*Neizmjerne hvala mojoj mentorici doc. prim. dr. sc. Branki Polić na susretljivosti i stručnoj pomoći pri izradi diplomskog rada, a posebno na njejoj velikoj srdačnosti i divnom primjeru za budući rad.*

*Od srca zahvaljujem svojim roditeljima, dragim sestrama i svim prijateljima koji su mi bili velika podrška tijekom cijelog mog studija. Hvala što ste uvijek uz mene.*

*Hvala mojoj Matei i Anti koji su mi veliko ohrabrenje i uzor za izabrani put.*

*Hvala dragom Bogu i svima koji vjeruju u mene.*

## POPIS KRATICA

CNS- središnji živčani sustav (engl. *central nervous system*)

CSL- cerebrospinalni likvor

DTV- dijametar trećeg ventrikula

DW- Dandy Walker

EVD- vanjska drenaža likvora (engl. *external ventricular drainage*)

GMH- germinativni matriks (engl. *germinative matrix hemorrhage*)

IVK- intraventrikularno krvarenje

MSCT- višeslojna komjutorizirana tomografija (engl. *multi slice computed tomography*)

MRI- magnetska rezonanca (engl. *magnetic resonance imaging*)

PICU- engl. *Pediatrics Intensive Care Unit*

TGF1 $\beta$  - engl. *transforming growth factor  $\beta$*

TORCH - toksoplazma, rubeola, citomegalovirus, herpes simplex virus

UZV- ultrazvuk

VAD- engl. *ventricular access device*

VP šant- ventrikuloperitonejski šant

## **1. UVOD**



## 1.1. Hidrocefalus-definicija i uvod

Hidrocefalus je stanje koje označava povećanu količinu cerebrospinalnog likvora (CSL) u moždanim ventrikulima i/ili subarahnoidalnom prostoru (1). Karakteristika poremećaja je neuravnoteženost proizvodnje i reapsorpcije cerebrospinalnog likvora (2). Poremećaj CSL dovodi do abnormalnog širenja moždanih komora i u konačnici do povišenja intrakranijalnog tlaka koji će dovesti do cerebralne atrofije dominantno zahvaćajući bijelu tvar. Hidrocefalus je jedno od važnijih stanja u pedijatrijskoj neurologiji jer rana dijagnostika i liječenje mogu prevenirati i smanjiti ozljedu mozga (3).

Važno je naglasiti kako hidrocefalus nije jedinstveni patološki entitet, već posljedica brojnih procesa koji uzrokuju neravnotežu fiziologije CSL (4).

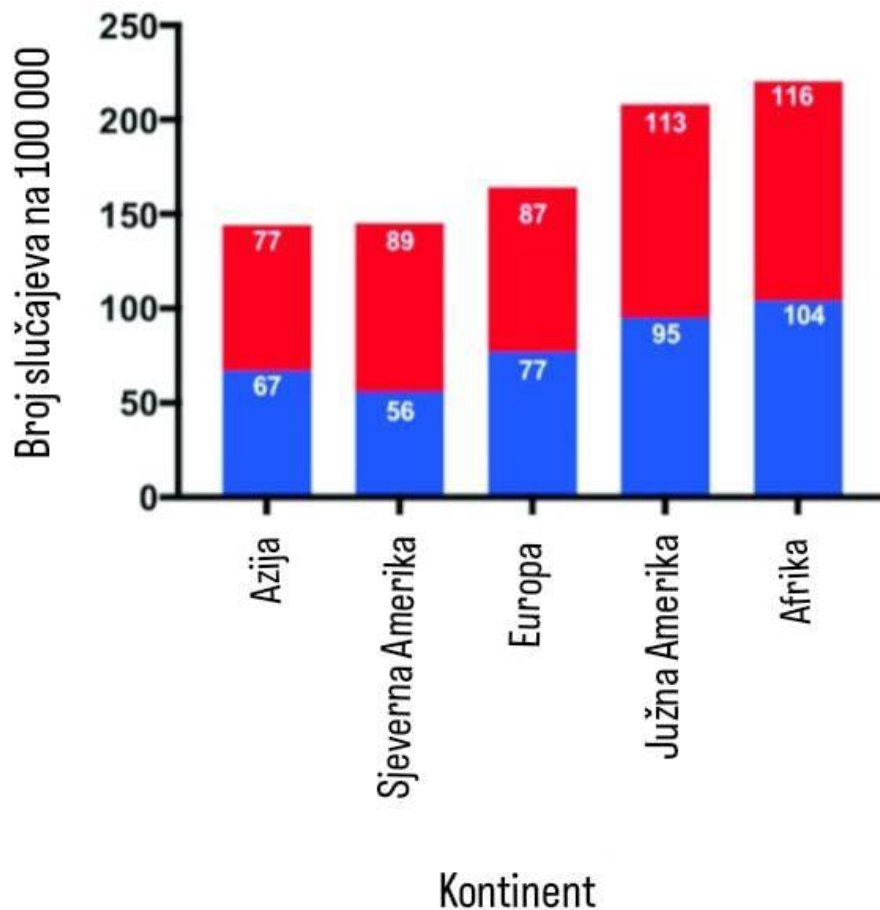
Svjetska prevalencija hidrocefalusa u dječjoj dobi je 71,9/100,000. Naime, hidrocefalus povezan sa spinom bifidom pojavljuje se u 80% slučajeva te kada dodamo postojeću dijagnozu globalna prevalencija penje se na čak 87,8/100,000 (Slika 1) (5, 6). U većini zemalja prevalencija je veća u muškog spola s najčešćim omjerom 1,05:1–1,41:1 u korist dječaka (7). Također, postoji velika razlika u prevalenciji ovisno o razvijenosti zemalja te među različitim kontinentima. Veću incidenciju hidrocefalusa imaju zemlje u razvoju što objašnjavamo većom stopom infekcija te nepravovaljanim liječenjem dojenčadi, posebno u Istočnoj Africi (4, 8). Afrika i siromašne zemlje Latinske Amerike pokazuju najveću stopu pojavnosti kongenitalnog hidrocefalusa (145 i 316/100,000 rođenih) dok Sjedinjene Američke države/Kanada imaju najmanju prevalenciju (68/100,000 rođenih) (7).

Gledajući rasu kao rizični faktor, retrospektivno istraživanje u Kaliforniji dokazalo je da Azijska rasa ima smanjeni rizik kongenitalnog hidrocefalusa u odnosu na bijelu rasu (9, 10).

U navedene rizične faktore kod novorođenačkog i dojenačkog hidrocefalusa još možemo ubrojiti rodnu masu <1500 g, nedonošenost i majčinski dijabetes. Gestacijska dob <30 tjedana najviše je povezana s posthemoragijskim hidrocefalusom koji ujedno i jest najčešći stečeni uzrok u nedonoščadi (10).

Neliječeni hidrocefalus ima jako lošu prognozu tako da 50% djece ne doživi treću godinu života, a oni koji ipak dožive odraslu dob imaju teže neurološke posljedice (11). Osim toga, samo 38% imat će normalnu inteligenciju, a smanjeni IQ i loši funkcionalni ishodi posebno se vide kod: prijevremeno rođenih, izoliranog hidrocefalusa pri rođenju te djece koja imaju epilepsiju, cerebralnu paralizu, druge malformacije CNS-a (engl. *central nervous system*) te motorička i senzorna oštećenja (12). U hidrocefalusa koji nisu povezani s tumorima liječenje bitno poboljšava ishod s preživljenem do 95%. Većina smrti hidrocefalusa koji nisu povezani s

tumorima može se spriječiti ranijim otkrivanjem dijagnoze i pravovremenim liječenjem malfunkcije ventrikulo-peritonejskog (VP) šanta (11, 13).



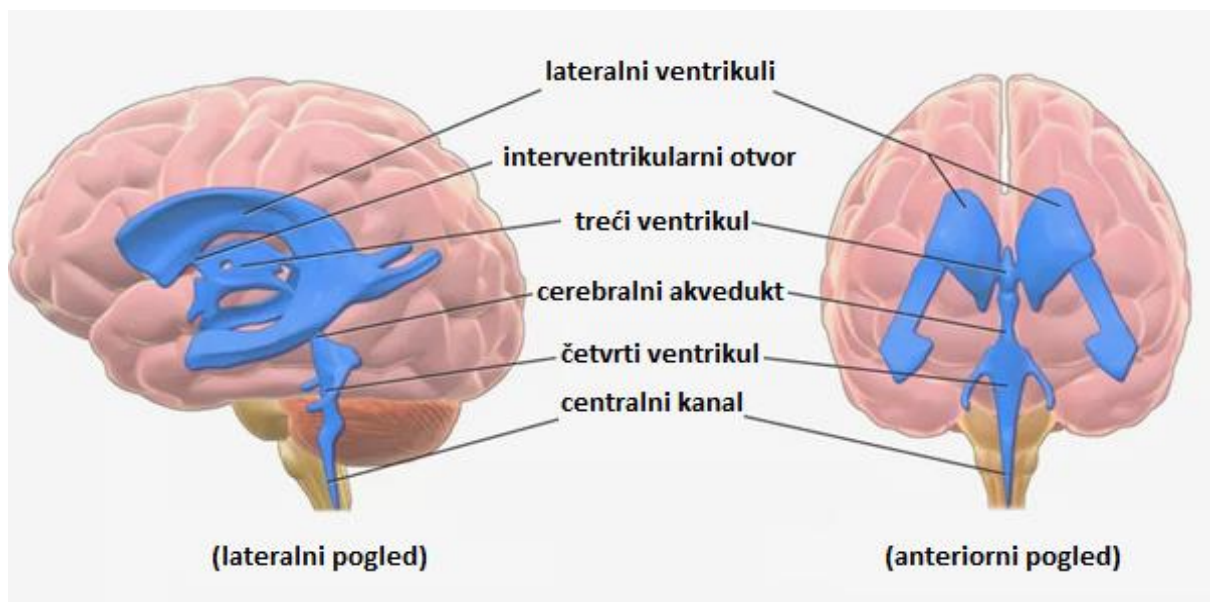
**Slika 1.** Globalna prevalencija hidrocefalusa po kontinentima bez uključenosti spine bifide (plavi stupac) i sa spinom bifidom (crveni stupac)

Preuzeto s <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0204926>.

## 1.2. Anatomija ventrikularnog sustava

Kako bismo shvatili mehanizme koji dovode do hidrocefalusa, potrebno je dobro poznavati anatomiju i fiziologiju zahvaćenih područja. Pojam ventrikularnog sustava seže još

od davnih antičkih vremena kada su *Herophilus* i *Erasistratus* imali priliku raditi prva istraživanja mozga. Unatoč tome, funkcija je ostala nepoznata te je tek u 18. stoljeću opisana cerebrospinalna tekućina i njena povezanost sa subarahnoidalnim prostorom (14). Ventrikularni sustav mozga danas je dobro proučen te se sastoji od četiri dobro povezanih moždanih šupljina među kojima cirkulira CSL (Slika 2) (15).



**Slika 2.** Anatomija ventrikularnog sustava

Preuzeto s <https://www.thoughtco.com/ventricular-system-of-the-brain-3901496>.

### 1.2.1. Lateralne moždane komore

Ovaj sustav šupljina nastao je iz telencefaličkih mjehurića te je tijekom razvoja ostao povezan sa trećom moždanom komorom preko *foramena interventriculare Monroi*. Lateralne moždane komore (*ventriculi laterales*) prateći rast moždanih polutaka zavile su se u luku, podsjećajući na slovo C. Podijeljene su na pet dijelova. To su: tijelo, atrij (*trigonum*) te tri roga među kojima su frontalni (*cornu frontale*), okcipitalni (*cornu occipitale*) i temporalni (*cornu temporale*) (15). Kako su komore raspoređene duboko u moždanim polutkama, svaki dio ima kompleksna omeđenja sa svih strana, a središnji je dio ipak najsloženije omeđen (15, 16). Frontalnom rogu s medijalne strane pruža se *septum pellucidum*, a *lateralno caput nuclei*

*caudati* (15). Veliki dio omeđenja prednjeg roga (gore, sprijeda i dolje) čini *corpuss calossum* koji je skupina bijelih vlakana odgovornih za međuhemisfernu komunikaciju. Tijelo ili središnji dio većinom se nalazi u parijetalnom režnju te mu je prednji dio omeđen s *foramen Monroe* gdje završava prednji rog, dok stražnju granicu čini mjesto gdje se susreću *corpus callosum* i *fornix*. Lateralnu granicu određuje *cauda nuclei caudati*, a medijalnu kut između forniksa i velike komisure. Krov tijela čini *radiatio corporis Calossi*, a dno *talamus*. Atrij je dio lateralnih ventrikula koji komunicira s tijelom i donjim rogom anteriorno i stražnjim rogom posteriorno. Atrij i okcipitalni rog zajedno čine oblik piramide s vrhom usmjerenim posteriorno te se time mogu sagledati kao jedna cjelina.

Stražnji rog proteže se prema okcipitalnom režnju te, kako je već spomenuto, može poprimiti oblik dijamanta ili trokuta. Njegova veličina može varirati te je bitno poznavati dobru anatomiju i odnose zbog ultrazvučnog (UZV) pregleda stražnje fontanele u kojem promatramo prikaze u okcipitalnim rogovima, a posebno kod intrakranijskog krvarenja (17, 18). Omeđenja okcipitalnog roga su: *corpus callosum* s kranijalne strane, *calcar avis* s medijalne, malo kranijalnije od njega *bulbus corpori callosi*, a lateralno je omeđen s *tapetum corporis callosi* i *cauda nuclei caudati*.

Najveći od svih rogova lateralnog ventrikula je temporalni rog koji je medijalno usmjerenog konkavitetu te anteriorno seže do amigdale. Superiorno od njega je rep *nucleusa caudatusa*, a kaudalno hipokampus. Lateralni zid čini *radiatio corporis callosi*, a u medijalnu šupljinu izbočuje se *pes hippocampi* (16, 17).

*Foramen interventriculare*, koji se nalazi na prijelazu prednjeg roga u tijelo, povezuje lateralne komore s trećom, a sprijeda je omeđen fornixsom. Stražnje omeđenje čini mu prednji pol *talamusa*.

Veličine lateralnih klijetki utječu na oblik i veličinu interventrikularnog otvora, a studija na blizancima pokazala je nasljednost volumena lateralnih moždanih komora (17, 19). Također je opisana asimetrija lateralnih komora u 5-12% slučajeva koja se može pronaći već prvog postnatalnog dana u novorođenčadi i nakon 28. gestacijskog tjedna. Asimetrija u novorođenčadi objašnjava se kompresijom na lubanju u prenatalnom ili postanatalnom razdoblju (18).

