Liječenje idiopatskog normotenzivnog hidrocefalusa

Tudor, Katarina Ivana

Doctoral thesis / Disertacija

2020

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:891976

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-05**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Katarina Ivana Tudor dr. med.
Specijalist neurolog

LIJEČENJE IDIOPATSKOG NORMOTENZIVNOG HIDROCEFALUSA

Doktorski rad

Akademska godina 2019./2020.

Mentor:
prof. dr. sc. Fran Borovečki, dr. med., spec. neurolog

Split, rujan 2020. godine

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Katarina Ivana Tudor dr. med.
Specijalist neurolog

LIJEČENJE IDIOPATSKOG NORMOTENZIVNOG HIDROCEFALUSA

Doktorski rad

Akademska godina 2019./2020.

Mentor:
prof. dr. sc. Fran Borovečki, dr. med., spec. neurolog

Split, rujan 2020. godine

NAZIV USTANOVA GDJE JE RAD IZRAĐEN:

- Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb, Mije Kišpatića 12, 10000 Zagreb, Republika Hrvatska
- Klinika za neurokirurgiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb, Mije Kišpatića 12, 10000 Zagreb, Republika Hrvatska
- Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb, Mije Kišpatića 12, 10000 Zagreb, Republika Hrvatska
- Zavod za neurokirurgiju, KBC Split, Vjekoslava Spinčića 1, 21000 Split, Republika Hrvatska
- Medicinski fakultet Sveučilište u Splitu, Šoltanska 2, 21000 Split, Republika Hrvatska
- Oxford Health NHS Foundation Trust, Warneford Hospital, Warneford Lane, Headington, Oxford OX3 7JX, UK
- Imperial College London, South Kensington Campus SW7 2AZ, London, UK
- Lee Kong Chian School of Medicine, Imperial College & Nanyang Technological University, 59 Nanyang Dr, Experimental Medicine Building, Singapore 636921, Singapore

ZAHVALA

Ponajprije želim uputiti izraze zahvalnosti mentoru, profesoru Franu Borovečkom koji me je tijekom izrade ovog doktorskog rada, pri povremenim neizvjesnim i nesigurnim trenucima napredovanja, umješno znao obodriti i potaknuti na novu motivaciju te svojim iskustvom, korisnim savjetima, naputcima i predlaganjem preinaka u tekstu, utkao značajan doprinos u izradi ove disertacije.

Zahvaljujem se kolegicama i kolegama i osoblju KBC Zagreb na ljubaznoj dozvoli da se pri izradi, od strane Povjerenstva za prijavu doktorata Medicinskog fakulteta u Splitu traženog dodatnog istraživanja tematike, smijem služiti bolničkim kartotekama s podacima bolesnika liječenih od normotenzivnog hidrocefalusa, uz poštivanje Opće uredbe o zaštiti podataka (95/46/ EZ – GDPR; implementirane 27. travnja 2016. godine), što je 11. veljače 2020. godine rezultiralo objavljivanjem znanstvenog članka:

"*Management of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) - a retrospective study"*. Rad je u izvornom obliku publiciran u časopisu *British Journal of Neurosurgery © Taylor & Francis 2020-* https://doi.org/10.1080/02688697.2020.1726288.

"This is the Original Manuscript of an article published as the version of record in British Journal of Neurosurgery © Taylor & Francis 2020- https://doi.org/10.1080/02688697.2020.1726288 ".

Također bi htjela zahvaliti Martini Doz na pomoći sa statističkom analizom pri izradi navedenog rada.

Zahvaljujem se također znanstvenoj suradnoj udruzi Cochrane Sveučilišta Oxford, Ujedinjeno Kraljevstvo koja je u istoimenoj knjižnici (*Cochrane Database of Systematic Reviews*) 2015. godine objavila ovaj sustavni pregledni članak *"Endoscopic third ventriculostomy (ETV) for idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH)"*: https://doi.org/10.1002/14651858.CD010033.pub2 *(Licensed Content Publisher "John Wiley and Sons")*, osobito gospođi Anni Noel-Storr za pripomoć u razvoju strategije pretraživanja jednako kao i za susljedno provedeno pretraživanje literature kao i gospođi Sue Marcus, Radcliffe odjel za medicinu IMD, Sveučilište Oxford, Oxford, UK te drugim članovima skupine Cochrane Demencija Pregledni Članci za iscrpnu pomoć, strpljenje i smjernice s ovim preglednim člankom.

Na kraju bih se htjela posebno zahvaliti svojoj obitelji, ocu Mariu i majci Neli Tudor, kao i sestri Lorainne Tudor Car sa obitelji te bratu Dujam Mario Tudor na podršci i savjetima, ne samo tijekom izrade ovog doktorskog rada, već i tijekom života i bez kojih sigurno sada ne bih bila ovdje.

SADRŽAJ PREMA POGLAVLJIMA

Popis oznaka i kratica **7**

1. Uvod 11

1. Hidrocefalus --Razvoj spoznaje, terapijski dosezi, društveno breme

1.1. Dosadašnje znanje 11

1.2. Cerebrospinalni likvor, intrakranijski tlak, opseg glave 11

1.3. Hidrocefalus u odrasloga (normotenzivni hidrocefalus) 13

1.4. Opstruktivni i komunicirajući hidrocefalus 14

1.5. Pobol 14

1.6. Patofiziologija 15

1.7. Klinička slika 17

1.8. Neuroradiološki dokazi 18

1.9. Diferencijalna dijagnoza 18

1.10. Prijepoj, ventilne komorice, programabilne komorice 18

1.11. Endoskopska ventrikulostomija treće komore 20

1.12. Zagovor uporabe ETV kod komunicirajućeg hidrocefalusa 22

1.13. ETV nasuprot prijepoja 22

1.14. Javnozdravstveno značenje (breme) 22

1.15. Prognoza, izgledi; prvi publicirani rad iz teme doktorata (Cochrane pregledni članak) 23

2. Ciljevi i hipoteze **36**

3. Metode i ispitanici **37**

4. Rezultati **39**

4.4.1. Skupina u kojoj je liječenje provedeno prijepojem (VP *shunt*) 39

4.4.1.1. Simptomi prije liječenja 40

4.4.1.2. Simptomi nakon provedenog liječenja 40

4.4.1.3. Usporedba između simptoma prije i poslije liječenja 40

4.4.1.4. Usporedba inicijalne i kontrolne neuroradiološke obrade 41

4.4.2. Skupina koja nije odgovorila na privremene metode drenaže 41

4.4.2.1. Klinička prezentacija u skupini koja nije odgovorila na privremene metode drenaže 42

4.4.3. Usporedba simptoma i radioloških nalaza u skupini koja nije odgovorila na privremene metode drenaže i inicijalnih simptoma u skupini koja je liječena trajnom drenažom 42

5. Rasprava 43

6. Zaključak 46

Popis tablica 47

Popis slika 57

Dodatci 62

SAŽETAK 63

***SUMMARY* 64**

Literatura 65

Životopis (CV) 75

POPIS OZNAKA I KRATICA

Akveduktni (aquaeductus mesencephali Sylvii) **udarni volumen** ≥ od barem 42μL (fazna MRI pretraga) – predskazatelj mogućeg povoljnog odgovora na prijepoj/ engl. *shunt*.

Arachnoidea - paučinasta ovojnica, jedna od tri mozgovno-moždinske ovojnice, zaštitna membrana koja štiti mozak i kralježničnu moždinu. Ona je smještena između druge dvije ovojnice – one koja leži površnije i koja je deblja i tvrda pa se zove dura mater te one položene bliže mozgu i mekane pa je dobila ime pia mater. Među njima se nalazi subarahnoidni prostor.

„B" valovi – valovi tijekom mjerenja unutar lubanjskog tlaka. Predkazatelji povoljnog ishoda operacijskog liječenja.

Cerebrospinalni likvor (CSL, engl. *cerebrospinal fluid (CSF)*) je tekućina koja cirkulira oko mozga i kralježnične moždine, a kroz ventrikle u mozgu. Ona štiti mozak i leđnu moždinu, prenosi hranidbene tvari, a uklanja otpadne tvari metabolizma.

Corpus callosum - široki pojas živčanih, komisuralnih vlakana koja povezuju moždane polutke (žuljevito tijelo).

CSL drenaža - kirurški ugrađena cjevčica u tijelu kojom se iz subarahnoidalnog prostora oko mozga i leđne moždine odvodi (drenira) CSL u drugi dio tijela (ili prema vanjskom svijetu), odakle se resorbira i tako vraća natrag u krvotok.

CT – kompjuterizirana tomografija (engl. *computerised tomography*)

Dura mater - tvrda (lat. *durus, a, um* – tvrd) mozgovno-moždinska ovojnica vanjski sloj moždanih ovojnica smješten ispod kosti (*tabula interna cranii*).

Duralni venski sinusi - venski kanalići između slojeva tvrde moždane ovojnice u mozgu. Primaju krv iz unutarnjih i vanjskih vena u mozgu, CSL te se prazne u v. jugularis internu.

ELD (engl. *external lumbar drainage*) - vanjska drenaža CSL-a.

Endoskopska ventrikulostomija treće komore (ETV) - kirurški postupak kojim se u blizini *corpora mammillaria* oblikuje otvor u membranoznom dnu treće klijetke, omogućavajući protok CSL-a iz treće komore izravno u subarahnoidalni prostor (cisterne) na bazi mozga (fiziološki prijepoj – *shunt*).

Evansov indeks – (aksijalni presjek CT-om) kvocijent maksimalne linearne udaljenosti čeonih rogova lateralnih komora i najveće udaljenosti *tabule interne* od lijeva na desno (normalno < 0.3).

Hakim-Adams trijas - klasični trijas simptoma, sindrom koji ukazuje na idiopatski normotenzivni hidrocefalus (iNTH) – apraksija hoda, inkontinencija mokraće, demencija.

Hidrocefalus - proširenje mozgovnih komora (ventrikulomegalija) stanje koje nastaje kada postoji nesrazmjer u dinamici između stvaranja i otplavljivanja CSL-a, što dovodi do nakupljanja i zadržavanja CSL-a .

iNTH (engl. *idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (iNPH)*) - idiopatski normotenzivni hidrocefalus je vrsta proširenja ventrikularnog sustava s normalnim tlakom likvora u starijih, nedefiniranog uzroka (zato idiopatski) koja se prezentira smetnjama hoda, kognitivnim promjenama te funkcionalnim tegobama od strane donjeg urinarnog sustava. Ovaj oblik hidrocefalusa nastaje najčešće u ljudi iznad 60 godina.

Intrakranijski tlak (engl. *intracranial pressure* - *ICP*) - vrijednosti su normalno u djece od 8-10 cm H2O (4.4–7.3 mm Hg; 0.78–0.98 kPa; a u odraslih od 10-18 cm H2O (8-15 mm Hg; 1.1-2 kPa; uslijed nakupljanja CSL-a radi zaprijeke protoku može doći do porasta intrakranijskog tlaka uz nastanak (opstruktivnog), hidrocefalusa, ali kod normotenzivnog to nije slučaj!

Japanska ljestvica iNTH – (kognitivne smetnje od 0-4, smetnje mokrenja od 0-4 boda, hod od 0-4 boda; više pribrojenih bodova – ozbiljnija klinička slika).

Kiefer-ova ljestvica - procjena ishoda liječenja – vrednovanje simptoma smetnji hoda, kognitivne deterioracije, nevoljnog curenja mokraće pridružujući im 0–6 bodova te glavobolje (0-4 boda) i vrtoglavice (0-1 bod). Više bodova – teža klinička slika.

Kocherova točka – za postavljanje katetera za dreniranje CSL-a iz lateralne mozgovne komore, 3 cm od središnje crte, 1 cm ispred vjenčastog šava desno (za punktiranje frontalnog roga lateralne komore – prema Theodoru Kocher-u.

Komunicirajući hidrocefalus - vrsta hidrocefalusa gdje su otvori između pojedinih ventrikularnih prostora te posebno između četvrte komore i subarahnoidnog prostora propusni.

Koronarna sutura: koštani (vjenčasti; lat. *corona* – vijenac) šav između čeone i tjemene kosti.

Kortikotomija - zarezivanje dijela kore (*cortexa*) mozga.

Lateralni ventrikuli - parni dio ventrikularnog sustava mozga smješten u svakoj od hemisfera (čeoni, sljepoočni i zatiljni rog; *trigonum*). Lateralni ventrikuli u usporedbi s ostalim ventrikulima najveći; u krovu je smješten koroidni pleksus.

Minimalno invazivna kirurgija (**MIK)**, engl. *minimally invasive surgery (MIS)*

MMSE – engl. *Mini Mental Status Examination*; Folsteinov test. Zbroj veći od 24 (od ukupno 30 mogućih bodova) govori za normalno stanje. Manje od navedenog (≤9 bodova) predstavlja teški, a 10–18 bodova umjereni, dok zbroj od 19–23 boda govori za lakši kognitivni poremećaj.

Mozgovno-moždinske ovojnice - tri membrane (*dura mater, arachnoidea* i *pia mater*) koje lubanju i vertebralni kanal oblažu s unutarnje strane, a u koje su umotani te u CSL uronjeni mozak i leđna moždina.

Magnetska rezonancija (MR), engl. *magnetic resonance imaging (MRI)*, spektroskopija magnetskom rezonancijom **(MRS)**

Otpor istjecanju CSL-a (R_{out}) nakon lumbalne punkcije; > kod hidrocefalusa (tlak normalno <10 mm Hg). Prag porasta tlaka pri ~ 17 mm Hg. Prediktor povoljnog odgovora na prijepoj/*shunt*.

Pacchionijeve (arahnoidalne) granulacije - zrnca sastavljena od nabujalog tkiva mekih opni (arahnoideje) uz gornji strijelni sinus koja omogućuju ulazak CSL-a iz subarahnoidnog prostora u venski sustav.

Pia mater **-** mekana mozgovna ovojnica, postavljena najdublje i najbliže mozgu, ovojnica oko površine mozga i kralježnične moždine.

Randomizirana kontrolirana studija, engl. *randomized controlled trial (RCT)*

Subarahnoidni prostor - anatomski prostor ispunjen CSL-om smješten između arachnoideje i pia-e mater, mekanih ovojnica u koje su mozak i kralježnična moždina umotani.

Test lumbalne punkcije (TLP), engl. *tap test (TT)*

Transmantle **tlak -** razlika između intraventrikularnog tlaka i tlaka u subarahnoidalnom prostoru na/nad mozgovnim konveksitetima.

Treća mozgovna komora - komora u sredini mozga koja se nalazi između desnog i lijevog talamusa. CSL ulazi u treći ventrikul iz svakog lateralnog ventrikula preko *foramina interventricularia Monroi* te izlazi iz njega putem *acquaeductusa mesencephali Sylvii*.

Ventrikul - komora unutar mozga koje sadrži cerebrospinalni likvor.

Ventrikuloatrijska (VA) drenaža - prijepoj/*shunt* - silikonska cjevčica koja se, nakon što se postavi u cerebralni ventrikul (uobičajeno čeoni rog desne postranične komore) s vrškom

na dubinu od oko 6 cm provodi potkožno iza uha i dalje preko gornje šuplje vene sve do srčane aurikule te služi za drenažu CSL-a iz ventrikularnog sustava u srce (krvotok).

Ventrikuloperitonejska (VP) drenaža - prijepoj/*shunt* - silikonska cjevčica koja se kao i gore postavi u cerebralni ventrikul te se potkožno provede sve do trbuha te služi za drenažu CSL-a iz ventrikularnog sustava u peritonealnu šupljinu gdje će biti resorbiran natrag u krv.

1. UVOD

Hidrocefalus - Razvoj spoznaje, terapijski dosezi, društveno breme

1.1. Dosadašnje znanje

Hidrocefalus (ventrikulomegalija) je poremećaj središnjeg živčanog sustava (SŽS) kojega obilježava preveliko (> od 25-30 mL) nakupljanje cerebrospinalnog likvora (CSL) unutar mozgovnih komora. Makar mozak kao glavni dio središnjeg živčanog sustava sa svojih 100 milijardi specijaliziranih, električki podražljivih, stanica (neurona/Waldeyer; i potpornim tkivom – glija) već na prvi pogled opravdano izaziva divljenje i privlači znanstvenu i kliničku pozornost (česta usporedba s mliječnim putem/galaksijom/ od 100-400x10^9 zvijezda), ništa manje kliničko značenje nemaju ni udubine/šupljine unutar mozga. 100x 10^9 stanica s preko 100x10^{12} međusobno isprepletenih veza (sinapsi), nasuprot tekućinom ispunjenih šupljina (četiri) unutar parenhima. Što bi tu moglo biti zanimljivo?

1.2. Cerebrospinalni likvor, intrakranijski tlak, opseg glave

Duboko, po sredini mozgovnog parenhima, smještene su srpoliko oblikovane šupljine glatkih i sjajnih stijenki - komore ili ventrikuli (lat. *ventriculus, -i,* m.), ispunjene bezbojnom, bistrom tekućinom – CSL-om. Dnevno se, unutar mozgovnih komora, stvara pola litre CSL-a, a taj, tek izlučeni likvor (24 mL/h; 0.4 mL/min.), gradijentom tlaka (engl. *bulk flow*) pulsatilno, uz simultano udaranje mikrovila oblažućih ependimskih stanica, potiskuje prethodno stvoreni volumen kroz komorni sustav pa posljedično CSL otječe iz njega u subarahnoidni prostor (od osnovice prema konveksitetu). Kako u svakom trenutku unutar komorskog i subarahnoidnog prostora u kraniospinalnoj osovini zaostaje oko 120-150 mL CSL-a (nepuna čaša), znači da se CSL dnevno obnovi (pročisti) barem tri puta (500 ml/ 150 mL). Taj stalan volumen CSL-a koji se svakih 7-8 sati nadomjesti novim (obrtaj), razliven među mozgovnim ovojnicama, ispunjavajući komore "držeći ih otvorenim" u kojemu su uronjeni mozak i leđna moždina, ima veliko značenje. Mozak tako, uz čvrstu lubanju i mozgovne ovojnice, zadobiva neslućenu hidrodinamičku zaštitu i, uslijed Arhimedova zakona o uzgonu, prividan gubitak na težini, što smanjuje opterećenje vratnoj kralježnici (1500 mg težine prosječnog mozga na/u zraku, težiti će u tekućini svega

50 mg, dakle 30 puta manje!). Svrhovitost i opravdanost postojanja komora ogleda se u činjenici da moždinska tekućina u njima djeluje upijajući/umrtvljujući (amortizacija) udarce u glavu, ublažavajući djelovanje sila tlaka i vlaka – kada se prilikom (pogotovu naglih) pokreta glave i (ovojnicama i izlazištima /12 pari/ kranijskih živaca za bazu lubanje čvrsto vezanog) mozga, prateći te pokrete glave, mozak "pomiče". U suprotnom bi neprekidno nastajale ozljede barem poput potresa i/ili (kortikalnih) nagnječenja mozga te život, u ovakvom smislu kako ga poznajemo, ne bi bio moguć. Nadalje CSL je važno sredstvo za prijenos tvari, jer se njime otplavljuju otpadni produkti metabolizma glukoze (glavni energent; 20% minutnog volumena). U zdravoga je širina mozgovnih komora uvijek ista (obujam unutar komorskog CSL-a iznosi 25-30 mL, homeostatska konstanta). Ako se pak u optoku CSL-a (treći model cirkulacije po Cushingu iz 1925.), zbiju promjene, npr. više ga se stvara, slabije se resorbira natrag u venski sustav ili u kapilare ili između/kroz ependimskih/-e stanica/-e, nastane zapreka protoku uslijed suženja (npr. akvedukta) i dr., onda nastaju poteškoće, i komore se, sukladno tome, šire – ventrikulomegalija, jer se CSL zadržava u njima. Širina komora ne predstavlja sama po sebi poteškoću, ali uvećane, proširene komore u kojima može, a i ne mora vladati povećani likvorski tlak (normalno u djece od 8-10 cm H_2O (4.4–7.3 mm Hg; 0.78–0.98 kPa; u odraslih od 10-18 cm H_2O (8-15 mm Hg; 1.1-2 kPa), znače stoga manje funkcionalnog mozga jer ograničeno stlačivi mozak i pripadajuće mu krvne žile budu silom (tlakom) potisnuti prema čvrstoj (koštanoj) lubanji, dok je CSL (i njime ispunjene komore) nestlačiv. U dojenačkoj će se dobi tako uslijed širenja komora, razviti velika glava – makrocefalija, jer je zbog visokog unutarlubanjskog tlaka uz razvoj ventrikulomegalije došlo i do razmicanja nesraslih kostiju kalvarije (opseg lubanje u cm; percentile > 37 cm; različito za muški i ženski spol) kao pokušaj kompenzacije poraslog unutarkomorskog tlaka CSL-a (inače bi nastupio smrtni ishod od pritiska na moždano deblo dovodeći do distorzije mozgovnog debla s paralizom centra za disanje), dok će kod odraslih, uslijed, širenja komora, gdje kosti lubanje to širenje zbog sraslih šavova ne mogu pratiti (opseg glave 52 – 58 cm), doći "samo" do znatnog stlačenja parenhima mozga (i krvnih žila niskog tlaka: vena, kapilara). Za (patološko)-anatomske sekcije su četiri mozgovne komore (prva i druga postranična, treća, i četvrta komora), i povezujući im otvori i kanalići, uobičajeno prazne jer iz njih, prilikom povlačenja rezova nožem kroz mozak (npr. kod patološko-anatomske sekcije), već istekne CSL. Stoga nije nimalo začuđujuće da su aleksandrijski praanatomi

Herofil (325. – 255. pr. Kr.) i Erazistrat (304. – 250. pr. Kr.) u antičkom Egiptu držali da su mozgovne komore, a ne parenhim, sjedište ljudske pameti (lat. *spiritus animalis*) jer istekli CSL nisu niti stigli vidjeti. Ovakvo je (pogrešno) viđenje stvari potrajalo začudo sve do u 18. stoljeće (punih 20 stoljeća!). Tek otkrićem postojanja CSL-a i Waldeyerove neuronske teorije ovaj je nauk pao u zaborav. Vjerojatno je A. C. Celsus (25. pr. Kr – 50. AD) – *"De Medicina"* (opisao 4 znaka upale!) skovao naziv bolesti iako je već i Hipokrat koristio tu grčku riječ. Flamanski je anatom, radeći na Sveučilištu u Padovi, Italija, Andrea Vesal (1514. – 1564.) - *"De humani corporis fabrica libri septem", 1543.*, znao za postojanje CSL-a opisavši sve četiri mozgovne komore i pripadajuće im korioidne spletove. Jacopo Berengario da Carpi (1460. – 1530.), je u jednog bolesnika opisao slučaj fistule CSL-a koja je nastala zbog ozljede mozgovnih ovojnica. Kako to da i drugi onodobni iscjelitelji nisu opazili, da pri fistuli CSL-a (kod ozljeda glave), bistra tekućina nezaustavljivo nadolazi baš iz unutrašnjosti lubanje/mozga, dakle "negdje tamo" i nastaje? Leonardo da Vinci (1452. – 1519.) umio je načiniti odljevak mozgovnih komora u vosku, znači da je i on, "*homo universalis",* studiozno odgonetavao njegove tajne. Domenico Cotugno (1736. – 1822.) čuveni liječnik iz Napulja, je 1764. godine, u knjizi: *"De ischiade nervosa commentarius",* opisavši uzroke i sjedišta ishialgije, po prvi put dao i opis CSL-a. Prvi je opis hidrocefalusa (engl. "*dropsy"*) 1768. godine objavio škotski liječnik Robert Whytt (1714. – 1766.).(1) Francuski je anatom Francois Magendie (1783. - 1855.) – apertura mediana ventriculi IV. - ponovno 1852. godine opisao postojanje CSL-a za kojega se je držalo da je artefakt (nakon smrti, da se vodena para u komorama, zbog ohlađenja umrlog, kondenzira).

