

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Radiologická klinika**

**Hodnocení stupně nitrolební hypertenze pomocí
kompresní dopplerovské ultrasonografie
u posthemoragického novorozeneckého hydrocefalu**

MUDr. Pavel Rejtar

Dizertační práce

Doktorský studijní program radiologie

Školitel: prof. MUDr. Pavel Eliáš, CSc.

Hradec Králové, 2009

Obsah

Poděkování

Seznam použitých zkratk

1. Úvod.....	5
2. Současný stav sledované problematiky.....	6
2.1. Hemoragicko-ischemické postižení nezralého mozku.....	6
2.1.1. Perinatální encefalopatie cévního původu.....	6
2.1.2. Klasifikace krvácení.....	6
2.1.3. Periventrikulární leukomalacie	9
2.1.4. Hypoxicko-ischemické postižení	9
2.2. Anatomie, fyziologie a patofyziologie cirkulace likvoru.....	10
2.2.1. Anatomie dutinového systému.....	10
2.2.2. Cirkulace likvoru.....	11
2.2.3. Regulační mechanismy tvorby likvoru.....	12
2.3. Ovlivnění průtoku krve mozkiem	13
2.3.1. Fetální a novorozenecká vaskularizace a hemodynamika.....	13
2.3.2. Autoregulační mechanismy průtoku mozkiem.....	14
2.3.3. Změny průtoku mozkiem po porodu.....	14
2.3.4. Závislost regulace na koncentraci krevních plynů.....	16
2.3.5. Efekt některých léků na IR a průtok krve mozkiem.....	16
2.4. Morfologické změny u hydrocefalu.....	16
2.4.1. Makroskopické změny.....	16
2.4.2. Mikroskopické změny	18
2.4.3. Morfologické změny cév u hydrocefalu.....	19
2.5. Vliv vysokého nitrolebního tlaku na myelinizaci a psychomotorický vývoj.....	21
2.6. Diagnostika rozvoje hydrocefalu.....	23
2.6.1. Klinický obraz.....	23
2.6.2. Zobrazování mozku v neonatologii.....	24
2.6.3. Ultrazvuková diagnostika.....	25
2.6.4. Dopplerovská diagnostika hydrocefalu (PHH).....	27
2.6.5. Kompresní dopplerovská ultrasonografie (tlakový provokační test)	28
2.6.6. Aktivní hydrocefalus a stacionární či přechodná ventrikulomegalie.....	30

3. Cíle dizertační práce.....	31
4. Materiál a metodika.....	32
4.1. Soubor vyšetřovaných dětí.....	32
4.2. Technika ultrazvukového vyšetření mozku	32
4.3. Postup ultrazvukového vyšetření mozku.....	33
4.3.1. UZ anatomie a morfologie.....	33
4.3.2. Měření.....	35
4.3.3. Dopplerovské vyšetření.....	38
4.3.4. Časování vyšetření.....	39
4.4. Technika punkce komor	40
4.4.1. Technika přímého měření ICP	40
4.4.1.1. Měření při punkci komor.....	40
4.4.1.2. Měření při punkci subgaleální kapsle.....	40
4.4.2. Technika současného měření ICP a určení IR a IRc	41
4.5. Statistické metody zpracování.....	42
5. Výsledky.....	44
6. Diskuze.....	55
7. Závěry a shrnutí pro praxi.....	58
8. Literatura.....	60

PODĚKOVÁNÍ

Výsledky prezentované v této práci vznikly díky spolupráci s Dětskou klinikou, Neurochirurgickou klinikou a Oddělením výpočetní techniky na Lékařské fakultě v Hradci Králové. Největší počet pacientů byl z JIP pro novorozence Dětské kliniky, kde bylo provedeno nejvíce ultrazvukových vyšetření. Díky vynikající spolupráci celého bývalého i současného kolektivu lékařů jsem měl možnost provádět vyšetření podle svých potřeb a časových možností. Děkuji svému školiteli prof. MUDr. Pavlu Eliášovi, CSc., který přišel s nápadem vyzkoušet Taylorův kompresní test a dále za cenné rady, připomínky a pomoc při závěrečném sepisování práce. Významný dík patří Prof. MUDr. Antonínu Krajinovi, CSc., který bděl nad dokončením mé práce a neúnavně připomínal závazné termíny. Děkuji doc. Oldřichu Pozlerovi, který mi zásadním způsobem pomohl při závěrečném sepisování práce. Výrazným příspěvkem rovněž byla korespondenční konzultace s MUDr. Petrem Kalousem. MUDr. Josef Jakubec CSc. z neurochirurgické kliniky podporoval praktické využívání metody s jejím postupným zavedením do rutinní praxe. Dále chci poděkovat zaměstnancům dětského oddělení Radiologické kliniky za podporu při dokončování práce. Děkuji také paní RNDr. Evě Čermákové z Oddělení výpočetní techniky na Lékařské fakultě v Hradci Králové za pomoc při statistickém zpracování dat.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AB	arteria basilaris
ACA	arteria cerebri anterior – přední mozková tepna
ACI	arteria carotis interna
ACM	arteria cerebri media – střední mozková tepna
ACP	arteria cerebri posterior – zadní mozková tepna
BFM	benigní familiární makrokranie
CNS	centrální nervový systém
CT	počítačová tomografie (computed tomography)
EDV	end-diastolic velocity – diastolická rychlost
g. t.	gestační týden
ICP	intracranial pressure – nitrolební tlak
ICPm	intracranial pressure – nitrolební tlak změřený přímo při punkci komory nebo subgaleální kapsle
IR	index rezistence
IRc	index rezistence s kompresí fontanely
Δ RI	změna indexu rezistence
ICP	intrakraniální tlak
ICPm	hodnota intrakraniálního tlaku změřeného přímou metodou
IVH	intraventrikulární hemoragie - krvácení do komor
MR	magnetická rezonance
PHH	posthemoragický hydrocefalus
PSV	peak systolic velocity – maximální systolická rychlost
SAH	subarachnoidální krvácení
SEH	subependymální krvácení
UZ	ultrazvuk
Vd	maximální systolická rychlost
VLBW	very low birth weight (novorozenec s nízkou porodní hmotností)
VM lat	označení pro měření laterálních okrajů frontálních rohů komor
VP	ventrikuloperitoneální
Vs	maximální diastolická rychlost

1. ÚVOD

Hydrocefalus představuje etiologicky rozmanitou skupinu postižení charakterizovaných zvětšením objemu likvorových prostor a zvýšením nitrolebního tlaku. Tento patologický stav, známý již z dob Hippokrata a Galéna, je spojen s poruchou tvorby, cirkulace nebo resorpce likvoru. Nejčastější formou hydrocefalu u novorozenců je posthemoragický hydrocefalus (PHH). Je definován jako stav po krvácení do komor s progresivním zvětšováním komorového systému, spojený se zvyšováním nitrolebního tlaku. Zlepšená péče o nezralé novorozence vede v posledních letech k přežívání i výrazně nezralých novorozenců s velmi nízkou porodní hmotností (VLBW). Nezralost všech orgánových systémů spolu s nezralostí mnoha autoregulačních mechanismů je příčinou častého výskytu nitrolebního krvácení. V příčinné souvislosti s krvácením do komor pak dochází k poruše cirkulace likvoru s následným progresivním zvětšováním komor a zvyšováním nitrolebního tlaku.

Samotné zhodnocení velikosti komorového systému a šířky subarachnoidálních prostorů nedokáže vždy spolehlivě odlišit aktivní hydrocefalus od přechodné ventrikulomegalie nebo rozvíjející se mozkové atrofie. Teprve posuzování velikosti likvorových prostor a zhodnocení dopplerovských křivek zvýšilo v osmdesátých letech přesnost diagnostiky hydrocefalu s nitrolební hypertenzí. Další zpřesnění metody přinesl „tlakový provokační test“, při kterém se během měření dopplerovského signálu stlačí velká fontanela ultrazvukovou sondou. Současně se měří systolické a diastolické rychlosti v kolénku přední mozkové tepny a vypočítává se index rezistence. Index rezistence odpovídá mozkovému perfúznímu tlaku. Tlak na fontanelu během vyšetřování zjistí rezervní kapacitu likvorových prostor a odezvu v průtoku mozkovými tepnami. U zdravých dětí dochází při stlačení velké fontanely k malému zmenšení intrakraniálního objemu, průtok se sníží a mírně stoupne index rezistence. Při zvýšeném intrakraniálním tlaku (ICP) je změna indexu rezistence výrazná. Výpovědní hodnota vlastního „klidového“ IR je však podle dosavadních zkušeností omezená. Tlakový provokační test takto může významně zpřesnit diagnostiku nitrolební hypertenze ještě před rozvojem klinických příznaků a ireverzibilního postižení mozkové tkáně.

V naší práci jsme se věnovali ultrazvukové diagnostice posthemoragického hydrocefalu u dětí s cílem otestovat hypotézu, že u posthemoragického hydrocefalu jsou patologické hodnoty indexu rezistence projevem intrakraniální hypertenze. Hlavním cílem bylo ověřit, zda klidový nebo kompresní index rezistence koreluje s přítomností intrakraniální hypertenze. Vedlejším cílem bylo zjištění závislosti mezi stupněm nitrolební hypertenze a velikostí komor, posouzení rychlosti rozvoje PHH a zjištění, v kterém období se vyskytuje nejčastěji.

2. SOUČASNÝ STAV SLEDOVANÉ PROBLEMATIKY

2.1. Hemoragicko-ischemické postižení nezralého mozku

2.1.1. Perinatální encefalopatie cévního původu

Porucha zásobení mozku kyslíkem v perinatálním období je nejčastější příčinou poškození mozku u dětí. Patologické nálezy u předčasně narozených dětí se zřetelně odlišují od nálezů podobně postižených donošených novorozenců. Nezralý mozek reaguje vznikem intrakraniálního krvácení do zárodečné tkáně a méně často i typickými malatickými změnami: periventrikulárním hemoragickým infarktem nebo periventrikulární leukomalácií (PVL). Naproti tomu u zralých donošených novorozenců jsou netraumatická intrakraniální krvácení vzácná a nejzávažnějším následkem hypoxicko-ischemického inzultu jsou difúzní nebo korová a podkorová malatická postižení.