### **1.2.2. Treća moždana komora**

Treća moždana komora smještena je u središtu, uska je i glavna poveznica među svim ventrikulima. Nalazi se između talamusa, a donji dio prednjeg zida čini optički recessus koji se proteže u optičku hijazmu. Još jedna od važnih struktura koja sudjeluje u omeđenju treće

komore je pinealna žlijezda koja sa svojim recessusima, uz habenularnu i stražnju komisuru, čini posteriorni zid. Stražnja komisura važan je trakt vlakana koji sudjeluje u pupilarnom refleksu. Osim povezanosti s lateralnim komorama, treća je komora preko cerebralnog akvedukta povezana s četvrtom moždanom komorom. Taj je dio osobito osjetljiv na opstrukciju što objašnjava činjenica da je to ujedno i najuži dio ventrikularnog sustava te mjeri otprilike 18 mm. Još u fetalnom razvoju, od drugog mjeseca, veličina mu se počinje smanjivati zbog razvoja okolnog neuralnog tkiva (15, 20).

U studijama u kojima je praćena promjena dijametra trećeg ventrikula (DTV) dokazano je da promjena DTV zrcali promjene cijelog ventrikularnog sustava pri početnoj dijagnozi i praćenju terapije. Također, dinamičke promjene DTV-a izravno odražavaju oscilacije u lateralnim ventrikulima pri akutnoj disfunkciji i reviziji šanta (21).

### 1.2.3. Četvrta moždana komora

Četvrta komora leži na romboidnoj udubini te leži posteriorno od moždanog debla i anteroinferiorno od malog mozga (17). Krov joj rostralno čini *velum medullare superius*, a u kaudalnom dijelu krova se nalazi *tela choroidea* i parni *plexus choroides ventriculi quarti*. Važnost ove komore jest ta što jedina povezuje ventrikularni sustav sa subarahnoidalnim prostorom i kralježničnom moždinom.

Tu ćemo izdvojiti tri važna otvora: *apertura mediana ventriculi quarti (foramen Magendie)* i dva parna – *aperturae laterales ventriculi quarti (foramina Luschkae)*.

Neparni središnji otvor (*foramen Magendie*) spaja četvrtu moždanu komoru s najvećom subarahnoidalnom cisternom (*cisterna cerebellomedullaris*), a lateralni parni otvori u području pontocerebelarnog kuta povezuju se s *cisternom pontis* (16).

### 1.2.4. Koroidni pleksus

Koroidni pleksus je struktura čija je najvažnija funkcija stvaranje CSL-a, a nalazi se unutar svih moždanih komora kao i interventrikularnog otvora (16). U lateralnim komorama nalazi se u području tijela i donjeg roga, dok je u trećem ventrikulu smješten na krovu. Već spomenuti parni *plexus choroides ventriculi quarti* su u obliku slova L te se nalaze u četvrtoj komori iz koje vire u području lateralnih otvora gdje će doći u blizinu niza kranijalnih živaca (IX., X., XI., i XII.) (16, 22).

Doduše, funkcija koroidnog pleksusa nije samo u proizvodnji CSL-a, već uz mehaničku barijeru krv-CSL ima važnu ulogu u obrani mozga i stanica jer obiluje brojnim enzimima poput superoksid dismutaze, glutation-s-transferaze i glutation peroksidaze. Naime, koroidni pleksus svoju ulogu ima i u imunološkom sustavu. Zbog mnogobrojnih funkcija, stvorila se ideja da se

transplata koroidni pleksus u brojnim patološkim stanjima mozga čime bi se mogao postići benefit. No, ta je ideja još u procesu istraživanja (23).

Gledajući s histološke strane, ova se struktura sastoji od mnogobrojnih resica građenih od *pia mater* i krvnih žila koje leže u vezivnom tkivu. Koroidalni epitel sastoji se od posebnih jednoslojnih kuboidnih epitelnih stanica koje leže na bazalnoj membrani te pokrivaju resice (22, 24)

### 1.3. Fiziologija cerebrospinalnog likvora

Cerebrospinalna tekućina, koja je fiziološki bistra i bezbojna, ispunjava moždane komore, cisterne te subarahnoidalni prostor mozga i kralježnične moždine. Njezina razlika u koncentraciji tvari prema serumu prikazana je u Tablici 1. Iz tablice možemo vidjeti da su koncentracije tvari slične, osim koncentracije proteina koja je znatno niža u likvoru.

**Tablica 1.** Sastav CSL te razlika u odnosu na serum

|                         | CSL     | SERUM |
|-------------------------|---------|-------|
| Sadržaj vode (%)        | 99      | 93    |
| Ukupni proteini (mg/dl) | 35      | 7000  |
| Glukoza (mg/dl)         | 60      | 90    |
| Osmolarnost (mOsm/l)    | 295     | 295   |
| Natrij (mmol/l)         | 138     | 140   |
| Kalij (mmol/l)          | 2,8     | 4,0   |
| Kalcij (mmol/l)         | 2,1     | 4,8   |
| Magnezij (mEq/l)        | 2,0-2,5 | 1,7   |
| Klor (mmol/l)           | 119     | 103   |
| pH                      | 7,33    | 7,41  |

Jedna je od glavnih uloga CSL-a potporna, mehanička obrana i zaštita kod naglog skoka centralnog venskog tlaka. Potom, sudjeluje u kontroli kemijskog okoliša mozga i intracerebralnom transportu (25).

U odraslom i dječjem organizmu fiziološka dnevna proizvodnja uglavnom je konstantna te će otprilike nastati 500 ml CSL (3). U odraslih brzina nastajanja je 20 ml/h, dok u novorođenčadi i dječjoj dobi ona uvelike ovisi o veličini mozga varirajući od 0,1 do 26,5 ml/h, ovisno o dobi i

masi tijela. U glavi se novorođenčeta nalazi sveukupno 50 ml CSL-a, za razliku od odraslih, kojima je 125-150 ml CSL-a (26).

Proizvodnja i cirkulacija CSL-a, kako je već spomenuto, svoj put započinje od koroidnog pleksusa gdje nastaje 70-90% likvora (3). Prema novim spoznajama, pronađeni su manji putevi proizvodnje procesima ultrafiltracije u arteriolama i kapilarama moždanog parenhima i endodima. Nova hipoteza o proizvodnji CSL-a također je potvrđena istraživanjem u kojem se proizvodnja nastavila unatoč koagulaciji koroidnog pleksusa (27).

Prema klasičnoj hipotezi u koroidnom pleksusu, CSL nastaje uz pomoć filtracijskih mehanizama, ali i aktivnog transporta. U kapilarnom koroidnom endotelu filtracijom nastaje ultrafiltrat plazme nakon kojeg se aktivnim metabolizmom u koroidnom epitelu likvor transportira u ventrikule.

Svoj put CSL dalje nastavlja u lateralne ventrikule, koji su međusobno odvojeni membranom (*septum pellucidum*), zatim u treći ventrikul te konačno dolazi u četvrti ventrikul iz kojeg odlazi uz pomoć već spomenutih otvora u subarahnoidalne cisterne. Većina će CSL-a cirkulirati put gornjeg konveksiteta mozga, gdje će i biti reapsorbirana, dok će ostatak otići kaudalno kroz *foramen magnum* u spinalne subarahnoidalne prostore do spinalnih korijenova živaca (3). Glavni u reapsorpciji su rasprostranjeni izdanci subarahnoidalnog prostora, takozvani Pacchionijeve granulacije, koji su smješteni duž gornjih sagitalnih, dubokih intrakranijalnih sinusa i oko korijena spinalnih živaca (28). Time likvor upotpunjuje svoj krug te biva preusmjeren u sistemsku vensku cirkulaciju (Slika 3).

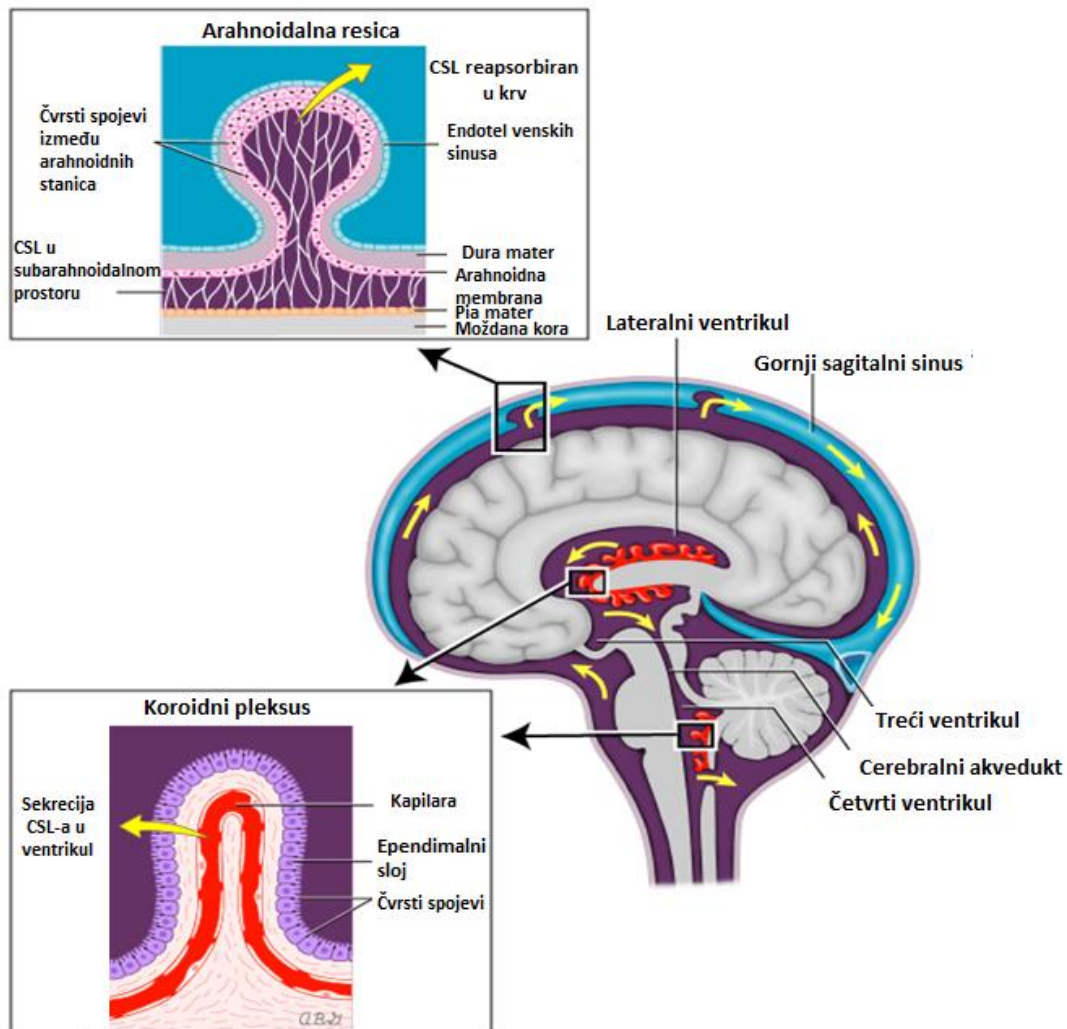
Apsorpcija je većinom pasivni proces jer je tlak CSL-a veći od venskog krvnog tlaka te tako mehanizam funkcionira poput jednosmjernog ventila.

Unatoč klasičnoj hipotezi o cirkulaciji i apsorpciji CSL-a, u novije vrijeme spominju se i pomoćni putevi apsorpcije CSL-a. Ova činjenica nam je posebno važna zbog toga što se u nedonoščadi ne mogu mikroskopski vidjeti arahnoidalne granulacije te nam otvara brojna pitanja o važnosti patofiziologije i mehanizama posthemoragijskih hidrocefalusa (3, 29).

Aksesorni putevi apsorpcije, kojima se pridaje sve veća važnost, nalaze se u kapilarama i venulama u unutrašnjosti i na površini moždanog tkiva, limfnog sustava dure, kribriiformne ploče ili korijena živaca (30).

U studijama koje su rađene na više vrsta, uključujući i ljude, spominje se važnost limfne drenaže, tj. ekstraaksijalnih meningealnih limfnih žila koje su u kontaktu sa sinusima dure. One,

također, imaju ulogu u transportu otopljenih tvari put sistemskog vaskularnog sustava, ali ti putevi još nisu u potpunosti razjašnjeni (25, 28).



**Slika 3.** Cirkulacija CSL

Preuzeto s [https://www.uptodate.com/contents/cerebrospinal-fluid-physiology-and-utility-of-an-examination-in-diseasestates?sectionName=PHYSIOLOGY%20OF%20CSF%20FORMATION%20AND%20FLOW&topicRef=6174&anchor=H2&source=see\\_link#H2](https://www.uptodate.com/contents/cerebrospinal-fluid-physiology-and-utility-of-an-examination-in-diseasestates?sectionName=PHYSIOLOGY%20OF%20CSF%20FORMATION%20AND%20FLOW&topicRef=6174&anchor=H2&source=see_link#H2).

Važno je za napomenuti kako protok likvora ovisi o brzim respiratornim valovima i sistoličkom pulsnom valu u koroidalnim arterijama. Nadalje, regulacija sekrecije koroidnog pleksusa ovisna je o autonomnom živčanom sustavu. Dokazano je da će simpatički sustav smanjiti proizvodnju likvora, dok će ga kolinergički povećati (31).



Tlak CSL-a djece iznosi 100-150 mm vode na razini *foramena Monro*, a u novorođenčeta 40-50 mm vode (4).

#### 1.4. Klasifikacija

Hidrocefalus (grč. *hydrocephalus* - što znači voda u glavi) označava poremećenu dinamiku CSL-a uz proširenje ventrikularnog sustava (32). Klasifikacija hidrocefalusa često se mijenjala tijekom povijesti te je uistinu razgranata i kompleksna (33). Međutim, u ovome odlomku fokus će biti na klasifikaciji temeljenoj na glavnim patogenetskim mehanizmima, dok će se u idućem poglavlju razmotriti etiološka klasifikacija. Kada je riječ o hidrocefalusu, ono najčešće uključuje stanje u kojem je tlak CSL-a povišen, takozvani hipertenzivni hidrocefalus. S druge strane, normotenzivni hidrocefalus također se javlja kao zaseban entitet, a osobito njegov poseban oblik, *hidrocefalus ex vacuo*, u kojem je glavni patogenetski mehanizam usmjeren na primarnu atrofiju moždanog parenhima koja će dovesti do proširenja ventrikularnog sustava. Naime, kako je većina hidrocefalusa s kliničke strane hipertenzivna te je to ujedno i naša tema istraživanja, pažnja će biti usmjerena na iste (1, 32).

Glavni patogenetski mehanizmi uključeni u nastanak hipertenzivnog hidrocefalusa su: opstrukcija, smanjena apsorpcija ili hiperprodukcija likvora (34).