1.3. Hidrocefalus u odrasloga (normotenzivni hidrocefalus)

Iako su saznanja o kongenitalnom hidrocefalusu u dječjoj dobi (njem. *der Wasserkopf*; fr. *eaux dans le cerveau*; engl. *dropsy*; tal. *idrocefalo* i dr.) već zbog uočljivosti velike glave i žurne potrebe liječenja kao i zbog nesagledivih posljedica za novorođenče te ništa manje za obitelj, još od antike dobro dokumentirana, podatak o hidrocefalusu u odrasle osobe je objavljen tek 1712. (Veit Riedlin 1656. – 1725.). Francuski je liječnik Etienne Moulin (1795. – 1871.) 1819. godine opisao znake kroničnog hidrocefalusa, a nijemac Friderico Dörner obranio još 1826. godine na Sveučilištu Würzburg, Njemačka disertaciju naslova: *"De hydrocephalo chronico senili"*.(2)

Zanimanje za hidrocefalus u odrasloga, normotenzivni hidrocefalus (NTH) kao da je potom, dulje od stotinjak godina, sve do 1965. (Hakim, Adams i dr.), bilo sasvim zamrlo.

1.4. Opstruktivni i komunicirajući hidrocefalus

Neurokirurg E.W. Dandy (1886. – 1946.) i pedijatar K.D. Blackfan (1883. – 1941.) su 1914. godine, nakon laboratorijskih pokusa na psima (ubrizgavanje boje fenolsulfonaftalein u ventrikularni sustav prateći njeno rasprostiranje putem lumbalne punkcije (LP)) na Johns-Hopkins sveučilištu u Baltimore-u, SAD, utemeljili podjelu hidrocefalusa na onu vrstu hidrocefalusa gdje postoji zapreka (opstrukcija) koja sprječava širenje CSL-a – opstruktivni hidrocefalus (kad lumbalnom punkcijom nisu dobili obojeni CSL) i onaj hidrocefalus gdje zapreke nema – komunicirajući (obojeni CSL pri LP).(3, 4) J. Ransohoff i sur. su 1960.-ih godina ovu podjelu nadahnuto nadopunili držeći da je svaki hidrocefalus opstruktivni, ali sa zaprjekama na raznim mjestima unutar odvodnog sustava: suženi mezencefalički akvedukt (intracerebralni), foramina laterales Luschke ili Magendijeva medijalna apertura ili pak sljepljeni subarahnoidni prostor na površini mozga (ekstracerebralni opstruktivni hidrocefalus) itd.(5)

1.5. Pobol

Broj bolesnika s idiopatskim NTH (iNTH) u stalnom je porastu navlastito zbog dugovječnosti i zbog bolje zdravstvene službe (svjesnosti o stanju).(6, 7) Jedna norveška studija i dvije japanske studije utvrdile su učestalost 1.8-5.5 na 100.000/godišnje i prevalenciju od oko 22 na 100.000/godinu.(8-10) Opsežna je norveška epidemiološka studija, provedena 2008. godine, pokazala upadno velik porast incidencije vezane za različite dobne dekade pa tako u dobnoj skupini od 50-59 godina života obole godišnje od NTH 3.3 bolesnika na 100.000 stanovnika, 49.3 bolesnika u dobnoj skupini od 60 to 69 godina na 100.000/godinu, a u onih od 70 -79 godina života 182 novooboljela na 100.000 stanovnika/godinu.(8, 10-12) Načelno se drži da se bolest ne dijagnosticira dovoljno (ne misli se dovoljno na nju), drugim riječima, da je proširenija nego li se na prvi pogled doima.(13) Prevalencija se možebitno penje i do 14%(!) u domovima za njegu starijih gdje je teško razlučiti jasne NTH slučajeve budući da je u tim domovima i inače: 20% nestabilnih pri hodu koji često padaju (anamneza!), 10% dementnih i barem 15% inkontinentnih (koristi pelene). Od svih slučajeva demencije, 6% se razvija u sklopu normotenzivnog hidrocefalusa.(14-16) Drži se nadalje da od mogućeg broja (neotkrivenih)

oboljelih bude operirano tek njih 20%! Ako bi u SAD prevalencija bila jednaka navedenoj za očekivati je postojanje kontingenta od čak 700,000 bolesnika s iNTH. Usporedbe radi prevalencija bolesnika od multiple skleroze iznosi 400,000! Stoga je važno misliti na mogućnost ovakvog poremećaja!

1.6. Patofiziologija

Upravo je zbunjujuće i skoro neshvatljivo kako u prošlosti, sve do 1965. godine, iskusni kliničari i/ili patolozi, nisu bili u stanju prepoznati i združiti tri simptoma kliničke slike NTH kad je baš inspekcija/opservacija ključ medicinske procjene ovog stanja i postavljanja dijagnoze te ustanoviti taj danas izdvojeni patološki entitet (MKB 10, G 91.2). Idiopatski hidrocefalus odrasloga pogađa starije bolesnike, počevši sa 60-70 godina pa dalje, s normalnim opsegom glave (52–58 cm) i simptomima u rasponu asimptomatičan pa sve do potpuno izraženog Hakimova trijasa (apraksija hoda, inkontinencija urina, subkortikalna demencija), s obujmom komorskog CSL-a većim od 25–30 mL. Kolumbijski liječnik, po roditeljima podrijetlom iz Libanona, Salomón Hakim ("Mudri Liječnik") Dow (1922.-2011.) je, 1965. godine, nakon obrane disertacije na Papinskom sveučilištu Javeriana 1964., u Bogoti, objavio članak o hidrocefalusu s normalnim tlakom (što već naslovom izaziva skeptičnost i suzdržanost: jer kako bi se naime komorama uopće mogla povećati stalna širina, ako tlak moždinske tekućine koji ih i inače drži širokim, nije povišen…?) u najprestižnijem znanstvenom časopisu *The New England Journal of Medicine* (NEJM), *Massachusetts Medical Society*, svraćajući na nj pozornost podatkom da postoji vrsta demencije koja se operacijskim liječenjem može iscijeliti, dakle je (jedina) reverzibilna, drukčija od neurodegenerativnih.(17-20) No put, kako je to slučaj, je i ovdje bio posut trnjem. Kad je Hakim, kako bi podijelio znanstveno mišljenje u namjeri da dobije podršku konzultirao neurologa Adamsa s Harvarda (gdje je i sam prethodno proveo neko vrijeme specijalizirajući neurokirurgiju; *Massachusetts General Hospital (MGH)*) u svezi te nove bolesti, Adams je svaku raspravu o novoj bolesti rezervirano otklonio. Nekoliko je mjeseci nakon toga događaja jedna službenica osoblja američkog veleposlanstva u Bogoti, oboljela od sličnog stanja (hidrocefalus u odrasloga). Kako je njena skeptična obitelj odbila LP koju je (za liječenje) Hakim bio predložio, to ju je on popratio do Bostona gdje je u MGH operirana (prijepoj). Nakon toga se je bolesnica odlično oporavila.(20) Tada je i Adams prihvatio NTH kao zaseban entitet prigrabivši pri objavljivanju znanstvenih članaka

(opis najprije trojice, pa potom šestorice bolesnika s NTH) za sebe zasluge otkrića. Rad S. Hakima i sur. (početak spoznaje o NTH), iako onodobno ostvaren bez CT-om (1972.) ili MR-om (1980.) potpomognute dijagnostičke obrade (na raspolaganju su bile ventrikulografija, pneumoencefalografija (PEG) i/ili angiografija), utoliko držimo tim čudesnijim. Moguće je 1964. godine engleski psihijatar Paul McHugh (1931. -) opisao istu bolest pod imenom okultni hidrocefalus.(21) Kasnije su S. Hakim i sinovi (osobito najstariji dr. Carlos Hakim) razvili i vlastite, sve savršenije, ventilne komorice, sve do programabilne ("*Medos-Hakim"*). Patofiziološki bi se zbivanja odvijala na način da bi na početku bolesti ipak, makar i za kratko vrijeme, postojao porast unutarkomorskog tlaka CSL-a koji bi doveo do proširenja komora te bi takvo stanje (širenje komora ovisno o povišenom tlaku) potrajalo neko (neodređeno/nepoznato asimptomatično) vrijeme. U objašnjavanju paradoksa proširenja komora bez povećanog tlaka upotrebljavao je Hakim Pascalov zakon (Blaise Pascal 1623. - 1662.): "*u tekućini koja se nalazi u zatvorenoj posudi vanjski tlak širi se jednako na sve strane, to jest čestice tekućine prenose tlak u svim pravcima jednako (F=P/A; sila je jednaka tlaku na površinu)"*. Doima se da bi, u već dilatiranim mozgovnim komorama, tek umjereno povišen tlak CSL-a dovodio do ozbiljnijeg stlačenja mozgovnog parenhima, nego li bi, po svojoj visini, to uspio kod normalno širokih komora! Postoji dakle recipročnost između unutarkomorskog tlaka i veličine površine komora na koju ovaj tlak djeluje pa se je tako onaj početni porast tlaka s vremenom spustio na normalu, jer u ventrikulomegaliji, CSL tlači na sada veću (proširenu) površinu – teorija hidraulične preše temeljena na teoriji gradijenta tlaka *(*engl. *bulk flow)*. Analizom stanja neinvazivnim metodama: magnetskom rezonancijom te monitoringom protoka krvi i protoka CSL-a razvijena je i drugačija teorija.(22, 23) Podloga je za njeno razumijevanje sadržana u spoznaji o elastičnosti stijenki krvnih žila, navlastito stijenke bazilarne arterije koja je u sistoli, zbog svoje elastičnosti i susljednog učinka zračne boce (engl. *windkessel effect*) širenjem lumena u stanju preuzeti trenutačni i nagli, veliki porast amplitude krvnog tlaka. Tome nasuprot u starije osobe (krute stijenke krvnih žila) to nije slučaj. Tada u sistoli u lubanju dospjela krv ne može, u smjeru prema vani, širiti "već (zbog proširenih komora) stisnuti" mozak, pa se širenje tlaka usmjeruje prema unutra (ependimopetalno, dovodeći do stezanja komora, susljedno tjerajući veliki obujam CSL-a kroz akvedukt iz komornog sustava. Stoga je udarni volumen CSL-a povišen – hidrodinamička teorija.(22, 23) Tlak pulsa CSL-a je za 6-8 puta veći od normalnog!

Mnoge patofiziološke abnormalnosti mogu dovesti do ventrikulomegalije u iNTH. One uključuju: hiperdinamičko kretanje cerebrospinalnog likvora kroz akvedukt, smanjen odgovor subarahnoidnog prostora, povišeni tlak cerebrospinalnog likvora (šest do osam puta), smanjenu resorpciju cerebrospinalnog likvora u venski sustav zbog povećanog venskog tlaka, abnormalno mjesto resorpcije cerebrospinalnog likvora (transependimalno, a ne preko Pachionijevih granulacija) i smanjenje cerebralnog protoka.(24-31) Točan patofiziološki mehanizam nije jasan.(32) Smetnje hoda pripisujemo povećanom intrakranijskom tlaku, a povezane su sa sekundarnim istezanjem i kompresijom vlakana kortikospinalnog puta u *coroni radiati* koje inerviraju noge i koje prolaze u neposrednoj blizini postraničnih komora. Kako se komore dalje povećavaju i moždana kora je potisnuta prema unutarnjoj površini kalvarije, pa time "sile vlaka i tlaka" mogu dovesti do demencije.(33) Susljedno navedenom, na MR slikama u T_2 vremenu vidi se povećana učestalost hiperintenziteta, subkortikalno, u dubokoj bijeloj tvari.(34-37) Te promjene vjerojatno predstavljaju ishemije u području irigacije malih krvnih žila, uslijed smanjene moždane perfuzije.(35, 38-41) U ranoj se fazi bolesti periventrikularna sakralna vlakna kortikospinalnog puta istežu uzrokujući gubitak voljne (supraspinalne) kontrole kontrakcije mokraćnog mjehura, a u kasnijim fazama bolesti dodatno i demencija može pridonijeti inkontinenciji.(42, 43)

1.7. Klinička slika

Bolesnici su tipično "mokri, klimavi i zbunjeni" *(engl. "wet, wobbly, wonky"),* stručno rečeno postoje apraksija hoda (tzv. magnetski hod), inkontinencija urina i (subkortikalna) demencija. Međutim ne moraju svi navedeni simptomi Hakim - (Adamsova) trijasa biti uvijek izraženi i najčešće nisu (zbog čega se bolest otežano prepoznaje, npr. "nisu izraženi svi simptomi Hakimova trijasa" – u specijalističkom nalazu…, ne znači da ih moramo čekati!). Uopće se *sensu stricto* ne radi o bolesti već o kliničkom sindromu sastavljenom od simptoma od kojih se svakog ponaosob (uz dr. znake starenja) može skoro nezaobilazno i redovito naći u skupini udomljenih seniora (> 65 godina). Kako simptomi nisu tipični samo za sindrom NTH moguće su lažno pozitivne kao i lažno negativne dijagnoze! Često se, zbog navedenog, nailazi na mišljenje kako se, nakon povoljnog reagiranja (dobrog oporavka) na liječenje, tek u poslijeoperacijskom tijeku smije utvrditi da je bolesnik imao navedenu dijagnozu (tzv. *ex iuvantibus*)…!

1.8. Neuroradiološki dokazi

Najčešće je CT neurokranija prvi pregled, ali zapravo ona nije metoda izbora. MR pokazuje ventrikulomegaliju (Evans-ov indeks > 0.3) pri čemu su najviše zahvaćeni (najširi) čeoni i sljepoočni rogovi lateralnih komora, zatim lučno podignuto i rastegnuto žuljevito tijelo, pojačanje periventrikularnog signala na T2 sekvenciji prikaza (tzv. "transependimski bijeg likvora u parenhim" – engl. *periventricular lucency (PVL)*), suženje kaloznoga kuta (< od 90°; normalno od 100-120°), promjene u veličini sulkusa, "gužvanje" girusa na verteksu (upadno maleni/plitki žlijebovi): znak cingularnog sulkusa (straga je uži), te se suprasilvično vidi tzv. *DESH* (engl. *disproportionately enlarged subarachnoid space in hydrocephalus*). Povišen je i udarni akveduktalni volumen CSL-a.

1.9. Diferencijalna dijagnoza

Normalni staračkI mozak, Alzheimer-ova demencija, opstruktivni hidrocefalus (ekspanzivni čimbenici npr. epifiza, *lamina tecti*, mezencefalon), Demencija s Lewyjevim tjelešcima, Parkinsonova bolest (osobito ako je izražena na samo jednoj strani tijela), Demencija uslijed AIDS-a (pozitivna serologija na HIV virus). Napomenuti je i vrstu hidrocefalusa koju se skraćeno naziva LOVA – engl. *longstanding overt ventriculomegaly in adults* (44) koja ima drugačiju patofiziologiju i drugačiju kliničku sliku, ali je liječenje i ovdje operacijsko, a najbolje ETV, ako je stanje simptomatsko (tada se koristi izraz SLOVA - engl. *symptomatic long-standing overt ventriculomegaly*).

1.10. Prijepoj, ventilne komorice, programabilne komorice

Frank Nulsen i Eugen Spitz su 1949. u Dječjoj bolnici u Philadelphia-i, SAD, ugradili prvi prijepoj (engl. *shunt*) za odvođenje povećanog sadržaja CSL-a kod novorođenačkog (kongenitalnog) hidrocefalusa (cjevčicom iz čeonog roga desne lateralne komore potkožno preko gornje šuplje vene do srčane aurikule).(45) U to je vrijeme 1950. godine otkriven silikon (američka avioindustrija) koji se je pokazao presudnim, među ostalim, i u razvoju prijepoja. Kasnije je Spitz u prijepoj umetnuo Holterovu ventilnu komoricu (izumio ju je J. Holter (1916. - 2003.) zbog sina mu Casey-a koji je bolovao od mijelomeningocoele i hidrocefalusa) koja je regulirala protok CSL-a, pa se od tada ova operacija naziva Spitz-Holterova ventrikuloatrijska (VA) operacija (kasnije ventrikuloperitonejska (VP)). Ventilne su komorice bile redom opremljene bilo kuglicom, dijafragmom ili prorezom

(engl. *slit*; njem. *Schlitz*) koji onda svaki na svoj način (regulira) zatvara /otvara otvor za protok u jednom smjeru ovisno o tlaku. Uskoro su i drugi autori počeli objavljivati radove na tu temu (R. Pudenz npr.).(46) Kao dodatak prijepoju, zbog uočene razlike u dreniranju pri stajanju i ležanju, uveden je oko 1970. godine antisifon uređaj (za kontrolu tlakova/protoka na distalnom kraju sustava). Uistinu se je radilo o epohalnim pronalascima jer su ova novorođenčad primarno bila osuđena na smrt – nije bilo nikakva liječenja! Programabilna se je valvula počela primijenjivati 1980.-ih godina. Od tada na ovamo uočene su tek malene preinake postojećih sustava. Komplikacije su brojne (do 40%), a najčešća je opstrukcija silikonske cjevčice (60% proksimalno, a 40% distalno) detritusom i sl., potom infekcije (primjena katetera - silikonske cjevčice impregnirane antibiotikom npr. Rifampicinom/Clindamicinom – Bactiseal)(47), predreniranje (uključivo subduralni hematom), nedovoljno dreniranje itd. U približno sedamdeset godina razvoja na tržištu već ima preko 400 raznih vrsta ventilnih komorica (komorice s određenim tlakom: niski, srednji visoki; antisifonski uređaji, komorice ovisne o protoku, programabilne, antigravitacijske valvule i dr.), a vodeće su opskrbne tvrtke američke *Integra, Medtronic Plc, LifeScience Corp., B. Braun Melsungen A.G.* s godišnjom dobiti od pola milijarde američkih dolara. Za istaknuti je jeftinu Chhabra ventilnu komoricu koja se koristi u tzv. Trećem svijetu (35US$). Koliko spasonosni u liječenju djece s kongenitalnim hidrocefalusom tako su ovi sustavi prijepoja (*shunt*-a) postali ništa manje važni za liječenje normotenzivnog hidrocefalusa (u odraslih), a ugradnja programabilne ventilne komorice (koja se prilikom kontrolnih pregleda može izvana/preko kože/ npr. magnetom/reprogramirati na viši ili niži tlak, ako se do tada širina komora nije normalizirala; ne radi se o otvorenoj reviziji shunt-a!) sa srednjim tlakom je postala standardna metoda liječenja. Spomenuti velik broj različitih vrsta ventila govori da idealni ventilni sustav još nije pronađen. Neurokirurzi posežu razumljivo uvijek za najnovijim i boljim dostignućima u želji da postignu povoljan rezultat. No, na žalost postoje i tzv. složene vrste hidrocefalusa (engl. *complex hydrocephalus*) gdje će taj rezultat, što god da se poduzme, izostati (čak i uporaba robota - engl. *robotized surgical assistant (ROSA)*, npr. u San Diego-u, SAD). U budućnosti će biti potrebno razviti uz shunt primjenjive, baterijski napajane, isplative (“chipirane”) senzore koji će kontinuirano nadzirati funkcionalnost prijepoja te će, pri odstupanjima, alarmom upozoravati. Oni neće smjeti biti osjetljivi na MRI i dr. magnetske utjecaje te bi morali moći pohranjivati podatke o intrakranijskom tlak-u za kasniji uvid.

1.11. Endoskopska ventrikulostomija treće komore

Endoskopska treća ventrikulostomija (ETV) je kirurški postupak stvaranja otvora u dnu trećeg ventrikla. Standardni postupak uključuje umetanje fleksibilnog ili rigidnog endoskopa kroz otvor napravljen u lubanji desno prekoronarno, uz manju kortikotomiju. Perforacija dna trećeg ventrikla (pomoću koagulacijske sonde) prema mamilarnim tjelešcima i tuber cinereumu, omogućuje pulzacije dna trećeg ventrikla. ETV je minimalno invazivna kirurška metoda koja se rutinski koristi od 1993., ponajviše za liječenja opstruktivnog hidrocefalusa i intrakranijskih cista CSL-a.(48) Mitchell i Mathew 1999. godine prvi publiciraju rad na temu uporabe ETV u iNTH u seriji od četiri pacijenta.(48-50) Studija s najvećom serijom pacijenata kod kojih je upotrijebljena ETV vrsta operacije u liječenju iNTH uz dugi period praćenja (2 do 12 godina, median 6.5 godina) koju su 2008. objavili Gangemi i sur., pokazala je da obje, i ETV i prijepoj imaju sličan mehanizam djelovanja. Međutim, ETV se doima više fiziološkim od postavljanja VP drenaže, kod koje je moguća i pojava pretjeranog dreniranja uz nastanak zavisnosti o prijepoju. Poslijeoperacijske komplikacije uključuju intracerebralni hematom desno frontalno, subduralni hematom, fistulu CSL-a i infekcije rane.(51)

Dva su važna tehnička otkrića dala zamah razvoju neuroendoskopije: najprije je 1919. W.E. Dandy izvijestio o sprječavanju nastanka hidrocefalusa nakon ventrikulostomije i endoskopske koagulacije koroidnog unutarkomorskog spleta (urološki endoskop!)(52), a potom je J.W. Mixter 1923. godine objavio članak o uspješnom endoskopskom liječenju hidrocefalusa kod 92 bolesnika!(53) Neprikladni uređaji, slaba vidljivost/osvijetljenost, visok mortalitet, rastuća popularnost prijepoja (*shunt*-ova) doveli su ovu, tada pionirsku, metodu endoskopske ventrikulostomije (skoro, «unutarnjeg, fiziološkog» prijepoja između komorskog likvorskog prostora i bazalnih cisterni putem perforacije dna treće mozgovne komore u blizini *corpora mammillaria*), do zaborava.