Výskyt hemoragicko-ischemického postižení u nedonošených dětí je relativně velmi častý. Incidence intrakraniálního krvácení se u dětí s porodní hmotností nižší než 1500g a postkoncepčním věkem kratším než 32 týdnů pohybuje mezi 25-50 %. Zhruba 90 % případů krvácení vzniká v průběhu prvních třech dnů života. Periventrikulární leukomalacie nastává ve srovnání s krvácivými projevy méně často, postihuje asi 5-15 % nedonošených novorozenců. Vzácně můžeme pozorovat vznik obou typů postižení prenatálně nebo v pozdějším novorozeneckém období. Jak již bylo uvedeno výše, v etiopatogenezi nedonošeneckého krvácení i ischemie sehrává významnou úlohu hypoxie. Ta jednak přispívá k narušení stěny fragilních cév zárodečné tkáně, takže jsou náchylné k ruptuře při selhání autoregulace krevního průtoku nezralým mozkiem, dále vyvolává typické interteritoriální infarkty u PVL.

2.1.2. Klasifikace závažnosti krvácení

Dělení krvácení do čtyř stupňů vychází z dnes již klasických CT pozorování Bursteina a Papila (1979):

I. stupeň: subependymální hemoragie (SEH). Jde o jednostranné, ale častěji oboustranné krvácení do zárodečné matrix, nepronikající ependymem do komorového systému. pokud není sdruženo se vznikem ischemických změn, nezanechává závažné následky. Drobný hematom se může úplně resorbovat, častěji však je typickým pozůstatkem drobná neexpandující tenkostěnná tekutinová dutině v kaudotalamickém zářezu – subependymální cista. K rozvoji ventrikulomegalie dochází asi v 25% případů. .

II. stupeň: intraventriculární hemoragie (IVH) bez dilatace komor. Jde o subependymální krvácení provalené do komorového systému. Tento stupeň je novorozenci rovněž dobře tolerován. Asi u jedné třetiny případů se vyvine mírné a většinou přechodné rozšíření postranních komor.

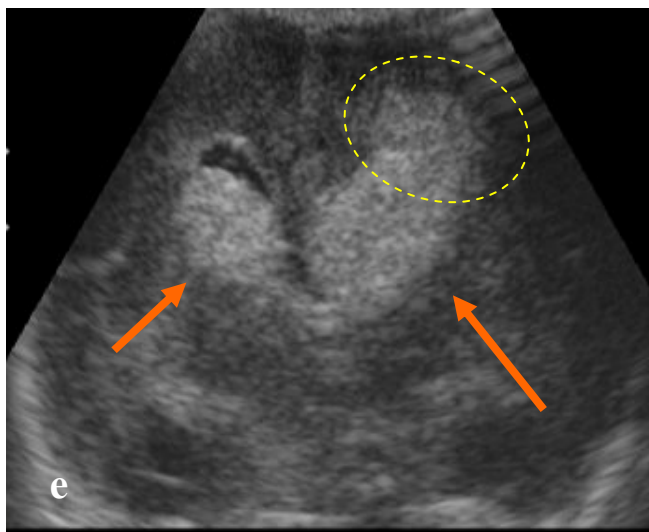
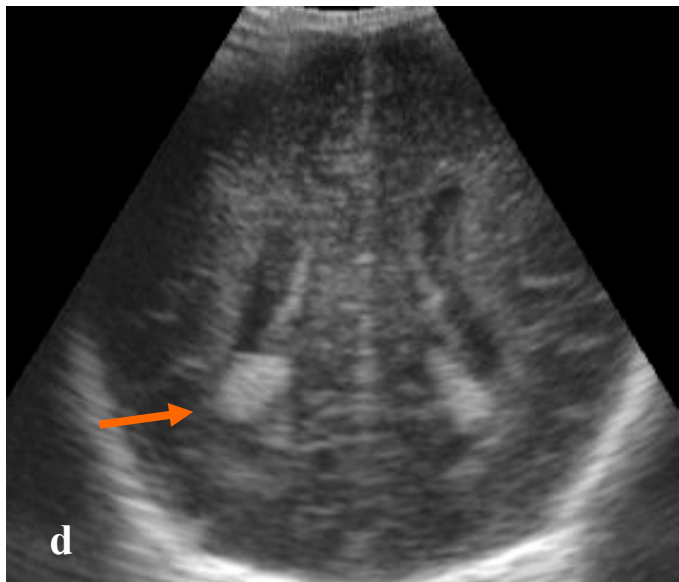
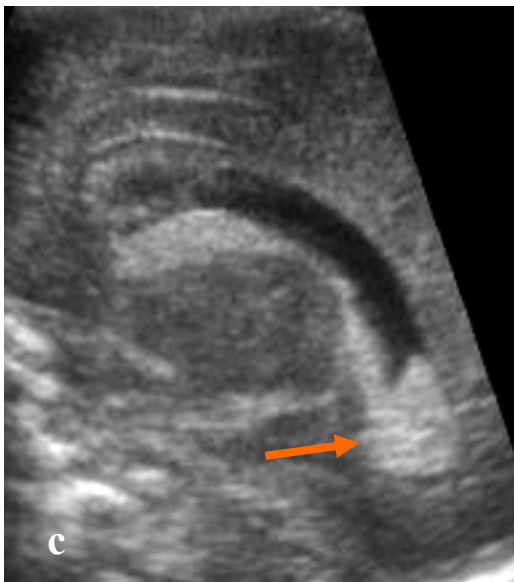
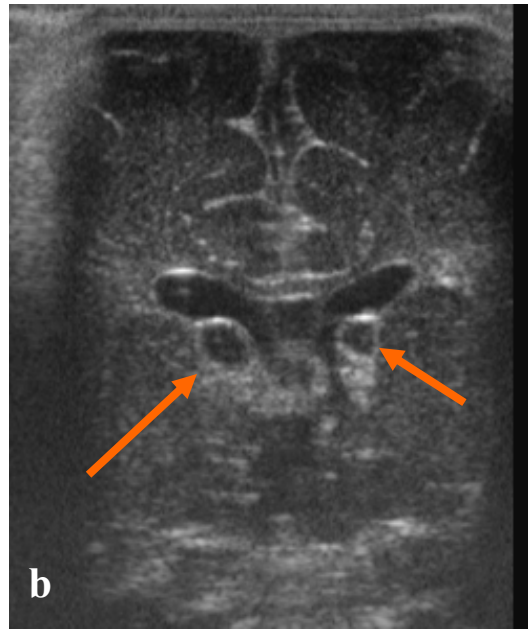
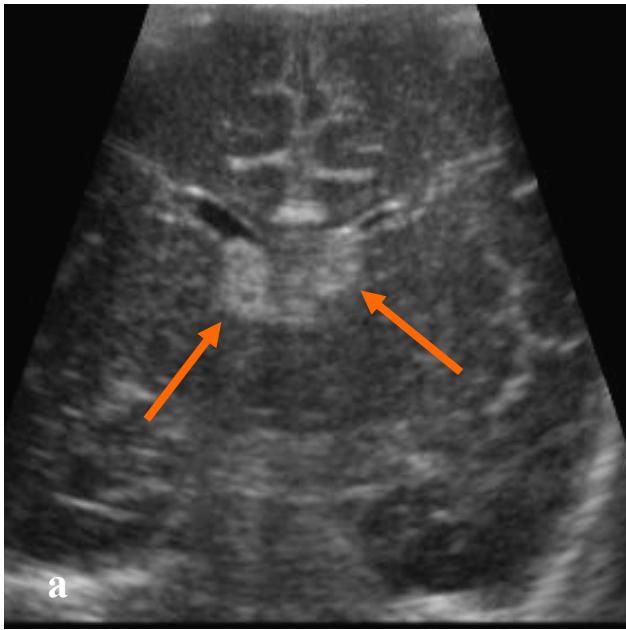
III. stupeň: rozsáhlá IVH. Jde o masivní hematocefalus vycházející ze zárodečné matrix. V časném stadiu odlitkově vyplňuje postranní komory. Může proniknout do třetí a čtvrté komory a následně do subarachnoidálního prostoru. Ve 45 % případů se rozvíjí aktivní posthemoragický hydrocefalus obstrukčního nebo komunikujícího typu vyžadující terapeutický zásah.

IV. stupeň IVH s venostatickým hemoragickým infarktem. V původní Bursteinově a Papilově klasifikaci je tento IV. stupeň interpretován jako intraparenchymový hematoma, probitý z komor a z oblasti germinativní matrix do parenchymu mozku. Další pozorování však prokázala, že se jedná o hemoragický infarkt. Příčinou je tlak hematomu na v. terminalis, která je drenážní žilou pro hluboké medulární žíly, thalamostriální žílu a choroidální žílu. Krevní stáza s následnou žilní trombózou a rozvojem červené malacie se vyskytuje nejčastěji právě v drenážní oblasti medulárních žil, tedy periventriculárně frontálně. Tento stupeň postižení bývá provázen ve většině případů těžkou psychomotorickou poruchou (Volpe, 1997). Dalším vývojem dochází k rozpadu tohoto ložiska za vzniku porencefalické cysty, která široce komunikuje s postranní komorou.

Ultrazvukovou diagnózu čerstvého krvácení opíráme o nález homogenního hyperechogenního hematomu. Pátráme po něm cíleně v koronární a parasagitální orientaci především v oblasti kaudotalamického zářezu. Tento zářez je drobnou vkleslinou v laterokaudální stěně frontálního rohu postranní komory bezprostředně za foramen Monroi. Přirozeným vývojem hematomu je postupná kolikvace a vznik subependymální (glioependymální) cysty.

Příklady jednotlivých stupňů krvácení ukazuje obr. 1a-e.

Obr. 1: Na koronárním řezu mozkiem jsou malé echogenity v kaudotalamickém zářezu jako obraz subependymálního krvácení SEH I. stupně (**a**). Hematomy jsou kompaktní, bez kolikvace. Pseudocysty subependymálně jsou přirozeným vývojem hematomu (kolikvace), současně je vidět rozšíření postranních komor (**b**). Krvácení subependymálně provalené do komor na sagitálním řezu (**c**) s echogenním hematodem subependymálně a sedimentem v okcipitálním rohu postranní komory. V koronárním řezu sklopeném na oblast okcipitálních rohů jsou dobře zobrazené hematomy v okcipitálních rozích (**d**). Subependymální krvácení IV. Stupně s objemným hematodem subependymálně provaleným do komor, které jsou jím vyplněny, žlutá elipsa označuje postiženou přilehlou část mozku hemoragickou infarzací (**e**).