Najčešći od svih je opstrukcija, iako se često u literaturi navodi kako mnogi slučajevi imaju uz opstrukciju i komponentu smanjene apsorpcije, stoga se ova dva mehanizma često kombiniraju. Opstrukcija nerijetko nastaje u području Sylvijevog akvedukta te je to jedan od češćih razloga hidrocefalusa u djece. U tim slučajevima sustav će biti proširen proksimalno od anatomske barijere (33, 34).

Smanjena apsorpcija kao patogenetski mehanizam uvodi nas u novu klasifikaciju na temelju koje se razlikuju komunicirajući i nekomunicirajući hidrocefalusi. Aresorptivni hidrocefalus uglavnom nastaje posljedično infekcijama subarahnoidalnog prostora ili povećanom tlaku u venskom sustavu te je primjer komunicirajućeg hidrocefalusa. U tijeku CSL-a kod komunicirajućeg problem se dogodi nakon što CSL napusti ventrikularni sustav te time ostaje povezanost ventrikularnog sustava sa subarahnoidalnim prostorom. U komunicirajući još spadaju: normotenzivni, hidrocefalus uzrokovan hiperprodukcijom likvora te hidrocefalus nakon subarahnoidalnog krvarenja (koji dovodi do blokade subarahnoidalnih granulacija). Kod subarahnoidalnog krvarenja slikovnim metodama vidi se prošireni cijeli ventrikularni sustav. U nekomunicirajuće spadaju opstruktivni hidrocefalusi u kojima nema komunikacije među subarahnoidalnim i ventrikularnim prostorom (35).

Hiperprodukcija likvora rijedak je patogenetski mehanizam u djece te može uključivati hiperplaziju, hipertrofiju ili tumore koroidnog pleksusa. U tim slučajevima proizvodnja likvora ide i više od 5000 ml na dan. Hiperprodukcija likvora spominje se i u određenim slučajevima postinfektivnog i posthemoragičnog hidrocefalusa (36).

Uvedena je još jedna klasifikacija s obzirom na morfološka gledišta. Njome proširenost ventrikularnog sustava svrstavao u interni hidrocefalusa, dok eksterni označava proširenost subarahnoidalnog prostora (1).

### **1.5. Patofiziologija**

Hidrocefalus je kompleksno stanje koje je posljedica brojnih uzroka, patofizioloških mehanizama te jako ovisi o dobi nastanka. Naime, hidrocefalus ipak najčešće nastaje pri postojećem otporu cirkulacije CSL-a dovodeći do povišenog tlaka likvora. Opstrukcija se može pojaviti intraventrikularno ili ekstraventrikularno, što dovodi do nesrazmjera proizvodnje i apsorpcije CSL-a (3).

U zanimljivom članku njemačkog pedijatrijskog kirurga Thomala, istaknuto je sedam glavnih čimbenika dinamike likvora koji mogu bitno utjecati na samu patofiziologiju i stanje hidrocefalusa. Ti čimbenici su: glavni veliki putevi CSL-a, proizvodnja CSL-a, manji putevi CSL-a, pulsni valovi, apsorpcija, disanje i venski putevi. Glavni putevi, proizvodnja i apsorpcija CSL-a opisani su u prijašnjem odlomku, a jedan od novih pojmova svakako je pulsni val CSL-a (engl. *CSF pulse pressure*).

Mehanizam pulsnih valova teorija je u kojoj se kao glavna snaga pokretanja intrakranijalne cirkulacije smatra dinamika venskog odljeva i arterijska cirkulacija. Naime, jako je bitna elastičnost arterijske stijenke koja utječe na amplitudu pulsiranja unutarnjih i vanjskih prostora CSL-a te moždanog tkiva. Unutar intrakranijalnog arterijskog sustava pulsni val će dovesti do sile koja će od moždanog parenhima preko međustanične tekućine inducirati pulsni val u ventrikularni sustav te će time nastati uravnoteženo pulsirajuće, ali stalno kretanje CSL-a u različitim smjerovima. Međutim, svaki poremećaj kao promjena u elastičnosti arterijske stijenke ili sastavu cerebralnog tkiva dovest će do povećanja amplitude pulsiranja. To ujedno može utjecati na intrakranijalni tlak i dovesti do potencijalnog širenja ventrikularnog sustava (27). Prema tome, pulsni val ima ulogu u određivanju raznih aspekata hidrocefalusa te se pokazao kao dobar parametar u određivanju veličine ventrikula (37).

Nadalje, svaki poremećaj koji utječe na vensku kongestiju, poput zatajenja desnog srca, može imati posljedicu na homeostazu likvora jer protok CSL-a također funkcionira kao razlika tlakova CSL-a i venskih sinusa (3, 27).

Također, rađena su istraživanja u kojima se gledao utjecaj disanja na tijek CSL-a te je nađena razlika u protoka likvora u kralježnici s obzirom na obrasce disanja. U patofiziologiju hidrocefalusa uključeno je mnogo mehanizama te moramo gledati široki spektar složenih individualnih stanja i kompleksnu prirodu promjena cirkulacije CSL-a (27).

Važan aspekt je brzina nastanka samog procesa jer progresija tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci dopušta mozgu plastičnost i razvitak kompezatornih mehanizama.

Promjene koje nastaju u moždanom parenhimu su velike, a one koje prvotno nastaju u hidrocefalički promijenjenome mozgu su kompresija periventrikularnog tkiva i ishemija koja može dovesti do hipoksije. Jako osjetljivi u početnim stadijima su periventrikularni oligodendrociti koji će jako brzo ući u apoptozu. Prema tome, bijela tvar je puno osjetljivija naspram sive te se nekroza samih kortikalnih neurona pojavljuje tek u kasnim stadijima. Daljne promjene u kroničnom tijeku se mogu očitovati kao periventrikularni edem, gliozna, neurodegeneracija te još mnoge druge koje vode prema moždanoj atrofiji (38). U istraživanju Savmana i suradnika dokazana je visoka razina postinflamacijskih citokina i slobodnih radikala u posthemoragijskih hidrocefalusa koji bi mogli igrati ključnu ulogu u patogenezi bijele tvari (39).

Svi ovi procesi ometaju razvitak mozga, posebno ako se događaju *in utero* i perinatalno jer je tada mozak unatoč boljoj plastičnosti posebno osjetljiv, te to vodi prema brojnim kognitivnim i drugim neurološkim oštećenjima (38). U konačnici može doći do hernijacije i smrti (36).

## 1.6. Etiologija

Etiološka podjela hidrocefalusa, ovisno o trenutku pojavnosti, je na prirođene i stečene. Iako se može javiti u bilo kojoj dobi, ipak ga najčešće vidamo kod nedonoščadi i dojenčadi u kojih je više od 50% kongenitalnih (40).

Stenoza Silvijeveg akvedukta, kako je već spomenuto jedno je od najčešćih mjesta opstrukcije i time jedan od najčešćih razloga nastanka hidrocefalusa. Javlja se u 6-66% djece, a etiologija mu je raznovrsna. Može biti kongenitalna, ali i stečena u sklopu krvarenja, infekcija, intoksikacija i vanjske kompresije novotvorinom. U tim slučajevima upala će potencirati proliferaciju glije ili u slučaju krvarenja akvedukt će biti stenoziran krvlju ili ugrušcima (41). U Tablici 2 prikazani su glavni uzroci hidrocefalusa u korelaciji s dobi, a u ostalom tekstu bit će objašnjeni najčešći uzroci kongenitalnih i stečenih hidrocefalusa (3).

**Tablica 2.** Najčešći uzroci hidrocefalusa u korelaciji s dobi

---

**Fetalni hidrocefalus**

---

Malformacije:

Atrezija, stenoza ili membranozna membrana akvedukta

Račvanje akvedukta

Stenoza foramina Monro

Chiari II malformacija

Dandy-Walker malformacija

Holoprozencefalija

Hidranencefalija

Walker-Warbur sindrom i povezane malformacije

Defekti neuralne cijevi

Intrauterini događaji:

Infekcije

Prenatalno krvarenje ( intra- ili periventrikularno)

Trauma

---

**Novorođenački i dojenački hidrocefalus**

---

Perinatalno intrakranijalno krvarenje

Bakterijski meningitis

Parazitske infekcije (cisticerkoza)

Vaskularne malformacije

Mukopolisaharidoza

Kasna prezentacija prenatalnih uzročnika

---

**Dječji hidrocefalus**

---

Tumori stražnje lubanjske jame

Supraselarni i selarni tumori (kraniofaringeom, optički gliom, pinealom)

Kasna prezentacija prijašnjih uzročnika

Trauma

---

### **1.6.1. Kongenitalni uzroci hidrocefalusa**

Kongenitalni hidrocefalus najčešće je prisutan u novorođenčeta pri rođenju, iako postoje neke genetske forme koje će se očitovati kasnije.

Može biti posljedica malformacije CNS-a, genetskih varijacija, ali i infekcija i krvarenja. Iako možemo reći da posljednja dva uzroka spadaju u stečene mehanizme, kako se često javljaju perinatalno, svrstavamo ih također u kongenitalne uzroke.

Najčešće malformacije CNS-a povezane s hidrocefalusom su defekt neuralne cijevi, Arnold Chiari malformacija i Dandy Walker (42).

### **1.6.2. Chiari malformacija**

Chiari malformacija naziv je za skupinu razvojnih anomalija u kojemu kaudalni dio mozga protrudira kroz *foramen magnum*. Često nastaje zbog izobličivosti ili smanjene lubanje te dovodi do toga da moždane strukture koje su se kaudalno pomakle pritišću i blokiraju normalan protok CSF-a kroz četvrtu komoru ili Silvijev akvedukt. Postoji pet tipova, ali tip II, koji se također zove Arnold Chiari, najčešće je udružen s hidrocefalusom i mijelomeningokelom. Simptomi se pokazuju vrlo rano što dokazuje težinu same malformacije. Ti se simptomi često prezentiraju u smislu disfunkcije donjih kranijalnih živaca i moždanog debla (43).

### **1.6.3. Defekt neuralne cijevi**

Defekti neuralne cijevi, tj. mijelomeningokela, najčešća je kongenitalna malformacija središnjeg živčanog sustava te time i čest uzrok hidrocefalusa, a kao što je već rečeno u gornjem tekstu, često se javlja uz Arnold Chiari tip II malformaciju. Većina novorođenčadi treba operaciju u prvom mjesecu života te će 80% njih razviti hidrocefalus. Uzrok nastanku je opstrukcija u području trećeg ili četvrtog ventrikula, ožiljkavanje ependimalnog ili arahnoidalnog prostora te promijene venske popustljivosti. Unatoč smanjenju šantova ove populacije zbog ranijeg zbrinjavanja anomalije, komplikacije vezane za hidrocefalus su česte (6, 40).

#### **1.6.4. Dandy Walker malformacija**

Dandy Walker (DW) je malformacija koju opisuje cistično proširenje četvrte komore, koja okupira skoro cijeli prostor stražnje lubanjske jame, uz hipoplaziju i agenezu vermisa. Incidencija mu je 1:25,000 – 1:30,000. Jedna je od najčešćih anomalija *fosse posterior*, a često je udružen s drugim sistemnim ili anomalijama živčanog sustava. Poneki slučajevi su uzrokom kromosomske aberacije, ali potreban je oprez pri dijagnozi kako se DW ne bi pomiješao sa drugim genetskim sindromima u kojima postoji ageneza cerebelarnog vermisa.

Osim toga, Barkovich je klasificirao određene cistične promjene u *fossi posterior* u koje spadaju: Dandy Walker kompleks (tip A i B) te takozvane DW varijante, arahnoidana cista i *mega cisterna magna*. Kod DW kompleksa imamo jasnu komunikaciju stražnje lubanjske jame sa četvrtim ventrikulom. Hidrocefalus će se najčešće manifestirati u prva tri mjeseca života, a javlja se u 80% slučajeva DW malformacije (44, 45).

#### **1.6.5. Genetika**

Hidrocefalus se često javlja kod citogenetičkih odstupanja i brojnih sindroma, a pretežito u sklopu trisomija kromosoma 18, 13 i 9 (p krak). Također, otkriveni su određeni geni koji su povezani s kongenitalnim hidrocefalusom, a najčešći su X-vezani koji uzrokuju stenozu akvedukta.

Zahvaćeni gen je L1CAM čiji produkt ima bitnu ulogu u migraciji neurona. On je također povezan s drugim stanjima te postoji takozvani L1 spektar koji uključuje druge neurološke komplikacije (agenezu corpusa callosa i x-vezanu spastičku paraplegiju) i mentalnu retardaciju. U dječaka se javlja u oko 10%, a zanimljivo zapažanje je da će 50% njih imati adukciju palčeva što uvelike može pomoći u dijagnozi (42, 46).

Walker–Warburg i Hidroletalus primjeri su sindromskog hidrocefalusa, a nasljeđuju se autosomno recesivno (46).

#### **1.6.6. Stečeni uzroci hidrocefalusa**

Najčešći uzroci stečenih hidrocefalusa su intrakranijalna krvarenja, intrakranijalni tumori, infekcije i traume (40).

### 1.6.7. Posthemoragijski hidrocefalus

U djece s vrlo niskom rodnom masom (<1500 g) i prijevremeno rođene najčešći uzrok hidrocefalusa je posljedica krvarenja u germinativni matriks (engl. GMH - *germinative matrix hemorrhage*) s intraventrikularnim krvarenjem (IVK) u 20% slučajeva. Glavni patofiziološki problem u nastanku krvarenja je vaskularna osjetljivost germinativnog matriksa i oscilacije u cerebralnom krvnom protoku. Dokazano je da se osjetljivost matriksa očituje zbog smanjenja glijanog fibrilarnog kiselog proteina u astrocitima, fibronektina te smanjene signalizacije TGF- $\beta$ 1 (engl. *Transforming growth factor  $\beta$* ). Svi ovi faktori utječu na smanjene mehaničke čvrstoće i labilnosti krvnih žila. Stupnjevanje prema Papilleu, uz pomoć kranijalnog UZV-a, najbolja je metoda dijagnostike te se može podijeliti u četiri stupnja:

1. stupanj očituje se ograničenjem u subependimalnom parenhimu ili minimalnim prodorom krvi u ventrikule (<10%), 2. stupanj uključuje krvarenja s prodorom u ventrikule (<50%), 3. stupanj zahvaća >50% ventrikula dok četvrti stupanj uključuje IVK ili periventrikularni hemoragijski infarkt što se očituje većim zahvaćanjem parenhima (Tablica 3).