Dobitnici Nobelove nagrade 2009. godine, W.S. Boyle (1924. – 2011.) i G.E. Smith (1930. -) potom, 1969. godine, uvode revolucionarni uređaj (slikovni senzor gdje svjetlost ne pada više na film nego se skuplja elektronički i potom digitalno obrađuje) - engl. *charged coupled device* (CCD), temeljen na Einsteinovu fotoelektričnom učinku koji onda ugrađen u (video)kameru omogućava da gledanjem zaslona kristalno jasno vidimo objekt,

od nas sniman udaljenom kamerom, ili tamo gdje prostim okom ne možemo vidjeti, da vidimo «i ono što je do tada bilo nevidljivo» (želučanu sluznicu, nebeska tijela, brodske olupine na dnu oceana).(54) Isto tako je važno istaknuti uvođenje fiberoptike (optički kabel) 1963. za prijenos svjetla i vizualno prenosivih informacija od strane Fukushime (T. Fukushima,1942.).(55) Prvi su niz (od četiri) iNTH bolesnika koji su uspješno bili podvrgnuti suvremenoj, endoskopskoj ventrikulostomiji treće komore, objavili 1999. godine Mitchell i Mathew što je važno istaknuti jer je do tada strogo važilo pravilo primjene ETV metode isključivo kod opstruktivnog hidrocefalusa, a ne i za komunicirajuće kao što je hidrocefalus u odrasloga.(49) Harvardski đak Benjamin Warf (1958. -), je posredstvom katoličke, liječničke, misionarske organizacije *CURE INTERNATIONAL,* (zajedno sa suprugom i šestoro djece), od 2000. - 2006. godine boravio kao ispomoć u Ugandi u svojstvu subspecijaliste pedijatrijskog neurokirurga. Udruga *CURE International* mu je (koliko je mogla) dostavila 50-ak sustava prijepoja kakve je prije dolaska upotrebljavao u SAD-u čija je pojedinačna cijena u prosjeku iznosila 650 US$. Kako to nije bilo dovoljno (djece s hidrocefalusom je nažalost bilo znatno više) potražio je pomoć drugdje. *The International Federation for Spina Bifida and Hydrocephalus (IFSBH)* je ponudila Chhabra *shunt*(56) (koji se proizvodi u Indiji koji zapada svega 35 US$) kod kojega su na žalost moguće brojne komplikacije. Suočivši se s ograničenim izvorima afričkog kontinenta, dr. Warf je bio prisiljen odmaknuti se od standardnog neurokirurškog liječenja novorođenačkog (kongenitalnog) hidrocefalusa i, ne bez rizika, započeti pionirski alternativno provoditi endoskopsku ventrikulostomiju s dodatnim koaguliranjem koroidnog pleksusa (kako je to Dandy bio predložio 70-ak godina prije) – engl. *endoscopic third ventriculostomy - cauterisation of plexus choroideus (ETV/CPC)*, no on je tehnički sad bio opremljeniji. Objavio je vrlo dobre poslijeoperacijske rezultate, lokalno pokrenuo program specijalizacija i vrativši se na Harvard (direktor u Boston Children's Hospital), počeo širiti takvu praksu ETV/ CPC na području Sjeverne Amerike i dr.(57-60) ETV je gospodarstveno prihvatljivija, manje invazivna te s manje rizika i komplikacija. Uspije li ETV operacija te se bolesnik oporavi to je onda jedna jedina operacija i jedan jedini boravak u bolnici uopće!

Kako je u nekim nedavno objavljenim člancima o primjeni ETV navedena stopa ozljeda od 16.6% prilikom manipulacija endoskopom došlo je do razvoja i susljedno početne primjene ROBOT asistirane, stereotaksijski potpomognute, ETV procedure (ROSA).(61)

1.12. Zagovor uporabe ETV kod komunicirajućeg hidrocefalusa

Prednost ove operacije (ETV i endoskopska koagulacija koroidnog pleksusa) jer ne zahtijeva ugradnju mehaničkih cijevi ili ventila - engl. *"ventil-free",* doima se jasno ustanovljena, jer dok su operacijski mortalitet i početni uspjesi jednaki u obje skupine bolesnika, incidencija ozbiljnih, kasnih komplikacija je približno 10-20 puta veća nakon prijepojnih operacija nego li nakon fiziološke operacije.(62, 63) Komunicirajući hidrocefalus nastaje uslijed smanjene rastezljivosti i povećanog prijenosa sistoličkog tlaka krvi na mozak. Sistolička sila tlači mozak uključujući i mozgovne vene i kapilare. Tada nastaje *circulus vitiosus* jer je kroz sužene žile protok krvi kroz mozak brži, ali smanjen, a to dovodi do smanjenja unutar lubanjske rastezljivosti i daljnjeg porasta unutar lubanjskog tlaka pulsa. Očigledno je da je endoskopska ventrikulostomija treće mozgovne komore u stanju prekinuti to vrzino kolo i smanjiti sistolički tlak prostim usmjeravanjem komorskog CSL-a kroz stomu u subarahnoidni prostor (te time dovesti do normaliziranja širine komora). Smanjivanjem tlaka pulsa ETV-om se također smanjuje/otklanja tlak nad kapacitativnim krvnim žilama (vene, kapilare) te time obnavlja izvjesni stupanj venske rastezljivosti što vodi daljnjoj redukciji unutar mozgovnog tlaka pulsa.(23)

1.13. ETV nasuprot prijepoja

Predloženi koncept otvara nove puteve na način da bi ETV mogla biti učinkovita i pri iNTH stanjima. Stoga ona predstavlja izmjeničnu alternativu za *shunt*. Primarna je svrha u liječenju iNTH ponovno uspostaviti unutar lubanjsku rastezljivost što se postigne s oba načina liječenja. Učinkovito *shunt*-iranje postigne se blagom prekodrenažom koja konačno dovede do izravnog i prisilnog širenja stlačenih vena. Stoga je *shunt*-iranje, spram ETV, učinkovitije u smislu povećanja unutar lubanjske rastezljivosti nego li je ETV koja djeluje tek posredno smanjivanjem sile sistoličkog tlačenja na vene. No kako ETV omogućava fiziološkiji oblik liječenja i ima manje kasnijih komplikacija od odvodnje CSL-a prijepojem, vjeruje se kako će biti korisno povećati broj bolesnika s hidrocefalusom liječenih ETV metodom.

1.14. Javnozdravstveno značenje (breme)

Procjenjuje se da se godišnje u SAD-u provede 120.000 - 150.000 operacija u bolesnika s hidrocefalusom. U većini se slučajeva operacijskim postupkom postigne nadzor

nad stanjem, ali za razliku od mnogih drugih bolesti koje se operacijom izliječe, kod hidrocefalusa većinom (za sada) nema izlječenja i to je jedno doživotno stanje. Prema jednoj 2017. godine u Švedskoj provedenoj javnozdravstvenoj, studiji, ispada da su troškovi liječenja (prijepoj) po bolesniku s iNTH u usporedbi s onim drugovrsno-dementnim, a neliječenima (kontrolna skupina) oko 7.500 €, a po godini sačuvanog/produljenog života 6.000 € / na godinu. Vjeruje se da se operacijskim liječenjem (prijepoj) dobije 2,2 godina produljenja života.(64)

1.15. Prognoza, izgledi; prvi publicirani rad iz teme doktorata (Cochrane pregledni članak)

Što su simptomi Hakimova trijasa potpunije izraženi i dugotrajniji (zapušteni bolesnik, kasno dijagnosticiran) učinak drenirajuće operacije će biti slabiji. Za svaku se godinu kašnjenja s operacijom računa s 13% slabijim oporavkom. Oporavak se nakon postavljanja prijepoja očekuje u oko 80% bolesnika.(65-67) Kvaliteta života je kod neliječenih bolesnika s iNTH znatno lošija nego li je u zdravih vršnjaka, ali se nakon drenirajućih operacija može popraviti u 86% bolesnika sve do razine poput one u zdravoga. Demencija kod bolesnika s normotenzivnim hidrocefalusom koja čini oko 5-6% svih demencija, je jedina vrsta demencije koja se (barem većim dijelom) može liječenjem još učiniti reverzibilnom! Nakon provedena liječenja se svi simptomi mogu povući: hod postane sigurniji i stabilniji (tendencije pada skoro da više niti nema), poboljša se nadzor nad kontrolom mokraćnog mjehura (kontinentnost) kao i kognitivne funkcije. Međutim kod dijela bolesnika oporavak nije uvijek potpun (oporavi se samo jedan ili dva simptoma, a jedan od simptoma zaostaje). Velik izazov predstavlja znatan komorbiditet kojega ovi bolesnici već zbog svoje („treće") dobi nerijetko „nose", a tu se osobito ističu drugovrsne psihičke smetnje (sve do Alzheimerove bolesti), epilepsija, metabolički sindrom (pretilost, visok položaj ošita, povišeni venski tlak), cerebrovaskularna bolest (moždani udari), hipertonička, kongestivna kardiomiopatija i dr. Utjecaj je tih pratećih bolesti i stanja na dugoročne ishode neurokirurškog liječenja bolesnika s iNTH povremeno jako nepovoljan - ne treba ga površno promatrati kao zakazivanje terapije (bilo VP prijepoja, bilo ETV), već više kao (nedovoljno strogi) neprimjereni probir bolesnika za odvodnju CSL-a; pa se pri takvim ishodima doima kao da je zakazivanje životnih funkcija nastalo prirodno (zbog starosti). Kako je prethodno navedeno pravi je uzrok iNTH nepoznat. Liječi se

konzervativno i/ili kirurški postavljanjem VP ili VA prijepoja (drenaže) za odvodnju CSL-a. Znatan broj bolesnika s druge strane poslijeoperacijski ipak ne pokazuje očekivano poboljšanje, stopa kirurških komplikacija nije mala, a vrlo su često potrebne revizije (dodatne operacije). ETV je moguća alternativa sada uhodanom kirurškom liječenju. U znanstvenoj se literaturi navodi da bi kod bolesnika s iNTH ova metoda mogla doprinijeti boljem ishodu u operiranih te smanjenju stope komplikacija.

Cilj je prvog publiciranog rada iz teme doktorata - Cochrane sustavnog, preglednog članka *"Endoscopic third ventriculostomy (ETV) for idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH)"*, bio odrediti učinkovitost ETV u liječenju bolesnika s iNTH u usporedbi s konzervativnom terapijom ili ugradnjom VP ili VA drenaže CSL-a te odrediti perioperacijsku i poslijeoperacijsku stopu komplikacija u bolesnika s iNTH nakon provedbe ETV u usporedbi s konzervativnom terapijom te liječenjem VP ili VA drenažom.

Uključene su randomizirane kontrolirane studije (engl. *randomised controlled trials* — RCT) u kojima je korištena ETV u liječenju bolesnika s iNTH.

Razmotrili smo odgovarajuće pregledne članke/studije o bolesnicima s iNTH. Bolesnici su morali imati barem dva ili više simptoma Adams-Hakimovog trijasa: apraksiju hoda, demenciju, urinarnu inkontinenciju (određene pomoću sustava ocjenjivanja Kieferove ljestvice ili Japanskog Odbora za znanstvena istraživanja o tvrdokornim hidrocefalusima).(68, 69) Drugi dijagnostički kriteriji poput: dilatacije sva četiri ventrikula (CT/MR), otpor istjecanju CSL-a >18 mm Hg (mjerenje tlaka CSL-a lumbalno; R_{out}), "B" valovi tijekom preoperacijskog praćenja intrakranijskog tlaka, dobar odgovor na lumbalnu punkciju/ lumbalnu drenažu i udarni volumen CSL-a u akveduktu (MR) od 42µL nisu korišteni kao kriteriji uključivanja, s obzirom na to da se isti rutinski još ne provode u bolesnika s iNTH. Međutim, navodimo ih u preglednom članku i ovdje, s obzirom na to da isti mogu biti izvor heterogenosti. Kriteriji isključivanja su bili sljedeći: slučajevi opstruktivnog hidrocefalusa, neka druga nezanemariva intrakranijska patologija te drugi utvrđeni uzroci demencije.

Razmatrali smo mogućnosti primjene ETV metode u liječenju bolesnika s iNTH. Provedena je usporedba skupine bolesnika liječene primjenom takve metode (ETV) s onom skupinom bolesnika koji su bili konzervativno liječeni (nisu operirani) ili pak s onom drugom skupinom u kojoj su bolesnici bili operirani standardnim postupkom ugradnje VP ili VA drenaže.

Primarni ishodi su uključivali:

- Opažene poslijeoperacijske promjene kod bolesnika liječenih od iNTH s obzirom na kliničke znakove i simptome su mjerene uporabom validiranih ljestvica za procjenu. Oni su podijeljeni na:
    - Kratkoročne ishode (do šest mjeseci);
    - Dugoročne ishode (mjereni više od šest mjeseci poslijeoperacijski);
- Poslijeoperacijske komplikacije, perioperacijska stopa mortaliteta i morbiditeta.

Sekundarni ishodi su uključivali:

- Dugoročne komplikacije (infekcije, fistula CSL-a, prekomjerno dreniranje);
- Potrebu za dodatnim kirurškim liječenjem;
- Širinu ventrikula u poslijeoperacijskom periodu;
- Promjene u parametrima na dijagnostičkim testovima (npr. MR, CT);
- Ukupni mortalitet tijekom studije.

Strategija pretraživanja literature je bila razvijena i provedena od strane koordinatora za pretraživanje studija skupine Cochrane Demencija i Kognitivno poboljšanje. Literaturno je pretraživanje tema od interesa bilo provedeno u sljedećim elektroničkim bazama podataka: ALOIS: opširan registar studija o demencijama. ALOIS je specijalizirani registar Cochrane Demencija i Kognitivno Poboljšanje grupe koji sadrži podatke o kontroliranim studijama, koje se identificiraju kroz mjesečno pretraživanje velikih zdravstvenih baza podataka, registre studija i izvore sive literature. Za potpunu listu izvora koji su pretraživani za ALOIS, molim pogledati *About ALOIS* na sljedećoj poveznici http://www.medicine.ox.ac.uk/alois/content/about-alois

Središnji registar kontroliranih studija *Cochrane The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) (*The Cochrane Library 2014, Issue 7*);

Bibliografske baze podataka: MEDLINE (Ovid SP), EMBASE (Ovid SP), Psyc INFO (Ovid SP), CINAHL (EBSCOhost), LILACS (BIREME).

Baza sažetaka preglednih članaka o učincima *The Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE) (*The Cochrane Library 2014, Issue 7*) također je pregledana kako bi se identificirali potencijalno bitni pregledni članci.

Korištena je strategija prikazana u Dodatku 1 za pretraživanje MEDLINE-a **(Dodatak 1.)** koja je preuzeta iz drugih baza pretraživanja. Strategija pretraživanja prilagođena je i za druge baze podataka uz korištenje najprikladnijeg rječnika za svaku.

Nije primijenjivano jezično ograničenje tj. uzete su u obzir i one studije koje nisu napisane na engleskom jeziku. Pretraživanje je provedeno tijekom mjeseca kolovoza 2014. godine.

Za uvrštene studije, provedeno je pretraživanje autora i citata u Science Citation Index bazi podataka.

Dva su autora preglednog članka (KIT i MT) nezavisno i nepristrano provela probir literature dobivene pretraživanjem prilikom čega je učinjeno isključivanje neodgovarajućih studija prema ranije navedenim kriterijima uključivanja odnosno isključivanja. Samo je jedna studija zadovoljila kriterije uključivanja u fazi cjelovitih članaka. Uključivanje u pregledni članak je neovisno procijenjeno sukladno prethodno definiranim kriterijima uključivanja i isključenja.

Dva autora preglednog članka (KIT i MT) su neovisno prikupili informacije o dizajnu studije, sudionicima, i ishodima intervencije i rezultatima studije, koristeći formular za ekstrakciju podataka. Potencijalna neslaganja oko dobivenih podataka razriješena su raspravom. Autora smo istraživanja uzetog u razmatranje kontaktirali za dodatne podatke o ishodima studije, jer o njima nije u studiji bilo spomena. Za svaku mjeru ishoda, pretraživali smo dostupne podatke o svakom randomiziranom bolesniku. Planirali smo provesti analizu namjere liječenja (engl. *intention to treat* - ITT) dostupnih podataka. Međutim, podaci u jedinoj studiji koja je odgovarala kriterijima uključivanja, nisu omogućavali takav pristup. Razlog leži u činjenici što je petero sudionika koji su inicijalno bili randomizirani u ETV skupinu, naknadno premješteno i analizirano kao dio VP skupine.

Dva autora preglednog članka (KIT i MT) su neovisno procjenjivali rizik od pristranosti (engl. *risk of bias*) za svaku uključenu studiju, pomoću „Rizika od pristranosti“ iz Poglavlja 8.5 *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Intervention* (70), s tim da su razlike razriješene raspravom i konsenzusom. Navedena procjena uključuje sljedeće domene: generiranje sekvence, prikrivanje razvrstavanja, prikrivanje od (zaslјepljivanje) sudionika, osoblja i procjenitelja ishoda, nepotpune podatke o ishodu, selektivno izvještavanje o ishodu i druge potencijalne uzroke sustavne pogreške. Analizirali smo uključenu studiju i donijeli odluku o riziku od pristranosti za svaku stavku. Koristili smo predložak za procjenu rizika o pristranosti uz odluku po svakoj stavci kao "da" (što znači nizak rizik pristranosti), 'ne' (što ukazuje na visok rizik od pristranosti) ili "nejasno" (što znači neizvjestan rizik pristranosti). Saželi smo rizik pristranosti za svaki ishod. Također

smo procijenili niz drugih mogućih izvora pristranosti i pokazatelja kvalitete studija, uključujući: osnovnu usporedivost skupina, validaciju instrumenata za procjenu ishoda i pouzdanosti mjera ishoda. Predstavili smo rezultate "Rizika od pristranosti " u tablici i uključili rezultate procjene rizika od pristranosti u preglednom članku sustavnim narativnim opisom i komentarima o svakoj od kvalitativnih stavki, za uključene studije. Nismo bili u mogućnosti napraviti ukupnu procjenu rizika od pristranosti u uključenim studijama te odluku o mogućim učincima predrasuda na utjecaj veličine uključenih studija kako je u početku bilo predviđeno, obzirom da smo našli samo jednu odgovarajuću studiju.

Za binarne ishode, kao što je kliničko poboljšanje ili bez kliničkog poboljšanja, predstavili smo rezultate koristeći omjer izgleda - OI (engl. *odds ratio* - OR) i 95% raspon pouzdanosti (engl. *confidence interval* - CI). Za kontinuirane ishode, planirali smo izvijestiti o srednjoj razlici (engl. *mean difference* - MD) uz 95% CI.

Slijedili smo Priručnik za Cochrane autore, *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Intervention recommendations* za razrješavanje potencijalnih problema u analizi.(71) Ponovljena mjerenja (odnosno ishodi procjenjivani u različitim vremenima unutar iste studije) analizirali smo odvojeno u smislu kratkoročnih (procijenjeni do šest mjeseci nakon intervencije) i dugoročnih (više od šest mjeseci nakon intervencije) ishoda.

Planirali smo uključiti studije objavljene na bilo kojem svjetskom jeziku kako bismo otklonili mogućnost jezične sustavne pogreške. Kako bi se smanjio rizik od sustavne pogreške publikacije, proveli smo opsežnu pretragu u više baza podataka (uključujući i neobjavljene rezultate).

Iako smo planirali ocijeniti sva istraživanja kvalitativno i nakon toga, ako bi se činilo prikladnim, obaviti meta-analizu (pomoću metode slučajnog-učinka - engl. *random-effects model*), to nije bilo moguće jer je samo jedan članak bio uključen.

U smislu analiza podskupina, naš je cilj bio, ako prikupljeni podaci to dopuštaju, obaviti analizu podskupina prema dobi, pratećim bolestima, spolu i trajanju simptoma. Planirali smo ispitati protokole koji su korišteni za odabir iNTH bolesnika za liječenje ETV-om i oblikovati podskupine bolesnika, ovisno o dodatnim dijagnostičkim testovima koji su upotrijebljeni za potvrdu dijagnoze, a zatim izvršiti analizu podskupina. S obzirom na to da je uključena samo jedna odgovarajuća studija, planirana analiza podskupina nije bila provediva.

Planirali smo poduzeti analizu osjetljivosti na temelju procjene "Rizika od pristranosti" uključenih studija, a ako je moguće ukloniti studije s najvećim rizikom od pristranosti iz analize. Međutim, to nije bilo moguće jer je samo jedna studija mogla biti uključena.

Strategija je pretraživanja literature iznjedrila 3004 potencijalno relevantnih referenci (**Slika 1.**). Broj zapisa koji je zaostao nakon "deduplikacije" je 2669. Pregledom naslova i sažetaka utvrđen je samo jedan članak koji je potom preuzet kao cjeloviti tekst i konačno uključen u ovaj pregledni članak.(72) Pretraživanjem baza podataka *Science Citation Index* po autoru, utvrđeno je 78 citata koji nismo cijenili prihvatljivima. Pretraživanjem baze podataka *Science Citation Index* po citatima, utvrđeno je postojanje pet članaka/studija koji nisu ispunjavali naše kriterije uključivanja. Nismo pronašli nikakva relevantna kongresna priopćenja ili studije koja su u tijeku.

Pronašli smo samo jednu odgovarajuću studiju.(72) Ključne značajke navedene jedine uključene studije sažete su u "Karakteristike uključenih studija" (engl. *Characteristics of Included Studies*) (**Tablica 1.**). Ova je studija RCT u kojoj je jedinica randomizacije pojedini bolesnik. Istraživanje je provedeno od siječnja 2009. do siječnja 2012. godine na pacijentima s iNTH na Institutu za psihijatriju bolnice Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brazil. Cilj je studije bio usporediti funkcionalni neurološki ishod u bolesnika s iNTH 12 mjeseci poslije operacije bilo nakon primjene ETV ili VP drenaže. Veličina uzorka je, N = 42 bolesnika. Autorova je hipoteza u članku bila da je pri liječenju bolesnika s iNTH primjena VP drenaže bolji izbor u usporedbi s ETV-om. U studiji su sudjelovala 24 muškarca i 18 žena, u dobi od 60 do 75 godina. Svi su sudionici imali postavljenu dijagnozu vjerojatnog idiopatskog normotenzivnog hidrocefalusa. Dijagnostički kriteriji uvrštenja za iNTH sadržavao je kliničke, radiološke i manometrijske parametre. Sljedeći kriteriji za uključivanje bili su trajanje simptoma tijekom 24 mjeseca, očuvana pokretnost s dva pomagala, bez drugih sindroma/vrsta demencije, odsutnost maligne bolesti, s kompenziranim komorbiditetima (arterijska hipertenzija, diabetes mellitus, hormonski poremećaji), pozitivan rezultat testa lumbalne punkcije - TLP (engl. *tap test* - TT) te konačno slobodni i informirani pristanak potpisan od pacijenata i od članova obitelji. TLP je uobičajeni prognostički test koji se koristi predoperacijski za odabir bolesnika kojima će se postaviti drenaža.(6, 73) U ovom istraživanju, TLP je izveden predoperacijski sa svrhom da se odredi tlak CSL-a i da se

procijeni terapijska učinkovitost ispuštanjem 40 mL CSL-a. ETV je bila provedena preko desnog prekoronarnog otvora u lubanji (Kocher-ova točka) s krutim ventrikularnim neuroendoskopom koji sadrži objektiv 30 (Minop, Aesculap). Dno treće klijetke je perforirano u središnjem dijelu na pola puta između *corpora mammillaria* i *recessusa infundibularisa*. Napuhavanje balona od 4F Fogarty katetera je korišteno za povećanje fenestracije. Veličina ventrikulostomije je bila oko 4 - 6 mm. VP drenaža CSL-a je bila provedena također preko desnog prekoronarnog otvora u lubanji (Kocherova točka). Izabrani je tlak ventilne komorice (PS Medical, Medtronic) temeljen na konačnoj vrijednosti manometrije na TLP. Nakon odstranjivanja 40 mL CSL-a, umetnuta je ventilna komorica niskog tlaka kod završnog tlaka CSL-a od 4 cm H2O; kod završnog tlaka između 4 -10 cm H2O, postavljena je ventilna komorica srednjeg tlaka; dok je kod završnog tlaka od 10 cm H2O bila postavljena valvula za visoki tlak. Rezultati su mjereni sa sljedećim ovjerenim ljestvicama prije i nakon operacije: Japanska ljestvica NTH (engl. *NPH Scale*)(74), Berg-ova ljestvica ravnoteže (engl. *Berg balance scale* - BERG) (75, 76), dinamičan indeks hoda (engl. *Dynamic Gait Index* - DGI)(77), funkcionalna mjera neovisnosti (engl. *Functional Independence Measure* - FIM)(78), ispitivanje minimalnog mentalnog statusa (engl. *Mini Mental State Examination* – MMSE)(79) te test izmjerenog vremena koje je potrebno da se osoba ustane i prošeta tri metra (engl. *Timed Up and Go* /TUG/)(80). Svi su bolesnici tijekom 12 mjeseci praćeni, s unaprijed dogovorenim kontrolnim pregledima 3, 6 i 12 mjeseci nakon operacije. Pacijenti su procijenjeni navedenim ljestvicama nakon 3 i 12 mjeseci. Primarna mjera ishoda u ovoj studiji je udio bolesnika koji su pokazali poboljšanje simptoma nakon jedne godine korištenjem gore navedenih ljestvica vrednovanja za procjenu NTH. Autori navode da je "nakon 1 godine, kasni poslijeoperacijski rezultat klasificiran kao pozitivan ako je bolesnik imao barem 2 boda viši rezultat na ljestvici za procjenu NTH", makar viši rezultati na ovoj ljestvici zapravo pokazuju lošiji rezultat! Pozitivan ishod nakon tri mjeseca nije bio klasificiran. Rezultati izmjereni drugim ljestvicama su uzeti u obzir kao sekundarni ishod. Kirurške komplikacije su prikazane za obje skupine bolesnika.