2.1.3. Periventrikulární leukomalácie

Periventrikulární leukomalácie (PVL) je teritoriálním infarktem lokalizovaným často symetricky v bílé hmotě hemisfér v sousedství postranních komor. Pokud není postižení difúzní (frontoparietookcipitálně), nacházejí se infarktová ložiska nejčastěji peritrigonálně u atrií postranních komor nebo frontoparietálně zhruba v úrovni Monroových otvorů. Patologicko-anatomicky jde o ložiska koagulační nekrózy. Asi v jedné čtvrtině případů se jedná o zóny červené malacie vzniklé obnovenou perfúzí znekrotizované tkáně. Přibližně za 14 dní po vzniku nekrózy se v ložiscích začínají objevovat vícečetné tekutinové dutiny různé velikosti, které mohou postupně splývat. Tato cystická fáze PVL je nejnápadněji vyjádřena za 4 – 6 týdnů po vzniku ischemie. V pozdní fázi, za 2 – 4 měsíce, bývají malatické dutiny nahrazeny glií s redukcí periventrikulární bílé hmoty. Rozšíření komorového systému a subarachnoidálních prostorů je výrazem mozkové atrofie. Typické jsou nepravidelné girlandovité kontury postranních komor svědčících pro nerovnoměrnou redukcii periventrikulární bílé hmoty.

2.1.4. Hypoxicko-ischemické postižení v UZ obraze

Závažnost postižení mozkové tkáně závisí na stupni asfyxie a délce jejího trvání. U méně významných hypoxií dochází k selektivním neuronálním nekrózám v nejnáchylnějších oblastech mozku. Jedná se především o hlubší vrstvy mozkové kůry a Purkyňovy buňky mozečku, buňky hipokampu a některá kmenová jádra. Těžší inzult vede k rozvoji typických stranově symetrických parasagitálních hemisferálních infarktů. Odumření zde propadají korové a podkorové zóny v teritoriálních rozhraních zásobení předními, středními a zadními mozkovými tepnami. Nejtěžší formou je multicystická encefalomalacie, která částečně šetří oblast bazálních ganglií, talamů a struktur v zadní jámě.

Obrazem akutní fáze generalizované mozkové ischemie u časného asfyktického syndromu je difúzní mozkový edém. Ultrazvuková diagnostika toku mozku bývá v prvních několika dnech po inzultu obtížná. K jasným příznakům patří celkové zvýšení echogenity parenchymu hemisfér se smazáním normální kresby mezilalokových štěrbin. Supratentoriálně jsou těžko diferencovatelné štěrbinovité komory. Samotnou kompresi komor však nemůžeme v bezprostřední poporodní době považovat za patologickou, neboť se vyskytuje u řady normálních novorozenců jako projev fyziologického edému. Hyperechogenitu tkáně hemisfér nacházíme v prvních dnech asi u poloviny někdy i velmi těžkých případů postasfyktické encefalopatie. Období negativního ultrazvukového nálezu trvá až 10 dnů, většinou se však patologické zvýšení echogenity mozkového parenchymu při globálním ischemickém inzultu

objevuje za 2-7 dní od inzultu. Echogenita parenchymu hemisfér nabývá skvrnitého charakteru, nápadnou změnou je zejména neostrost kresby gyrifikace s rozšířením a zvýšením echogenity korové kresby. Při gangliotalamickém postižení, které se vyskytuje spíše u donošených dětí a kojenců, jsou hyperechogenní bazální ganglia a talamy velmi nápadné. V konečném stadiu se zhruba za 3 - 5 týdnů rozvíjí v nejtěžších případech obraz rozsáhlé multicystické encefalomalacie, která postupně přejde do výrazné atrofie. Celkový rozsah periferních parasagitálních infarktů lze při vyšetření z velké fontanely obtížně posoudit. Pro objektivní zhodnocení rozsahu postižení je vhodné provedení neurgentního vyšetření magnetickou rezonancí.

Při negativním výsledku dvourozměrného ultrasonografického vyšetření lze v časně fázi postasfyktické encefalopatie získat cenné prognostické informace zhodnocením charakteru intrakraniálního tepenného toku pomocí dopplerovské ultrasonografie. Při vyšetření z velké fontanely získáme kvalitní spektrální záznam nejspíše z ascendentního úseku přední mozkové tepny (ACA) před třetí komorou. Nejvíce se spoléháme na hodnocení periferního odporu, který hodnotíme pomocí indexu rezistence (IR). U zdravých novorozenců je intrakraniální tok nízkoodporový, normální hodnoty IR se pohybují v rozmezí 0,55 – 0,85. V nejtěžších případech encefalopatie IR nápadně stoupá a telediastolické rychlosti bývají nulové, nebo můžeme pozorovat i obrácení směru toku. Vždy se však musíme ujistit, že nález není způsoben perzistující tepennou dučejí. Druhý, podle našich zkušeností častěji vídaný nález se závažnou prognózou je snížení periferního odporu k hodnotám IR pod 0,5. Zvyšuje se jak systolická, tak především diastolická rychlostní komponenta spektrální křivky, což lze vysvětlit efektem komprese cév edémem a dále periferní vazodilatací vyvolanou tkáňovou acidózou. Pokud zachytíme toto snížení za 24 – 48 hodin po inzultu, je rozvoj závažných forem ischemického postižení mozku vysoký.

2.2. Anatomie, fyziologie a patofyziologie cirkulace likvoru

2.2.1. Anatomie dutinového systému

Základem dutinového systému CNS je centrální kanálek původní nervové trubice. V místech, kde se vytvoří mozkové váčky, se centrální kanálek rozšiřuje do mozkových komor. Stěny mozkových komor vystýlá ependym podložený tenkou vrstvou glie. Strop komor vývojově odpovídá stropové ploténce původní nervové trubice (lamina epithelialis). Na ependym zde naléhá pia mater a vytváří tela choroidea. Každá hemisféra mozku obsahuje jednu postranní komoru. Jedná se o obloukovité struktury s cornu frontale, temporale,

occipitale a pars centralis, které se v rostrální části (mezi cornu frontale a pars centralis) spojují přes foramen Monroi se III. komorou. Třetí komora ve své dorzokaudální části komunikuje přes mokovod - Sylviov akvedukt (ležící v mezencefalu) se čtvrtou komorou. Čtvrtá komora kaudálně pokračuje do canalis centralis míchy. Komunikaci čtvrté komory a subarachnoidálního prostoru zajišťují párová foramina Luschkae a nepárové foramen Magendie (otvory v tela choroidea ventriculi quarti).

Do části tela choroidea mozkových komor je vtlačena piální cévní pleteň - plexus choroideus. Tato cévní pleteň tvořící hroznovité útvary vyklenující se proti ependymu komor pokračuje z pars centralis a cornu temporale postranních komor přes foramina interventricularia do komory třetí. Ve čtvrté komoře srůstá ependym s pia mater v tela choroidea a spolu s plexus choroideus tvoří zadní část stropu IV. komory - velum medullare caudale. Tela choroidea ventriculi quarti (původně zcela uzavřená) v průběhu dalšího vývoje perforuje v již zmíněná foramina (foramen Magendie - apertura mediana a foramina Luschke – aperture laterales).

Plexy jsou místem tvorby mozkomíšního moku - likvoru. Mozkomíšní mok vyplňuje jak mozkové komory, tak subarachnoidální prostor a jeho cisterny (Petrovický et al., 2008; Ambler et al., 2004).

2.2.2. Cirkulace likvoru

Mozkomíšní mok je produkován choroidálními plexy komor procesem aktivní sekrece. Dalšími místy tvorby likvoru jsou komorový ependym, subarachnoidální prostor, piální nebo arachnoidální kapiláry a vlastní mozek. Likvor proudí z postranních komor do III. komory a přes mokovod do IV. komory. Výstupy ze čtvrté komory likvor odtéká do velké cisterny zadní jámy (cisterna magna) a dále rostrokaudálně do intrakraniálních a intraspinálních subarachnoidálních prostor (obr. 1). K absorpci většiny objemu likvoru dochází v arachnoidálních granulacích - villi arachnoidales, které pomáhají likvor odvádět do durálních venózních splavů. Kapiláry mozku v subarachnoidálních prostorech mohou za určitých okolností rovněž likvor absorbovat (Yamashima, 1988). Likvor se dále vstřebává lymfaticky podél leptomeningeálních myelinových pochev hlavových a míšních nervů nebo adventicií cév, které přemostují subarachnoidální prostory. Arachnoidálními granulacemi se likvor vstřebává do horního sagitálního sinu. Přes ependym komor se likvor vstřebává do subependymálních žil, leptomeningami do kortikálních žil a choroidálním plexem do hlubokých medulárních žil (Bergsneider, 2001; Oi, 2005).

Dynamika cirkulace likvoru je popsána Monro-Kelliové rovnicí z počátku 19. století, která stanoví, že součet objemu mozku, krve a likvoru musí být konstantní při nezměněném objemu lebky a páteřního kanálu. Jinými slovy, změna objemu jednoho kompartmentu vždy úměrně mění objemy ostatních kompartmentů při celkově nezměněném objemu. Matematicky vyjádřeno: $\Delta V_{\text{mozku}} + \Delta V_{\text{krve}} + \Delta V_{\text{likvoru}} = 0$. Tato situace platná u dospělých je u novorozenců a kojenců poněkud odlišná v důsledku přítomnosti širokých švů a fontanel.

Produkce likvoru začíná na konci 2. gestačního měsíce. Likvor se tvoří u dětí v množství asi 0,1 ml/min (200 ml/den) a jeho hydrostatický tlak je asi 5-15mmHg. Normální objem likvoru je závislý na stáří dítěte, u novorozenců je do 50 ml, u dospělého člověka asi 150ml. Tohoto objemu dosáhne dítě přibližně v pěti letech (Menkes et Sarnat, 2000; Johnston et Teo, 2000; Silva, 2004).

2.2.3. Regulační mechanismy tvorby likvoru

Produkce likvoru v choroidálních plexech komor je regulována neurogenními a endokrinními mechanismy (Nilsson et al., 1992; Catala, 2004).