**Tablica 3.** Stupnjevanje intrakranijalnog krvarenja

| Stupanj | Opis   |
|---------|--|
| 1.      | ograničeno GMH ili prodor u ventrikule <10%                              |
| 2.      | GMH + prodor krvi u ventrikule <50%                                      |
| 3.      | GMH + prodor krvi u dilatirane ventrikule >50%                           |
| 4.      | GMH+ IVK + zahvaćanje parenhima (periventrikularni hemoragijski infarkt) |

Hidrocefalus se pojavljuje u 35% slučajeva, a veća učestalost i lošiji ishod povezani su s većim stupnjem krvarenja. Najčešće će nastati unutar tri tjedna od intrakranijalnog krvarenja. Očituje se kao opstruktivni tip zbog blokade ventrikularnih puteva krvnim ugrušcima, ali smatra se da proteini ekstracelularnog matriksa također imaju ulogu u smanjenoj reapsorpciji likvora. Željezo je također važan čimbenik u nastanku jer slobodni radikali i oksidativni stres utječu na smrt neurona i proširenje ventrikula. U starije djece se rjeđe viđa IVK dok se subarahnoidalno krvarenje češće javlja kao uzrok hidrocefalusa, a najčešće kao posljedica arterio-venskih malformacija, rupturirane aneurizme, sistemskih poremećaja krvarenja ili trauma (47, 48).

### **1.6.8. Postinfektivni hidrocefalus**

Postinfektivni hidrocefalus čest je uzrok hidrocefalusa, a posebno u nerazvijenim zemljama. Može nastati još u perinatalnoj dobi kao posljedica intrauterinih TORCH infekcija te kasnije nakon preboljenog meningitisa (49).

Meningitis i sepsa u neonatalnoj dobi uzrok su komunicirajućeg hidrocefalusa. Najčešći uzročnici su koagulaza negativni stafilokoki dok u starije dojenčadi se češće javlja *Haemophilus influenzae*. Također, u većini razvijenih zemalja vodeći uzročnici meningitisa u neonatalnoj dobi su *Streptococcus pneumoniae* i gram negativne enterobakterije, a posebno *E.colli* i *Klepsiela pneumoniae*. *Neisseria meningitides* ističe se kao važan uzrok u adolescentnoj dobi, a uglavnom se pojavljuje u epidemijama.

U nerazvijenim zemljama još uvijek prevladava tuberkulozni meningitis i cisticerkoza (49, 50). Razvoj priraslica i fibroze u arahnoidalnim cisternama i resicama glavni je razlog nastanku hidrocefalusa, ali se često vidi i multilokulirani hidrocefalus zbog fibroznih promjena unutar ventrikula (51).

### **1.6.9. Tumori**

Hidrocefalus uzrokovan intrakranijalnim tumorima javlja se u više od polovine slučajeva primarnih tumora te je uglavnom opstruktivnog tipa. Tumori stražnje lubanjske jame (astrocitom, endimom, meduloblastom) prezentiraju se hidrocefalusom u 80% slučajeva. Povezanost hidrocefalusa sa vrstom tumora također se pokazala važnom te se tako pineoblastomi, meduloblastomi, tumori ventrikularnih zametnih stanica i endimialni tumori četvrte klijetke prezentiraju s visokim postotkom opstruktivnog hidrocefalusa pri samoj dijagnozi. Nasuprot tome, optički gliomi i kraniofaringeomi pokazuju veću stopu nastanka hidrocefalusa nakon postavljene dijagnoze. Rijetka vrsta komunicirajućeg hidrocefalusa najčešće se pojavljuje u tumorima koroidnog pleksusa lateralnih ventrikula (52, 53).

### **1.7. Klinički znakovi i simptomi**

Simptomi i znakovi hidrocefalusa nastaju zbog dilatacije ventrikula i povišenog intrakranijalnog tlaka. Naime, često simptomi mogu biti nespecifični te ne ovise o etiologiji, a dio djece s blagim oblikom hidrocefalusa kao i dojenčad mogu biti asimptomatski. Također, kliničke značajke će uvelike ovisiti o dobi djeteta i brzini nastanka hidrocefalusa. U neonatalnoj dobi, kod izrazite dekompezacije hidrocefalusa, djeca se češće manifestiraju *Cushingovom* trijadom povišenog intrakranijalnog tlaka koja uključuje: bradikardiju, hipertenziju i poteškoće disanja.



Jedan od bitnih faktora koji utječe na pojavnost specifičnih simptoma i znakova je otvorenost kranijalnih sutura. Ako se hidrocefalus javi prije zatvaranja sutura, koje najčešće bude do dvije godine, glavni znak će biti povećanje opsega (okcipito-frontalni omjer) po specifičnim krivuljama i promjena oblika glave. Makrocefalija sama po sebi ne mora nužno značiti dijagnozu hidrocefalusa jer se može očitovati i u drugim stanjima poput nasljedne familijarne makrocefalije te je svakako bitno tražiti i druge znakove. Upravo zbog porasta opsega glave, simptomi povišenog intrakranijalnog tlaka rjeđe su prisutni. U dojenačkoj dobi česti su nespecifični simptomi poput: slabog napredovanja, razdražljivosti, povraćanja, umora i anoreksije. Zbog toga je važno promatrati i tražiti specifične znakove koji će nas uputiti prema dijagnozi. Česti su: izražena velika i napeta fontanela, naglašen venski crtež i razmaknuti šavovi, promjene u tonusu mišića, tetivnih refleksa, zahvaćanje kranijalnih živaca te pojava nistagmusa. Nerijetko djeca zaostaju u neurološkom razvoju. Još jedan specifičan znak u dojenačkoj dobi je takozvani „pogled zalazećeg sunca“ koji predstavlja devijaciju očnih jabučica (54, 55). Kako hidrocefalus napreduje, pritisak djeluje na stanjene krovove orbita te očne jabučice budu pomaknute prema dolje (56). Iako se on smatra ozbiljnim znakom, najčešće je popraćen drugim ozbiljnim neurološkim odstupanjima i znakovima jer se ponekad može pronaći i u zdrave dojenčadi (57).

U starije djece (>2 god.) hidrocefalus se najčešće prezentira tipičnim znakovima povišenog intrakranijalnog tlaka. U to spadaju glavobolja (uglavnom jutarnja nakon REM faze ciklusa spavanja) uz povraćanje, promjene ponašanja, nestabilan hod i letargiju. Niži stupnjevi poremećaja svijesti češće se javljaju kao prezentacija hidrocefalusa, dok koma također može biti prvi znak progresije, posebno u slučajevima tentorijalne hernijacije. Uz glavobolju se mogu javiti konvulzije, paralitički strabizam i poremećaji vida (54). Konvulzije mogu biti znak hidrocefalusa, ali svakako treba istražiti i druge moguće uzroke. Ako se drugi uzrok ne nađe, dijagnostiku treba usmjeriti prema mogućem hidrocefalusu. Djeca s hidrocefalusom imaju otprilike rizik od 30-59% za razvitak epileptičkih napadaja, a veću incidenciju pokazuju djeca nakon liječenja šantom. U neonatalnoj dobi, dokazano je da u djece niske porođajne mase s posthemoragijskim hidrocefalusom pojava konvulzija tijekom ventrikularne dilatacije utječe na ishod (58).

Od bitnih znakova mogu se javiti atrofija očnog živca i papiloedem koji je najčešće povezan sa povišenim intrakranijalnim tlakom. Iako se može javiti u bilo kojoj dobi, uglavnom se manifestira u starije djece (55, 59). U neurološkom odstupanju ističe se promjena tonusa, posebno donjih udova, u smislu spasticiteta rastezanjem vlakana motornog kompleksa (56). Jedni od rijetkih simptoma su ubrzan pubertet i poremećaj rasta djeteta zbog varijacija u

intrakranijalnom tlaku koje mogu dovesti do povećanog lučenja gonadotropina. Patofiziološki mehanizam može biti vezan i uz pritisak proširene treće komore na hipotalamus (60).

### **1.8. Dijagnostika**

Glavnu ulogu u dijagnostici hidrocefalusa uz kliničku prezentaciju imaju slikovne metode poput: transkranijalnog ultrazvuka (UZV), MSCT-a (engl. *Multi-slice computed tomography*) i MRI (engl. *Magnetic resonance imaging*). Osim toga, analiza likvora u kojem su povišeni eritrociti i proteini daje nam korisnu informaciju o etiologiji hidrocefalusa poput hemoragije ili infekcije (61).

UZV koristi se prenatalno za pregled fetusa te kranijalni UZV najčešće kroz prednju fontanelu u djece do 12-18 mjeseci nakon rođenja. Daje nam jasnu sliku lateralnih komora dok se treća i četvrta komora uz strukture stražnje lubanjske jame slabije vizualiziraju. Posebno je koristan kao test probira hidrocefalusa i intraventrikularnog krvarenja u novorođenčadi te se koristi i u daljnjem praćenju nakon liječenja sve dok je prednja fontanela otvorena.

MSCT posebno je koristan u hitnim slučajevima jer je brza i pouzdana metoda. Iako nam daje važne podatke, MR je ipak pouzdaniji i precizniji za otkrivanje etiologije, promjene parenhima i protoka CSL-a.

MR posjeduje veliki broj metoda i vremena snimanja te nam daje više detalja o subarahnoidalnim membranama i postojanju transependimalnog protoka, posebno u T2 vremenu snimanja.

Djeca liječenja zbog hidrocefalusa zahtijevaju stalno praćenje te se u tim slučajevima preporučuje izbjegavanje CT-a zbog ionizirajućeg zračenja i posljedničkog rizika maligne bolesti u budućnosti. Stoga, u dijagnostici i praćenju, ako je nužan, trebao bi se koristiti CT s niskom dozom zračenja (55,59).

Kako je već spomenuto, određeni slučajevi kongenitalnog hidrocefalusa imaju genetsku komponentu te se preporučuje genetsko testiranje (61).

### **1.9. Liječenje**

Liječenje hidrocefalusa temelji se na neurokirurškim metodama još od ranih godina 20-og stoljeća kada se opstruirani put CSL-a preusmjeravao uz pomoć otvorene kraniotomije i teških endoskopskih metoda, a koji su unatoč uspješnosti imali veliku stopu smrtnosti. Danas su neurokirurške metode također ključni način liječenja (62). Dijelimo ih na vanjske i unutarnje metode s obzirom na drenažu likvora van tijela ili unutar tjelesne šupljine. U privremene metode liječenja spadaju vanjska drenaža likvora (EVD - eng. *external ventricular drainage*), ventrikularni rezervoar (VAD –engl. *ventricular access device*), u kojem je ventrikul povezan

malim kateterom sa rezervoarom iz kojeg se po potrebi može aspirirati CSL, i subgalealni šant (40, 63).

EVD je metoda koja se pretežito koristi kod postraumatskog, akutnog hidrocefalusa i komplikacija VP šanta koje zahtijevaju zamjenu. Koristi se kao privremena metoda kod komplikacija šanta i infekcija upravo zbog sprječavanja daljnjeg širenja. Najčešće komplikacije su opstrukcija ugrušcima ili tkivnim fragmentima, malpozicija i infekcija. Doduše, danas se u nekim zemljama koriste kateteri impregnirani antibioticima kako bi se smanjila stopa infekcije (64).

Važno je za napomenuti da u nedonoščadi s posthemoragijskim hidrocefalusom kao prva metoda liječenja se svakako preporučuje VAD, potom EVD ili ostale privremene metode kirušskog liječenja, ali svakako je važna klinička procjena. Vrlo je važna klinička procjena kada treba prijeći s vanjske drenaže na postavljanje šanta jer nema dovoljno dokaza o određenim parametrima likvora važnim za procjenu (65).

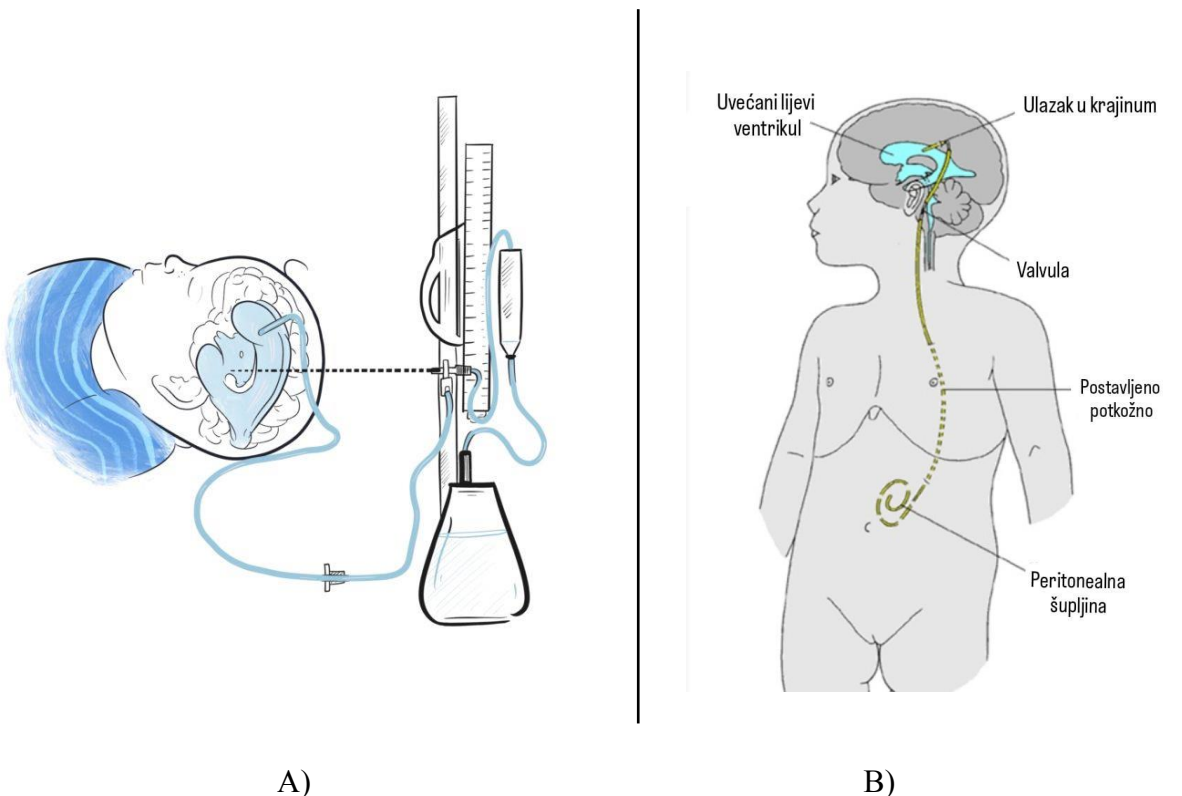
Od unutarnjih metoda najčešće se koristi postavljanje šanta koji sadrži proksimalni i distalni kateter, spremnik i jednosmjernu valvulu. Pretežno se koristi ventrikulo-peritonejski, ali može također biti: ventrikuloatrijalni i ventrikulopleuralni. Koriste se jednosmjerne valvule koje se otvaraju ovisno o tlaku. Od 1980-ih se pojavljuje programibilna pumpica koja održava drenažni protok približno jednakim brzini sekrecije likvora (63, 66).