Jedna je studija zadovoljila kriterije u cjelovitom tekstualnom obliku te je uključena u ovaj pregledni članak te obzirom na navedeno neće biti predstavljane isključene studije, jer nijedna studija nije bila isključena u fazi probira (engl. *screening*) cjelovitih tekstova.

Vezano za rizik od pristranosti u uključenoj studiji sveukupno smo prosudili da uključeni RCT ima visok rizik od pristranosti. U tablicama **Tablica 1., Tablica 2., Slika 2., Slika 3.** prikazane su relevantne informacije.

Prosudili smo da su metode generiranja redoslijeda i prikrivanja razvrstavanja u uključenom RCT bile adekvatne: slučajan izbor neprozirne bijele zapečaćene omotnice koja sadržava ime jednog od dva postupka, od strane neovisnog liječnika s odjela kirurgije. Međutim, pet sudionika koji su nasumično dodijeljeni ETV skupini zapravo su liječeni VP drenažom, jer je tijekom predoperacijske obrade kirurg zaključio da su zbog anatomskih varijacija neprikladni za ETV. Ti su sudionici analizirani u skupini s VP drenažom. Dakle, prosudili smo da postoji ukupni visok rizik od sustavne pogreške u izboru (engl. *selection bias*). Prikrivanje od (zasljepljivanje) sudionika i osoblja u studiji nije bilo moguće. Vjerujemo da to nije utjecalo na ishod i stoga je prosuđeno da je rizik od sustavne pogreške u izvedbi (engl. *performance bias*) bio nizak. Utvrđeno je da rizik od sustavne pogreške u detekciji (engl. *detection bias*) nije sasvim razjašnjen, jer nismo mogli pronaći nikakve podatke u studiji o skrivanju (prikrivanja od, zasljepljivanju) procjenitelja ishoda. Prosudili smo da studija ima visok rizik od sustavne pogreške nastale zbog osipanja (engl. *attrition bias*), s obzirom da su 4 bolesnika ETV skupine kod kojih je procijenjeno da nema poboljšanja nakon 3 mjeseca, liječeni VP drenažom i isključeni iz analize primarnih ishoda nakon 12 mjeseci. Prosudili smo da studija ima visok rizik od sustavne pogreške izvještavanja (engl. *reporting bias*) jer ishodi nisu pojašnjeni dovoljno detaljno da bi omogućili izračun srednjih vrijednosti (samo prosjek, maksimum i minimum prikazani u tablici), a autori studije nisu odgovorili na zahtjev da osiguraju standardne devijacije.

Vezano za učinke intervencija kratkoročno (< 6 mjeseci nakon operacije) i dugoročno (> 6 mjeseci nakon operacije) postoperativne promjene u kliničkim znakovima i simptomima iNTH. Autori studije navode da je 12 od 16 pacijenata u ETV skupini i 20 od 26 pacijenata u skupini VP drenaža pokazalo kliničko poboljšanje nakon 3 mjeseca, ali nije jasno kako je definiran napredak u ovoj vremenskoj točki. Koristili smo navedene prikaze da bismo izračunali omjer izgleda, ali zbog male veličine uzorka, procjena je učinka bila vrlo neprecizna te nije bilo moguće odrediti da li je bilo razlike između skupina (OI 1.12, 95% CI 0.26-4.76, n = 42, 1 istraživanje). Prosudili smo da su dokazi niske kvalitete zbog vrlo izražene nepreciznosti i značajnog rizika od pristranosti. Nakon proteka vremena od 12 mjeseci, četiri su bolesnika iz ETV operirane skupine kod kojih nije bilo nastupilo

očekivano poboljšanje unutar prva 3 mjeseca, liječeni VP drenažom te su stoga automatski isključeni iz daljnjeg praćenja i analize. Autori su studije izvijestili da je 8 od 12 preostalih pacijenata u ETV skupini i 20 od 26 bolesnika u skupini onih gdje je bila učinjena VP drenaža pokazali kliničko poboljšanje. To je definirano kao povećanje od najmanje 2 boda na ljestvici za procjenu NTH, ali pretpostavljamo da su autori mislili na smanjenje od najmanje 2 boda (niži rezultati na ovoj ljestvici ukazuju na bolji ishod). Opet, nije bilo moguće utvrditi razliku između skupina (OI 2.5, 95% CI 0.62-10.11, n = 38, jedno istraživanje). Prosudili smo da su ovo dokazi niske kvalitete zbog vrlo značajne nepreciznosti uz vrlo ozbiljan rizik od pristranosti. Ostali ishodi učinkovitosti (kognitivno stanje, ravnoteža, funkcionalna sposobnost, hod i pokretljivost) su mjereni nakon 3 i nakon 12 mjeseci, ali rezultati su samo navedeni kao "prosječni" i naveden je raspon. Standardna devijacija nije navedena i autori nisu odgovorili na naš zahtjev za dodatnim podacima. Dakle, nismo bili u mogućnosti izračunati srednje vrijednosti između skupina s intervalima pouzdanosti za bilo koji od ovih ishoda.

Vezano za poslijeoperacijske komplikacije i dugoročne komplikacije (npr. infekcije, fistula CSL-a, predreniranost) nije nađeno postoperativnih komplikacija u ETV skupini. U skupini u kojoj je učinjena VP drenaža, 5 od 26 pacijenata (19%) kojima je bila ugrađena niskotlačna valvula su imali prekomjernu drenažu sa značajnom redukcijom veličine ventrikla i kroničnim subduralnim hematomom. Zbog nepreciznosti procjene učinka, nije bilo moguće utvrditi da li su intervencije razlikuju u stopi postoperativnih komplikacija (OI 0.12, 95% CI 0.01 - 2.3, n = 42, 1 studija). Procjenili smo da se radi o niskoj kvaliteti dokaza zbog znatnih nepreciznosti i ozbiljnog rizika od pristranosti.

Vezano za potrebu za daljnjim kirurškim liječenjem četiri su od 16 bolesnika (25%) ETV skupine koji nisu bili pokazali poboljšanje u prva tri mjeseca nakon operacije, prešli u skupinu u kojoj je učinjena VP drenaža. U skupini bolesnika liječenih VP drenažom, 5 od 26 bolesnika (19%) je imalo prekomjernu drenažu te je učinjena ponovna operacija s ugradnjom srednjetlačnog ventila. Kao i ranije, procjena učinka bila je neprecizno izvedena i nije bilo moguće utvrditi je li postoji razlika između intervencija u potrebi za daljnjim kirurškim liječenjem (OI 1.4, 95% CI 0.31-6.24, n = 42, jedno istraživanje). Procijenili smo da se radi o niskoj kvaliteti dokaza zbog ozbiljne nepreciznosti i znatnog rizika od pristranosti.

Vezano uz širinu klijetki u poslijeoperacijskom razdoblju i promjene u rezultatima mjerenja u dijagnostičkim testovima (npr. MRI, CT) širina je mozgovnih komora mjerena CT-om prijeoperacijski i šest mjeseci nakon operacije, ali podatci su navedeni samo kao srednje vrijednosti i rasponi.

Vezano uz ukupnu smrtnost tijekom istraživanja nije bio zabilježen niti jedan smrtni ishod.

Temeljem jedine uvrštene studije nije moglo biti dokazano da bi bilo ETV operacija ili pak VP drenaža dovodile do poboljšanog ishoda u liječenju bolesnika s iNTH.(72) Mnogi su rezultati bili navedeni neprikladno, a tamo gdje smo ipak bili u mogućnosti izračunati procjene učinka uz raspone pouzdanosti, ti su izračuni bili netočni. Rezultati ukazuju kako nema razlike između navedenih postupaka, odnosno da niti jedna od primijenjenih vrsta operacija nije savršena. Iako niti jedan od 16 bolesnika ETV skupine nije imao komplikacija, 5 od 26 bolesnika skupine gdje je bila učinjena VP drenaža razvilo je prekomjerno dreniranje i kronični subduralni hematom, ali uzorak je premalen da bi dozvoljavao izvlačenje bilo kakvog konačnog zaključka iz navedenoga.

Vezano za sveukupnu obuhvatnost i primjenjivost dokaza u ovom smo preglednom članku proveli temeljito pretraživanje dostupne literature o učinkovitosti ETV u usporedbi sa svim drugim suvremenim primjenjenim vrstama liječenja. Unatoč tome pronašli smo samo jednu kvalificiranu studiju koja je usporedbeno procjenjivala učinkovitost ETV-a s liječenjem provedenim VP drenažom. Ova je studija pokazivala ozbiljne nedostatke. Navedeni dokazi na, u preglednom članku postavljena pitanja, nisu čvrsti te ne mogu biti općeprihvaćeni. Uvršteno je istraživanje bilo provedeno u Brazilu i uključivalo je starije bolesnike s dijagnozom vjerojatnog iNTH, s jedan do dva simptoma, trajanjem simptoma barem 24 mjeseca, očuvanom pokretljivosti pomoću dva pomagala, odsutnošću drugih uzroka demencije i zloćudne bolesti, uz kompenzirane kliničke komorbiditete, pozitivan rezultat na TLP i informirani, svojom voljom dan informirani pristanak, potpisan od pacijenata i članova njegove/njene obitelji. Veličina je uzorka bila mala. Pet je bolesnika bilo po randomizaciji naknadno preraspoređeno iz ETV u onu skupinu koja je bila liječena postavljanjem VP drenaže (*shunt*). Uspoređivana je učinkovitost VP neprogramabilne ventilne komorice (utvrđenog tlaka) koja suvremeno više ne predstavlja standard u liječenju bolesnika s iNTH. Izneseni podaci o kontinuiranim ishodima nemaju sažeto prikazane važne mjere što bi omogućilo statističku analizu i usporedbu.

Vezano za kvalitetu dokaza procijenjeno je da u studiji koja je brojila 42 sudionika postoji visok rizik od pristranosti. Koristeći kriterije za ocjenu preporuka, procjenu, razvoj i ocjenu - engl. The Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation - GRADE, procijenili smo da su dokazi vrlo niske kvalitete.

Dokazi prikazani u ovom preglednom članku imaju ozbiljna ograničenja koja se odnose na rizik od pristranosti (visoki rizik sustavne pogreške u izboru, sustavne pogreške nastale zbog osipanja i sustavne pogreške izvještavanja) te ona koja se odnose na nepreciznost u procjeni učinka (uključivanje samo jedne male studije).

Vezano za potencijalnu pristranost u procesu pregledavanja strogo smo slijedili metodologiju Cochrane preglednih članaka i obavili detaljnu pretragu, bez ikakvih ograničenja. Prema našem mišljenju, malo je vjerojatno da smo propustili bilo koju drugu relevantnu studiju, bilo objavljenu, iz sive literature ili onu koja je u tijeku.

Vezano uz slaganja i neslaganja s drugim studijama ili preglednim člancima talijanska multicentrična retrospektivna studija objavljena 2008. godine procjenjivala je ishode liječenja ETV-om. Ova studija izvijestila je o stopi uspjeha od 69.1% u 110 bolesnika s iNTH primjenom ETV-a s periodom praćenja od najmanje dvije godine. Studija je imala nekoliko ograničenja kao što su nedostatak jasne razlike između slučajeva iNTH i mogućih slučajeva sekundarnog NTH te praćenje intrakranijskog tlaka kao predskazatelja funkcije (prediktivnog funkcionalnog testa), umjesto testa lumbalne punkcije (TLP), testa infuzije lumbalno (engl. *the lumbar infusion test*) te vanjske lumbalne drenaže uz praćenje (engl. *external lumbar drainage monitoring*) tijekom 72 sata.(51) U jednom drugom članku opisuje se s niz slučajeva u kojem su obuhvaćena 14 bolesnika s očiglednim iNTH, a koji su bili liječeni ETV-om, pri čemu je stopa uspješnosti liječenja bila iznenađujuće niska (21%). (81) Studija o perioperacijskoj sigurnosti ETV za iNTH u usporedbi s liječenjem VP drenažom koja se koristila bazom podataka na nacionalnoj razini, utvrdila je da je ETV bio povezan s povišenim perioperacijskim mortalitetom i stopom komplikacija u usporedbi s VP drenažom. U ovom preglednom članku, pronađena je jedina prikladna studija koja nije imala komplikacija (bilo kratkoročnih ili dugoročnih) povezanih s ETV-om.(82) Nalazi iz ove tri studije su raznovrsni i razlikuju se od rezultata iznesenih u RCT uključenoj u ovom preglednom članku. Postoji jasna potreba za većim, metodološki snažnijim (robustnijim) RCT koji će pružiti pouzdane dokaze o učinkovitosti ETV u bolesnika s iNTH.

Vezano za implikacije za praksu dokazi koje su pronađeni su neuvjerljivi za sve ishode i slabe su kvalitete. Prilikom odabira kirurške intervencije za iNTH, liječnici trebaju biti svjesni nedostataka i ograničenosti dokaza. Vezano uz implikacije za istraživanja dokazi o djelotvornosti ETV u bolesnika s iNTH su nedostatni. Jedina odgovarajuća studija koju smo pronašli, imala je visoki rizik od pristranosti, malu veličinu uzorka u kojoj se VP drenaža provodila neprogramabilnom valvulom tj. valvulom stalnog otpora. Postoji potreba za većim randomiziranim kontroliranim studijama koji bi proveli usporedbu ETV s trenutno preporučenim liječenjem - VP drenaža sa programabilnim valvulama. Autori uključene studije izvijestili su da se oscilacije dna treće klijetke uočene intraoperativno povezuju s poboljšanjem u ETV skupini. Buduća ispitivanja trebala bi uzeti u obzir ovo zapažanje poduzimanjem analiza relevantnih podskupina.

Postoji nekoliko razlika između protokola i ovog preglednog članka. Te su razlike uglavnom nastale jer je tek jedna studija ispunila kriterije uključivanja i one su uglavnom vezane za obradu/analizu podataka. Vezano za analizu podataka u slučaju da smo bili pronašli više od jedne kvalificirane studije, predstavili bismo sažetak učinka liječenja. Osim toga, analizirali bismo rezultate pomoću RevMan 2014, uz princip analize za namjeru za liječenje.(83) Da je kojim slučajem dovoljan broj odgovarajućih studija bio dostupan, nastojali bismo podatke prikazati statistički. Planirali smo predstaviti podatke dihotomno kao omjere izgleda s 95% rasponom pouzdanosti (95% CI). Za kontinuirane ishode smo željeli izračunati srednje vrijednosti s 95% CI. Namjeravali smo izračunati ukupne rezultate temeljem metode slučajnog učinka (engl. *random effects model*). U slučaju da je bila utvrđena heterogenost te da je bilo prikladno kombinirati studije, koristili bismo se bili metodom slučajnog učinka. Vezano za procjenu heterogenosti smatrali smo da je važno razmotriti statističku heterogenost u ovom preglednom članku, s obzirom na nerazvijenost koncepta liječenja ETV-om za iNTH. Da smo kojim slučajem bili pronašli značajnu kliničku, metodološku ili statističku heterogenost, ne bismo bili kombinirali rezultate u meta-analizi te bismo napravili opisni, prepričavajući pregled. Planirali smo prepoznati heterogenost vizualnom inspekcijom grafikona raspona pouzdanosti (engl. *forest plot; blobogram*), pomoću standardnog Chi2 testa, uz razinu značajnosti alfa= 0.1, uzimajući u obzir nisku snagu takvih dokaza. Također bi se ispitala heterogenost s I^2 statistikom, gdje I^2 vrijednosti 50% ili više ukazuju na značajnu razinu heterogenosti.(84) Pokušali bismo utvrditi potencijalne uzroke heterogenosti ispitivanjem pojedinačnih karakteristika studije i

glavnih rezultata. Vezano za sustavnu pogrešku u izvještavanju da bi smo testirali vjerojatnost pristranog izvještavanja u uključenim studijama, planirali smo koristiti grafikon u obliku lijevka (engl. *funnel plot*). Planirali smo testirati asimetriju grafikona u obliku lijevka vizualnom inspekcijom. Da smo uključili više od 10 studija, asimetrija grafikona u obliku lijevka bi bila testirana pomoću testa koji je predložio Egger 1997.(85) Da je uočena asimetrija grafikona u obliku lijevka, raspravljali bismo o mogućim uzrocima.(86). Vezano za sintezu podataka da je skupina uključenih studija bila dovoljno homogena, obavili bismo meta-analizu. Odvojeno bismo analizirali rezultate različitih vrsta studija i različite ishode. Ako statističko udruživanje rezultata ne bi bilo primjereno, napravili bismo narativni pregled. Sustavno bismo opisali svaku uključenu studiju prema okolnostima, sudionicima, kontrolnoj skupini i rezultatima. Grupirali bismo uključene studije prema trajanju studija i proveli odvojenu meta-analizu. Predstavili bismo svaku od uključenih studija u tablici 'Karakteristike uključenih studija' te bismo predstavili procjenu rizika od pristranosti i procjenu kvalitete uključenih studija. Vezano za analizu podskupina i istraživanje heterogenosti da je pretraživanjem utvrđen dovoljan broj studija, odnosno adekvatna količina podataka, obavili bismo analizu podskupina prema dobi, komorbiditetima, spolu i trajanju simptoma. Ispitali bismo protokole te kriterije za odabir liječenjem ETV-om te ovisno o dodatnim dijagnostičkim testovima korištenim za potvrdu dijagnoze iNTH formirali podskupine bolesnika. Ovi dijagnostički testovi (kao što su otpor istjecanju CSL-a, LP/lumbalna drenaža, itd.) imaju različite osjetljivosti, kao i pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti i predstavljaju potencijalni izvor heterogenosti. Da je pretraživanjem utvrđen dovoljan broj studija koje su koristile različitu dijagnostiku za potvrdu dijagnoze iNTH, bili bismo obavili analizu podskupina na osnovu različitih dijagnostičkih testova. Vezano za analizu osjetljivosti bilo je predviđeno da se poduzme analiza osjetljivosti na temelju procjene 'Rizika od pristranosti uključenih studija'.

2. CILJEVI I HIPOTEZE

Hipoteza primarnog znanstvenog istraživanja provedenog u KBC Zagreb je bila da je liječenje iNTH uobičajenim metodama operacijske odvodnje CSL-a (VP, tj. VA drenaža) uspješnije u usporedbi s ETV metodom liječenja.

Cilj navedenog primarnog znanstvenog istraživanja (87), je bio procijeniti prevalenciju te terapijski pristup bolesnicima s iNTH u našoj ustanovi, koja je ujedno i državni referentni centar te donijeti podatke o liječenju ovog stanja u našoj zemlji. Cilj prvog znanstvenog rada iz teme doktorata (spomenutog u uvodu) - Cochrane pregledni članak (88) , a koji je bio podloga za gore navedeno primarno znanstveno istraživanje, je bio sažeto prikazati dosadašnje postojeće dokaze, s namjerom nadopune pri pojavi novih medicinskih dokaza o liječenju ovog stanja. Navedeni pregledni rad je ukazao na nedostatak podataka o liječenju ovog stanja te je s obzirom na navedeno dodatno učinjeno i primarno istraživanje.

3. METODE I ISPITANICI

U primarnom znanstvenom istraživanju (87), a koji je drugi publicirani rad iz grane istraživanja i na kojem se temeljila prijava doktorske teme se radi o retrospektivnom istraživanju provedenom u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi. Istraživanje je odobreno od strane etičkog povjerenstva ustanove. Retrospektivna analiza serije slučajeva je učinjena koristeći postojeće medicinske podatke pacijenata s hidrocefalusom pohranjene u elektroničkom obliku obuhvaćajući period od 2009.-2017. (**Slika 4.**). Kriteriji uključivanja su bili svi bolesnici s iNTH liječeni ili drenažom (VP ili VA drenažom) i/ ili ETV-om. Kriteriji isključivanja su: drugi razlozi demencije, inkontinencije urina i ataksije, slučajevi sekundarnog NTH, kao i drugi tipovi hidrocefalusa. Primarni ishodi su bile postoperativne promjene u kliničkoj prezentaciji i simptomima i perioperativne komplikacije. Sekundarni ishodi su uključivali dugoročne komplikacije (infekcije, fistulu CSL-a, prekomjernu drenažu CSL-a te sve ostale neurokirurške komplikacije), širinu mozgovnih komora u poslijeoperacijskom periodu, sveukupni mortalitet, kao i potencijalni ishod drenaže ovisno o tipu valvule (valvule utvrđenog tj. stalnog tlaka naspram valvula gdje se tlak mogao prilagođavati tzv. programabilne valvule). Japansku smo ljestvicu za NTH koristili za procjenu kognitivnih promjena, ataksije i tegoba s mokrenjem.(74) Radiološka procjena iNTH je uključivala procjenu maksimalne širine frontalnih rogova lateralnih moždanih komora, Evans-ov indeks te kut *corpusa callosum*-a prije i poslije liječenja. Evans-ov indeks je omjer maksimalne širine frontalnih rogova lateralnih mozgovnih komora te maksimalnog unutarnjeg promjera lubanje.(89) Tipično se u bolesnika s iNTH vidi triventrikularno uvećanje moždanih komora (ventrikulomegalija), koje se ne može pripisati atrofiji mozga ili kongenitalnim poremećajima, s Evansovim indeksom ≥ 0.3(24, 89-91), a kutom *corpus callosum*-a $< 90°$. (89, 92, 93)

Podaci su analizirani koristeći program IBM SPSS Statistics verzija 14. Statistička analiza je uključivala deskriptivnu statistiku, frekvencijske tablice, Levene-ov test, t-test, i Spearman-ov koeficijent korelacije.

U ranije spomenutom prvom znanstvenom radu iz teme doktorata (Cochrane pregledni članak) (88), analizirali smo jednu uključenu studiju (72) te smo slijedili

Priručnik za Cochrane autore *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Intervention (94)* .

4. REZULTATI

Utvrđena su šeststo dvadeset i četiri (N=624) odrasla pacijenta s hidrocefalusom. Među njima, četrdeset i dvoje N=42 (6.7 %) bolesnika s iNTH (srednja vrijednost dobi 71.5 ± 8.8 godina). U Tablici 3. su prikazane glavne značajke uključenih pacijenata, njihova klinička prezentacija i metode liječenja (**Tablica 3.**). Simptomi su se javljali ranije kod muškaraca (srednja dob 65.4 ± 10.7 godina) nego li u ženskih bolesnica (srednja dob 67.2 ± 9.7 godina). Prosječno vrijeme od početka simptoma do liječenja je bilo 1.9 ± 1.4 godine. Iako se u našoj instituciji TLP i ELD generalno rade u svih pacijenata koji se razmatraju poradi iNTH, pretraživanjem elektronskih podataka uspjeli smo utvrditi da je ELD učinjen u 21 pacijenata, a TLP u 9 pacijenata. Četrdeset je bolesnika neurokirurški liječeno VP drenažom, dok je ETV učinjena u dvoje bolesnika. Nakon inicijalnog poboljšanja, u kasnijem je tijeku, uslijed kliničkog pogoršanja, jedan bolesnik iz ETV grupe naknadno liječen VP drenažom. Inicijalni tlak otvaranja valvule je varirao od 110 do 130 (srednja vrijednost 122 ± 8.36) mmH2O. Tlak otvaranja valvule je prilagođen u deset pacijenata; u jednog na više vrijednosti, u osam na niže, dok je u jednog snižen, a potom vraćen na inicijalne vrijednosti tlaka. Završne vrijednosti tlaka otvaranja valvulve su varirale od 60 do 140 (srednja vrijednost 110.8 ± 18.23 mmH2O) mmH2O (**Tablica 3.**). Perioperacijski period je u 35 bolesnika bio bez komplikacija. Postoperativno je sedam pacijenata je razvilo sljedeće komplikacije: frontotemporalnu subduralnu efuziju sa znacima hemoragije, dehiscenciju abdominalne rane, hematom m. rectus abdominis, infekciju i epileptički napadaj, dok su dva bolesnika javljala glavobolje.