Neurogenní regulace se děje třemi způsoby: sympatickou, cholinergní a peptidergní inervací. Choroidální plexus má bohatou sympatickou inervaci. Stimulací sympatiku dochází ke snížení tvorby likvoru, aniž by byl ovlivněn průtok krve plexem. Naproti tomu sympatická denervace způsobí zvýšení produkce likvoru. Efekt sympatické stimulace lze navodit intravenózním podáním noradrenalinu. Choroidální plexus má schopnost kumulovat cholin, syntetizovat a uvolňovat acetylcholin. Tento typ regulace není však zatím dostatečně prozkoumán. Vlákná obsahující vazoaktivní intestinální peptid (VIP) jsou v okolí tepen a v pojivové tkáni choroidálního plexu. V experimentu se VIP podílí asi 20 % na zvýšení průtoku krve plexem a 30 % na snížení syntézy likvoru. VIP stimuluje tvorbu cAMP.

Na endokrinní regulaci se účastní několik různých hormonů a jiných působků. Regulační enzymatické systémy dozrávají až po narození. Endokrinně aktivní jsou hydroxytryptamin, melatonin, atriový natriuretický peptid, vazopresin, inzulin, glukokortikoidy, pohlavní hormony a trijódthyronin štítné žlázy. Melatonin ovlivňující cirkadiální rytmy má stimulační efekt na produkci likvoru. Vazopresin snižuje průtok krve choroidálním plexem a snižuje produkci likvoru. V plexu bylo nalezeno velké množství inzulinových receptorů, ale jejich regulační úloha je nejasná. Při studiích mozku žen pomocí

magnetické rezonance (MR) bylo prokázáno snížení objemu likvoru v premenstruální fázi cyklu. Objem likvoru se zvýší po podání pohlavních steroidů. Zdá se, že estrogeny a progesteron mají synergický vliv na sekreci likvoru plexy (Catala, 2004).

2.3 Ovlivnění průtoku krve mozkem

2.3.1. Fetální a novorozenecká vaskularizace a hemodynamika

Novorozenecký mozek představuje asi 10 % hmotnosti těla v porovnání se 2 % u dospělého jedince. Během prvního roku života mozek zdvojnásobí svoji hmotnost. Růst mozkové tkáně pokračuje ještě dalších šest let života. Nejintenzivnější je v období prvních 12 měsíců, pak postupně klesá. Vysoká metabolická aktivita vyžaduje výrazný průtok krve, který odpovídá 22 - 25 % srdečního výdeje novorozence a kojence v porovnání s 15 % u dospělých.

Mozek fětu je zásoben krví ze dvou hlavních zdrojů. Jsou to ventrikulopetální kortikální tepny a ventrikulofugální bazální tepny. Bazální tepny vyživující kmen a bazální ganglia jsou plně vyvinuty po 24. gestačním týdnem. Mezi 28. – 32. týdnem výrazně stoupá průtok krve v kůře a hlouběji i v podkorových oblastech z krátkých perforátorů. Vyvíjejí se také dlouhé perforátory k výživě hlubokých oblastí bílé hmoty (Volpe, 1997). Změny vaskularizace odpovídají metabolické aktivitě v odlišných částech mozku. Po fázi rychlé buněčné proliferace v subependymálních oblastech dochází k migraci neuronů do kůry. Toto období je ukončeno v období mezi 32. – 34. gestačním týdnem.

Krvácení v germinativní matrix tedy vzniká do 34. gestačního týdne. Oblast germinativní matrix obsahuje primitivní cévy živené v kaudální části větvemi rekurentní (Heubnerovy) tepny a v kraniální části větvemi laterální striatální tepny. Přicházejí sem rovněž terminální větvičky penetrující z arterií kalózního tělesa. Všechny tepny jsou větvemi přední mozkové tepny (ACA). Žilní krev je drénovaná žilami, které se sbíhají v horní laterální části frontálního rohu postranní komory do transcerebrálních medulárních žil, jež se dostávají k povrchu mozku do leptomeningeálních žil (centrifugální drenáž) nebo do Galénské žíly (centripetální drenáž).

Germinativní matrix ve své spodní části obsahuje arterioly a kapilární síť, žíly a drobné žilky zde jsou zastoupeny jen minimálně. Ve střední části je poměr arterií, kapilár a žil vyrovnaný. V horní části výrazně převažují tenkostěnné žilky bez intimy a medie mající špatně vyvinutou bazální membránu. V okolí se nachází minimální množství pojiva (glie a matrix).

Malé výkyvy tlaku vedou snadno k ruptuře cév a ke krvácení. Krvácení může zůstat omezené jen na oblast germinativní matrix v oblasti kaudotalamického zářezu, nebo se může

provalit do komor. Ve studii Ghazi-Birriově bylo prokázáno více než 93 % všech subependymálních krvácení žilního původu (Ghazi-Birri et al., 1997). V etiologii se uplatňují i poruchy hemostázy, především zvýšená fibrinolytická aktivita (Tortorolo et al., 1999). Krevní rozpadové produkty jsou příčinou fibrotické reakce v komorách. Průtok krve mozkem je řízen komplexem regulačních systémů, který je závislý na mnoha faktorech. Celkový průtok krve mozkem i průtok v určitých oblastech je přitom závislý na gestačním stáří dítěte. Významné změny hemodynamiky první tři dny po porodu souvisejí s fyziologickými změnami, zejména s rychlostí uzávěru Botalovy dučeje (Couture, 2000).

2.3.2. Autoregulační mechanismy průtoku mozkem

Mozková perfúze je regulována autonomním nervovým systémem. Tento systém zajišťuje konstantní průtok krve mozkem i při výrazných výkyvech systémového krevního tlaku. Konstantní průtok je výsledkem arteriolární vazokonstrikce, odpovídající na zvýšený perfúzní tlak a vazodilatace, ke které dochází při snížení systémového tlaku. Podráždění zdravého novorozence způsobí zvýšení tepové frekvence a následnou změnu průtoku krve mozkem. Diastolická a střední rychlost se zvýší, zatímco systolická rychlost zůstává beze změny. Výsledkem je snížení periferní rezistence (vyjádřená indexem rezistence ((IR)) při dopplerovském vyšetření). Tato rychlá hemodynamická adaptace na jakoukoli stimulaci u zdravého novorozence může být u nezralých novorozenců chybná nebo nedostatečná. Příkladem je reflexní bradykardie, která se může objevit při podráždění během intubace, někdy ji lze zaznamenat při kompresi fontanely. Za normálních okolností dojde ke zvýšení diastolické rychlosti a tím ke snížení IR. Pokud při bradykardii dojde ke snížení diastolické rychlosti, jedná se o patologickou reakci často vídanou u nestabilních a velmi nezralých novorozenců nebo při závažných hypoxických postižení mozku (Bigio, 2001).

2.3.3. Změny průtoku mozkem po porodu

Průtok krve mozkem se rychle snižuje v prvních několika hodinách po porodu a klesá z 59 ml/min na 32 ml/min na 100g tkáně. Dochází ke zvyšování systolických a diastolických rychlostí. Perzistující ductus arteriosus snižuje diastolickou část křivky steal fenoménem a zvyšuje IR. První tři dny po porodu se střední rychlost významněji nemění, zatímco systolická a enddiastolická rychlost se chová protichůdně: snižuje se systolická rychlost a zvyšuje se rychlost enddiastolická, výsledkem je tedy celkové snížení IR (tabulka 1 a tabulka 2). Současně se zvyšuje diastolický a střední arteriální tlak krve jako důsledek postupného uzávěru dučeje, čímž dochází ke zvyšování end diastolické rychlosti

a diastolického tlaku krve. Od třetího dne po porodu pokračuje postupné zvyšování systolických a diastolických rychlostí (tabulka 1). Průtok krve mozkem se ustálí v rozmezí 40-60 ml/100g tkáně za minutu, u nezralých novorozenců zůstává nižší, přibližně 10-20 ml/100g tkáně za minutu. Tyto parametry ukazují na postupné vyzrávání regulačních mechanismů průtoku.

Tabulka 1 . Závislost rychlostí na gestačním stáří a místu měření *
 (* Měření ve stáří dítěte do 3 dnů po porodu)

	Rychlost	32. týden	34. týden	38. týden	40. týden
ACI	PSV	33,1	41,1	43,6	45,2
	EDV	10,4	9,4	11,5	11,9
ACA	PSV	30,8	37,5	39	39,5
	EDV	10,5	9,3	10,8	11,4
AB	PSV	27,1	33,7	40,7	42
	EDV	8,2	8,3	12,9	11,4
aa. lenticulo- striatae	PSV	11,5	11,6	13,8	11,9
	EDV	5,8	5,7	7,3	6,5

Tabulka 2. Rychlosti průtoku podle místa měření a stáří dítěte

	Rychlost	32. týden	40. týden	6. měsíc
ACA	PSV	43,1	52,9	91,2
	EDV	9,6	13,2	34,2
AB	PSV	37,6	54,2	84,3
	EDV	8,2	13,0	31,3
ACI	PSV	43,3	60,2	92,1
	EDV	9,7	13,7	31,6

(tabulky: Couture, 2001)

2.3.4. Závislost regulace na koncentraci krevních plynů

Jedním z hlavních regulátorů průtoku krve mozkem je arteriální $p\text{CO}_2$. Hyperkapnie vede k dilataci mozkových cév. Dalším výrazným vazodilatátorem je i hypoxémie se sníženým $p\text{O}_2$. Rozsah vazodilatační odpovědi se mění podle zásobených oblastí mozku a jejich metabolické aktivitě, která klesá od kmene k mozečku a k mozkovým hemisférám. Z dalších faktorů se uplatňuje extracelulární pH. Je to mnohem silnější faktor než pH krve. Uplatňuje se podobně jako vazodilatační efekt CO_2 , tedy zvýšením perivaskulární koncentrace vodíkových iontů. Všechny tyto faktory ovlivňují krevní průtok prostřednictvím mediátorů. Hlavním regulačním mediátorem je adenosin se svým vazodilatačním efektem (Couture, 2001).