Endoskopska treća ventrikulostomija alternativa je liječenju u kojem se u području trećeg ventrikula napravi šupljina pomoću koje CSL može direktno prijeći iz ventrikularnog u subarahnoidalni prostor. Uspješnost ove metode varira od 50-90%, a rizici za lošiji ishod su: mlađa dob, IVK, prijašnje liječenje šantom te mijelomeningokela. Ipak zbog stalnog napretka i boljeg razumijevanja ove tehnike često se počinje primjenjivati kao prva linija liječenja (40, 67).

### **1.9.1. Komplikacije VP-šanta**

Komplikacije VP-šanta u pravilu se pojavljuju unutar dvije godine od postavljanja te se kao najčešći uzrok u 40% slučajeva navodi mehanička opstrukcija. Unatoč tehnološkom napretku valvula, dokazano je da dizajn nema utjecaj na vrijeme pojave malfunkcije. Infekcija šanta pojavljuje se najčešće unutar 3 mjeseca od postavljanja u oko 5-9% djece. Najčešći uzročnici su Koagulaza negativni stafilokoki, a korištenjem profilaktičkih antibiotika može se smanjiti rizik.

Još jedna rijetka komplikacija je takozvani sindrom pretjerane drenaže u kojem su ventrikuli jako maleni, a može se akutno prezentirati hematomom ili subduralnim higromom (62). Neuspjeh u liječenju VP šantom češći je u prijevremeno rođene djece s IVK i kongenitalne etiologije. Kako u istraživanju nije pronađena povezanost neuspjeha s određenim parametrima likvora (ukupni proteini, broj stanica i razina glukoze), opet moramo naglasiti važnost kliničke procjene (68, 69).



**Slika 4.** A) Prikaz vanjske drenaže likvora (EVD) ; B) Prikaz VP šanta

Preuzeto s <https://brainbookcharity.org/external-ventricular-drain/> i <https://www.pinterest.com/pin/199284352236951178/>.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Cilj istraživanja**

1. Ispitati učestalost hidrocefalusa u djece liječene u Zavodu za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi Klinike za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split u razdoblju od 2006. do 2021. godine.
2. Prikazati demografske karakteristike te simptome i kliničke znakove, kao i dijagnostičke i terapijske postupke te ishod djece s hidrocefalusom.
3. Ispitati utjecaj dobi djeteta pri postavljanju dijagnoze s obzirom na uzrok hidrocefalusa.
4. Ispitati utjecaj gestacijske dobi s obzirom na uzrok novorođenačkih hidrocefalusa.

## **2.2. Hipoteze:**

1. Hidrocefalus se najčešće javlja u novorođenačkoj i mlađoj životnoj dobi djeteta.
2. Najčešći uzrok hidrocefalusa u novorođenčadi je intrakranijalno krvarenje, a nakon novorođenačke dobi tumori.
3. U skupini novorođene djece intrakranijalno krvarenje je češći uzrok hidrocefalusa u nedonoščadi u odnosu na donošenu novorođenčad.
4. Najčešći simptomi hidrocefalusa u djece dobi <2 god. su makrokranija i napeta fontanela, a u djece dobi >2 god. glavobolja i povraćanje.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Organizacija studije**

Provedeno je presječno retrospektivno istraživanje. Prema intervenciji i obradi podataka istraživanje je deskriptivnog tipa. Prikupljeni podaci su iz arhive Zavoda za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi Klinike za dječje bolesti KBC-a Split, u vremenskom razdoblju od 2006. do 2021. godine.

### **3.2. Ispitanici**

Ispitanici su svi bolesnici (0-19 god.) liječeni zbog hidrocefalusa u Zavodu za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi od 2006. do 2021. godine. Prvi dio istraživanja obuhvaćao je 89 prijema neovisno o kojem se rednom broju prijema radi. Drugi dio istraživanja odnosio se samo na prve hospitalizacije bolesnika (n=74) neovisno o novopostavljenoj dijagnozi ili komplikaciji.

Kriteriji uključenja:

Svi bolesnici 0-19 god. liječeni zbog hipertenzivnog hidrocefalusa u Zavodu za intenzivnu pedijatriju KBC-a Split u razdoblju 2006.- 2021.

Kriteriji isključenja:

Normotenzivni hidrocefalus (*hydrocephalus ex vacuo*).

Bolesnici s postojećim hidrocefalusom primljeni u Zavod zbog drugih kliničkih dijagnoza.

Nepotpuna medicinska dokumentacija.

### **3.3. Mjesto studije**

Istraživanje je provedeno u Zavodu za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi Klinike za dječje bolesti KBC-a Split.

### **3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka**

Izvor podataka je bolnička medicinska dokumentacija.

### **3.5. Primarne mjere ishoda**

Primarne mjere ishoda su ispitati učestalost hidrocefalusa u bolesnika (0-19 god.) te razdioba prema spolu, kliničkim karakteristikama, vrsti komplikacije VP šanta, načinu dijagnostike, liječenja, uzroku hidrocefalusa i konačni ishodu.



### **3.6. Sekundarne mjere ishoda**

Sekundarne mjere ishoda su ispitati utjecaj dobi djeteta pri postavljanju dijagnoze s obzirom na uzrok hidrocefalusa te utjecaj gestacijske dobi s obzirom na uzrok novorođenačkih hidrocefalusa.

### **3.7. Etička načela**

Plan istraživanja usklađen je s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18) te prema odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 138/15) u skladu s pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks. Upućena je zamolna Etičkom povjerenstvu KBC-a Split za odobrenje istraživanja naslovnog sadržaja od strane pristupnice i mentora, koje je odobrilo studiju, Klasa 500-03/22-01/99, Ur broj: 2181-147/01/06/M.S.-22-02.

### **3.8. Statistička obrada podataka**

Prikupljeno podaci uneseni su u Microsoft Excel program za tablični prikaz. Statistička analiza je napravljena uz pomoć statističkog paketa MedCalc (Ostend, Belgium; verzija 11.5.1.0). Normalnost distribucije kontinuiranih varijabli napravljena je uz pomoć Kolmogorov-Smirnow testa. Kontinuirane varijable su prikazane uz pomoć medijana (Q1-Q3; min-maks). Kategorijske varijable su prikazane uz pomoć apsolutnih i relativnih brojeva. Razlika kontinuiranih varijabli između dvije skupine napravljena je uz pomoć Mann-Whitney testa. Povezanost kategorijskih varijabi testirana je Hi-kvadrat testom. Rezultati će se interpretirati na razini značajnosti  $P < 0,05$ . Izračunavali smo stope prijema bolesnika s hidrocefalusom na 100000 stanovnika prema godinama istraživanja.

### 3.9. Opis istraživanja

Istraživanje je podijeljeno u dva dijela. U prvom smo gledali ukupni broj prijema zbog liječenja hidrocefalusa (n=89), a u drugom samo prve hospitalizacije (n=74) te smo ispitanike podijelili s obzirom na:

1. Demografske podatke (spol, dob)
2. Kliničke karakteristike obzirom na dobne skupine ( $\leq 2$  god. ;  $> 2$  god.)
3. Dijagnostičke postupke
4. Terapijske postupke
5. Razlog prijema (novonastali hidrocefalus; komplikacija)
6. Vrsta komplikacija (mehanička) malfunkcija VP šanta; šant ventrikulitis; progresija postojećeg hidrocefalusa)
7. Uzrok hidrocefalusa
8. Ishod

## **4. REZULTATI**

U Zavodu za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi Klinike za dječje bolesti KBC-a Split primljeno je 89 bolesnika s hidrocefalusom medijana životne dobi 3,2 mjeseca (Q1-Q3: 0,52-50; min-maks: 0,030-216) u razdoblju 2006. – 2021. godine. Od ukupnoga broja bilo je 47 (53%) dječaka medijana životne dobi 3,2 mjeseca (Q1-Q3:0,53-51;min-maks 0,030-216) i 42 (47%) djevojčice medijana životne dobi 2,9 mjeseci (Q1-Q3: 0,44-43;min-maks 0,033-198). Dječaci i djevojčice se nisu statistički značajno razlikovali prema životnoj dobi ( $Z=0,156$  ;  $P=0,876$ ).

Stopa prijema bolesnika u Zavod zbog hidrocefalusa po specifičnoj dobi (0-19 god) iznosi 6 (95% CI: 2-13) na 100 000 osoba po godini u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju 2006. – 2021. godine.

Stopa prijema dječaka zbog hidrocefalusa po specifičnoj dobi (0-19 god.) u Zavod iznosi 5,7 (95% CI: 1-16) na 100 000 osoba po godini u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006-2021. godine. Stopa prijema djevojčica zbog hidrocefalusa po specifičnoj dobi (0-19 god.) iznosi 5,9 (95% CI: 1-17) na 100 000 osoba po godini u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006.do 2021. godine. Nismo dokazali statistički značajnu razliku stope prijema između dječaka i djevojčica ( $P=0,963$ ).

Medijan vremena hospitalizacije iznosi je 12,5 dana (Q1-Q2: 4-40; min-maks: 2-132). Jedan je ispitanik ležao duže od godinu dana te nije uključen u analizu vremena hospitalizacije.

U Tablici 4 prikazan je broj (%) prijema zbog hidrocefalusa i godišnja stopa prijema na 100000 osoba po specifičnoj dobi dobi od 0-19 godina u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006. do 2021. godine.

**Tablica 4.** Prikaz broja (%) prijema i godišnja stopa prijema zbog hidrocefalusa na 100000 osoba po specifičnoj dobi od 0-19 godina u Splitsko-dalmatinskoj županiji u periodu 2006.-2021. godine.

| <b>Godina</b> | <b>N (%)</b> | <b>Stopa prijema na 100000 osoba dobi od 0-19 godina (95%CI)</b> |
|---------------|--------------|--|
| 2006          | 9 (10,1)     | 9 (4-17)   |
| 2007          | 9 (10,1)     | 9 (4-17)   |
| 2008          | 7 (7,9)      | 7 (3-14)   |
| 2009          | 3 (3,4)      | 3 (0, 6-8)   |
| 2010          | 4 (4,5)      | 4 (1-10)   |
| 2011          | 4 (4,5)      | 4 (1-10)   |
| 2012          | 5 (5,6)      | 5 (1,6-11)   |
| 2013          | 5 (5,6)      | 5 (1,6-11)   |
| 2014          | 6 (6,7)      | 6 (2-13)   |
| 2015          | 5 (5,6)      | 5 (1,6-11)   |
| 2016          | 2 (2,2)      | 2 (0-7)  |
| 2017          | 10 (11,2)    | 10 (4,5-18)  |
| 2018          | 7 (7,9)      | 7 (3-14)   |
| 2019          | 5 (5,6)      | 5 (1,6-11)   |
| 2020          | 5 (5,6)      | 5 (1,6-11)   |
| 2021          | 3 (3,4)      | 3 (0,6-8)  |

Iz tablice je razvidno da je najveća stopa prijema zbog hidrocefalusa bila 2017.godine. Slijede je godine 2006., 2007., 2008. i 2018. kod kojih je stopa prijema bila veća od očekivane prosječne (6).

Od 89 prijema njih 62 (70%) primljeno je zbog novonastalog hidrocefalusa, a 27 (30%) zbog komplikacija hidrocefalusa. Od 27 prijema zbog komplikacija bilo je:

- 9 (33%) zbog mehaničke malfunkcije VP šanta
- 10 (37%) zbog šant ventrikulitisa
- 5 (18,5%) zbog progresije već postojećeg hidrocefalusa
- 3 (11%) bez navedene komplikacije u povijesti bolesti

Medijan vremena proteklog od postavljanja VP šanta do pojave šant ventrikulitisa iznosi 1,5 mjesec (min-maks: 0,23-9,2 mjeseca). Najčešći uzrok šant ventrikulitisa u primljenih bolesnika je Koagulaza negativni stafiloc koji je nađen u 6 (60%) slučajeva mikrobioloških preparata likvora (n=10).

U Tablici 5 prikazani su najčešći simptomi, znakovi i neurološka odstupanja zbog kojih su djeca hospitalizirana.

**Tablica 5.** Broj (%) simptoma/znakova bolesti u odnosu na dobne skupine ( $\leq 2$  god.;  $>2$  god.)

|                                    | Dobne skupine (god.) |             |
|------------------------------------|----------------------|-------------|
|                                    | $\leq 2$ (n=58)      | $>2$ (n=31) |
| Bez specifičnih simptoma/znakova   | 15 (26)              | 0 (0)       |
| Glavobolja                         | 0 (0)                | 18 (58)     |
| Poremećaji vida                    | 0 (0)                | 7 (23)      |
| Povraćanje                         | 7 (12)               | 20 (65)     |
| Adinamija                          | 2 (3)                | 12 (39)     |
| Promijene ponašanja/iritabilnost   | 4 (7)                | 4 (13)      |
| Konvulzije                         | 14 (24)              | 8 (26)      |
| Napeta fontanela/razmaknute suture | 21 (36)              | 0 (0)       |
| Makrokranija                       | 19 (32)              | 0 (0)       |
| Poremećaj ravnoteže i koordinacije | 1 (2)                | 9 (29)      |
| Smetnje govora                     | 0 (0)                | 1 (3)       |
| Pogled zalazećeg sunca             | 2 (3)                | 1 (3)       |
| Nistagmus                          | 4 (7)                | 2 (6)       |
| Strabizam                          | 0 (0)                | 2 (6)       |
| Promjene tonusa                    | 29 (50)              | 9 (29)      |
| Izmijenjena svijest                | 2 (3)                | 13(41)      |
| Promjena zjenica                   | 2 (3)                | 7 (23)      |
| Promjena refleksa                  | 6 (10)               | 2 (6)       |
| Patološki refleksi                 | 1 (2)                | 4 (13)      |
| Meningealni znakovi                | 1 (2)                | 3 (10)      |

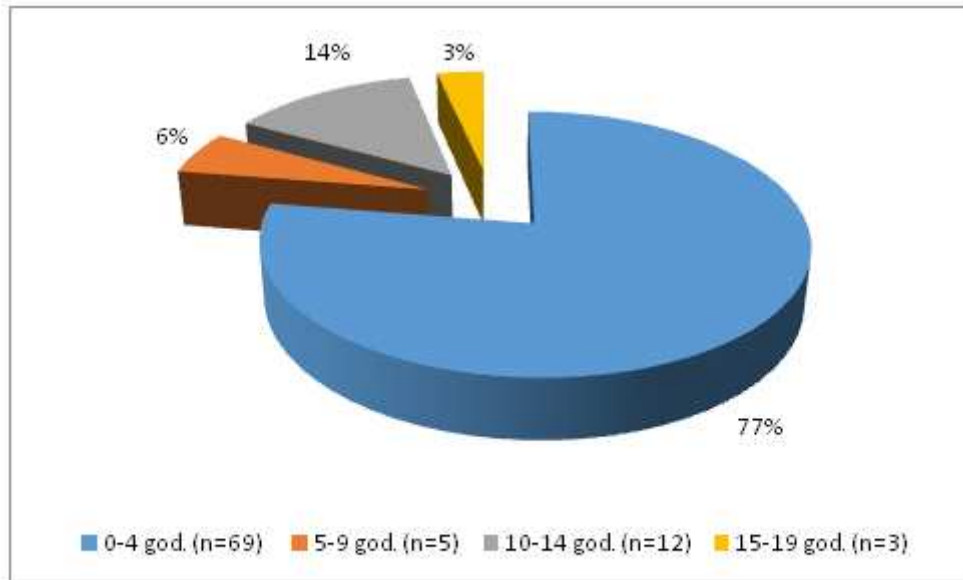
Iz gore navedene tablice razvidno je da u djece  $\leq 2$  god. najčešći simptomi i znakovi su:

- Promijena tonusa
- Napeta fontanela
- Makrokranija

U djece  $>2$  god. najčešći simptomi i znakovi su:

- Glavobolja
- Povraćanje

Na Slici 5 prikazana je razdioba prijema bolesnika s hidrocefalusom prema dobnim skupinama (0-4;5-9;10-14;15-19 god.)