4.4.1. Skupina u kojoj je liječenje provedeno prijepojem (VP drenaža)

4.4.1.1. Simptomi prije liječenja

U Tablici 4. su u skupini u kojoj je provedeno liječenje prikazani simptomi prije liječenja ocijenjeno Japanskom NTH ljestvicom (**Tablica 4.**).

Vezano za simptom inkontinencije urina, većina (n=20, 50%) bolesnika je imala čestu inkontinenciju urina, dok ih je 11 (27.5%) bilo asimptomatsko, osam (20%) je navodilo tek povremenu inkontinenciju urina pa i tijekom dana, dok je jedan (2.5%) kontrolirao sfinktere, ali s polakisurijom i urinarnom urgencijom.

Vezano za nestabilnost prilikom hodanja 19 (47.5%) je bolesnika imalo nestabilan, ali još uvijek samostalan hod, deset (25%) ih je hodalo uz pomoć dva štapa ili uz pomoć hodalice, dok se prilikom hoda o jedan štap podupiralo pet (12.5%) pacijenata, a pet (12.5%) ih uopće nije moglo hodati, dok jedan (2.5%) ispitanik nije imao nikakve tegobe s hodanjem.

Vezano za demenciju, većina (n=10, 25%) bolesnika nije imala vidljive znakove demencije, ali su raspoloženjem bili apatični, devet (22.5%) je bilo urednih kognitivnih funkcija, osam (20%) ih je bilo u potpunosti zavisno o tuđoj njezi i pomoći, djelomično zavisnih kod kuće sedam (17.5%) te šest (15%) pacijenata koji u društvu nisu bili samostalni, ali su bili neovisni kod kuće.

4.4.1.2. Simptomi nakon provedenog liječenja

Vezano za inkontinenciju urina, većina (n=16, 40%) pacijenata nije imalo nikakve simptome, 11 (27.5%) je imalo učestalo inkontinenciju urina, tri (7.5%) je ponekad imalo inkontinenciju urina, čak i tijekom dana, tri (7.5%) je ponekad samo tijekom noći imalo inkontinenciju urina, dok su u dvoje (5%) simptomi bili odsutni, ali uz polakisuriju i urgenciju urina. U ovoj skupini podaci nisu bili dostupni u pet pacijenata.

Vezano za nestabilnost prilikom hodanja, 12 (30%) je imalo nestabilan, ali samostalan hod, devet (22.5%) je hodalo uz pomoć jednog štapa, osam (20%) nije imalo nikakve simptome, četiri (10%) su hodala uz pomoć dva štapa i hodalicom, dok u troje (7.5%) hodanje nije bilo moguće. U ovoj skupini podaci nisu bili dostupni u četiri pacijenata.

Vezano za demenciju, 22 (55%) bolesnik nije imalo nikakve simptome, četvero (10%) su bili u potpunosti zavisni, tri (7.5%) su bila djelomično zavisna kod kuće, troje (7.5%) nije bilo samostalno u društvu, dok su bili samostalni kod kuće i troje (7.5%) nije imalo očite znakove demencije, ali su bili apatični. U ovoj skupini podaci nisu bili dostupni u pet pacijenata.

Podatci koji nisu bili dostupni su se preklapali između skupina, tj. odnosili na iste pacijente.

4.4.1.3. Usporedba između simptoma prije i poslije liječenja

Statistički signifikantno poboljšanje je utvrđeno sveukupno u zbroju trijasa simptoma na Japanskoj ljestvici za NTH ($p<0.05$), kao i u poboljšanju u kognitivnim i urinarnim

tegobama ($p<0.05$). Iako statistički signifikantna razlika ($p=0.07$) nije bila uočena, tendencija poboljšanja vezano za nestabilnost prilikom hodanja je također zabilježena. Signifikantna pozitivna korelacija je utvrđena između dobi i nestabilnosti prilikom hodanja (Spearman's rho=49,86 % $p=0.0017$), dobi i inkontinencije (Spearman's rho=35,22 %, $p=0.0351$), dobi i zbroja trijasa simptoma (Spearman's rho=44.67 %, $p=0.0056$), ženskog spola i demencije (Spearman's rho=34.94 %, $p=0.0367$), kao i između sve tri varijable na Japanskoj ljestvici za NTH: demencije i nestabilnosti prilikom hodanja (Spearman's rho=52.74 %, $p=0.0009$), demencije i inkontinencije urina (Spearman's rho=64.27 %, $p<0.0001$), nestabilnosti prilikom hodanja i demencije (Spearman's rho=52.74 %, $p=0.0009$), nestabilnosti prilikom hodanja i inkontinencije urina (Spearman's rho=57.02 %, $p=0.0003$), nestabilnosti prilikom hodanja i zbroja trijasa simptoma (Spearman's rho=77.80 %, $p<0.0001$), demencije i zbroja trijasa simptoma (Spearman's rho=79.75 %, $p<0.0001$), inkontinencije urina i zbroja trijasa simptoma (Spearman's rho=89.12 %, $p<0.0001$).

Nije nađeno signifikantnih korelacija između tlakova valvula sa dobi, spolom ili komplikacijama. U Tablici 5. su prikazani u skupini koja je liječena radiološki nalazi (inicijalna radiološka mjerenja i ishodi) (**Tablica 5.**).

4.4.1.4. Usporedba inicijalne i kontrolne neuroradiološke obrade

Statistički signifikantno poboljšanje je uočeno nakon liječenja i u iznosu Evans-a indeksa i veličini kuta *corpusa callosuma* ($p<0.05$). Iako bez statističke značajnosti ($p=0.08$), također je uočena tendencija poboljšanja u maksimalnoj širini frontalnih rogova.

Statistički je uočena signifikantna pozitivna korelacija između maksimalne širine frontalnih rogova lateralnih komora i Evans-ovog indeksa (Spearman's rho=96.91 %, $p<0.0001$) te između kuta *corpusa callosuma* i viših vrijednosti tlaka valvule (Spearman's rho=44.52 %, $p=0.0199$). Nije nađeno signifikantnih korelacija između tlakova prijepoja i maksimalne širine frontalnih rogova lateralnih komora te Evans-ovog indeksa.

4.4.2. Skupina koja nije odgovorila na privremene metode drenaže

Dvadeset (32.25%) bolesnika, srednje dobi 73.3 ± 14.0 godina je bilo bez poboljšanja na ELD. Od navedenih 11 je bilo muškog spola (srednja dob 71.7 ± 15.9 godine) i 9 ženskog (srednja dob 75.3 ± 12.0 godine). Srednja dob u vrijeme nastupa simptoma je bila 65.75 ± 9.28 godine. Srednje vrijeme do TLP je bilo 3.5 ± 2.2 godine, dok je srednje vrijeme do ELD iznosilo 4 ± 2.3 godine. Nije postojala značajna razlika u dobi bolesnika

skupine koja nije odgovorila na privremene metode drenaže i one koja je bila liječena (p=0.06).

4.4.2.1. Klinička prezentacija u skupini koja nije odgovorila na privremene metode drenaže

U Tablici 4. su prikazani simptomi u skupini koja nije odgovorila na privremene metode drenaže vrednovano uporabom Japanske ljestvice za NTH (**Tablica 4.**).

Vezano za inkontinenciju urina, devet (21.4%) pacijenata je imalo učestalo inkontinenciju urina, devet (21.4%) nije imalo nikakve simptome, dok je jedan (2.4%) pacijent ponekad, čak i tijekom dana imao inkontinenciju urina.

Vezano za nestabilnost prilikom hodanja osam (19.0%) je imalo nestabilan, ali samostalan hod, četiri (9.5%) nije imalo nikakve simptome, troje (7.1%) je hodalo uz pomoć jednog štapa, u troje (7.1%) hodanje nije bilo moguće, a jedan (2.4%) pacijent je hodao uz pomoć dva štapa ili hodalice.

Vezano za demenciju, osam (19.0%) pacijenata nije imalo vidljive znakove demencije, ali su bili apatični, pet (11.9%) su bili djelomično zavisni kod kuće, tri (7.1%) su bili u potpunosti zavisni, dva (4.8%) nisu bili u društvu samostalni, ali su bili samostalni kod kuće, a jedan (2.4%) pacijent nije imao nikakve simptome.

U Tablici 5 su prikazani radiološki nalazi u skupini koja nije odgovorila na privremene metode drenaže (**Tablica 5.**).

4.4.3. Usporedba simptoma i radioloških nalaza u skupini koja nije odgovorila na privremene metode drenaže i inicijalnih simptoma u skupini koja je liječena trajnom drenažom

Usporedbom rezultata između skupine koja nije odgovorila na privremene metode drenaže i skupine koja je liječena trajnom drenažom, nije pronađeno statistički signifikantnih razlika vezano za tegobe s mokrenjem, hod i kognitivne tegobe, glede sume trijasa simptoma, maksimalne širine frontalnih rogova lateralnih komora, Evansovog indeksa i kuta *corpusa callosuma*.

5. RASPRAVA

Pristup liječenju pacijenata s iNTH još uvijek predstavlja izazov. Postoje različite ljestvice za ocjenu simptoma u odnosu na težinu stanja te za procjenu ishoda liječenja.(95) U našoj studiji je za procjenu simptoma korištena globalno priznata Japanska NTH ljestvica.(93) Zanimljivo, u našoj studiji nismo našli signifikantnih razlika između simptoma u skupini koja nije odgovorila na privremene metode drenaže i inicijalnih simptoma u skupini koja je liječena, kao niti u radiološkim parametrima između dvije skupine. Ranija istraživanja su pokazala da neki bolesnici kod kojih je Evans-ov indeks iznosio 0.3 ili manje mogu imati poboljšanje u simptomima, te navedena istraživanja sugeriraju da bi se TLP trebalo učiniti u slučajevima kada se posumnja na iNTH na osnovu simptoma ili anamneze.(96) Intrakranijalno monitoriranje tlaka tijekom noći (engl. *intracranial pressure overnight monitoring - ONM*) i test lumbalne infuzije (engl. *lumbar infusion study - LIS*) su oboje priznate metode kao dodatni testovi pri selekciji pacijenata za trajnu drenažu.(97) Ranija istraživanja sugeriraju da bi TLP trebalo provesti u bolesnika koji se razmatraju za liječenje drenažom čim prije moguće te da kraći period kliničkih simptoma, npr. vremenski period od <12 mjeseci čini TLP dovoljno točnom u procjeni poboljšanja 12 mjeseci nakon operacijskog zahvata postavljanja trajne VP drenaže.(98) U našem je istraživanju srednje vrijeme od početka simptoma do liječenja bilo 1.9 ± 1.4 godine u skupini koja je liječena, i trajanje simptoma u skupini koja nije odgovorila na privremene metode drenaže je bilo duže, dok je srednje vrijeme do TLP i ELD iznosilo 3.5 ± 2.2 i 4 ± 2.3 godine. S obzirom na to da se radilo o retrospektivnom istraživanju, koristili smo dokumentaciju koja nam je bila dostupna iz postojećih elektronski pohranjenih medicinskih podataka, te moramo naglasiti da su TLP i ELD učinjene u svih pacijenata u sklopu predoperacijske iNTH obrade. Uobičajena je praksa da se TLP i ELD učine kako bi se procijenilo je li kod bolesnika nastupilo izvjesno poboljšanje te se tada u slučaju poboljšanja, nastavlja sa daljnjim neurokirurškim liječenjem. Skupina bolesnika koji su operacijski liječeni i skupina onih kod kojih odgovor na privremene metode drenaže nije pokazao povoljni rezultat, nisu se značajno razlikovale obzirom na dob; srednja je dob iznosila 71.5 ± 8.8 godine u skupini koja je operacijski liječena, a 73.3 ± 14 godine u skupini koja nije bila povoljno odgovorila na privremene metode drenaže. Usporedbom

dobi u vrijeme nastupa simptoma - u skupini koja je neurokirurški operirana, srednja je dob iznosila 66.3 ± 10.1 godine u vrijeme nastupa simptoma, dok je u onoj skupini bolesnika u kojoj je izostao odgovor na privremene metode drenaže srednja dob bila 65.75 ± 9.28 godine.

Neki autori naglašavaju da TLP koja se smatra presudnom u potvrdi iNTH ima s druge strane vrlo nisku osjetljivost, što bi moglo dovesti do mogućnosti da bi veliki broj bolesnika koji bi inače operacijom mogli biti izliječeni, potencijalno mogli ostati neprepoznati kao iNTH.(99) Rezultati europskog multicentričnog istraživanja su pokazali da otpor istjecanju CSL (engl. *CSF outflow /R_{out}/*) i TLP nisu korelirali s ishodom nakon 12 mjeseci te da se R_{out} i TLP mogu koristiti u selekciji pacijenata za operacijsko liječenje drenažom, ali ne i za isključivanje bolesnika od liječenja. Jedino je poboljšanje hoda (10 m ho-danja slobodno odrabranom brzinom) po TLP koreliralo signifikantno s poboljšanjem rezultata na iNTH ljestvici.(73)

Prethodna su istraživanja pokazala da poboljšanje govorne fluentnosti te deficita tapkanja prstima nakon provedene lumbalne punkcije može pomoći u razlikovanju iNTH od sličnih stanja te biti od koristi u procjeni pozitivnog ishoda u poslijeoperacijskom periodu kod bolesnika s iNTH. Ovo zapažanje može biti od naročite koristi onamo gdje je procjenjivanje hoda otežano.(100) Rezultati prospektivnog europskog multicentričnog istraživanja podupiru operativni zahvat prijepojem u bolesnika koji su dijagnosticirani isključivo na temelju kliničkih i radioloških kriterija.(101) Utvrđivanje komorbiditeta bi trebao biti centralni dio kliničkog pristupa u iNTH,(102) s obzirom na to da se utvrdilo da su komorbiditeti statistički signifikantan prediktor kvalitete kliničkog ishoda u pacijenata koji se podvrgavaju operativnom zahvatu po tipu prijepoja.(103) Zlatni je standard u liječenju još uvijek ventrikuloperitoneostomija te, uzimjući u obzir sve navedeno, većina je od nas analiziranih iNTH bolesnika upravo bila liječena VP drenažom. U posljednje se vrijeme, i liječenje ETV-om pokazalo korisnim. Rezultati ranije objavljenog Cochrane preglednog članka ukazuju na potrebu za dodatnim opsežnijim istraživanjima koji bi procjenjivali učinkovitost ETV u bolesnika s iNTH.(88) Prethodna su istraživanja pokazala da preko 60% bolesnika s iNTH kod kojih je prilikom VP drenaže bila ugrađen antigravitacijski (anti-GAV) programabilni ventil, nastavlja imati koristi od operacije čak i 5 godina nakon operacije uz optimalan tlak otvaranja valvule između 30 i 70 mmHg.(104)

Kao što je bilo i za očekivati, rezultati našeg istraživanja su pokazali pozitivnu korelaciju između kuta *corpusa callosum*-a i viših tlakova valvule. Nije nađeno signifikantnih korelacija između tlaka drenaže i maksimalne širine frontalnih rogova lateralnih komora, Evans-ovog indeksa, simptoma, dobi, spola i komplikacija. Karakteristične komplikacije pri liječenju bolesnika s iNTH, o kojima je izvještavano i u prethodnim člancima, uključuju subduralne kolekcije tekućine (105, 106), te druge neželjene posljedice poput epilepsije, glavobolje i abdominalne boli.(107) Navedeno je sukladno komplikacijama opaženim i u našem istraživanju.

Ograničenja ovog istraživanja uključuju dizajn studije u vidu retrospektivnog istraživanja te nemogućnost ispitivanja potencijalnih subkliničkih i predkliničkih stanja prije razvoja iNTH. Drugi se nedostatak ogleda u činjenici da je većina bolesnika neurokirurški liječena ventrikuloperitoneostomijom pa usporedba između VP i ETV skupine bolesnika nije bila provediva poradi male veličine uzorka te nedostatka statističke snage. Da bi se adekvatno pristupilo navedenim pitanjima potrebna su dodatna, odgovarajuće dizajnirana, klinička istraživanja. Nedostaci također uključuju činjenicu da kontrolne varijable nisu mogle biti praćene u prethodno definiranom periodu od neurokirurškog zahvata (VP shunt) poradi retrospektivne prirode istraživanja. Srednji je vremenski period do kontrolnog pregleda iznosio tri mjeseca (srednja vrijednost 2.57, raspon 1–9 mjeseci) uz tada predviđene redovne neurološke i neurokirurške kontrolne preglede.

6. ZAKLJUČAK

Liječenje iNTH ventrikuloperitonejskom drenažom pokazalo je značajno poboljšanje. Odgovarajuće dizajnirano istraživanje je potrebno da bi se procijenila uspješnost ETV-a u liječenju iNTH.

Popis tablica

Tablica 1. Karakteristike uključenih studija; Pinto 2013. godine……..48

Tablica 2. Procjene rizika od pristranosti……...50

Tablica 3. Glavne značajke uključenih pacijenata sa iNTH, njihova klinička prezentacija i metode liječenja…….53

Tablica 4. Simptomi u skupini u kojoj je provedeno liječenje vrednovani Japanskom NTH ljestvicom (prije i poslije liječenja) te u skupini koja nije odgovorila na privremene metode dreniranja……...55

Tablica 5. Radiološki nalazi u skupini koja je liječena (inicijalna radiološka mjerenja i ishodi) te u skupini koja nije odgovorila na privremene metode drenaže 56

Tablica 1. Karakteristike uključenih studija; Pinto 2013. godine

Metode	**Paralelna, otvorena randomizirana kontrolirana studija**
Ispitanici	Uvršteni ispitanici su bili bolesnici s dijagnozom vjerojatnog iNTH, u dobi od 55 do 75 godina, s trajanjem simptoma barem 24 mjeseca, očuvane pokretljivosti uz uporabu dva pomagala, nepostojanje drugih sindroma (vrsta) demencije, odsustvo maligne bolesti, s kompenziranim komorbiditetima (arterijska hipertenzija, diabetes mellitus, hormonski disbalans) te s pozitivnim rezultatom na testu lumbalne punkcije, uz slobodno dani informirani pristanak potpisan od pacijenata i članova obitelji. Ukupno su 42 sudionika uključena u studiju, i randomizirani u dvije skupine od po 21 pacijenata. Međutim, 5 bolesnika je iz ETV skupine naknadno ponovno dodijeljeno skupini operiranih VP drenažom (zbog anatomskih karakteristika) poradi kojih bi kod njih ETV bila neprikladna. ETV se skupina sastojala od 16 bolesnika i to 9 muškaraca i 7 žena. Srednja je dob bolesnika bila 70 godina, s rasponom od 60 do 75 godina. Skupina liječena VP drenažom sastojala je od 21 bolesnika koji su nasumičnim randomiziranjem dodijeljeni toj skupini i od 5 bolesnika koja su iz ETV skupine naknadno bili preraspodjeljeni. 15 su bili muškarci, a 11 žene. Bolesnici su imali srednju dob od 71 g., s rasponom od 62 do 73 g.
Postupak	Postupak ETV je izveden primjenom rigidnog endoskopa s objektivom 30 (Minop, Aesculap). Provedena je usporedba s kontrolnom skupinom bolesnika koja je liječena VP drenažom korištenjem valvule stalnog otpora (PS Medical, Medtronic).

Ishodi	**Primarni ishod** bio je poboljšanje neurološke funkcije definirano kao poboljšanje za 2 boda na Japanskoj ljestvici za procjenu NTH godinu dana nakon operacije. **Sekundarni ishodi** uključivali su poboljšanje procjenjeno korištenjem drugih ljestvica (npr. *Mini-mental Status Examination, Berg Balance Scale, Dynamic Gait Index, Functional Independence Measure, Timed Up and Go*) te konačno, sve kirurške komplikacije.
Bilješke	

Tablica 2. Procjena rizika od pristranosti

Sustavna pogrješka	**Autorova procjena**	**Razlozi (dokazi) za procjenu**
Generiranje sekvence nasumičnog odabira (sustavna pogreška u izboru)	Nizak rizik	Slijed razvrstavanja je adekvatno generiran. Autori navode: "neovisni liječnik s odjela kirurgije bolnice slučajno je birao između 2 zapečaćene, neprozirne, bijele, omotnice, jednake veličine koje su postavljene jedna do druge na stolcu. Svaka omotnica sadržavala je bijeli list papira s imenom postupka na njemu (bilo VP shunt ili ETV), čime je odabrana intervencija koju treba obaviti. "

Prikrivanje razvrstavanja (sustavna pogrješka u izboru)	Visoki rizik	Razvrstavanje sudionika u studiji bilo je adekvatno prikriveno. Kao gore, autori navode: "bolnički odjel kirurgije slučajnim postupkom je odabrao između 2 jednako velike i neprozirne, bijele, zapečaćene omotnice koje su postavljene jedna do druge na stolu. Svaka omotnica je sadržavala bijeli list papira s imenom postupka na njemu (bilo VP drenaža ili ETV) čime je odabrana intervencija koju treba obaviti. " Međutim, 5 sudionika koji su nasumično bili dodijeljeni ETV skupini, zapravo su liječeni VP drenažom zbog anatomskih varijacija utvrđenih na operaciji te su analizirani u skupini liječenom VP drenažom. Dakle, procijenili smo da ukupno postoji visoki rizik od sustavne pogreške u izboru.
Prikrivanje od (zasljepljivanje) sudionika i osoblja (sustavna pogrješka u izvedbi) Svi ishodi	Nizak rizik	Zasljepljivanje sudionika i osoblja nije bilo provedivo. Vjerujemo da to nije bitno utjecalo na ishod i stoga je sustavna pogrješka u izvedbi procijenjena niskom.
Prikrivanje kod (zasljepljivanje) procjene ishoda (sustavna pogrješka u detekciji)	Nejasan rizik	Nema informacija o prikrivanju od (zasljepljivanju) procjenjitelja ishoda.

Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna pogrješka nastala zbog osipanja)	Visoki rizik	Četiri bolesnika u ETV skupini kod kojih je procijenjeno da nema poboljšanja nakon tri mjeseca, liječeni su VP drenažom i isključeni iz analize primarnih ishoda na 12 mjeseci.
Selektivno izvještavanje (sustavna pogreška izvještavanja)	Visoki rizik	Rezultati nisu navedeni s dovoljno pojedinosti kako bi se omogućio izračun srednjih vrijednosti (samo prosjek, maksimalna i minimalna vrijednosti prikazani u tablici), a autori studije nisu odgovorili na zahtjev za dodatnim podacima (standardnim devijacijama).
Ostali uzroci sustavne pogreške	Nizak rizik	

Tablica 3. Glavne značajke uključenih pacijenata sa iNTH, njihova klinička prezentacija i metode liječenja

Utvrđeni broj pacijenata	**N=624**
Pacijenti s iNTH	n=42 (6.7%) (srednja dob 71.5 ± 8.8 godina)
	21 muškog spola (srednja dob 71.5 ± 9.3 godina)
	21 ženskog spola (srednja dob 71.5 ± 8.5 godina)
Početak simptoma	srednja dob 66.3 ± 10.1 godina
Prisutni simptomi	Ataksija n=39 (97.5%)
	Demencija n=31 (77.5%)
	Inkontinencija urina n=29 (72.5%)
Klinička prezentacija simptoma	Trijas simptoma n=24
	Demencija i ataksija n=7
	Inkontinencija urina i ataksija n=4
	Ataksija n=4
	Inkontinencija urina n=1
Srednje vrijeme od početka simptoma do početka liječenja	1.9±1.4 godine
	n=40
	Inicijalni tlak otvaranja valvule 110 do 130 mm H2O

VP drenaža	(srednja vrijednost 122±8.36 mm H2O)
	Završni tlak otvaranja valvule 60 to 140 mm H2O (srednja vrijednost 110.8±18.23 mm H2O)
ETV	N=2 (uslijed kliničkog pogoršanja nakon inicijalno povoljnog ishoda, jedan je pacijent iz ETV skupine naknadno liječen VP drenažom)

iNTH = idiopatski normotenzivni hidrocefalus; ELD = eksterna lumbalna drenaža; VP = ventrikuloperitonealna; ETV = endoskopska ventrikulostomija treće moždane komore

Tablica 4. Simptomi u skupini u kojoj je provedeno liječenje vrednovani Japanskom NTH ljestvicom (prije i poslije liječenja) te u skupini koja nije odgovorila na privremene metode dreniranja

Japanska NTH ljestvica					
		Tegobe s mokrenjem (raspon 0-4)	Smetnje hoda (raspon 0-4)	Kognitivne poteškoće (raspon 0-4)	Suma trijasa simptoma (raspon 0-12)
Skupina u kojoj je provedeno operacijsko liječenje	Prije liječenja (srednja vrijednost ± SD)	2.63±1.735	1.97±1.165	1.88±1.471	6.47±3.351
	Nakon liječenja (srednja vrijednost ± SD)	1.74±1.80	1.5±1.20	0.97±1.46	4.11±3.70
Skupina koja nije odgovorila na privremene metode drenaže		2.05±2.01	1.53±1.34	2.05±1.26	5.63±3.59

NTH = normotenzivni hidrocefalus; SD = standardna devijacija

Tablica 5. Radiološki nalazi u skupini koja je liječena (inicijalna radiološka mjerenja i ishodi) te u skupini koja nije odgovorila na privremene metode drenaže

Radiološki nalazi				
		Maksimalna širina frontalnih rogova	Evans-ov indeks	Kut *corpusa callosuma*
Skupina u kojoj je provedeno liječenje	Prije liječenja (srednja vrijednost ± SD)	54.90±8.32 mm (raspon 38.45-72.88)	0.40±0.05 (raspon 0.29-0.51)	81.25±16.63° (raspon 42.29-109.06)
	Nakon liječenja (srednja vrijednost± SD)	49.89±11.86 mm (raspon 10-71)	0.36±.08 (raspon 0-1)	107.68±20.83° (raspon 36-139)
Skupina koja nije odgovorila na privremene metode drenaže		55.14±8.00 mm (raspon 46.06-76.52)	0.40±0.06 (raspon 0.33-0.55)	87.17±23.71° (raspon 59.16-148.33)

SD = standardna devijacija

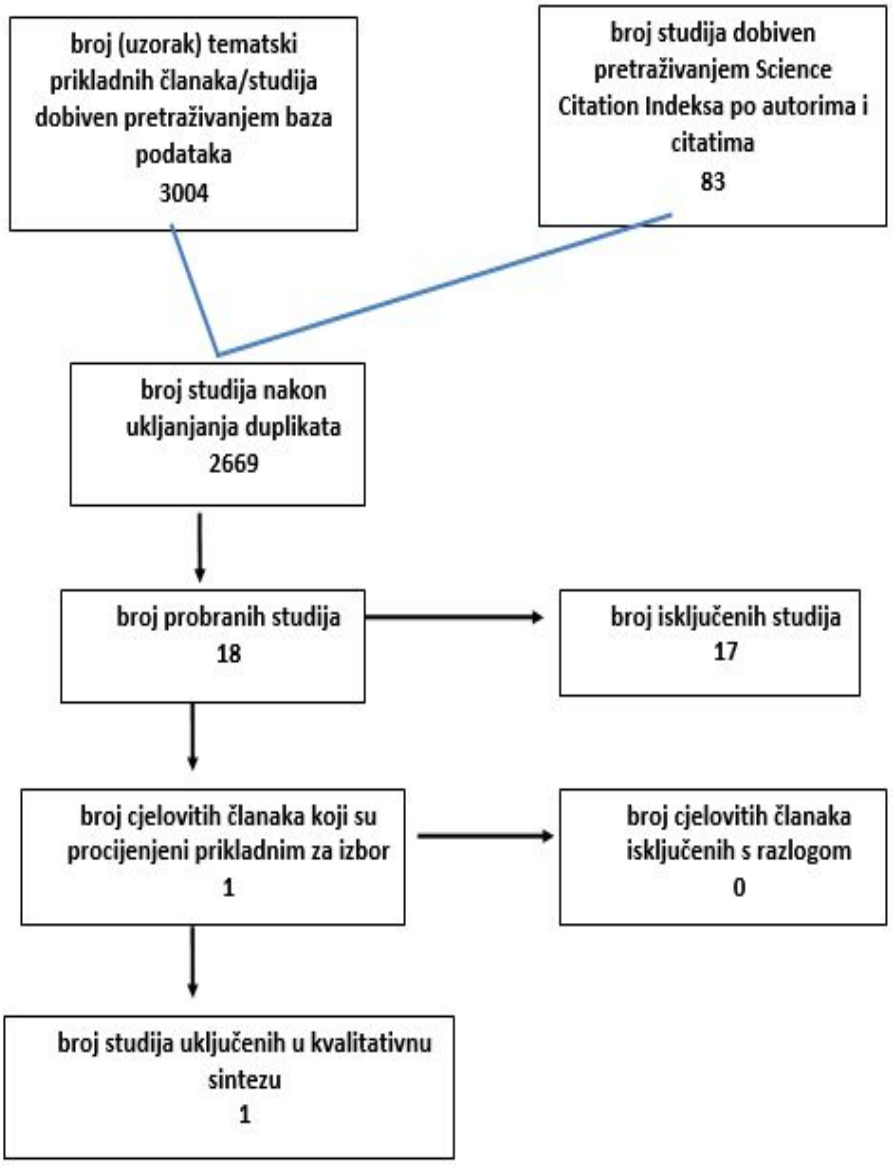
Popis slika

Slika 1. Prikazuje postupak pretraživanja literature i odabira članaka/studija hodogramom istraživanja……...58

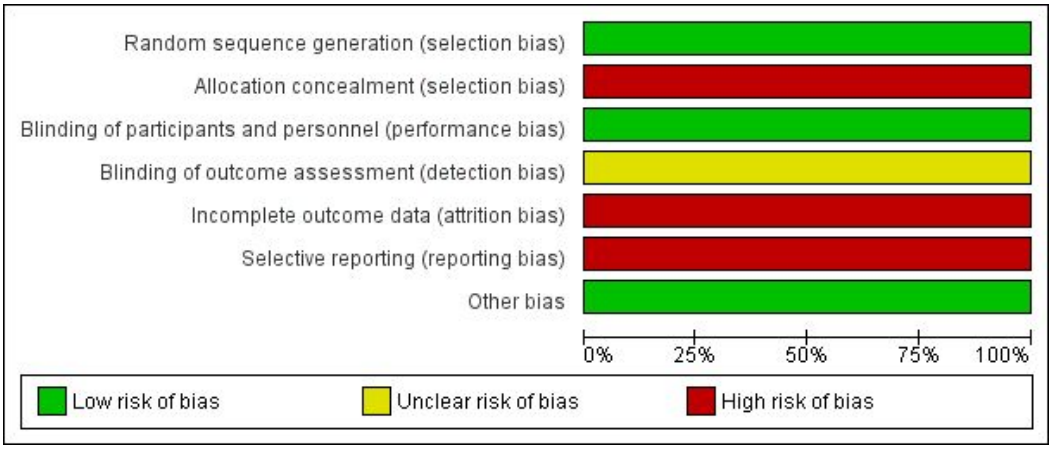
Slika 2. Rizik od pristranosti; rizika od pristranosti po točkama od strane autora članaka prikazane u postotcima u svim uključenim studijama……...59

Slika 3. Sažetak rizika od pristranosti; procjena autora preglednog članka po točkama o procjeni rizika od pristranosti za svaku uključenu studiju…….59

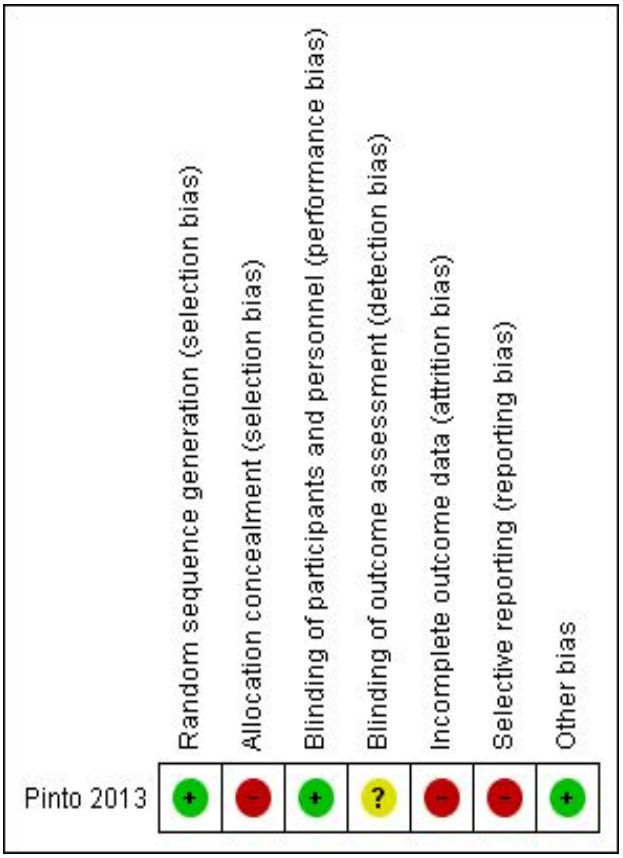
Slika 4. Prikazuje postupak pretraživanja koristeći postojeće medicinske podatke pacijenata s hidrocefalusom pohranjene u elektroničkom obliku obuhvaćajući period od 2009.-2017.……...60



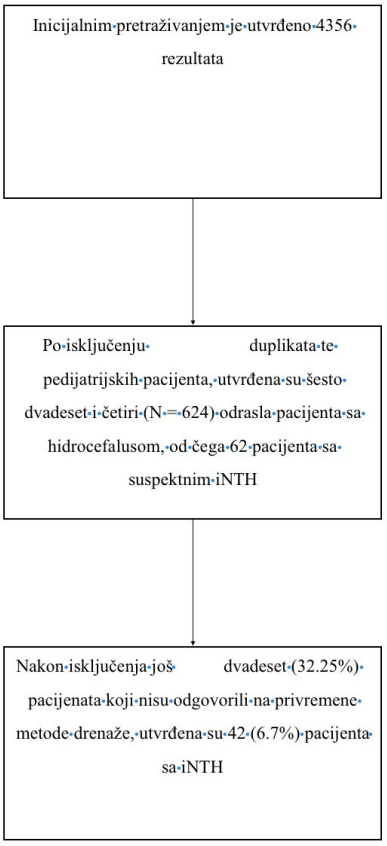
Slika 1. Prikazuje postupak pretraživanja literature i odabira članaka/studija hodogramom istraživanja



Slika 2. Rizik od pristranosti; procjena rizika od pristranosti po točkama od strane autora članka prikazana u postocima



Slika 3. Sažetak rizika od pristranosti; procjena autora preglednog članka po točkama vezano za procjeni rizika od pristranosti



Slika 4. Prikazuje postupak pretraživanja koristeći postojeće medicinske podatke pacijenata s hidrocefalusom pohranjene u elektroničkom obliku obuhvaćajući period od 2009.-2017. Pretraživanje je učinjeno od strane informatičara KBC Zagreb pod sljedećim šiframa, obuhvaćajući hidrocefalus (šifre: G91, G91.0, G91.1, G91.2, G91.3, G91.8, G91.9, G94.0, G94.1, G94.2, Q03, Q03.8, Q03.9), demencija (šifre: F00, F00.0, F00.1, F00.2, F00.9, F01, F01.0, F01.1, F01.2, F01.3, F01.8, F01.9, F02, F02.0, F02.1, F02.2, F02.3, F02.4, F02.8, F03, F05.0, F05.1, R41, R41.8, F06.7), urinarna inkontinencija (šifre: N39.3, N39.4, R32), te ataksija (šifre: G11, G11.0,G11.1, G11.2, G11.3, G11.8, G11.9, G60.2, R27.0). Nakon inicijalnog pretraživanja učinjenog od strane informatičara, utvrđena su 4356 rezultata. Pristupnica dr. Tudor je potom pregledala svih 4356 rezultata te izdvojila duplikate i pedijatrijske pacijente po čemu je utvrđeno 624 odrasla pacijenta sa hidrocefalusom, a od čega 62 pacijenta sa suspektnim iNTH. U skupini od 62 navedena

pacijenta, isključena su još potom dvadeset (32.25%) koji nisu odgovorili na privremene metode drenaže, dok je na kraju ukupno utvrđeno 42 (6.7%) pacijenta sa iNTH.

Dodatci

Dodatak I. MEDLINE (Ovid SP) strategija pretraživanja

1. *“idiopathic normal pressure hydrocephalus”.ti,ab.*

2. Hydrocephalus, Normal Pressure/

3. (wet ADJ wobbly ADJ wacky“.ti,ab.

4. ”weird ADJ walking ADJ water“.ti,ab.

5. ”normotensive hydrocephalus“.ti,ab. 6. (NPH or iNPH or sNPH).ti,ab.

7. dement.ti,ab.*

8. Dementia/

9. or/1-8

10. Ventriculostomy/

11. ventriculostomy.ti,ab.

12. Cerebrospinal Fluid Shunts/

13. (”cerebrospinal fluid shunt“ or ”CSF shunt*“).ti,ab.*

14. Ventriculoperitoneal Shunt/

15. ”ventriculoperitoneal shunt“.ti,ab.*

16. ETV.ti,ab.

17. or/10-16

18. 9 and 17

SAŽETAK

Normotenzivni je hidrocefalus (NTH) je tip komunicirajućeg hidrocefalusa s urednim vrijednostima intraventrikularnog tlaka, koji je klinički karakteriziran trijasom: ataksije, demencije i inkontinencije urina. Može ga se liječiti konzervativnim putem ili neurokirurški umetanjem ventrikuloperitonejske (VP) ili (kako se prije više radilo) ventrikuloatrijske (VA) drenaže. Međutim, poznato je da bitan broj bolesnika ne odgovori na navedeno neurokirurško liječenje, dok je stopa komplikacija visoka te su često potrebne revizije. Endoskopska ventrikulostomija treće komore (ETV) je alternativna neurokirurška metoda. U prvom publiciranom istraživanju koje se bavi ovom tematikom, Cochrane preglednom članku, jedina utvrđena randomizirana kontrolirana studija primjene ETV-e uspoređuje tu metodu liječenja sa metodom koja danas ne predstavlja standard u liječenju (VP drenaža korištenjem neprogramabilne valvule). Medicinski dokazi iz ove studije nisu uvjerljivi i slabe su kvalitete (procjenom korištenjem GRADE ljestvice) te je zaključeno da su potrebna dodatna robustnija istraživanja. U sljedećem istraživanju koje je provedeno u našoj ustanovi, liječenje iNTH VP drenažom pokazala je značajno poboljšanje. Potrebna su dodatna istraživanja za procjenu uspješnosti ETV u liječenju iNTH.

SUMMARY

Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) is a type of communicating hydrocephalus also known as non-obstructive hydrocephalus, characterised clinically by gait disturbance, cognitive dysfunction, and urinary incontinence (known as the Hakim-Adams triad). It may be managed conservatively or treated surgically by inserting a ventriculoperitoneal (VP) or ventriculoatrial (VA) shunt. However, a substantial number of patients do not respond well to surgical treatment, complication rates are high and there is often a need for further surgery. Endoscopic third ventriculostomy (ETV) is an alternative surgical intervention. In the first published paper on this topic, the Cochrane review, only one randomized controlled trial (RCT) of ETV for iNPH was established that compares it to an intervention which is not a standard practice today (VP shunting using a non-programmable valve). The evidence from this study was found to be inconclusive and of very low quality (using GRADE), and we concluded that there is a need for more robust research. In the subsequent study that was conducted in our institution, treatment of iNPH with VP shunt showed significant improvement. A properly designed study is required to address the efficacy of ETV in the treatment of iNPH.

LITERATURA

1. Breathnach CS. Robert Whytt (1714-1766): from dropsy in the brain to tuberculous meningitis. Ir J Med Sci. 2014;183(3):493-9.
2. Missori P, Paolini S, Curra A. From congenital to idiopathic adult hydrocephalus: a historical research. Brain. 2010;133(Pt 6):1836-49.
3. Dandy WE, Blackfan KD. An experimental, clinical and pathological study. Am J Dis Child. 1914;VIII(6):406-82.
4. Dandy WE. Experimental Hydrocephalus. Ann Surg. 1919;70(2):129-42.
5. Ransohoff J, Shulman K, Fishman RA. Hydrocephalus: a review of etiology and treatment. J Pediatr. 1960;56:399-411.
6. Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2005;57(3 Suppl):S17-28; discussion ii-v.
7. Marmarou A, Bergsneider M, Relkin N, Klinge P, Black PM. Development of guidelines for idiopathic normal-pressure hydrocephalus: introduction. Neurosurgery. 2005;57(3 Suppl):S1-3; discussion ii-v.
8. Brean A, Eide PK. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. Acta Neurol Scand. 2008;118(1):48-53.
9. Hiraoka K, Meguro K, Mori E. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus in the elderly population of a Japanese rural community. Neurol Med Chir (Tokyo). 2008;48(5):197-99; discussion 9-200.
10. Tanaka N, Yamaguchi S, Ishikawa H, Ishii H, Meguro K. Prevalence of possible idiopathic normal-pressure hydrocephalus in Japan: the Osaki-Tajiri project. Neuroepidemiology. 2009;32(3):171-5.
11. Brean A, Fredo HL, Sollid S, Muller T, Sundstrom T, Eide PK. Five-year incidence of surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus in Norway. Acta Neurol Scand. 2009;120(5):314-6.
12. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelso C. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurology. 2014;82(16):1449-54.

13. Conn HO, Lobo FM. What do physicians know about normal pressure hydrocephalus and when did they know it? A survey of 284 physicians. Yale J Biol Med. 2008;81(1):19-29.
14. Adams RD, Victor M. Principles of Neurology. 2nd ed. New York: McGraw Hill; 1981.
15. Meyer JS, Tachibana H, Hardenberg JP, Dowell RE, Jr., Kitagawa Y, Mortel KF. Normal pressure hydrocephalus. Influences on cerebral hemodynamic and cerebrospinal fluid pressure--chemical autoregulation. Surg Neurol. 1984;21(2):195-203.
16. Mullrow CD, Feussner JR, Williams BC, Vokaty KA. The value of clinical findings in the detection of normal pressure hydrocephalus. Journal of Gerontology. 1987;42:277-9.
17. Hakim S. Algunas observaciones sobre la presión del LCR. Síndrome hidrocefálico en el adulto con “presión normal” del LCR [Tesis Doctoral]. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana; 1964.
18. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic Occult Hydrocephalus with "Normal" Cerebrospinal-Fluid Pressure.A Treatable Syndrome. N Engl J Med. 1965;273:117-26.
19. Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. J Neurol Sci. 1965;2(4):307-27.
20. Wallenstein MB, McKhann GM, 2nd. Salomon Hakim and the discovery of normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2010;67(1):155-9; discussion 9.
21. McHugh PR. Occult Hydrocephalus. Q J Med. 1964;33:297-308.
22. Bradley WG. Normal pressure hydrocephalus: new concepts on etiology and diagnosis. AJNR Am J Neuroradiol. 2000;21(9):1586-90.
23. Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. Neurosurg Rev. 2004;27(3):145-65; discussion 66-7.
24. Borgesen SE, Gjerris F. The predictive value of conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus. Brain. 1982;105(Pt 1):65-86.
25. Bradley WG, Jr., Scalzo D, Queralt J, Nitz WN, Atkinson DJ, Wong P. Normal-pressure hydrocephalus: evaluation with cerebrospinal fluid flow measurements at MR imaging. Radiology. 1996;198(2):523-9.

26. Bateman GA. Vascular compliance in normal pressure hydrocephalus. AJNR Am J Neuroradiol. 2000;21(9):1574-85.
27. Owler BK, Pickard JD. Normal pressure hydrocephalus and cerebral blood flow: a review. Acta Neurol Scand. 2001;104(6):325-42.
28. Stephensen H, Tissel M, Wikkelso C. There is no transmantle pressure gradient in either communicating or non-communicating hydrocephalus. Neurosurgery. 2002;50:763-73.
29. Bateman GA. The reversibility of reduced cortical vein compliance in normal-pressure hydrocephalus following shunt insertion. Neuroradiology. 2003;45(2):65-70.
30. Edwards RJ, Dombrowski SM, Luciano MG, Pople IK. Chronic hydrocephalus in adults. Brain Pathol. 2004;14(3):325-36.
31. Oi S, Di Rocco C. Proposal of "evolution theory in cerebrospinal fluid dynamics" and minor pathway hydrocephalus in developing immature brain. Childs Nerv Syst. 2006;22(7):662-9.
32. McGirt MJ, Woodworth G, Coon AL, Thomas G, Williams MA, Rigamonti D. Diagnosis, treatment, and analysis of long-term outcomes in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2005;57(4):699-705; discussion 699-705.
33. Hakim S, Venegas JG, Burton JD. The physics of the cranial cavity, hydrocephalus and normal pressure hydrocephalus: mechanical interpretation and mathematical model. Surg Neurol. 1976;5(3):187-210.
34. Jack CR, Jr., Mokri B, Laws ER, Jr., Houser OW, Baker HL, Jr., Petersen RC. MR findings in normal-pressure hydrocephalus: significance and comparison with other forms of dementia. J Comput Assist Tomogr. 1987;11(6):923-31.
35. Bradley WG, Jr., Whittemore AR, Watanabe AS, Davis SJ, Teresi LM, Homyak M. Association of deep white matter infarction with chronic communicating hydrocephalus: implications regarding the possible origin of normal-pressure hydrocephalus. AJNR Am J Neuroradiol. 1991;12(1):31-9.
36. Krauss JK, Droste DW, Vach W, Regel JP, Orszagh M, Borremans JJ, et al. Cerebrospinal fluid shunting in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly: effect of periventricular and deep white matter lesions. Neurosurgery. 1996;39(2):292-9; discussion 9-300.