2.3.5. Efekt některých léků na IR a průtok krve mozkem

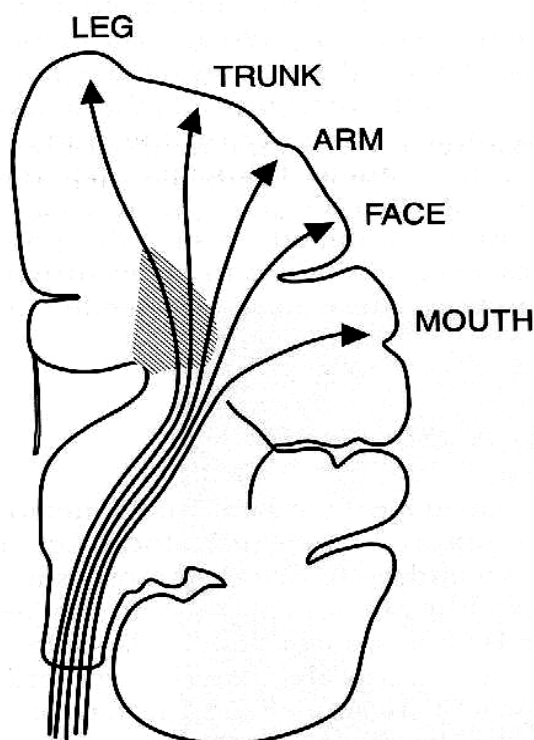
Potenciálně nebezpečné je intravenózní podání indomethacinu, který způsobuje významnou redukci průtoku krve mozkem (25-60 % během prvních dvou hodin po aplikaci). Dochází k výrazné vazokonstrikci s maximem na cévách nejmenšího průsvitu. Je důležité znát tuto okolnost před interpretací spektrální dopplerovské křivky. Indomethacin se proto na některých pracovištích nahrazuje ibuprofenem, který tyto vedlejší účinky nemá. Dalším vazokonstrikčním lékem je aminofylin, používaný u některých dětí s apnoickými pauzami (Couture, 2001).

2.4. Morfologické změny u hydrocefalu

2.4.1. Makroskopické změny

Dilatace komorového systému při rozvoji hydrocefalu není rovnoměrná. Nejdříve dilatují okcipitální rohy a atria postranních komor, frontální rohy dilatují později. Dalším zvětšováním se komory zaokrouhlují, v koronárním řezu se laterální části frontálních rohů vyklenují konvexně. Často dochází k fenestraci pelucidárního septa, při výrazné ventrikulomegalii k jeho úplné destrukci. Dilatace třetí komory se opoždí v důsledku mechanické rezistence bazálních ganglií a talamů, které brání transverzální distenzi. Komora se rozšiřuje ventrodorzálně zejména v oblasti předního a zadního zářezu. Posléze dochází k dilataci akveduktu a čtvrté komory. Rozšíření čtvrté komory bývá známkou nekomunikujícího hydrocefalu. U komunikujícího hydrocefalu je IV. komora a cisterna magna zadní jámy dobře viditelná, středně zvětšená a má normální konfiguraci. Zvláštním případem je obraz tzv. izolované IV. komory, která po krvácení do komor dilatuje při současné obliteraci akveduktu a všech výstupů ze IV. komory.

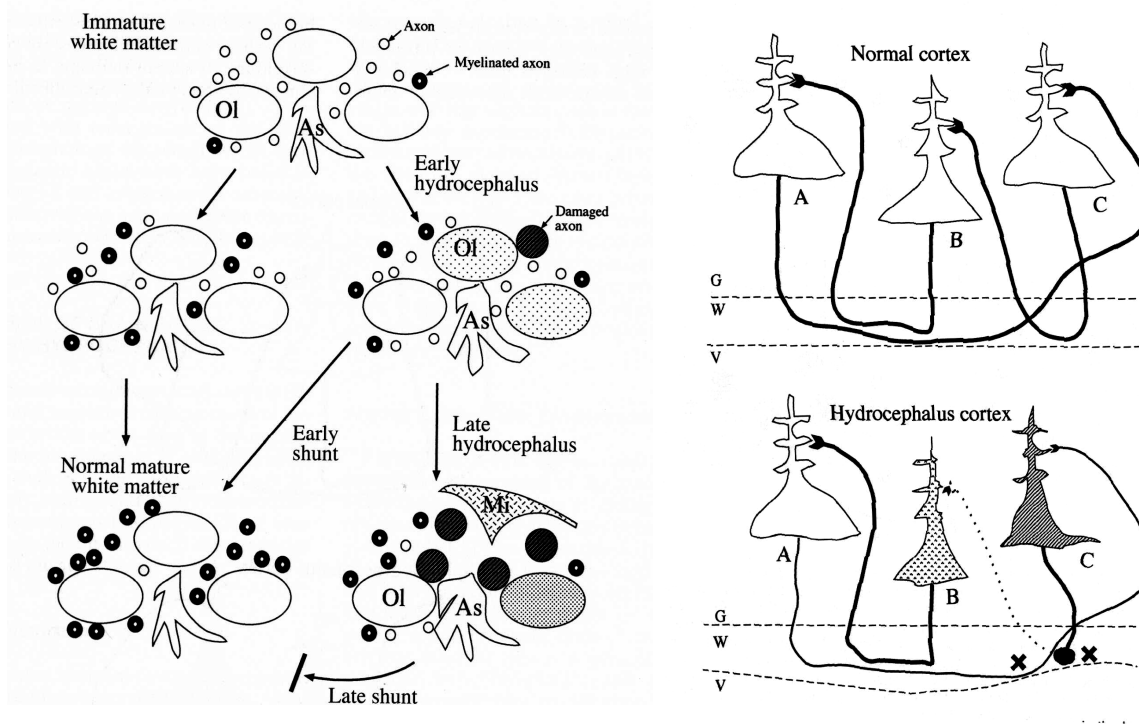
Přestože jsou morfologická kritéria důležitá při stanovení diagnózy hydrocefalu, je třeba mít na mysli, že dilatace komorového systému je dynamický proces a velmi záleží na rychlosti, s jakou se komorový systém rozšiřuje. Nejdříve dilatují subarachnoidální prostory a jsou tak prvním kompartmentem, který se rozšiřuje jako odpověď na stoupající objem likvoru. Současně dochází k nastavení nového rovnovážného stavu bez vzestupu intrakraniálního tlaku. Po překročení této rovnováhy další kumulací likvoru je stoupající tlak likvoru přenesen na komory, které dilatují („extraparenchymový hydrocefalus“). Subarachnoidální prostory následně obliterují kompresí mozku proti duře (Riamondi, 1994; Mori, 1995). Při zvětšování komor perforuje septum pellucidum a může i zcela zaniknout. Při delším trvání hydrocefalu kromě přímé komprese periventrikulární bílé hmoty se ztenčuje i kalózní těleso. Jedním z mechanismů, jak dochází k poškození bílé hmoty je tedy přímé natahování axonů v důsledku růstu objemu komor. Vzhledem k jejich průběhu bývá nejvýraznější postižení na dolních končetinách (obr. 2) (Silva, 2004).



Obr. 2: Schéma průběhu senzitivních a motorických vláken v okolí postranních komor.

2.4.2. Mikroskopické změny

U hydrocefalů je vždy zvětšený objem extracelulárního prostoru. Toto zvýšení se propaguje do vzdálenosti 6-20 mm od okrajů komor (Lux et al, 1970). Bývá přítomen nejen extracelulární edém, ale i edém axonů, který při jejich současné elongaci vede k jejich demyelinizaci, pozdější degeneraci a redukci jejich celkového počtu. Reakcí na poškození axonů je glióza. V neuronech dochází k pyknóze a cytoplazmatické vakuolizaci, chromatolýze a edému. V hlubokých kortikálních vrstvách se objevuje reaktivní astroglióza. Snižuje se počet a větvení dendritů a klesá počet synapsí (obr. 3). V extracelulárním prostoru se hromadí voda. Zobrazovacími metodami lze extracelulární vodu prokázat periventrikulárně, nejvíce v okolí frontálních rohů postranních komor (Gideon et al., 1994). Mozková tkáň v okolí dilatovaných postranních komor může být výrazně redukována a dosahovat šíře pouhých několika milimetrů.



Obr. 3: Schéma poruchy myelinizace (a) a synaptogeneze (b) u hydrocefalických dětí (Volpe 2008).

Při experimentálně vyvolaném hydrocefalu obstrukcí komor dochází po několika hodinách k edému bílé hmoty v okolí komor, po 48 hodinách postihuje edém i podkorové oblasti. Kompresi bílé hmoty vede k jejímu poškození. Nepřímo je bílá hmota postižena následkem

dlouhotrvajícího sníženého průtoku, který vede k ischemickým změnám a hraje významnou úlohu při jejím poškození. Dochází ke ztrátě buněk glie, především astrocytů, které jsou nejcitlivější na působení edému. Po dvou týdnech se v bílé hmotě hromadí makrofágy a objevuje se poškození buněk oligodendroglie (Silva, 2004).

Nejčastějšími změnami na mozku nalezenými při sekci jsou atrofie, bledost, edém, vakuolizace, chromatolýza nervových buněk, hypertrofie astrocytů, demyelinizace s degenerací axonů a ztráta synapsí. Kromě jiných typů poškození se mění i fosfolipidový metabolismus a snižuje se množství myelinu.

Mezi prvními jsou postiženy rovněž ependymální buňky, které ztrácejí své klky a mikroklky, dochází k jejich ztenčení a vzájemnému oddálení. V konečných stádiích jsou ependymální buňky kompletně nahrazeny glií. Pokud je příčina obliterace komor v časně fázi odstraněna, jsou změny ještě reverzibilní. Při déletrvajícím hydrocefalu je však výsledkem změn mikrostruktury nevratné a těžké poškození mozku (Wright et al., 1990; Futagi et al., 2005).

2.4.3. Morfologické změny cév u hydrocefalu

V periventrikulárních oblastech dochází k výrazné redukci počtu kapilár. Následkem tohoto faktu se zde objevují ischemické změny. Dochází k poškození buněk endotelu, zvýšení permeability v důsledku rozpojení tight junction, následnému rozšíření extracelulárních prostor a tím k porušení hematoencefalické bariéry. Komprese cév vede ke zhoršení perfúze, která hraje hlavní roli v pozdějším rozvoji patologických změn.