**Slika 5.** Razdioba prijema bolesnika zbog hidrocefalusa prema dobnim skupinama (0-4;5-9;10-14;15-19 god.) u Zavodu za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi Klinike za dječje bolesti KBC-a Split u periodu 2006. – 2021. god.

Najveći udio prijema odnosi se na djecu životne dobi od 0-4 godine. U dobnoj strukturi za 3,3 puta je više djece dobne skupine 0-4 godine nego svih ostalih dobnih skupina zajedno.

U Tablici 6. prikazana je stopa prijema u Zavod za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi KBC Split zbog hidrocefalusa prema specifičnim dobnim skupinama (0-4; 5-9; 10-14; 15-19 god.) na 100000 osoba po godini splitsko dalmatinske županije od 2006. do 2021. godine. Zbog malog broja prijema u životnoj dobi  $\geq 5$  god. dobne skupine 5-9;10-14;15-19 smo spojili u jednu skupinu 5-19 god.



**Tablica 6.** Stopa prijema bolesnika sa hidrocefalusom u Zavod za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi Klinike za dječje bolesti KBC-a Split prema dobnim skupinama na 100000 osoba po godini Splitsko-dalmatinske županije od 2006. do 2021. godine.

| <b>Dobne skupine (godine)</b> | <b>Stopa prijema prema dobnim skupinama na 100 000 osoba po godini u periodu 2006.-2021. god. (95% CI)</b> |
|-------------------------------|--|
| 0-4                           | 16 (4-43)  |
| 5-19                          | 1,3 (0,3-7)  |

Stopa prijema u dobnj skupini 0-4 godine za 12 puta je veća nego u svim ostalim dobnim skupinama zajedno (5-19 god.).

Od dijagnostičkih postupaka za utvrđivanje i praćenje hidrocefalusa koristio se:

- UZV u 47 (53%) slučajeva
- MR u 30 (33%) slučajeva
- CT u 60 (67%) slučajeva.

U Tablici 7 prikazan je broj (%) primjenjenih vrsta liječenja u odnosu na ukupan broj zaprimljene djece zbog hidrocefalusa u Zavodu za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi KBC-a Split (n=89).

**Tablica 7.** Broj (%) primjenjenih vrsta liječenja u odnosu na ukupan broj zaprimljenih bolesnika zbog hidrocefalusa u Zavodu za intenzivnu pedijatriju KBC-a Split.

| <b>Vrsta liječenja</b>                   | <b>N (%)</b> |
|--|--------------|
| Bez specifičnog neurokirušskog liječenja | 4 (4,5)      |
| Vanjska drenaža likvora                  | 38 (42,7)    |
| Prvo postavljanje V-P šanta              | 39 (43,8)    |
| Revizija VP šanta                        | 18 (20)      |
| Antiedematozna terapija                  | 17 (19)      |
| Operacija defekta neuralne cijevi        | 5 (5,6)      |
| Antibotska terapija                      | 75 (84)      |

Također, u jednom slučaju rađena je operacija evakuacije hematoma.

Tijekom hospitalizacije zbog komplikacija vanjske drenaže likvora napravljena je revizija sustava u 15 bolesnika. Ukupni broj bolesnika liječen vanjskom drenažom iznosio je 38 (42,7%) od ukupno 89 prijema, a među njima u 15 (39%) ispitanika je rađena revizija vanjske drenaže zbog komplikacija. U 18 (47%) prijema prijedeno je s metode vanjske drenaže na postavljanje VP šanta.

Od ukupnoga broja (n=89)

- 15 (17%) nije preživjelo bolničko liječenje
- 17 (19%) je prebačeno na liječenje u drugu Kliniku

Od 15 umrlih njih 7 (47%) je pripadalo djeci dobi  $\leq 1$  mjeseca od kojih je 6 bilo gestacijske dobi  $\leq 37$  tjedana i imali su intrakranijalno krvarenje, dok je jedan imao kongenitalni uzrok hidrocefalusa.

Jedno dijete prezentiralo se trajnim vegetativnim stanjem svijesti nakon operacijskog zahvata.

Dosadašnja analiza odnosila se na prijeme bolesnika bez obzira radi li se o prvom (n=74) drugom (n=12) ili trećem (n=3) prijemu. Slijedeće analize su koristile samo podatke prvih prijema (n=74) u Zavod.

**Tablica 8.** Razdioba uzroka hidrocefalusa u skupini bolesnika kod prve hospitalizacije (n=74).

| Uzrok                     | N (%)     |
|---------------------------|-----------|
| Nepoznati uzrok           | 2 (2,7)   |
| Kongenitalni*             | 18 (24,3) |
| Intrakranijalno krvarenje | 28 (37,8) |
| Tumor                     | 19 (25,7) |
| Postinfektivni            | 5 (6,8)   |
| Posttraumatski            | 2 (2,7)   |

\*uključujući defekt neuralne cijevi

U skupini djece s kongenitalnim hidrocefalusom (n=18) bilo je:

- 3 (16,7%) djece s nepoznatim kongenitalnim uzrokom
- 4 (22,2%) djece s intrakranijalnim krvarenjem IN UTERO
- 3 (16,7%) djece s dijagnozom defekta neuralne cijevi
- 3 (16,7%) djece s Arnold Chiari malformacijom povezane s defektom neuralne cijevi
- 2 (11,1%) s Arnold Chiari malformacijom
- 1 (5,6%) dijete s Dandy Walker malformacijom
- 1 (5,6%) dijete s multimalformacijskim sindromom Sakoda Complex
- 1 (5,6%) dijete s konatalnom TORCH infekcijom

Za osam bolesnika imali smo podatak o prenatalno dijagnosticiranom hidrocefalusu uz pomoć UZV-a. Medijan gestacijske dobi iznosio je 27,5 (min-maks: 20-36,5). U jednog ispitanika podatak o gestacijskoj dobi je bio nepoznat.

U Tablici 9 prikazan je broj (%) djece prema uzroku hidrocefalusa u odnosu na dobne skupine ( $\leq 1$  mjesec;  $>1$  mjesec) kod prvog prijema (n=74).

**Tablica 9.** Prikaz broja (%) bolesnika prema uzroku hidrocefalusa u odnosu na dob pri postavljanju dijagnoze ( $<1$  mj.;  $>1$  mj.) u skupini kod prvog prijema (n=74).

| Uzrok   | Dobne skupine             |                       | P*     |
|---|---------------------------|-----------------------|--------|
|   | $\leq 1$ mjesec<br>(n=49) | $>1$ mjesec<br>(n=25) |        |
| Tumor   | 0 (0)                     | 18 (72)               | <0,001 |
| Intrakranijalno krvarenje                         | 27 (55)                   | 1 (4)                 |        |
| Kongenitalno                                      | 19 (39)                   | 0 (0)                 |        |
| Nepoznat uzrok, postinfekcijski,<br>postraumatski | 3 (6)                     | 6 (24)                |        |

\*Hi- kvadrat test

Postoji statistički značajna povezanost uzroka hidrocefalusa s dobnim skupinama djece ( $\leq 1$  mjesec;  $>1$  mjesec) ( $P < 0,001$ ).

Niti jedno dijete u dobi  $\leq 1$  mjesec nije imalo tumor kao uzrok hidrocefalusa. Svi kongenitalni uzroci manifestirali su se u prvom mjesecu života. Udio intrakranijalnog krvarenja kao uzroka hidrocefalusa u dobnoj skupini  $\leq 1$  mjesec za 14 puta je veći nego u skupini  $>1$  mjesec.

U Tablici 10 prikazan je broj (%) djece u novorođenačkoj dobi u trenutku postavljanja dijagnoze prema uzroku hidrocefalusa u odnosu na gestacijsku dob ( $\leq 37$  tjedana;  $>37$  tjedana).

**Tablica 10.** Prikaz broja djece dobi  $\leq 1$  mjesec u trenutku postavljanje dijagnoze hidrocefalusa prema uzroku u odnosu na gestacijsku dob ( $<37$  tj;  $>37$  tjedana)

|                           | Gestacijski tjedan |               | P*    |
|---------------------------|--------------------|---------------|-------|
|                           | $\leq 37$ (n=31)   | $>37$ ( n=12) |       |
| Intrakranijalno krvarenje | 21 (68)            | 6 (50)        | 0,467 |
| Kongenitalno              | 10 (32)            | 6 (50)        |       |

\*Hi-kvadrat test

Nismo dokazali statistički značajnu razliku u razdiobi uzroka hidrocefalusa u odnosu na gestacijski tjedan ( $P=0,467$ ). U skupini djece  $\leq 1$  mjesec skoro svi uzroci hidrocefalusa bili su kongenitalni i intrakranijalno krvarenje, dok je samo jedno dijete  $\leq 37$  tjedana imalo infekciju kao uzrok hidrocefalusa. Intrakranijalno krvarenje kao uzrok novorođenačkog hidrocefalusa imalo je 27 novorođenčadi, od kojih je njih 21 (78%) gestacijske dobi  $\leq 37$  tjedana što je za 3,5 puta više od djece gestacijske dobi  $>37$  tjedana s intrakranijalnim krvarenjem.

## **5. RASPRAVA**

Hidrocefalus je teško i progresivno stanje u dječjoj dobi kod kojeg je prije razvoja i poboljšanja neurokirurških intervencija smrtnost iznosila 50%. Važno je naglasiti kako hidrocefalus nije bolest sama po sebi već posljedica brojnih etioloških i patogenetskih uzroka ovisno o dobi djeteta. Unatoč unaprijeđenju liječenja i skrbi i dalje je veliki rizik u djece za razvitak neuroloških deficita, posebno u nedonoščadi. Istraživanje u Švedskoj pokazalo je da se incidencija hidrocefalusa, zahvaljujući boljoj perinatalnoj skrbi smjnila, ali i zbog manjeg broja djece sa defektom neuralne cijevi. Nasuprot tome, napredak u liječenju te njega prijevremeno rođene djece s rizikom intrakranijalnog krvarenja utjecalo je na povećanje ukupne prevalecije hidrocefalusa. Međutim, komplikacije vezane za neurokirurške operacije i dalje su prisutne (70, 71). Globalna prevalencija u pedijatrijskoj populaciji iznosi 88/100 000, a u desetogodišnjem praćenju u Švedskoj iznosila je 0,82 na 1000 novorođenih (5, 70).

Prema Konvenciji o pravima djeteta, svako ljudsko biće mlađe od 18 godina smatra se djetetom. Unatoč tome, zbog prikaza demografskih podataka u našem istraživanju i zbrinjavanju djece s kroničnim bolestima do svoje 19. godine u Zavodu za intezivnu pedijatriju, istraživanje smo proširili na širu populaciju (0-19 god.). Kako ipak našu populaciju većinski čine djeca, terminologija je tome prilagođena.

U našoj studiji bilo je 89 prijema bolesnika u Zavod za intezivnu pedijatriju u razdoblju od 2006. do 2021. zbog hidrocefalusa, a najčešće nakon neurokirurškog zbrinjavanja s prosječnom godišnjom stopom 6 prema specifičnoj dobi na 100 000 osoba u Splitsko-dalmatinskoj županiji. U retrospektivnom istraživanju Vaessena i suradnika, koji je pratio šesnaestogodišnji period, broj djece liječenih zbog hidrocefalusa iznosio je 194 bez izračunate stope (73). Veći broj prijema bismo mogli objasniti time da se istraživanje Vaessena direktno odnosilo na neurokirurški odjel. U našem istraživanju primljeno je 53% dječaka sa medijanom životne dobi 3,2 mjeseca dok je u Vaessena taj broj iznosio 57% što je približno jednako (73). Nismo našli statistički značajnu razliku u dječaka i djevojčica s obzirom na dob. Medijan vremena hospitalizacije iznosi je 12,5 dana. Široki raspon medijana hospitalizacije možemo objasniti time da su u našem istraživanju bila djeca s hidrocefalusom uzrokovanim tumorom te konačno liječenje u našoj Klinici nije bilo moguće. Radi toga su ta djeca već nakon dva dana premještena u Zagreb.

Prema Perssonu i Beuriatu najčešća metoda liječenja je bila postavljanje VP šanta kao i u našoj studiji u kojoj je kao glavna metoda liječenja rađena u 57 (64%) slučajeva (70, 72). Kod nas nije rađen ETV kao metoda liječenja dok je kod Beuriata kao prva metoda liječenja rađena u

280 bolesnika. Među 57 postavljenih VP šantova 68% bolesnika je imalo prvo postavljanje VP šanta, a reviziju već postojećeg 32%. Od ukupno 89 prijema njih 27 (30%) primljeno je zbog komplikacija, a najčešće vezano za malfunkcije VP šanta. Nottariani i suradnici u istraživanju s 253 bolesnika dokazali su ovisnost etiologije i revizije VP šanta. Naime, djeca s defektom neuralne cijevi i posthemoragijskim hidrocefalusom imaju veći rizik za reviziju VP šanta od drugih etiologija kao i djeca mlađa od 6 mjeseci (74). U istraživanjima Beuriata i Christiana kao najčešći razlog disfunkcije VP šanta bila je mehanička opstrukcija u 50% i 44% slučajeva, dok je kod nas mehanička malfunkcija šanta iznosila 33% među primljenim komplikacijama (72, 75). U nas je najčešći razlog malfunkcije bio šant-ventrikulitis u 10 (37%) bolesnika. Medijan vremena proteklog od postavljanja VP šanta do pojave šant ventrikulitisa iznosio je 1,5 mjeseca, a najčešći uzročnik bio je Koagulaza negativni stafilokok. Prema tome, naši podaci odgovaraju onima iz literature u kojoj se navodi najčešće javljanje šant ventrikulitisa unutar 6 mjeseci od postavljanja šanta, ali u našem slučaju u većem postotku nego u drugim istraživanjima (1-19%) (62, 71). Veći broj javljanja šant ventrikulitisa može se objasniti manjim brojem ispitanika u našoj studiji i moguće složenijim slučajevima. Vanjska drenaža korištena je u 38 (42,7%) slučajeva, a među njima u 15 (39%) ispitanika je rađena revizija vanjske drenaže zbog komplikacija. U istraživanju Quanga i Rangera koji su pratili komplikacije u vezane za vanjsku drenažu bilo je 26% komplikacija, što je manje nego u našem istraživanju (64).