37. Krauss JK, Regel JP, Vach W, Orszagh M, Jungling FD, Bohus M, et al. White matter lesions in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and in an age-matched control group: a comparative study. Neurosurgery. 1997;40(3):491-5; discussion 5-6.
38. Mamo HL, Meric PC, Ponsin JC, Rey AC, Luft AG, Seylaz JA. Cerebral blood flow in normal pressure hydrocephalus. Stroke. 1987;18(6):1074-80.
39. Waldemar G, Schmidt JF, Delecluse F, Andersen AR, Gjerris F, Paulson OB. High resolution SPECT with [99mTc]-d,l-HMPAO in normal pressure hydrocephalus before and after shunt operation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993;56(6):655-64.
40. Kristensen B, Malm J, Fagerland M, Hietala SO, Johansson B, Ekstedt J, et al. Regional cerebral blood flow, white matter abnormalities, and cerebrospinal fluid hydrodynamics in patients with idiopathic adult hydrocephalus syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996;60(3):282-8.
41. Tanaka A, Kimura M, Nakayama Y, Yoshinaga S, Tomonaga M. Cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 1997;40(6):1161-5; discussion 5-7.
42. Gleason PL, Black PM, Matsumae M. The neurobiology of normal pressure hydrocephalus. Neurosurg Clin N Am. 1993;4(4):667-75.
43. Corkill RG, Cadoux-Hudson TA. Normal pressure hydrocephalus: developments in determining surgical prognosis. Curr Opin Neurol. 1999;12(6):671-7.
44. Oi S, Shimoda M, Shibata M, Honda Y, Togo K, Shinoda M, et al. Pathophysiology of long-standing overt ventriculomegaly in adults. J Neurosurg. 2000;92(6):933-40.
45. Nulsen F, Spitz E. Treatment of Hydrocephalus by Shunt Direct from Ventricle to Jugular Vein. Surg Forum. 1952;2:399–403.
46. Konar SK, Maiti TK, Bir SC, Kalakoti P, Nanda A. Robert H. Pudenz (1911-1998) and Ventriculoatrial Shunt: Historical Perspective. World Neurosurg. 2015;84(5):1437-40.
47. Bayston R, Fisher LE, Weber K. An antimicrobial modified silicone peritoneal catheter with activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria. Biomaterials. 2009;30(18):3167-73.
48. Gangemi M, Maiuri F, Buonamassa S, Colella G, de Divitiis E. Endoscopic third ventriculostomy in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2004;55(1):129-34; discussion 34.

49. Mitchell P, Mathew B. Third ventriculostomy in normal pressure hydrocephalus. Br J Neurosurg. 1999;13(4):382-5.
50. Hailong F, Guangfu H, Haibin T, Hong P, Yong C, Weidong L, et al. Endoscopic third ventriculostomy in the management of communicating hydrocephalus: a preliminary study. J Neurosurg. 2008;109(5):923-30.
51. Gangemi M, Maiuri F, Naddeo M, Godano U, Mascari C, Broggi G, et al. Endoscopic third ventriculostomy in idiopathic normal pressure hydrocephalus: an Italian multicenter study. Neurosurgery. 2008;63(1):62-7; discussion 7-9.
52. Dandy WE. Extirpation of the Choroid Plexus of the Lateral Ventricles in Communicating Hydrocephalus. Ann Surg. 1918;68(6):569-79.
53. Zada G, Liu C, Apuzzo ML. "Through the looking glass": optical physics, issues, and the evolution of neuroendoscopy. World Neurosurg. 2012;77(1):92-102.
54. Boyle W, Smith G. Charge Coupled Semiconductor Devices. Bell Syst Tech J. 1970;49(4):587–93.
55. Fukushima T, Ishijima B, Hirakawa K, Nakamura N, Sano K. Ventriculofiberscope: a new technique for endoscopic diagnosis and operation. Technical note. J Neurosurg. 1973;38(2):251-6.
56. Chhabra DK, Agrawal GD, Mittal P. "Z" flow hydrocephalus shunt, a new approach to the problem of hydrocephalus, the rationale behind its design and the initial results of pressure monitoring after "Z" flow shunt implantation. Acta Neurochir (Wien). 1993;121(1-2):43-7.
57. [Available from: http://www.globalsurgery.info/wp-content/uploads/2014/09/CURE-Hydrocephalus-Uganda.pdf.
58. Warf BC. Comparison of endoscopic third ventriculostomy alone and combined with choroid plexus cauterization in infants younger than 1 year of age: a prospective study in 550 African children. J Neurosurg. 2005;103(6 Suppl):475-81.
59. Warf BC, Tracy S, Mugamba J. Long-term outcome for endoscopic third ventriculostomy alone or in combination with choroid plexus cauterization for congenital aqueductal stenosis in African infants. J Neurosurg Pediatr. 2012;10(2):108-11.

60. Dewan MC, Baticulon RE, Rattani A, Johnston JM, Warf BC, Harkness W. Pediatric neurosurgical workforce, access to care, equipment and training needs worldwide. Neurosurg Focus. 2018;45(4):E13.
61. Hoshide R, Calayag M, Meltzer H, Levy ML, Gonda D. Robot-assisted endoscopic third ventriculostomy: institutional experience in 9 patients. J Neurosurg Pediatr. 2017;20(2):125-33.
62. Scarff JE. Treatment of hydrocephalus: an historical and critical review of methods and results. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1963;26:1-26.
63. Scarff JE. Evaluation of treatment of hydrocephalus. Results of third ventriculostomy and endoscopic cauterization of choroid plexuses compared with mechanical shunts. Arch Neurol. 1966;14(4):382-91.
64. Tullberg M, Persson J, Petersen J, Hellstrom P, Wikkelso C, Lundgren-Nilsson A. Shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus is cost-effective-a cost utility analysis. Acta Neurochir (Wien). 2018;160(3):509-18.
65. Tisell M, Hoglund M, Wikkelso C. National and regional incidence of surgery for adult hydrocephalus in Sweden. Acta Neurol Scand. 2005;112(2):72-5.
66. Toma AK, Papadopoulos MC, Stapleton S, Kitchen ND, Watkins LD. Systematic review of the outcome of shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Acta Neurochir (Wien). 2013;155(10):1977-80.
67. Petersen J, Hellstrom P, Wikkelso C, Lundgren-Nilsson A. Improvement in social function and health-related quality of life after shunt surgery for idiopathic normal-pressure hydrocephalus. J Neurosurg. 2014;121(4):776-84.
68. Kiefer M, Eymann R, Komenda Y, Steudel WI. [A grading system for chronic hydrocephalus]. Zentralbl Neurochir. 2003;64(3):109-15.
69. Ishikawa M, Hashimoto M, Kuwana N, Mori E, Miyake H, Wachi A, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurol Med Chir (Tokyo). 2008;48 Suppl:S1-23.
70. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510 (updated March 2011): The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.

71. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510 (updated March 2011): The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.

72. Pinto FC, Saad F, Oliveira MF, Pereira RM, Miranda FL, Tornai JB, et al. Role of endoscopic third ventriculostomy and ventriculoperitoneal shunt in idiopathic normal pressure hydrocephalus: preliminary results of a randomized clinical trial. Neurosurgery. 2013;72(5):845-53; discussion 53-4.

73. Wikkelso C, Hellstrom P, Klinge PM, Tans JT, European i NPHMSG. The European iNPH Multicentre Study on the predictive values of resistance to CSF outflow and the CSF Tap Test in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(5):562-8.

74. Mori K. Management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a multiinstitutional study conducted in Japan. J Neurosurg. 2001;95(6):970-3.

75. Berg KO, Wood-Dauphinee SL, Williams JI, Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. Can J Public Health. 1992;83 Suppl 2:S7-11.

76. Miyamoto ST, Lombardi Junior I, Berg KO, Ramos LR, Natour J. Brazilian version of the Berg balance scale. Braz J Med Biol Res. 2004;37(9):1411-21.

77. Marchetti GF, Whitney SL. Construction and validation of the 4-item dynamic gait index. Phys Ther. 2006;86(12):1651-60.

78. Linacre JM, Heinemann AW, Wright BD, Granger CV, Hamilton BB. The structure and stability of the Functional Independence Measure. Arch Phys Med Rehabil. 1994;75(2):127-32.

79. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189-98.

80. Schoene D, Wu SM, Mikolaizak AS, Menant JC, Smith ST, Delbaere K, et al. Discriminative ability and predictive validity of the timed up and go test in identifying older people who fall: systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2013;61(2):202-8.

81. Longatti PL, Fiorindi A, Martinuzzi A. Failure of endoscopic third ventriculostomy in the treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Minim Invasive Neurosurg. 2004;47(6):342-5.

82. Chan AK, McGovern RA, Zacharia BE, Mikell CB, Bruce SS, Sheehy JP, et al. Inferior short-term safety profile of endoscopic third ventriculostomy compared with ventriculoperitoneal shunt placement for idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a population-based study. Neurosurgery. 2013;73(6):951-60; discussion 60-1.
83. Unnebrink K, Windeler J. Intention-to-treat: methods for dealing with missing values in clinical trials of progressively deteriorating diseases. Stat Med. 2001;20(24):3931-46.
84. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003;327(7414):557-60.
85. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ. 1997;315(7109):629-34.
86. Sterne JAC, Egger M, Moher D. Chapter 10: Addressing reporting biases. In: Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention Version 510 (updated March 2011): he Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
87. Tudor KI, Nemir J, Pavlisa G, Mrak G, Bilic E, Borovecki F. Management of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) - a retrospective study. Br J Neurosurg. 2020:1-5.
88. Tudor KI, Tudor M, McCleery J, Car J. Endoscopic third ventriculostomy (ETV) for idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH). Cochrane Database Syst Rev. 2015(7):CD010033.
89. Gallia GL, Rigamonti D, Williams MA. The diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Nat Clin Pract Neurol. 2006;2(7):375-81.
90. Evans WA. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. Archives of Neurology & Psychiatry. 1942;47(6):931-7.
91. Bradley WG, Safar FG, Furtado C, Ord J, Alksne JF. Increased intracranial volume: a clue to the etiology of idiopathic normal-pressure hydrocephalus? AJNR Am J Neuroradiol. 2004;25(9):1479-84.
92. Ishii K, Kanda T, Harada A, Miyamoto N, Kawaguchi T, Shimada K, et al. Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Eur Radiol. 2008;18(11):2678-83.

93. Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. Neurol Med Chir (Tokyo). 2012;52(11):775-809.
94. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343:d5928.
95. Hellstrom P, Klinge P, Tans J, Wikkelso C. A new scale for assessment of severity and outcome in iNPH. Acta Neurol Scand. 2012;126(4):229-37.
96. Naruse H, Matsuoka Y. [Post-operative improvement of 14 cases who were considered iNPH despite Evans' index of 0.3 or less]. No Shinkei Geka. 2013;41(1):25-30.
97. Speil A, Sosa JC, Will BE, Schuhmann MU. Lack of correlation of overnight monitoring data and lumbar infusion data in iNPH patients. Acta Neurochir Suppl. 2012;114:213-6.
98. Yamada S, Ishikawa M, Miyajima M, Atsuchi M, Kimura T, Kazui H, et al. Disease duration: the key to accurate CSF tap test in iNPH. Acta Neurol Scand. 2017;135(2):189-96.
99. Futakawa S, Nara K, Miyajima M, Kuno A, Ito H, Kaji H, et al. A unique N-glycan on human transferrin in CSF: a possible biomarker for iNPH. Neurobiol Aging. 2012;33(8):1807-15.
100. Liouta E, Gatzonis S, Kalamatianos T, Kalyvas A, Koutsarnakis C, Liakos F, et al. Finger tapping and verbal fluency post-tap test improvement in INPH: its value in differential diagnosis and shunt-treatment outcomes prognosis. Acta Neurochir (Wien). 2017;159(12):2301-7.
101. Klinge P, Hellstrom P, Tans J, Wikkelso C, European i NPHMSG. One-year outcome in the European multicentre study on iNPH. Acta Neurol Scand. 2012;126(3):145-53.
102. Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, Kristensen B, Leinonen V, Mori E, et al. Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus - research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. Fluids Barriers CNS. 2013;10(1):22.
103. Lemcke J, Meier U. Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) and co-morbidity: an outcome analysis of 134 patients. Acta Neurochir Suppl. 2012;114:255-9.

104. Meier U, Lemcke J, Al-Zain F. Course of disease in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH): a follow-up study 3, 4 and 5 years following shunt implantation. Acta Neurochir Suppl. 2008;102:125-7.
105. Lemcke J, Meier U. Improved outcome in shunted iNPH with a combination of a Codman Hakim programmable valve and an Aesculap-Miethke ShuntAssistant. Cent Eur Neurosurg. 2010;71(3):113-6.
106. Liouta E, Kalamatianos T, Liakos F, Stranjalis G. Neuropsychological examination detects post-operative complications in idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH): report of two cases. Neurocase. 2015;21(2):211-5.
107. Larsson J, Israelsson H, Eklund A, Malm J. Epilepsy, headache, and abdominal pain after shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus: the INPH-CRasH study. J Neurosurg. 2018;128(6):1674-83.

Životopis (CV)

KATARINA IVANA TUDOR, dr. med. spec. neurolog

Curriculum Vitae

Rođena: 18. srpnja 1984., Frankfurt/Main, Savezna Republika Njemačka

Mjesto zaposlenja: Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Republika Hrvatska

Jezici (aktivno): hrvatski, engleski, njemački

ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-5293-1646

Obrazovanje

- 2018/2019 Edukacija iz neurosonologije - Europski referentni centar iz neurosonologije, KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska
- 05./ 2016 - Edukacija iz EMG-a sfinktera, Klinični inštitut za klinično nevrofiziologijo, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija
- 01.06.2015. Položen specijalistički ispit iz neurologije, Klinika za neurologiju, KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska
- 25. - 27. studeni 2013. Uspješno položen tečaj iz urodinamike te stečen Certificate in Urodynamics, St Mary's Hospital, Imperial College, London, Ujedinjeno Kraljevstvo Velike Britanije i Sjeverne Irske
- 09./ 2013. – 02./ 2014. Edukacija iz Uro-Neurologije, Nacionalna bolnica za neurologiju i neurokirurgiju, Queen Square, London, Ujedinjeno Kraljevstvo Velike Britanije i Sjeverne Irske
- 2011. - 2015. Specijalizacija iz neurologije, Klinika za neurologiju, KBC Zagreb, Zagreb
- 2011.- 2015. Student poslijediplomskog studija "Klinička medicina utemeljena na dokazima", Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Split, Hrvatska

- 2010. - 2011. Volonter Laboratorija za humanu i eksperimentalnu neurofiziologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Split, Hrvatska (Prof.dr.sc. Vedran Deletis)
- 2009. Položen Stručni ispit za doktore medicine, Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske, Zagreb, Hrvatska
- 2008. - 2009. Jednogodišnji obavezni staž, Zavod za hitnu medicinu Splitsko - dalmatinske županije, Split, Hrvatska
- 2002. - 2008. Šestogodišnji studij humane medicine - Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Split, Hrvatska
- 1998. - 2002. Opća gimnazija "Marko Marulić", Split, Hrvatska
- 1998. - 2002. Srednja glazbena škola "Josip Hatze", Split, Hrvatska
- 1994. - 1998. Osnovna glazbena škola "Josip Hatze", Split, Hrvatska
- 1990. - 1998. Osnovna škola "Pojišan", Split, Hrvatska

Znanstveno - istraživački interesi

Neurologija, Medicina utemeljena na dokazima, Neurogeni poremećaji funkcije zjeličnih organa, Spinalne bolesti, Neurosonologija, Laserom evocirani potencijali, Bol

---

Posebna dostignuća, nagrade i stipendije

1. Sudjelovanje u natjecanju za mlade talente iz Neuro-urologije (The Swiss Continence Award 2019), 7th International Neuro-Urology Meeting (INUM), Zürich, Švicarska (2019.)
2. Stipendija - besplatna registracija te smještaj za trajanja kongresa, EAN 2016, 28 - 31 svibnja 2016,, 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen, Denmark
3. Sudjelovanje u natjecanju za mlade talente iz Neuro-urologije (The Swiss Continence Award 2014), 3rd International Neuro-Urology Meeting, Zürich, Švicarska (2014.)

4. Sudjelovanje na natjecanju (Tournament for young neurologist), područje kliničke neurologije (Uschi Tschabitscher Prize), EFNS/ENS Joint Congress of European Neurology, Istanbul, Turska (2014.)
5. Stipendija za potrebe edukacije u inozemstvu - Urodynamics Fellowship, International Continence Society (2013.)
6. Stipendija za potrebe edukacije u inozemstvu - Newsom – Davis Foundation Fellowship, Guarantors of Brain (2013.)
7. Stipendija za potrebe edukacije u inozemstvu - Department - Department Co-operation Programme, EFNS (2013.)
8. Stipendija za smještaj i registraciju na kongresu- Young Neurologist in Training, European Neurological Society, Prag, Češka Republika (2012.)
9. Studentska razmjena, Odjel oftalmologije, Sveučilišna Poliklinika G. Martino, Messina, Italija (kolovoz 2008.)
10. Stipendija Grada Splita za nadarene studente (2002. – 2003.)
11. Pohvalnica za školske i izvanškolske aktivnosti, Opća gimnazija "Marko Marulić", Split,
    Hrvatska (2002.)
12. Na državnom natjecanju iz biologije u dva navrata osvojeno drugo mjesto (1999. i 2001.)

Članstva

- 2015. - u tijeku European Academy of Neurology (EAN) - član EAN Scientific Panel Neurosonology Management group; član EAN Scientific Panel Pain Management group; član EAN Scientific Panel Management Group Palliative Care
- 2013. – u tijeku General Medical Council (GMC), Ujedinjeno Kraljevstvo Velike Britanije i Sjeverne Irske
- 2012. – u tijeku International Continence Society (ICS) - član odbora "Occult neurology"
- 2011. - u tijeku Hrvatski Liječnički Zbor (HLZ), Hrvatska
- 2011. - u tijeku Hrvatsko neurološko društvo, Hrvatska

• 2009. – u tijeku Hrvatska Liječnička Komora, Hrvatska

Suradnik u nastavi i održavanju vježbi

- 2015 - u tijeku - suradnik u nastavi Temelji liječničkog umijeća Medicinskog fakulteta u Zagrebu
- (završila poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije Komunikacijske, praktične i kliničke vještine za nastavnike Temelja liječničkog umijeća održan u Zagrebu 16. i 23. veljače 2017., u ukupnom trajanju od 12 sati i položila ispit pred Povjerenstvom Medicinskog fakulteta te obrazovanjem stekla znanje podučavanja komunikacijskih, kliničkih i praktičnih vještina za nastavu predmeta Temelji liječničkog umijeća)
- 2019 - u tijeku - Sudjelovanje u održavanju vježbi iz neurologije engleskim studentima 4. godine Medicinskog fakulteta u Zagrebu - *Medical Studies in English*, Zagreb, Hrvatska
- 2017 - u tijeku - Sudjelovanje u nastavi sveučilišnog poslijediplomskog specijalističkog studija Neurologija te Urologija Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska
- 2012. - u tijeku - Sudjelovanje u održavanju vježbi iz neurologije studentima 4. godine Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska
- 2011. Podučavanje neurologije učenicima Škole za medicinske sestre, Mlinarska, Zagreb, Hrvatska

---

Pozvani predavač

• 6.-8.12.2019. Neurogeni mokraćni mjehur i simptomi od donjeg urinarnog sustava u žena - prikazi slučajeva, CSP 2nd Annual Congress with International Participation CSP 1st

Postgraduate Course on Pelviperineology and Pelvic Health, Hotel Terme Jezerčica, Donja Stubica, Opća bolnica Zabok i bolnica hrvatskih veterana, Zabok, Hrvatska

- 25. - 27.10.2019. Smetnje mokrenja kod neurološkog bolesnika, Mala urološka škola, uz sponzorstvo Plive, Sveti Martin na Muri, Hrvatska
- 31.05.-02.06.2019. Neurogenic pelvic organ dysfunction, CSP International Conference on Pelvic health, Primošten, Hrvatska
- 7. svibnja 2019. Urinarna inkontinencija s aspekta urologa i neurologa, u organizaciji Plive, Zagreb, Hrvatska
- 23 – 24. studeni 2018. Neurogenic Bladder,Croatian Society for Pelviperineology 1st Annual Congress with international participation, Hotel Terme Jezerčica Donja Stubica, Hrvatska
- 23 – 24. studeni 2018. Urodynamics course. Croatian Society for Pelviperineology 1st Annual Congress with international participation, Hotel Terme Jezerčica Donja Stubica, Hrvatska
- 02.-06.10.2018. Lower urinary tract symptoms - urological or neurological issue. VI. Croatian Congress "Dilemmas in Neurology", 4. Croatian conference of Intensive care neurology, 2. Croatian conference of nurses and medical technicians, with international participation, Poreč , Croatia
- - 3. ožujak 2018. Neurogeni mokraćni mjehur – diferencijalna dijagnoza, Astellas simpozij Suvremeni pogledi na problem PAMM, Zagreb, Hrvatska
- 27. rujna do 2. listopada 2016. Neurogeni poremećaji mokrenja, stolice i seksualne funkcije. V. Hrvatski kongres "Dileme u neurologiji" i I. Hrvatski stručni susret sestara i medicinskih tehničara
- 18. travnja 2016. Neurogene disfagije, Neurološka radionica za liječnike obiteljske medicine, Fresenius Kabi, Zagreb, Hrvatska
- 9. ožujka 2016. Sakralna neuromodulacija u liječenju smetnji mokrenja i stolice, 1st Power of Neuromodulation, u organizaciji Medtronica, Zagreb, Hrvatska
- 04.ožujak 2016. Nazogastrična sonda – da ili ne? NEUROGENA OROFARINGEALNA DISFAGIJA – praktični pristup, 4. POSLIJEDIPLOMSKI TEČAJ I. KATEGORIJE s međunarodnim sudjelovanjem, Seoski turizam „Kezele", Hrvatska
- Višekratno sudjelovanje u stručnim sastancima u organizaciji Klinike za neurologiju KBC Zagreb, uključujući i kao sudionik u prigodnom stručnom sastanku uz božićni

domjenak održanom 14. prosinca 2016. godine u Zagreb Eye, Zagreb, Hrvatska, na temu Neuromodulacija – terapijski izazov

---

Prisustvovanje kongresima, tečajevima, edukaciji

- 23.-26.05.2020. 6th Congress of the European Academy of Neurology - EAN 2020 Virtual Congress
- Stručni sastanci u organizaciji Klinike za neurologiju KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska
- 6.-8.12.2019. CSP 2nd Annual Congress with International Participation CSP 1st Postgraduate Course on Pelviperineology and Pelvic Health, Hotel Terme Jezerčica, Donja Stubica, Opća bolnica Zabok i bolnica hrvatskih veterana, Zabok, Hrvatska (aktivno sudjelovanje)
- 25. - 27.10.2019. Mala urološka škola, uz sponzorstvo Plive, Sveti Martin na Muri, Hrvatska (aktivno sudjelovanje)
- 16. – 19. rujna 2020. 12th Zadar Summer School of Neurosonology and Stroke Management. Zadar, Hrvatska
- 31.05. - 02.06.2019. CSP International Conference on Pelvic health, Primošten, Hrvatska (aktivno sudjelovanje)
- 24. - 26. siječnja 2019.7th International Neuro-Urology Meeting (INUM), Zürich, Švicarska (2019.)(aktivno sudjelovanje)
- 23 – 24. studeni 2018. Croatian Society for Pelviperineology 1st Annual Congress with international participation, Hotel Terme Jezerčica Donja Stubica, Hrvatski (aktivno sudjelovanje)
- 02. - 06.10.2018. VI. Croatian Congress "Dilemmas in Neurology", 4. Croatian conference of Intensive care neurology, 2. Croatian conference of nurses and medical technicians, with international participation, Poreč , Croatia (aktivno sudjelovanje)
- 16. - 19.06.2018. 4th Congress of the European Academy of Neurology (EAN), Lisbon, Portugal (aktivno sudjelovanje)
- 23. - 26. ožujka 2017. The 11th World Congress on Controversies in Neurology (CONy) 2017, Atena, Grčka (aktivno sudjelovanje)