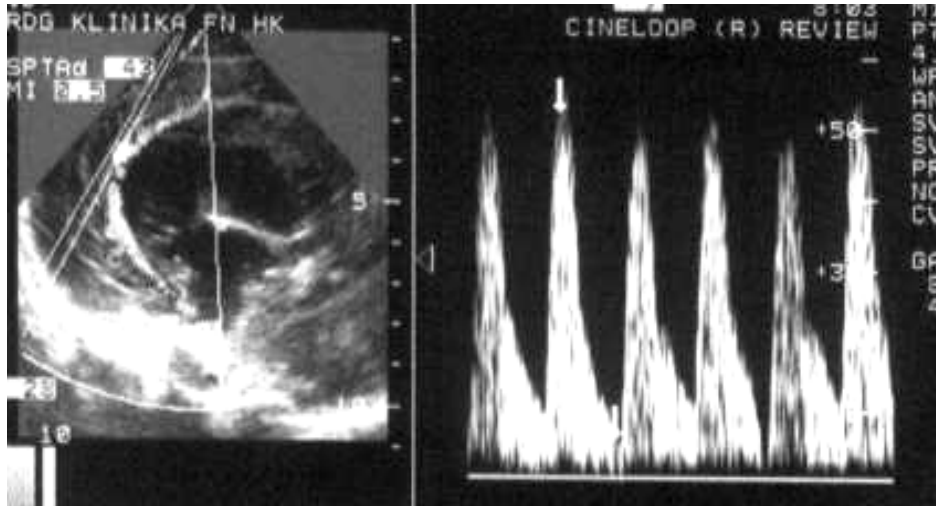
Morfologické změny cév při hydrocefalu můžeme rozdělit do 3 stádií:

První stádium mezi 7. – 14. dnem odpovídá mírné dilataci komor, při které dochází k natažení a. cerebri anterior (ACA). Průměr tepen se zužuje a snižuje se počet jejich větví. Objevují se nepravidelnosti v uspořádání architektiky cév vyživujících bílou hmotu. Palisádovité uspořádání kortikálních cév je zachováno.

Ve druhém stádiu mezi 14. – 18. dnem se změny na cévách zvyrazňují. Zmenšuje se průsvit a. cerebri media (ACM) i ACA v důsledku pokračování jejich trakce. Dochází k natažení a dislokaci tepen lentikulostriat, jejichž průsvit se rovněž zmenšuje. Dorzálně se dislokuje a. cerebri posterior (ACP) a redukuje se počet jejich větví. Vzhledem k tomu, že největší dilatace komor je v oblasti okcipitálních rohů a atrií komor, bývá nejvýznamnější postižení na ACP, která bývá dislokována a komprimována nejvíce ze všech mozkových tepen (obr. 4). Dalším zvětšováním komor dochází k poruše palisádovitého uspořádání

kortikálních větví. Vaskularizace kmene a mozečku zůstává beze změn. Extracelulární prostory mozku se zvětšují na 40-50 % proti 15 % u normálního zdravého mozku.

Obr.4.



Obr. 4: Těťivovité napnutí ACA při velké dilataci postranních komor. Dopplerovská křivka ukazuje vysoký IR

Třetí stádium, tedy období po 18. dni, spočívá v šíření edému i do šedé hmoty, které začíná v okcipitálních oblastech. V těchto fázích dochází ke spontánní „ventrikulostomii“, kdy se v okcipitálních lalocích spojují komory se subarachnoidálním prostorem. Mikroangiogramy prokazují výrazné snížení počtu větví ACP. V mozkové kůře se dále výrazně redukuje kapilární síť.

Tyto cévní změny jsou z patofyziologického hlediska snadno pochopitelné. Postupné zvětšování objemu komor a rostoucí transependymální resorpce zvyšující extracelulární (intersticiální) objem komprimuje, dislokuje a deformuje průběh mozkových cév nejdříve v bílé hmotě. Edém a atrofie periventrikulární bílé hmoty souvisejí nejen se zvětšením extracelulárního objemu, ale jsou také důsledkem ischemie, ke které dochází kompresí kapilár. Zevní drenáž, pokud je zavedená ve 2. stádiu, dokáže po normalizaci tlaku obnovit původní průsvit cév a zachovat průběh normální architektiky. Ireverzibilní změny periventrikulární bílé hmoty objevující se koncem 2. stádia vývoje hydrocefalu jsou doprovázeny vznikem periventrikulárních nebo porencefalických cyst. Kaskádu změn, které při hydrocefalu postupně vznikají lze tedy shrnout do následujícího schématu (obr. 5). Cévy jsou postiženy od úrovně velkých tepen až po drobné kapiláry, v případě pozdní dekomprese přetrvává redukce mozkové tkáně i redukce průtoku mozkem (Couture, 2001).

Průtok krve mozkem při hydrocefalu studovaný metodou clearance vodíku a autoradiografií i studie provedená pozitronovou emisní tomografií prokázaly sníženou perfúzi v různých oblastech mozku i kůry (Shirane, et al., 1992). V akutních fázích hydrocefalu je postižení průtoků mozkem globální, v chronických fázích je průtok snížený zejména v periventrikulární bílé hmotě.

Obr. 5.



Obr. 5: Změny při hydrocefalu (časová souslednost)

2.5. Vliv vysokého nitrolebního tlaku na myelinizaci a psychomotorický vývoj

Dětský mozek může být ireverzibilně poškozen, mnohdy i s doživotními následky pro pacienta v závislosti na příslušné fázi svého vývoje. Rozsah poškození mozku ovlivňuje nejen doba, ale i etiologie vzniku hydrocefalu. Rozhodujícím faktorem pro rozsah poškození je zralost metabolických pochodů, proliferační neuronální aktivita a stupeň myelinizace (Futagi et al., 2005, Murphy et al., 2002).

Vývojová stadia CNS

1. stádium: 8. – 21. týden.....buněčná proliferace
2. stádium: 22. – 31. týden... ..buněčná diferenciacie a migrace

3. stádium: 32. – 40. týdenzrání axonů
 4. stádium: 0 – 4. týden postnatálně ... zrání dendritů
 5. stádium: 5. – 50. týden... ..myelinizace
- (upraveno podle Brunella, 2004)

Efekt trvání zvýšeného nitrolebního tlaku (ICP) na psychomotorický vývoj se dá obtížně kvantifikovat. Skutečnost, že psychomotorický vývoj dobře koreluje s procesem myelinizace a že zvýšený ICP významně ovlivňuje postup myelinizace i psychomotorického vývoje, potvrzuje platnost několika hypotéz:

1. zvýšený ICP je důležitý faktor negativně postihující postup myelinizace u dětí s hydrocefalem
2. zvýšený ICP výrazně zpomaluje proces myelinizace nervové tkáně a tím i psychomotorický vývoj dítěte
3. rozsah poškození mozku ovlivňuje nejen doba, ale i etiologie vzniku hydrocefalu
4. rozhodujícím faktorem je zralost metabolických pochodů, proliferační neuronální aktivita a stupeň myelinizace
5. snížení ICP vede k postupné úpravě myelinizace a zlepšení psychomotorického vývoje
6. děti s hydrocefalem profitují z intenzivního neinvazivního monitorování ICP, protože včasným záchytem rozvoje intrakraniální hypertenze lze zabránit poškození mozku (Hanlo et al., 2004; Silva, 2004).
7. cytoskeletální poškození neuronů hydrocefalických dětí je nejvýraznější v axonech periventrikulární bílé hmoty, výrazně menší poškození se objevuje v perikaryích a dendritech neuronů v kůře nebo v axonech vnitřní kapsuly v důsledku menšího vlivu přímé komprese axonů a nižšího stupně demyelinizace
8. kortikální neurony jsou relativně ušetřeny i při výrazné redukci mozkové tkáně v periventrikulárních oblastech (klinický nález normální inteligence a zachovalých kognitivních funkcí u hydrocefalických dětí s motorickým poškozením tuto skutečnost potvrzuje (Aoyama et al., 2006, Muenchberger et al., 2006).

Studie Chapmana a spol. zkoumala vývoj 6161 dítěte s porodní hmotností 401-1000g a diagnózou PHH po dobu 10 let (Chapman et al., 2008). U těchto dětí prokázali významné procento postižení kognitivních a motorických funkcí. Další velká multicentrická randomizovaná studie prokázala, že včasná derivace likvoru zlepšuje prognózu dětí s PHH (Whitelaw et al., 2007). U shuntované skupiny dochází k významnému vzestupu počtu

reaktivních astrocytů ve srovnání se skupinou pokročilých neshuntovaných hydrocefalů. Proliferace těchto reaktivních astrocytů sice snižuje poddajnost mozku, ale významně se podílí na absorpci intersticiálního edému, eliminuje destrukci myelinových pochev a spolu s mikroglíí urychluje reparaci (Aoyama et al., 2006).

Celkový objem likvoru a tedy i velikost komorového systému mají jen malý vliv na neurologický vývoj. Dominantní vliv na psychomotorický a neurologický vývoj dítěte má intrakraniální hypertenze a doba jejího trvání.

2.6. Diagnostika rozvoje hydrocefalu

2.6.1. Klinický obraz

U nezralých novorozenců může být první známkou proběhlého krvácení náhlá alterace celkového stavu dítěte, zvláště, pokud je provázena bradykardií nebo apnoí. Dalšími známkami svědčícími pro možnou IVH jsou pokles hematokritu, pokles hemoglobinu v krevním obraze a křeče. V mnoha případech však může být i výrazné IVH klinicky zcela němé! Pozdějšími příznaky jsou zvětšování hlavy s kraniofaciální dysproporcí, rozšíření švů a dilatací povrchových žil. Velká fontanela je zvětšená, vyklenutá a někdy pulzuje. Při vertikalizaci dítěte její vyklenutí přetrvává v nezměněné podobě. Obvod hlavy roste o víc než 7 mm za týden (Whitelaw et al., 2002). Příznak zapadajícího slunce je způsoben tlakem na tektum mezencefala (obr. 6). Děti špatně pijí, jsou utlumené nebo naopak zvýšeně dráždivé. Poruchy příjmu potravy souvisí se zvracením („centrální zvracení“ v důsledku intrakraniální hypertenze) a sekundární ztrátě hmotnosti. Při rozvoji hydrocefalu v pozdějším období, kdy jsou švy srostlé a fontanela zaniklá, dominují v příznacích bolesti hlavy, nauzea a zvracení. Tyto příznaky bývají nejvýraznější v časných ranních hodinách, patrně v souvislosti s horizontální pozicí a hypoventilací během spánku. Na očním pozadí se objevuje městnání nebo subhyaloidní hemoragie (Pattisapu, 2001; Ambler, 2004; Boop 2004).