Zbog važnosti pravovremenog prepoznavanja i liječenja hidrocefalusa, u našem istraživanju prikazali smo najčešće kliničke karakteristike bolesnika pri prijemu. Djeca mlađa od dvije godine najčešće su se prezentirala napetom fontanelom/i ili razmaknutim suturama (36%), povećanim opsegom glave (32%) i promjenom tonusa (50%). Dok su djeca starija od dvije godine kao najčešće simptome imala povraćanje (65%) i glavobolju (58%). Studija Kirkpatricka iz 1989. navela je također najčešće simptome i znakove te se naši rezultati mogu usporediti s postojećom literaturom i navedenim istraživanjem (55, 56). Kao dijagnostičke metode za utvrđivanje i praćenje hidrocefalusa najčešće koristio MSCT u 67% slučajeva. UZV se također koristio u velikom postotku (53%), a najčešće za praćenje intrakranijskog krvarenja u novorođenčadi. U našem istraživanju najveći udio ispitanika bio je u dobi od 0 do 4 godine (77%) te time taj podatak odgovara činjenici da se hidrocefalus u pravilu češće javlja u novorođenačkoj i mlađoj životnoj dobi (40).

Kako smo u drugom dijelu istraživanja gledali samo prve hospitalizacije djece (n=74), iz medicinske dokumentacije istražen je uzrok hidrocefalusa. U anamnezi njih 49 (66%) imalo je

novorođenački hidrocefalus. Najčešći uzrok hidrocefalusa bilo je intrakranijalno krvarenje u 37,8% slučajeva, nakon kojeg slijede tumori u 25,7% slučajeva. Kako je incidencija intrakranijskog krvarenja porasla kao i preživljenje, u Ujedinjenom Kraljevstvu među novorođenačadi također je najčešći uzrok hidrocefalusa (prevalencija 0,3 na 1000 novorođenih) (3). U studiji Fernella u Švedskoj 1987. koja je uključivala 61 prijevremeno rođene (<37 tjedana) djece, glavni uzrok je također bilo intrakranijalno krvarenje u 31% slučajeva što približno odgovara našem radu (76). Intrakranijalno krvarenje se gotovo u svim slučajevima javilo u dobi  $\leq 1$  mjesec, samo u jednom slučaju javio se u kasnijoj životnoj dobi kao posljedica AV malformacije. Prema Vaessenu, intrakranijalno krvarenje kao uzrok bilo je u 14% ispitanika, dok su najčešći bili kongenitalni uzroci (35%) (73). Nadalje, Garne i suradnici istraživali su prevalenciju kongenitalnog hidrocefalusa u Europskim regijama uključujući i Zagreb, u kojem je prevalencija u razdoblju od 1996. do 2002. godine iznosila 2,14 (1,11–4,11) na 10 000 rođenih. Ipak to istraživanje nije uzelo u obzir slučajeve djece s defektom neuralne cijevi (76). U našem istraživanju bilo je 24,3% kongenitalnih uzroka od kojih je najveći broj imalo defekt neuralne cijevi 6 (33%) i Arnold Chiari malformaciju u 5 (27%) slučajeva. Od toga dvoje se prezentiralo samostalno Arnold Chiari malformacijom, a troje povezano s defektom neuralne cijevi. Medijan gestacijske dobi u Garneovom radu u trenutku prenatalne dijagnoze iznosio je 31 (raspon od 17–40) u živorođene djece, a 19 (raspon od 13–30) u prekinutim trudnoćama (76). U našoj studiji imalo smo podatak za osam ispitanika o prenatalnoj dijagnostici hidrocefalusa uz pomoć UZV-a, a medijan gestacijske dobi pri dijagnozi je iznosio 27,5 (raspon od 20–36,5) u rođenih. Manja vrijednost medijana mogla bi se također objasniti manjim brojem ispitanika u našoj studiji i nedostatku podataka o prekinutim trudnoćama, stoga bi studiju svakako bilo korisno proširiti u tom smjeru.

Etiologija jako ovisi o dobi te je u prijevremeno rođenih najčešći stečeni uzrok hidrocefalusa intrakranijalno krvarenje. U našem istraživanju među stečenim novorođenačkim hidrocefalusima, intrakranijalno krvarenje bilo je prisutno u gotovo svim slučajevima. Samo jedno dijete je imalo infekciju kao uzrok. Među njima bilo je 3,5 puta više u prijevremeno rođenih (<37 tjedana). Nijedno dijete  $\leq 1$  mjesec nije imalo tumor kao uzrok, a samo jedno dijete  $> 1$  mjesec imalo je intrakranijalno krvarenje. Time je nađena statistički značajna razlika u razdiobi prema uzroku vezanom za dob djeteta ( $P < 0,001$ ).

Također istražili smo korelaciju gestacijske dobi s obzirom na uzrok novorođenačkog hidrocefalusa (intrakranijalno krvarenje i kongenitalni uzroci) te nije nađena statistički značajna razlika ( $P = 0,467$ ). U istraživanju koje su 2014. godine objavili Tully i suradnici, istraživani su



određeni rizični faktori. Gestacijska dob pokazana je kao rizični faktor za obje skupine novorođenčadi, one s intrakranijalnim krvarenjem i kongenitalnim uzrocima, iako je veća povezanost bila s intrakranijalnim krvarenjem. Iako je u njihovom istraživanju gledana gestacijska dob <30 tjedana, a u našem su uspoređivane skupine ( $\leq 37$  i  $> 37$ ) gestacijskih tjedana, nedonošenost se smatra rizičnim faktorom za razvoj hidrocefalusa (10).

Smrtnost je iznosila 16,8% u našem istraživanju, dok je u Vaessena smrtnost iznosila 6,7%, a najčešći uzrok bio je vezan za tumore. U našoj studiji smrtnost je veća, a 47% su bila novorođenčad većinom <37 tjedana gestacijske dobi (73). Taj veći broj možemo objasniti time što je naš Zavod regionalni centar koji prima svu najteže bolesnu i životno ugroženu novorođenčad.

Naše istraživanje ima ograničenja zbog malog broja ispitanika, retrogadne analize podataka te nepotpune medicinske dokumentacije. Prednosti istraživanja su što nam daje uvid u učestalost djece s hidrocefalusom koja su liječena u Zavodu, njihove karakteristike, najvažnije simptome, uzroke, vrste neurokirurških zahvata i komplikacija te ishode. Rezultati ovog istraživanja mogu nam pomoći u boljem prepoznavanju i zbrinjavanju djece s hidrocefalusom.

Pravovremeno postavljane dijagnoze hidrocefalusa od iznimne je važnosti za planiranje skrbi i bolje ishode. Napretkom prijeoperacijske skrbi, kirurških tehnika i poslijeoperacijskog zbrinjavanja smanjuje se udio komplikacija i poboljšava se preživljenje. Potrebno je provesti dodatna multicentrična istraživanja koja bi obuhvatila širu populaciju te bi time saznanja i zaključci bili primjenjiviji.

## **6. ZAKLJUČAK**

1. Od ukupnog broja hospitalizacija u Zavodu za intenzivnu pedijatriju KBC-a Split zbog hidrocefalusa 70% bolesnika se prezentiralo novonastalim hidrocefalusom u periodu od 2006. do 2021. god.
2. Najčešća dobna skupina liječena zbog hidrocefalusa su djeca 0-4 god.
3. Hidrocefalus najčešće se javlja u novorođenačkoj dobi.
4. Najčešće korištena metoda liječenja je postavljanje VP šanta u 64% slučajeva, a komplikacija liječenja šant ventrikulitis.
5. Simptomi i klinički znakovi hidrocefalusa ovisni su o dobi djeteta
6. Glavna dijagnostička metoda u dijagnosticiranju i praćenju hidrocefalusa je MSCT.
7. Najčešći uzrok hidrocefalusa u djece starije od jednog mjeseca bio je tumor, a u djece mlađe od jednog mjeseca intrakranijalno krvarenje. Time je pronađena statistički značajna razlika uzroka prema dobi ( $P < 0,001$ ).
8. Intrakranijalno krvarenje kao uzrok hidrocefalusa u nedonoščadi za 3,5 puta je češći nego u terminski rođene djece.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Barišić N. Bolesti živčanog sustava i mišića. U: Mardešić D i sur. Pedijatrija. 8. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 978-80.
2. James HE. Hydrocephalus in infancy and childhood. *Am Fam Physician*. 1992;45:73-42.
3. Whitelaw A, Sainte-Rose C. Hydrocephalus and non-traumatic pericerebral collections. U: Arzimanoglou A, O'Hare A, urednici. *Aicardi's diseases of the nervous system in childhood*. 4. izdanje. London: Mac Keith Press; 2018. str. 317-38.
4. Yousaf J, Stephano R, Parlato, Conor L, Mallucci. Hydrocephalus. U: Losty, P., Flake A., Rintala R., Hutson J., Iwai N. *Rickham's neonatal surgery*. 1. izdanje. London: Springer; 2018. str. 931-56.
5. Isaacs AM, Riva-Cambrin J, Yavin D, Hockley A, Pringsheim TM, Jette N i sur. Age-specific global epidemiology of hydrocephalus: systematic review, metanalysis and global birth surveillance. *PLOS ONE*. 2018;13: e0204926.
6. Tulipan N, Sutton LN, Bruner JP, Cohen BM, Johnson M, Adzick NS. The effect of intrauterine myelomeningocele repair on the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *Pediatric Neurosurgery*. 2002;38:27-33.
7. Dewan MC, Rattani A, Mekary R, Glancz LJ, Yunusa I, Baticulon RE i sur. Global hydrocephalus epidemiology and incidence: systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2018;1:1-15.
8. Warf BC. East African neurosurgical research collaboration. Pediatric hydrocephalus in East Africa: prevalence, causes, treatments, and strategies for the future. *World Neurosurg*. 2010;73:296-300.
9. Jeng S, Gupta N, Wrensch M, Zhao S, Wu YW. Prevalence of congenital hydrocephalus in California, 1991-2000. *Pediatr Neurol*. 2011;45:67-71.
10. Tully HM, Capote RT, Saltzman BS. Maternal and infant factors associated with infancy-onset hydrocephalus in Washington State. *Pediatr Neurol*. 2015;52:320-5.
11. Chumas P, Tyagi A, Livingston J. Hydrocephalus--what's new? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;85:149-54.

12. Brookshire BL, Fletcher JM, Bohan TP, Landry SH, Davidson KC, Francis DJ. Verbal and nonverbal skill discrepancies in children with hydrocephalus: a five-year longitudinal follow-up. *J Pediatr Psychol.* 1995;20:785-800.
13. Casey AT, Kimmings EJ, Kleinlugtebeld AD, Taylor WA, Harkness WF, Hayward RD. The long-term outlook for hydrocephalus in childhood. A ten-year cohort study of 155 patients. *Pediatr Neurosurg.* 1997;27:63-70.
14. Schiller F. The cerebral ventricles. From soul to sink. *Arch Neurol.* 1997;54:1158-62.
15. Stratchko L, Filatova I, Agarwal A, Kanekar S. The Ventricular System of the Brain: Anatomy and Normal Variations. *Semin Ultrasound CT MR.* 2016;37:72-83.
16. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Systema nervosum centrale, središnji živčani sustav. U: Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. *Anatomija čovjeka. 2. izdanje.* Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 433-50.
17. Mortazavi MM, Adeb N, Griessenauer CJ, Sheikh H, Shahidi S, Tubbs RI i sur. The ventricular system of the brain: a comprehensive review of its history, anatomy, histology, embryology, and surgical considerations. *Childs Nerv Syst.* 2014;30:19-35.
18. Anderson N, Allan R, Darlow B, Malpas T. Diagnosis of intraventricular hemorrhage in the newborn: value of sonography via the posterior fontanelle. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;163:893-6.
19. Kremen WS, Panizzon MS, Neale MC, Fennema-Notestine C, Prom-Wormley E, Eyer LT i sur. Heritability of brain ventricle volume: converging evidence from inconsistent results. *Neurobiol Aging.* 2012;33:1-8.
20. Bickers DS, Adams RD. Hereditary stenosis of the aqueduct of Sylvius as a cause of congenital hydrocephalus. *Brain.* 1949;72:246-62.
21. Kerscher SR, Schweizer LL, Haas-Lude K, Bevoť A, Schuhmann MU. Changes of third ventricle diameter (TVD) mirror changes of the entire ventricular system at acute shunt failure and after shunt revision in pediatric hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 2020;36:2033-39.
22. Mortazavi MM, Griessenauer CJ, Adeb N, Deep A, Bavarsad Shahripour R, Loukas M i sur. The choroid plexus: a comprehensive review of its history, anatomy, function, histology, embryology, and surgical considerations. *Childs Nerv Syst.* 2014;30:205-14.

23. Christopher G. Thanos, Briannan Bintz, Dwaine F. Emerich. Microencapsulated choroid plexus epithelial cell transplants for repair of the brain. U: Pedraz JL, Orive G. Therapeutic applications of cell microencapsulation. Springer New York, 2010. str. 80-91.
24. Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Cerebrospinal fluid circulation and hydrocephalus. *Handb Clin Neurol.* 2017;145:39-50.
25. Hühmer AF, Biringier RG, Amato H, Fonteh AN, Harrington MG. Protein analysis in human cerebrospinal fluid: physiological aspects, current progress and future challenges. *Dis Markers.* 2006;22:3-26.
26. Yasuda T, Tomita T, McLone DG, Donovan M. Measurement of cerebrospinal fluid output through external ventricular drainage in one hundred infants and children: correlation with cerebrospinal fluid production. *Pediatr Neurosurg.* 2002;36:22-8.
27. Iliff JJ, Goldman SA, Nedergaard M. Implications of the discovery of brain lymphatic pathways. *Lancet Neurol.* 2015;14:977-9.
28. Thomale UW. Integrated understanding of hydrocephalus - a practical approach for a complex disease. *Childs Nerv Syst.* 2021;37:3313-24.
29. Strahle J, Garton HJ, Maher CO, Muraszko KM, Keep RF, Xi G. Mechanisms of hydrocephalus after neonatal and adult intraventricular hemorrhage. *Transl Stroke Res.* 2012;3:25-38.
30. Orešković D, Radoš M, Klarica M. New concepts of cerebrospinal fluid physiology and development of hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg.* 2017;52:417-25.
31. Bektaşoğlu P. K. , Güner B. Cerebrospinal Fluid [Internet]. London: IntechOpen;2022 [citirano 2022, kolovoz]. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/books/11018>.
32. Žarković K, Dmitrović B, Kolenc D, Damjanov I. Bolesti živčanog sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, urednici. *Patologija.* 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 781-831.
33. Beni-Adani L, Biani N, Ben-Sirah L, Constantini S. The occurrence of obstructive vs absorptive hydrocephalus in newborns and infants: relevance to treatment choices. *Childs Nerv Syst.* 2006;22:1543-63.
34. Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Cerebrospinal fluid circulation and hydrocephalus. *Handb Clin Neurol.* 2017;145:39-50.