- 20. - 21. listopad 2016. Queen Square Uroneurology 2 Day Course, organizatori The International Continence Society (ICS) and the Department of Uro-neurology Queen Square, mjesto održavanja National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London, UK
- 27. rujna do 2. listopada 2016.V. Hrvatski kongres "Dileme u neurologiji" i I. Hrvatski stručni susret sestara i medicinskih tehničara (aktivno sudjelovanje)
- 28. - 31. svibnja 2016. 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen, Danska (aktivno sudjelovanje) - između ostalog tijekom kongresa pohađala i sljedeće tečajeve (Teaching course, Hands-on course): Teaching Course 1: Acute management of stroke - Level 2, Teaching Course 9: Optimising the management of headache: acute, preventive and non-pharmacological aspects - Level 2, Teaching Course 14 Pain in Central neurological conditions - Level 2, Teaching Course 22: Current treatments in neurology II – Level 1, HC3 Nerve conduction studies and nerve/ muscle ultrasound (Neurophysiology II)
- 7. - 8. travnja 2016. Pelvic Floor Neuromodulation Colorectal Surgeons & Urologists, Antwerpen, Belgija
- 9. - 10. ožujak 2016. 1st Power of Neuromodulation, Medtronic, Zagreb, Hrvatska (aktivno sudjelovanje)
- 6. studeni 2015. Tečaj o primjeni NOAK-a, Zagreb, Croatia
- 05. ožujak 2016. Neurogena orofaringealna disfagija, 4. poslijediplomski tečaj 1. kategorije s međunarodnim sudjelovanjem, Šumećani, Hrvatska (aktivno sudjelovanje)
- 30. rujna - 5. listopada 2014. IV. hrvatski kongres dileme u neurologiji i III. hrvatski kongres intenzivne neurologije, Rovinj, Hrvatska (aktivno sudjelovanje)
- 28. – 30. kolovoza 2014. 3rd International Neuro-Urology Meeting, Zürich, Švicarska (aktivno sudjelovanje)
- 31. svibnja – 3. lipnja 2014. EFNS-ENS Joint Congress of European Neurology, Istanbul, Turska (aktivno sudjelovanje) - između ostalog tijekom kongresa pohađala i sljedeće tečajeve (Teaching course): Teaching Course 12 Neuro-urology and neuro-sexology, Teaching Course 14 Case-based decision making in multiple sclerosis, Teaching Course 22 Acute central nervous system infections
- 11. -13. travnja 2014. 1. skup neuroradiologa hrvatske s međunarodnim sudjelovanjem (1. Croatian Neuroradiology meeting with international participation), Split, Hrvatska

- 7. veljače 2014. Teaching course on Percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS) for overactive bladder and faecal incontinence, University College London Hospitals (UCLH), London, UK (aktivno sudjelovanje)
- 27. – 28. lipnja 2013. Fresenius Kabi Advanced Nutrition Conference, Bad Homburg, Njemačka
- 22. ožujka 2013. Poslijedipl. tečaj stalnog med. usavršavanja I. kategorije Novosti u dijagnostici i liječenju polineuropatije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, HLZ, Klinika za neurologiju, KBC-a "Zagreb", Referentni centar za neuromuskularne bolesti, Zagreb, Hrvatska
- 17. - 21. listopada 2012. 3. Hrvatski kongres "Dileme u neurologiji" s međunarodnim sudjelovanjem, Šibenik, Hrvatska (aktivno sudjelovanje)
- 20. rujna 2012. izdana potvrda o uspješnom sudjelovanju u tečaju stalnog medicinskog usavršavanja Word Federation of Neurology Continuing medical education program
- - 5. rujna 2012. 51st Annual Scientific Meeting ISCOS, London, Ujedinjeno Kraljevstvo Velike Britanije i Sjeverne Irske (aktivno sudjelovanje)
- 9. - 12. lipnja 2012. 22nd Meeting of European Neurological Society, Prag, Češka Republika
- 09. ožujka 2012. Poslijedipl. tečaj trajnog med. usavršavanja I. kategorije s provjerom "Huntingtonova bolest: Multidisciplinarni pristup", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Katedra za neurologiju, Klinika za neurologiju, KBC Rebro, DKGH, Zagreb, Hrvatska
- 02. i 03. ožujka 2012. završila Poslijedipl. tečaj trajnog med usavršavanja Kortikosteroidi i imunomodulacijska terapija u neurologiji, KB Sv. Duh, Zagreb, Hrvatska
- 15. – 17. rujna 2011. 3rd Congress of International Society of Intraoperative Neurophysiology, Barcelona, Španjolska
- 09. travnja 2011. završila Poslijedipl. tečaj stalnog med. usavršavanja I. kategorije Glavobolje u kliničkoj praksi, KBC Zagreb, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu - Tečaj I kategorije, Zagreb, Hrvatska
- ožujka 2011. Bolno rame, Prof.dr.sc. Nikola Čičak, dr. med., organizator Hrvatsko Katoličko LIječničko Društvo (HKLD), Zagreb, Hrvatska
- - 6. studenog 2010. 1st Intraoperative Neurophysiologic Monitoring Joint Cross - Atlantic Educational Symposium, Groningen, Nizozemska

- 06. prosinca 2010. Liječenje hemangioma u djece propranololom, organizator Hrvatsko Katoličko LIječničko Drušvto (HKLD), Split, Hrvatska
- 22. - 25. rujna 2010. Logopedija i izazovi novog vremena, organizator Hrvatsko logopedsko društvo, Edukacijski - rehabilitacijski fakultet, Zagreb, Hrvatska
- 18. rujna 2010. Suvremeni pristup dijagnostici i liječenju kompresijskog sindroma vratne kralješnice, Split, Hrvatska
- 17. rujna 2010. Kako osobe s kohlearnim implantom slušaju, Dr.sc. Damir Kovačić, organizator Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Split, Hrvatska
- 05. srpnja 2010. The translation of scientific ideas into business opportunities, Doc.dr.sc. Boro Dropulić, organizator Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Split, Hrvatska
- 26. - 27. lipnja 2010. Drugi hrvatski Cochrane simpozij/ Second Croatian Cochrane Symposium, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Split, Hrvatska
- 25. veljače 2010. Metabolički sindrom - smjernice u liječenju s prikazom kliničkih slučajeva, organizator Hrvatski liječnički zbor - podružnica Split, Split, Hrvatska
- 19. veljače 2010. Medicinski relevantni probiotici u prevenciji i liječenju, organizator Hrvatski liječnički zbor - podružnica Split, Split, Hrvatska
- 1. veljače 2010. Radiološke metode i trudnoća, Prof.dr.sc. Stipan Janković, dr. med., organizator Hrvatsko katoličko liječničko društvo Podružnica Split, Split, Hrvatska
- 29. i 30. siječnja 2010. Hitna stanja u otorinolaringologiji, organizator Klinika za bolesti uha nosa i grla s kirurgijom glave i vrata, KBC Split, Split, Hrvatska

On- line tečajevi:

- Siječanj 2010. g. - Osnove Cochrane sustavnih preglednih članaka, organizator Hrvatski ogranak talijanskog Cochrane centra pri Medicinskom fakultetu u Splitu, Online (Intermeco portal)
- PLIVA med. net - on-line tečaj na stručnom medicinskom portalu:
- 26.03.2012. Suvremeni pristup liječenju osteoporoze (studeni 2011. - ožujak 2012.)
- 14.05.2012. Influenca - uvijek aktualna bolest (siječanj 2012. - travanj 2012.)
- 19.03.2012. Zaštita zdravlja adolescenata - tjelesno zdravlje (studeni 2011. - ožujak 2012.)
- Zaštita zdravlja adolescenata - psihičko zdravlje (studeni 2011. - ožujak 2012.)

- 16.07.2011. Prevencija nasilja u dječjoj dobi (travanj - lipanj 2011.)
- 20.06.2011. Novosti u dijetoterapiji (siječanj - svibanj 2011.)
- 13.06.2011. Statini u kliničkoj primjeni (veljača - svibanj 2011.)
- 18.05.2011. Klinička djelotvornost Sumameda nakon 20 godina (veljača 2011. - travanj 2011.)
- 28.01.2011. Prevencija, dijagnostika i liječenje moždanog udara (studeni 2010. - prosinac 2010.)
- Spolno prenosive bolesti i urinarne infekcije (kolovoz 2010. prosinac 2010.)
- Etika i palijativna skrb (veljača 2010. - srpanj 2010.)
- 10 vodećih bolesti u Hrvatskoj - 2. dio (veljača 2010. - srpanj 2010.)

Kongresna priopćenja

- EAN 2020 Virtual Congress 23.-26.05.2020. K. I. Tudor, J. Nemir, G. Pavliša, G. Mrak, E. Bilic, F. Borovečki. Management of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) - a retrospective study
- EAN 2020 Virtual Congress 23.-26.05.2020. K. I. Tudor, D. Petravić, M. Botica, S. Nađ Škegro, M. Bakula, F. Rajič, F. Mustač, B. Ribarić, M. Krbot Skoric. Disturbances of micturition in patients with acute stroke
- EAN 2020 Virtual Congress 23.-26.05.2020. Z. Petelin Gadze, A. Bujan Kovac, K. I. Tudor, S. Nankovic, V. Sulentic, Z. Poljaković, G. Mrak, M. Mudrovčić, I. Brezak, D. Mijatovic, F. Derke, A. Desnica, J. Nemir, I. Cajic, P. Nimac Kozina, B. Dapic Ivancic, B. Radić, S. Hajnsek. Quality of life in patients with epilepsy – experience from a tertiary epilepsy centre in Croatia
- The Mind & Brain 59th International Neuropsychiatric Congress, Pula, Croatia, 30/05/2019- 02/06/2019. Hanna Pašić , Katarina Ivana Tudor, Sandra Nađ Škegro, Filip Mustač , Fabijan Rajič , Marija Bošnjak Paš ić.Sexual dysfunction and depression in multiple sclerosis
- The Mind & Brain 59th International Neuropsychiatric Congress, Pula, Croatia, 30/05/2019- 02/06/2019. Filip Mustač , Katarina Ivana Tudor, Martina Matovinović , Andrej Kovačević , Ervina Bilić . Lower urinary tract symptoms in patients with obesity

- The Mind & Brain 59th International Neuropsychiatric Congress, Pula, Croatia, 30/05/2019- 02/06/2019.Filip Mustač , Katarina Ivana Tudor, Martina Matovinović , Barbara Barun, Andrej Kovačević ,Ervina Bilić .Sleep disorders and lower urinary tract symptoms in obese patients
- The Mind & Brain 59th International Neuropsychiatric Congress, Pula, Croatia, 30/05/2019- 02/06/2019. Filip Mustač , Katarina Ivana Tudor, Martina Matovinović , Andrej Kovačević , Ervina Bilić . Sexual dysfunction in patients with obesity
- 12th Croatian Congress on Atherosclerosis, Crikvenica, Croatia, 16/05/2019 - 18/05/2019. Filip Mustač, Martina Matovinović , Katarina Ivana Tudor, Andrej Kovačević , Ervina Bilić . [The relationship between dislipidaemia and micturitional disturbances/ lower urinary tract symptoms in obese patients]
- Sudjelovanje u natjecanju za mlade talente iz Neuro-urologije (The Swiss Continence Award 2019), 7th International Neuro-Urology Meeting (INUM), Zürich, Švicarska (2019.). Tudor Katarina Ivana, Petelin Gadže Željka, Bujan Kovač Andreja, Bilić Ervina, Borovečki Fran, Nađ Škegro Sandra, Kaštelan Željko, Bakula Mirko, Orešković Slavko, Ćorušić Ante. Sexual dysfunction in patients with epilepsy
- 4th Congress of the European Academy of Neurology (EAN) 2018, Lisbon, Portugal.Starešina Ivičak K.,Tudor K. I., Nađ Škegro S., Ladić A., Vodanović M., Ozretić D., Petravić D. Spastic paraparesis and neurogenic pelvic organ dysfunction due to masked vitamin B12 deficiency (increased methylmalonic acid levels) in patient with microcytosis and thalassemia minor
- 4th Congress of the European Academy of Neurology (EAN) 2018, Lisbon, Portugal. Mikuš K., Tudor K. I., Pavliša G., Petravić D. Reversible peripheral facial nerve palsy during airplane travel
- 4th Congress of the European Academy of Neurology (EAN) 2018, Lisbon, Portugal. Kaniški N., Tudor K. I., Barbarić Babić V., Radačić-Aumiler M., Smoljanović T., Petravić D. Asymmetrical lower extremity weakness and fever - considerations regarding diagnosis and management
- 4th Congress of the European Academy of Neurology (EAN) 2018, Lisbon, Portugal. Radić M., Tudor K. I., Petravić D., Mahovic Lakusic D., Vidović T., Vranjes D. A Case Of Miller Fisher Syndrome Followed By Ocular Myasthenia Gravis

- 4th Congress of the European Academy of Neurology (EAN) 2018, Lisbon, Portugal. Šimunić Martić V., Tudor K. I., Jovanović I., Rešković Lukšić V., Boban A., Vukić M. Petravić D. Spinal cord infarction due to
- patent foramen ovale (PFO)
- International Continence Society- ICS 2017 Florence, Firenza, Italija, 2017. Tudor KI, Bosnjak Pasic M, Pasic H, Mustac F. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction in people with multiple sclerosis.
- American Academy of Neurology – AAN 2017 Annual Meeting, Boston, SAD, 2017. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. Tudor KI, Bosnjak Pasic M, Pasic H, Mustac F, Doz M
- The 11th World Congress on Controversies in Neurology (CONy) 2017, Atena, Grčka, 2017. Bošnjak Pašić M, Tudor KI, Pašić H, Mustač F. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis
- The 11th World Congress on Controversies in Neurology (CONy) 2017, Atena, Grčka, 2017. Tudor KI, Bošnjak Pašić M, Pašić H, Mustač F. Lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis.
- 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen, Denmark, 2016. Petravić D, Tudor KI, Krbot Skorić M, Išgum V. CO2 laser - evoked potentials: working population normative
- 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen, Denmark, 2016. Tudor KI, Petravić D, Botica M, Mahović Lakušić D, Ribarić B. Neurogenic lower urinary tract dysfunction in acute stroke
- ABN 2015 Annual Meeting, Harrogate, UK 2015. Tudor KI, Eames S, Haslam C, Panicker JN. Barriers in clinic to discussing sexual dysfunction due to Multiple Sclerosis
- IV. hrvatski kongres dileme u neurologiji i III. hrvatski kongres intenzivne neurologije, Rovinj, Hrvatska 2014. Tudor KI, Mitrović Z, Relja M, Miletić V. Rabdomioliza u Gaucherovoj i Parkinosnovoj bolesti.
- ICS 2014, Rio de Janeiro, Brazil 2014. Seth J, Tudor KI, Liechti M, Ochulor J, Gonazales G, Haslam C, Fox Z, Pakzad M, Elneil S, Panicker J. Percutaneous tibial nerve stimulation for the management of the idiopathic and neurogenic overactive bladder: A safe and effective treatment.

- EFNS-ENS Joint Congress of European Neurology, Istanbul, Turska 2014. Tudor KI, Hofereiter J, Smith M, Seth J, Fox Z, Emmanuel A, Murphy E, Lachmann RH, Panicker JN. Bladder and bowel dysfunction in female carriers of x-linked adrenomyeloneuropathy
- ABN 2014 Annual Meeting, Cardiff, UK 2014. Tudor KI, Seth J, Ochulor J, Liechti MD, Fox Z, Gonzales G, Haslam C, Pakzad M, Elneil S, Panicker JN. Percutaneous tibial nerve stimulation for overactive bladder.
- 3. Hrvatski kongres "Dileme u neurologiji" s međunarodnim sudjelovanjem, Šibenik, Hrvatska 2012. Petravic D, Tudor KI, Ribaric B, Mahovic Lakusic D, Rados M, Hajnsek S, Tudor Car L. [Rekurirajuće TIA-e kao premonitorni znak infarkta kralježnične moždine: Prikaz slučaja]
- 51st Annual Scientific Meeting ISCOS, London, UK 2012. Petravic D, Tudor KI, Ribaric B, Mahovic Lakusic D, Rados M, Hajnsek S, Tudor Car L. Reccurent TIAs as premonitoring sign of spinal cord infarction: Case report
- 6. Kongres Hrvatskog neurokirurškog društva i zajednički sastanak sa Slovenskim neurokirurškim društvom, Opatija, Hrvatska 2011. Chudy D., Deletis V., Grahovac, G., Almahariq F, Rogić M., Tudor K. Deep brain stimulation for early treatment of the minimal conscious- ness state: case report. A case report
- 4. kongres hrvatskih logopeda s međunarodnim sudjelovanjem, Logopedija i izazovi novog vremena, Hrvatska 2010. Tudor KI, Rogić M, Tudor M, Čarija R, Deletis V. [Late diagnosis of fronto-temporo-parietal meningioma presenting with psychiatric symptoms with postoperative Broca's aphasia]
- III hrvatski kongres Fizikalne medicine i rehabilitacije, Opatija Hrvatska 2004. Tudor M, Tudor L, Tudor KI. [Intradural tumours of the lumbar vertebral canal treated primarily conservatively as spondilodegenerative disease]

Popis objavljenih radova

Izvorni znanstveni radovi i pregledni znanstveni radovi

1. Pasic H, Vujevic L, Bosnjak Pasic M, Mustac F, Rajic F, Vidrih B, Petravic D, Tudor KI 2019. Sexual Dysfunction and Depression in Patients with Multiple Sclerosis in Croatia. Psychiatr Danub, 31, 831-838.
2. Tudor KI, Nemir J, Pavliša G, Mrak G, Bilić E, Borovečki F. Management of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) - a retrospective study. Br J Neurosurg. 2020 Feb 11:1-5. doi: 10.1080/02688697.2020.1726288. [Epub ahead of print]
3. Tudor KI, Petravic D, Krbot Skoric M, Isgum V. Need for Thorough Standardization of CO2 Laser Evoked Potential Procedure. J Clin Neurophysiol. 2018;35(6):485-9.
4. Tudor KI, Eames S, Haslam C, Chataway J, Liechti MD, Panicker JN. Identifying barriers to help-seeking for sexual dysfunction in multiple sclerosis. J Neurol. 2018;265(12):2789-802.
5. Tudor KI, Seth JH, Liechti MD, Ochulor J, Gonzales G, Haslam C, et al. Outcomes following percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS) treatment for neurogenic and idiopathic overactive bladder. Clin Auton Res. 2018.
6. Tudor KI, Tudor M, McCleery J, Car J. Endoscopic third ventriculostomy (ETV) for idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH). Cochrane Database Syst Rev. 2015;7:CD010033
7. Hofereiter J, Smith MD, Seth J, Tudor KI, Fox Z, Emmanuel A, Murphy E, Lachmann RH, Panicker J. Bladder and Bowel Dysfunction Is Common in Both Men and Women with Mutation of the ABCD1 Gene for X-Linked Adrenoleukodystrophy. JIMD Rep. 2015 Mar 13. [Epub ahead of print]
8. Tudor KI, Nimac Kozina P, Marušić A. Methodological Rigour and Transparency of Clinical Practice Guidelines Developed by Neurology Professional Societies in Croatia. PLoS One. 2013 Jul 19;8(7):e69877. doi: 10.1371/journal.pone.0069877
9. Tudor M, Tudor L, Tudor KI. Complications of Missile Craniocerebral Injuries during the Croatian Homeland War. Mil Med 2005;170:422-6. PMID: 15974211

Prikazi slučaja te pregledni stručni radovi

1. Mikus K, Tudor KI, Pavlisa G, Petravic D. Reversible Peripheral Facial Nerve Palsy During Airplane Travel. Aerosp Med Hum Perform. 2020;91(8):679-81.

2. Mahovic D, Lakusic N, Ljubicic I, Zerjavic NL, Tudor KI, Pavlisa G. Recurrent Transitory Ischemic Attacks with Subsequent Development of the Ischemic Stroke as Initial Manifestation of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Depressed Patient. Psychiatr Danub. 2017 Dec;29(4):510-513. doi: 10.24869/psyd.2017.510.
3. Tudor KI, Sakakibara R, Panicker JN. Neurogenic lower urinary tract dysfunction: evaluation and management. J Neurol. 2016 Jul 11. [Epub ahead of print]
4. Tudor KI, Petravić D, Jukić A, Juratovac Z. Skew Deviation: Case Report and Review of the Literature. Semin Ophthalmol. 2016 Jul 29:1-4. [Epub ahead of print]
5. Mahovic D, Laktasic-Zerjavic N, Tudor KI, Mercep I, Prutki M, Anic B. Pregnancy-related severe pelvic girdle pain caused by unilateral noninfectious sacroiliitis : A case report and literature review. Z Rheumatol. 2014 Feb 20.
6. Tudor M, Carija R, Ledenko V, Tudor L, Tudor KI. [The intradural thoracic disc herniation combined with spinal meningeoma. Case report and review of literature]. Neurol Croat 2005;54:89-96.

Stručni radovi

1. Tudor L, Sikirić P, Tudor KI, Cambj-Sapunar L, Radonić V, Tudor M, Buča A, Čarija R. [Amusia and aphasia of Bolero's creator--influence of the right hemisphere on music]. Acta Med Croatica 2008;62:309-16. PMID: 18843853
2. Tudor KI, Tudor M, Buca A, Cambi-Sapunar L, Tudor L, Dujmović D, Carija R, Sucević D, Carić D. [Electrosurgery, the cornerstone of current achievements of brain tumor surgery--on the occasion of 80th anniversary]. Acta Med Croatica 2008;62:33-40. PMID: 18365498
3. Tudor M, Tudor L, Tudor KI, Buča A, Cambj-Sapunar L, Čarija R, Dujmović D. [Unusual open craniocerebral injury caused by sickle's tip]. Acta Med Croatica 2008;62:85-8. PMID: 18365507
4. Tudor M, Tudor L, Tudor KI, Buča A, Cambi-Sapunar L, Dujmović D, Carić D. [Walter Edward Dandy, dr. med. (1886.-1946.), a pioneer and one of the founding fathers of neurosurgery]. Neurol Croat 2007;56:25-34.

5. Tudor M, Tudor L, Tudor KI. [Harvey William Cushing (1869. - 1939.), founder of modern neurosurgery]. Neurol Croat 2006;55:15-26.
6. Tudor M, Tudor L, Tudor KI. [Hans Berger (1873-1941)--the history of electroencephalography]. Acta Med Croatica 2005;59:307-13. PMID: 16334737
7. Tudor M, Tudor KI, Tudor L. [Babinski, father of French neurosurgery]. Neurol Croat 2005;54:27-36.

Poglavlja u knjizi

1. Tudor KI, Panicker JN. Management of Erectile Dysfunction in Neurological Patients. In: Minhas S, Mulhall J, editors. Male sexual dysfunction: a clinical guide. 1 ed: Wiley & Sons Ltd; 2016. ISBN: 978-1-118-74655-4
2. Tudor KI. [Urodynamic investigations]. In: Malojčić B et al. [Neurological examination - structured approach]. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. Pages 53-54. ISBN: 978-953-176-772-9

Sudjelovanje u kliničkim ispitivanjima

- Multipla skleroza (Faza 3)
- Mild Cognitive Impairment (MCI) - Dva klinička ispitivanja (Faza 3)
- Alzheimerova bolest (Faza 3)
- Frontotemporalna demencija (Faza 3)

U sklopu navedenog stekla i certifikat iz Good Clinical Practice (GCP)