Obr. 6: Příznak „zapadajícího slunce“ s dobře viditelným srpkem bělma nad duhovkou a výrazná náplň žil (**a**), bočný pohled s vyklenutým čelem a náplní žil (**b**).

2.6.2. Zobrazování mozku v neonatologii

Ultrazvukové vyšetřování mozku se provádí již několik desetiletí. Počáteční morfologické zobrazování se s postupným zdokonalováním technologie rozšířilo o současné zobrazení morfologického obrazu i spektrální dopplerovské křivky - duplexní záznam. Další pokrok v rozvinutí dopplerovských technik nastal zavedením barevného dopplerovského zobrazení v osmdesátých letech minulého století. Ultrazvukové přístroje současnosti dokáží v reálném čase zobrazit ve standardním B obrazu cévy s barevným dopplerovským signálem a současně snímat dopplerovskou křivku (triplexní záznam), často s jejím automatickým vyhodnocením. Vysokofrekvenční sondy umožňují detailně zobrazit povrchové struktury. Nízkofrekvenční sondy digitalizovaných přístrojů s vysokým výkonem zajistí uspokojivé zobrazení struktur mozku i přes mineralizovanou kost nebo v případech, kdy má velká fontanela při svém uzavírání již malou velikost. Standardně se však při ultrazvukovém vyšetřování novorozeneckých a kojeneckých mozků využívají přirozená „akustická okna“, tzn. místa, kde chybí kostní kryt. Těmito okny jsou velká a malá fontanela, alternativně lze pro lepší zobrazení poměrů v zadní jámě využít fontanely sfenoidální nebo mastoidální. U novorozenců lze k vyšetření mozku využít i relativně široké švy nebo tenké šupiny spánkové kosti. Ultrazvukové vyšetření mozku dokáže dobře zhodnotit jeho strukturu a posoudit šířku komorového systému. Rutinně je ultrazvuk využíván při některých intervenčních výkonech

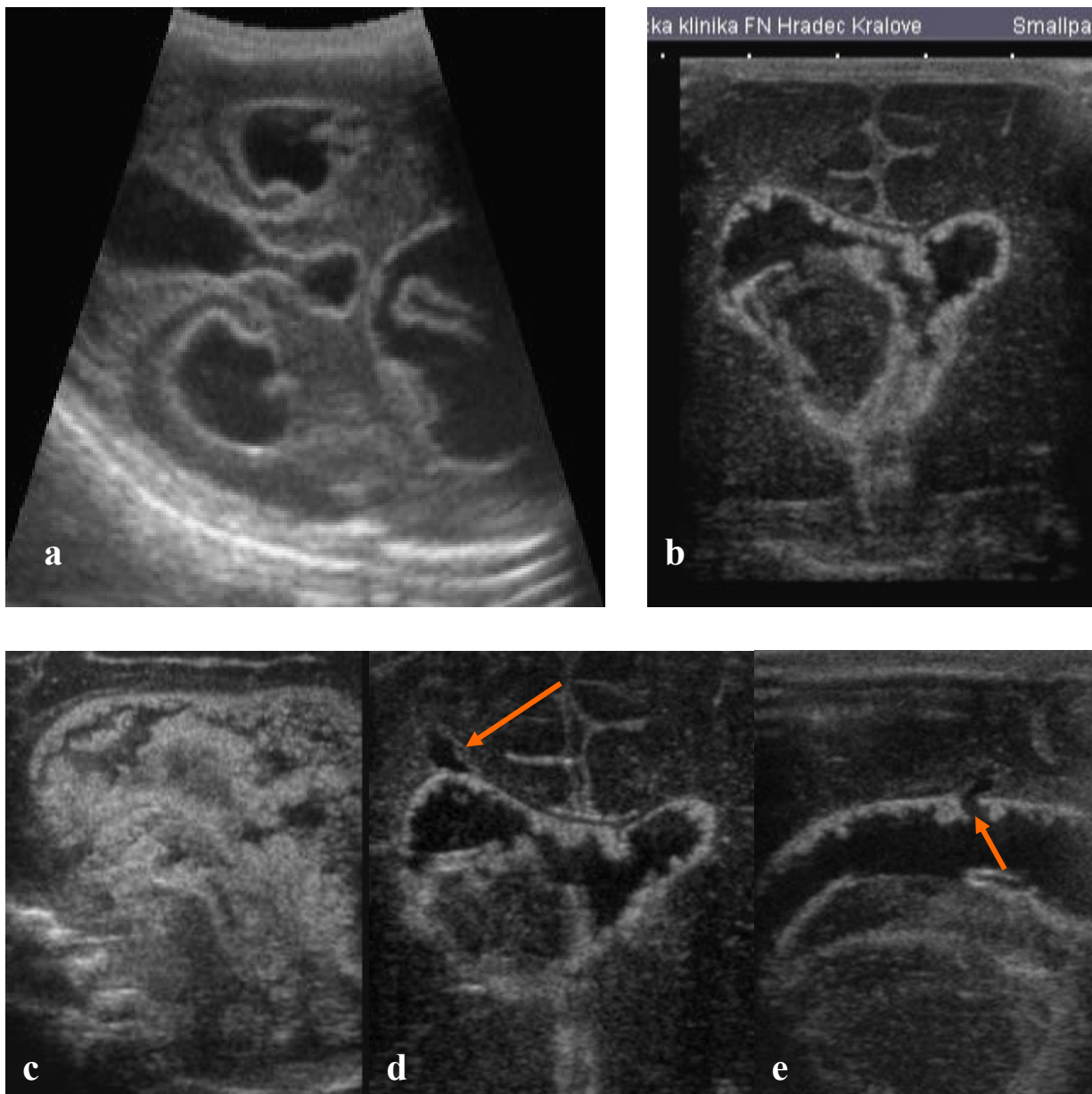
neurochirurga a zajišťuje tak maximální přesnost výkonu, umožňuje sledovat úspěšnost odlehčovacích punkcí a kontrolovat funkci drenážních systémů.

Počítačová tomografie (CT) má u novorozenců nízký tkáňový kontrast a vysokou radiační zátěž. Dalšími nevýhodami jsou nutnost transportu na CT pracoviště a často nezbytná sedace dítěte.

Magnetická rezonance (MR) má vynikající tkáňový kontrast, je schopná odhadnout stáří krvácení, neznamená radiační zátěž, avšak vzhledem k délce vyšetření vyžaduje dokonalou sedaci. Dalším nezanedbatelným argumentem je i cena těchto vyšetření.

2.6.3. Zobrazování hydrocefalu – ultrazvuková diagnostika

Při podezření na hydrocefalus je ultrazvuk první metodou volby k potvrzení nebo vyloučení diagnózy. Neinvazivní a jednoduché vyšetření přes velkou fontanelu umožní změřit velikost komorového systému, šířku subarachnoidálních prostor a dopplerovským vyšetřením zhodnotit průtoky mozkových cév (Eliáš et al, 2000). Další výhodou je možnost stanovení místa obstrukce zobrazením obou foramen Monroi i Sylviova akveduktu. Pokud se jedná o posthemoragický hydrocefalus vzniklý jako následek subependymálního krvácení, bývá výrazná echogenita stěn (ependymu) komor. Echogenita je způsobena jak degradačními produkty hemoglobinu, tak subependymální proliferací glie (Rypens et al., 1994; Gaisie, 1995). Nález zvýšené echogenity se označuje jako posthemoragická (obvykle sterilní) ventrikulitida (obr. 7 a-e).



Obr. 7: Šikmý řez z mastoidálního přístupu ukazuje pohled přes dilatovanou IV. komoru do dilatované III. komory a frontální i temporální rohy ostatních komor rovněž s dilatací. Volně průchodná jsou obě široká foramen Monroi, na ependymu komor je výrazná echogenita po ventrikulitidě (a). Posthemoragická ventrikulitida. Koronární řez přes frontální rohy postranních komor a III. komoru. Nepravidelné echogenní zesílení ependymu komor, objemný hematom v komorách s obliterací foramen Monroi, sediment vyplňuje III. komoru a ventrální část levé postranní komory (b). Sagitální řez třetí komorou ukazuje nepravidelnou směs echogenních hmot odpovídajících rozpadovým produktům po hemoragii (c). Koronární řez frontálními rohy postranních komor s výraznou granulomatozní ventrikulitidou, při které bradavičnaté výběžky zasahují do komory (d), otvor v levé horní části komory je raný kanál po punkci tenkou jehlou (e).

2.6.4. Dopplerovská diagnostika hydrocefalu (PHH)

Měření velikosti komorového systému a šířky subarachnoidálních prostor nedokáže vždy spolehlivě odlišit aktivní hydrocefalus od rozvíjející se mozkové atrofie (Shackelford, 1986). Teprve posouzení velikosti a dynamiky růstu likvorových prostor a posuzování dopplerovských křivek zvýšilo v osmdesátých letech přesnost diagnostiky hydrocefalu s nitrolební hypertenzí (Seibert et al., 1989; Babcock, 1995). Jak se však postupně ukázalo, dopplerovské stanovení periferní impedance pomocí indexu rezistence v klidové stadiu nemusí podávat dostatečně přesné výsledky (viz níže 2.6.5).

Pourcelotův index rezistence (IR) je bezrozměrné číslo, které získáme z rozdílu maximální systolické a diastolické rychlosti dělené maximální systolickou rychlostí: $IR = V_{syst} - V_{diast} / V_{syst}$. Index rezistence odpovídá mozkovému perfúznímu tlaku (Blomquist et al. 1986; Seibert et al., 1989). Vzájemný vztah systolických a diastolických rychlostí nám ve výsledném poměru jako IR slouží jako přesný a citlivý ukazatel změn periferního odporu. Na index rezistence mají vliv i některé další faktory - gestační stáří, srdeční vady (perzistující dučej se steal fenoménem), léky, pneumotorax, křeče, ale i hypoxickoischemické změny mozku (tabulka 3) (viz oddíl 2.3).