35. Agarwal A, Bathla G, Kanekar S. Imaging of communicating hydrocephalus. *Semin Ultrasound CT MR*. 2016;37:100-8.
36. Karimy JK, Duran D, Hu JK, Gavankar C, Gaillard JR, Bayri Y i sur. Cerebrospinal fluid hypersecretion in pediatric hydrocephalus. *Neurosurg Focus*. 2016;41.E10.
37. Avezaat CJ, van Eijndhoven JH, Wyper DJ. Cerebrospinal fluid pulse pressure and intracranial volume-pressure relationships. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979 ;42:687-700.
38. McAllister JP 2nd. Pathophysiology of congenital and neonatal hydrocephalus. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17:285-94.
39. 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;91:1357-63.
40. Patel SK, Tari R, Mangano FT. Pediatric hydrocephalus and the primary care provider. *Pediatr Clin North Am*. 2021;68:793-809.
41. Cinalli G, Spennato P, Nastro A, Aliberti F, Trischitta V, Ruggiero C i sur. Hydrocephalus in aqueductal stenosis. *Childs Nerv Syst*. 2011;27:1621-42.
42. Tully HM, Dobyns WB. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. *Eur J Med Genet*. 2014;57:359-68.
43. Singh R, Arora R, Kumar R. Clinical notes on chiari malformation. *J Craniofac Surg*. 2018;29:e417-e421.
44. Zamora EA, Ahmad T. Dandy Walker malformation [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [citirano 5. kolovoza. 2022]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538197/>.
45. Spennato P, Mirone G, Nastro A, Buonocore MC, Ruggiero C, Trischitta Vi sur.. Hydrocephalus in Dandy-Walker malformation. *Childs Nerv Syst*. 2011;27:1665-81.
46. Schrandt-Stumpel C, Fryns JP. Congenital hydrocephalus: nosology and guidelines for clinical approach and genetic counselling. *Eur J Pediatr*. 1998;157:355-62.
47. Valdez Sandoval P, Hernández Rosales P, Quiñones Hernández DG, Chavana Naranjo EA, García Navarro V. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: diagnosis, classification, and treatment options. *Childs Nerv Syst*. 2019 ;35:917-27.



48. Christian EA, Jin DL, Attenello F, Wen T, Cen S, Mack WJ i sur. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000-2010. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;17:260-9.
49. Gupta D, Garg K. Post-Infective Hydrocephalus. *Neurology India.* 2021;69:320.
50. Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet.* 2003;361:2139-48.
51. Chatterjee S, Chatterjee U. Overview of post-infective hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 2011;27:1693–8.
52. Wong TT, Liang ML, Chen HH, Chang FC. Hydrocephalus with brain tumors in children. *Childs Nerv Syst.* 2011;27:1723-34.
53. Anania P, Battaglini D, Balestrino A, D'Andrea A, Prior A, Ceraudo M i sur. The role of external ventricular drainage for the management of posterior cranial fossa tumours: a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2021;44:1243-53.
54. Kirkpatrick M, Engleman H, Minns RA. Symptoms and signs of progressive hydrocephalus. *Arch Dis Child.* 1989;64:124-8.
55. Wright Z, Larrew TW, Eskandari R. Pediatric hydrocephalus: current state of diagnosis and treatment. *Pediatr Rev.* 2016;37:478-90.
56. Journal Of Pakistan Medical Association [Internet]. Karachi-74400, Pakistan: Rizvi R., Anjum Q:2005. Hydrocephalus in children. [citirano 8. kolovoza. 2022]. Dostupno na :[https://jpma.org.pk/article-details/956?article\\_id=956](https://jpma.org.pk/article-details/956?article_id=956).
57. Nejat F, Yazdani S, El Khashab M. Setting sun eye in normal healthy infants. *Pediatr Neurosurg.* 2008;44:190-2.
58. Saukkonen A-L, Serlo W, Wendt L von. Epilepsy in hydrocephalic children. *Acta Paediatrica.* 1990;79:212–8.
59. Krishnan P, Raybaud C, Palasamudram S, Shroff M. Neuroimaging in pediatric hydrocephalus. *The Indian Journal of Pediatrics.* 2019;86:952–60.
60. Löppönen T, Saukkonen AL, Serlo W, Tapanainen P, Ruokonen A, Knip M. Accelerated pubertal development in patients with shunted hydrocephalus. *Arch Dis Child.* 1996;74:490-6.

61. Koleva M, De Jesus O. Hydrocephalus [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citirano 15. kolovoza. 2022]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560875/>.
62. Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DD Jr, Warf BC. Hydrocephalus in children. *Lancet*. 2016;387:788-99.
63. Khalatbari H, Parisi MT. Management of hydrocephalus in children: anatomic imaging appearances of CSF shunts and their complications. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;216:187–99.
64. Ngo QN, Ranger A, Singh RN, Kornecki A, Seabrook JA, Fraser DD. External ventricular drains in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10:346-51.
65. Mazzola CA, Choudhri AF, Auguste KI, Limbrick DD Jr, Rogido M, Mitchell L i sur. Pediatric hydrocephalus systematic review and evidence-based guidelines task force. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 2: management of posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;14:8-23.
66. Feng Z, Li Q, Gu J, Shen W. Update on endoscopic third ventriculostomy in children. *Pediatr Neurosurg*. 2018;53:367-70.
67. Mohamed M, Mediratta S, Chari A, da Costa CS, James G, Dawes W i sur. Post-haemorrhagic hydrocephalus is associated with poorer surgical and neurodevelopmental sequelae than other causes of infant hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*. 2021;37:3385-96.
68. Fulkerson DH, Vachhrajani S, Bohnstedt BN, Patel NB, Patel AJ, Fox BD i sur. Analysis of the risk of shunt failure or infection related to cerebrospinal fluid cell count, protein level, and glucose levels in low-birth-weight premature infants with posthemorrhagic hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr*. 2011;7:147-51.
69. Persson EK, Hagberg G, Uvebrant P. Hydrocephalus prevalence and outcome in a population-based cohort of children born in 1989-1998. *Acta Paediatr*. 2005;94:726-32.
70. Persson EK, Anderson S, Wiklund LM, Uvebrant P. Hydrocephalus in children born in 1999-2002: epidemiology, outcome and ophthalmological findings. *Childs Nerv Syst*. 2007;23:1111-8.

71. Beuriat PA, Puget S, Cinalli G, Blauwblomme T, Beccaria K, Zerah M i sur.. Hydrocephalus treatment in children: long-term outcome in 975 consecutive patients. *J Neurosurg Pediatr.* 2017;20:10-18.
72. Vaessen S, Mouchamps M, Born J, Lepage P. Hydrocéphalie chez l'enfant: étiologies--traitements--résultats [Hydrocephalus in children]. *Rev Med Liege.* 2006;61:87-90.
73. Notarianni C, Vannemreddy P, Caldito G, Bollam P, Wylen E, Willis B i sur. Congenital hydrocephalus and ventriculoperitoneal shunts: influence of etiology and programmable shunts on revisions. *J Neurosurg Pediatr.* 2009;4:547-52.
74. Christian EA, Quezada JJ, Melamed EF, Lai C, McComb JG. Ventriculopleural shunts in a pediatric population: a review of 170 consecutive patients. *J Neurosurg Pediatr.* 2021;28:450-57.
75. Fernell E, Hagberg B, Hagberg G, von Wendt L. Epidemiology of infantile hydrocephalus in Sweden. III. Origin in preterm infants. *Acta Paediatr Scand.* 1987;76:418-23.
76. Garne E, Loane M, Addor MC, Boyd PA, Barisic I, Dolk H. Congenital hydrocephalus--prevalence, prenatal diagnosis and outcome of pregnancy in four European regions. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14:150-5.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je istražiti pojavnost i analizirati demografske, etiološke i kliničke karakteristike te načine dijagnostike i liječenja u djece s hidrocefalusom liječene u Zavodu za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi Klinike za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 2006. do 2021. godine. Analizirana je povezanost dobi djeteta pri postavljanju dijagnoze hidrocefalusa s obzirom na uzrok te utjecaj gestacijske dobi na uzrok novorođenačkog hidrocefalusa.

**Ispitanici i metode:** Istraživanje je uključivalo 74 bolesnika koja su hospitalizirana prvi put zbog novonastalog ili komplikacija hidrocefalusa. Sveukupno je bilo 89 prijema u Zavod jer su neka od djece primljena veći broj puta zbog kasnijih komplikacija. Za dobivanje općih podataka o ispitanicima i liječenju koristila se bolnička medicinska dokumentacija.

**Rezultati:** U našem istraživanju bilo je 89 prijema djece koji su liječeni zbog hidrocefalusa među kojima je bilo 47 (53%) dječaka. Medijan vremena hospitalizacije iznosi je 12,5 dana. Najveći udio prijema odnosio se na djecu < 4 godine (77%). Od 89 prijema njih 27 (30%) bilo je zbog komplikacija od kojih je 10 (37%) zbog šant ventrikulitisa, a 9 (33%) zbog mehaničke malfunkcije VP šanta. Medijan vremena proteklog od postavljanja VP šanta do pojave šant ventrikulitisa iznosi 1,5 mjeseca, a od bakterija najčešće je izoliran Koagulaza negativni stafilokok. Najčešći simptomi i znakovi bili su u skupini djece <2 god poremećaj tonusa, napeta fontanela i makrokranija, dok su u skupini djece >2 godine prevladavali glavobolja i povraćanje. Od dijagnostike najčešće su korištene slikovne metode od kojih je CT korišten u 67% slučajeva. U liječenju većinom se koristilo postavljanje VP šanta u 64% (novopostavljeni+revizija) i vanjska drenažavlikvora u 43% slučajeva. Među 89 prijema njih 74 primljeno je prvi put u kliniku zbog novonastalog hidrocefalusa (n=62) ili komplikacija. Među njima, udio kongenitalnog hidrocefalusa bio je 24,3%, dok su najčešći stečeni uzroci u djece ≤1 mjesec bili intrakranijalno krvarenje, a u djece >1 mjesec intrakranijalni tumori. Time je nađena statistički značajna razlika uzroka hidrocefalusa u odnosu na dob ( $P<0,001$ ). Od ukupnog broja prijema (n=89) 15 ispitanika (17%) nije preživjelo bolničko liječenje, a njih 17 (19%) prebačeno je u drugu Kliniku na nastavak liječenja.

**Zaključak:** Hidrocefalus u djece složeno je stanje koje zahtijeva cjeloživotno praćenje te ako se pravovremeno ne liječi može ostaviti velike neurološke posljedice u djeteta i jako brzo dovesti do smrtnog ishoda. Etiologija može biti razna te uvelike ovisi o dobi djeteta. Pravovremeno prepoznavanje kliničkih znakova i glavnih uzroka hidrocefalusa je važno kako bismo što ranije započeli liječenje i poboljšali ishod.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Incidency of hydrocephalus in children treated in Pediatrics Intensive Care Unit (PICU), Department of Pediatrics, University Hospital of Split: retrospective study.

**Objectives:** The aim of this study is to investigate the incidence and analyze demographic, etiological, and clinical characteristics, as well as diagnostic and treatment methods in children with hydrocephalus treated in PICU, Department of Pediatrics, University Hospital of Split from 2006. to 2021. The influence of gestational age on the cause of newborn hydrocephalus and the correlation between the child's age and etiology in the diagnosis of hydrocephalus were investigated.

**Patients and methods:** The study included 74 patients who were admitted to the hospital for the first time due to the onset or complications of hydrocephalus. There were 89 admissions in total because some of them were admitted multiple times due to subsequent complications. General data on subjects and treatment were obtained from hospital medical records.

**Results:** In our study, 89 patients were admitted for hydrocephalus treatment with 47 (53%) of them were male. The median length of stay in the hospital was 12.5 days. Children under the age of four years had the highest proportion of admissions (77%). Of the 89 admissions, there were 70% of newly established hydrocephalus and 30% were due to complications of which 10 (37%) were due to shunt ventriculitis, and 9 (33%) due to mechanical malfunction of VP shunt. The most common symptoms and signs were, tense fontanelle, macrocrania and muscle tone abnormalities in the group of children under 2 years old, while headaches and vomiting predominated in older group. Imaging techniques were most frequently utilized for diagnostics of which MSCT was in 60 (67%) cases. VP shunt installation (in 64% cases newly installed+ revision) and external cerebrospinal fluid drainage (in 43% cases) were the most frequently utilized treatments. Proportion of congenital hydrocephalus was 24.3%. There was discovered a statistically significant relationship between age and the causes of hydrocephalus ( $P < 0.001$ ) because intracranial hemorrhage were the most frequent acquired causes in children under one month, and in children over one month old were tumors. A total of 15 subjects (17%) out of the 89 admissions didn't survive hospital treatment.

**Conclusion:** Children with hydrocephalus have a complicated illness that requires lifelong care and, if untreated, can have serious neurological effects and quickly result in death. The child's age has a significant impact on the etiology. To begin treatment as soon as feasible and enhance the outcome, it is critical to recognize the clinical symptoms of hydrocephalus as well as its primary causes as soon as possible.

## **10. ŽIVOTOPIS**



OSOBNI PODACI:

*Ime i prezime:* Mirja Biočić

*Datum i mjesto rođenja:* 5.4.1997., Split, Republika Hrvatska

*Državljanstvo:* Republika Hrvatska

*Adresa stanovanja:* Ulica Ive Tijardovića 22, 21000, Split

*e-mail:* mirja0504@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2003.-2011. Osnovna škola Pujanki

2011.-2015. V.gimnazija „Vladimir Nazor“

2015.-2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE:

Aktivno znanje engleskog

Pasivno znanje talijanskog jezika

OSTALE AKTIVNOSTI:

Vozačka dozvola kategorije B

Dodijeljeno priznanje grada Splita – „Splitski pupoljak“ 2018. godine.

Brončana diploma Hrvatskog sabora kulture za rad na širenju i razvijanju kulturno-umjetničkog amaterizma i hrvatske kulture 2019. godine.