U většiny klinických stavů bývá nejdříve změněna diastolická složka. V prvních měsících života se absolutní rychlosti toku zvyšují (diastolické o něco více než systolické) a IR postupně klesá. Podle průsvitu cév nebo místa měření jsou ale hlavní změny arteriálních rychlostí v jejich systolické části, diastolická se mění jen málo, proto je změna IR stejná na všech intrakraniálních tepnách a nezáleží na jejich průsvitu (Horgan et al, 1989).

Tabulka 3. Vztah IR k místu měření a stáří dítěte

	32. týden	40. týden	43. týden	7. měsíc
ACI	0,77	0,74	0,76	0,66
AB	0,78	0,76	0,74	0,58
ACA	0,75	0,74	0,74	0,55
aa. lenticulostriatae	0,55	0,51	0,51	0,46

(tabulky: Couture, 2001)

2.6.5. Kompresní dopplerovská ultrasonografie (tlakový provokační test)

V roce 1996 popsal Taylor nový způsob, jak přesněji hodnotit přítomnost zvýšeného nitrolebního tlaku a rozlišit tak mezi pasivní a často přechodnou ventrikulomegalií a aktivním hydrocefalem (Taylor a Madsen, 1996). Vzhledem k tomu, že vyšetření spočívá na měření IR v klidu a po kompresi velké fontanely ultrazvukovou sondou, je nazýváno „tlakovým provokačním testem“.

Tlak v mozkových cévách je určován vztahem mezi objemem přitékající krve do mozku a odporem, který je kladen protékající krvi mozkem uzavřeným v pevné schránce – lebce. Mechanické vysvětlení odkazuje na konstantní intrakraniální objem všech komponent (mozek, likvor, krev), kdy zvětšení objemu kteréhokoli kompartmentu způsobí zmenšení objemu zbylých tak, aby celkový objem zůstal zachován (pravidlo Monro-Kellyové). Pokud dojde při hydrocefalu k vyčerpání těchto „rezerv“ a dále stoupá objem komor, musí nutně docházet ke vzestupu nitrolebního tlaku. Proto u dětí bez zvýšení ICP dochází při stupňované kompresi fontanely jen k minimálnímu vzestupu IR, přičemž lehce klesá diastolická rychlost. U hydrocefalických dětí při snížené mozkové poddajnosti (compliance) je objem komor vyšší, rovnováha tlaku a objemu je porušená, což vede ke kompresi cév a výraznému zvýšení IR.

Tlak na fontanelu během vyšetřování tedy zjistí rezervní kapacitu likvorových prostor a odezvu v průtoku mozkovými tepnami. U zdravých dětí dochází při stlačení velké fontanely k malému zmenšení intrakraniálního objemu, perfúze se sníží a mírně stoupne IR (Oliveira et al., 2003). Jak vyplývá ze vzorce výpočtu IR, jeho zvýšení je způsobeno snížením průtoku krve v diastole. Za normálních okolností toto zvýšení nepřesahuje 20 % (Westra et al., 2001).

„Klidový“ IR bývá značně různorodý a nemusí korelovat s přítomnou intrakraniální hypertenzí. Výpovědní hodnota izolovaného měření v „klidového“ IR je tedy dle literárních sdělení omezená (Bass et al., 2003; Taylor, 2003; Hoza et al., 2007).

Fyzikální výklad kompresního jevu je následující: odpor, který je kladen protékající krvi mozkem tzn. rezistenci, lze vypočítat pomocí Poiseuilleova zákona : $R = 8nL/\pi r^4$ (n je koeficient viskozity, L délka cévy a r její poloměr). Ze vztahu je zřejmé, že malá změna průsvitu cévy vyvolá velké změny rezistence (protože závisí na 4-té mocnině poloměru cévy). Jeden z kompenzačních mechanismů, které udržují normální perfúzi mozkem, se nazývá compliance. **Compliance (poddajnost)** je možné vyjádřit poměrem mezi změnou objemu a změnou tlaku: $\text{compliance} = \Delta \text{objem} / \Delta \text{tlak}$. Za normálních okolností dochází při kompresi fontanely k mírnému snížení diastolického toku, systolická rychlost se neovlivní a po vymizení komprese dochází k rychlému návratu diastoly k původním hodnotám. Při porušené

(nejčastěji tedy snížené) poddajnosti se snižuje jak systolická, tak diastolická složka a návrat k normě po vymizení komprese je pomalý - 10 a více sekund (Meyer et al., 2005). Zvýšení intrakraniálního objemu likvoru při snížené poddajnosti je doprovázeno výraznějším zvýšením tlaku. Matematický vztah objemu a tlaku v komorovém systému mozku může být popsán křivkou poddajnosti (compliance curve). Tato křivka má dlouhou a plochou počáteční část, ve které malé zvýšení intrakraniálního objemu způsobuje malé zvýšení intrakraniálního tlaku. Následuje část s prudkým vzestupem - skokem, ve které malý přírůstek objemu způsobí náhlé progresivní prudké zvýšení intrakraniálního tlaku.

Při technice odstupňované komprese fontanely je třeba dodržet několik zásad. Vlastní komprese fontanely by neměla trvat déle než 5 sekund. Za tuto dobu konstantního tlaku na fontanelu je třeba nastavit místo snímání záznamu, spustit snímání záznamu s optimálním nastavením rozsahu a základní linie křivky. Výsledkem měření je získání kvalitního ustáleného spektrálního dopplerovského záznamu. Opakováním vyšetření v krátkém časovém odstupu můžeme získat falešně negativní výsledek, protože hemodynamická odpověď se snižuje. Zásadní podmínkou k docílení správného výsledku je tedy vyvinutí přiměřeného a ustáleného tlaku. V původní práci Taylorově (1996) byly prováděny pokusy ve snaze standardizovat měření (Taylor et Madsen, 1996). K tomu byl použit oftalmodynamometr, přístroj k měření nitroočního tlaku, který měl zajistit reprodukovatelnost a stálost tlaku vyvíjeného na fontanelu. Metoda však ztratila svou eleganci, neboť bylo zapotřebí dvou vyšetřujících bez toho, že by došlo k zásadnímu zlepšení výsledků měření.

Ačkoli je zřejmé, že zvětšení komor a vyšší intrakraniální tlak působí negativně na mozkové cévy, hemodynamická odezva je často malá nebo zcela chybí. Existují případy mírné ventrikulomegalie s významnými změnami IR a naopak případy s výraznou ventrikulomegalií při normálních IR. Hemodynamické změny totiž odráží akutní, rychle progredující onemocnění jakékoli etiologie. Nejčastěji provází výraznou ventrikulomegalií a vysoký intrakraniální tlak. Rozvoj hemodynamických změn odhaluje progresi hydrocefalu a může informovat o nebezpečí ischemického postižení, které je výsledkem zvýšené cévní rezistence. Porucha průtoku mozkomíšním tekutinou při rychle se rozvíjejícím hydrocefalu vyžaduje rychlou dekompresi pro zabránění ireverzibilních ischemických změn. Nulový nebo inverzní diastolický tok je tedy známkou intrakraniální hypertenze a při současné progresivní dilataci komorového systému vyžaduje rychlou komorovou drenáž (Couture, 2001).

Dilatovaný komorový systém se po úspěšné drenáži vrací k normě. Obvykle 1-2 dny po drenáži začíná normalizovat III. komora, dále pak frontální rohy a nakonec okcipitální rohy

postranních komor. Dochází k normalizaci zvýšeného IR v důsledku zvyšování diastolických rychlostí, které reagují na snižování rezistence mozkových cév. Spolu se zvýšenou střední rychlostí tak dochází ke zvýšenému průtoku krve mozkem. Rychlá změna o více než 30 % několik minut po zavedení drenáže podporuje teorii o vzájemném vztahu mezi hydrocefalem, intrakraniálním tlakem a poškozením průtoku krve mozkem (Takasami and Tomita, 2002).

Taylorův „tlakový provokační test“ tak, jak byl výše popsán, by měl v klinické praxi zpřesnit dopplerovská vyšetření při diferenciální diagnostice aktivního hydrocefalu a pasivní posthemoragické ventrikulomegalii a pomoci tak při rozhodování o potřebě provedení některého z odlehčovacích zákroků (Taylor et Madsen, 1996; Oliveira et al. 2003; Meyer et al., 2005).

2.6.6 Rozlišení aktivního hydrocefalu a stacionární či přechodné ventrikulomegalie

Murphy studoval soubor 248 nezralých novorozenců (kolem 27 g. t.) s velmi nízkou porodní hmotností (VLBW). V tomto souboru se vyvinula progresivní ventrikulární dilatace (přechodná posthemoragická ventrikulomegalie) po IVH u 25 % dětí. U 38 % z nich se spontánně růst komor zastavil. Ze zbývajících 62 % dospělo 48 % k úpravě po farmakoterapii nebo po sérii punkcí (komorových nebo lumbálních) a dočasných drenáží. Zbývajících 34 % vyžadovalo zavedení trvalé ventrikulární drenáže, nejčastěji ventrikuloperitoneální (VP) shunt a 18 % zemřelo (Murphy et al., 2002). Bass uvádí, že se progresivní posthemoragická dilatace vyvinula u poloviny dětí s VLBW a IVH v jeho souboru a z tohoto počtu vyžadovalo neurochirurgickou intervenci 60-85 % případů (Bass et al., 2003).

Výsledky výše uvedených prací, publikované sice až po zahájení našeho výzkumu, dobře korelují s našimi předchozími zkušenostmi. Zásadním úkolem pro lékaře, ošetřujícího dítě s intrakraniálním krvácením, je včas zachytit rozvoj nitrolební hypertenze u nálezů postupně se vyvíjející ventrikulomegalie a vhodným terapeutickým postupem zabránit vzniku nežádoucích účinků na nervovou tkáň. Taylorův tlakový provokační test používáme již od konce devadesátých let. Jak vyplývá z uvedeného literárního přehledu, nebyly a dosud nejsou některá fakta dostatečně objasněna. Existuje přímá úměra mezi velikostí nitrolebního tlaku a hodnot IR a IRc? Jaký je vztah hodnoty nitrolebního tlaku a velikosti komor? Tyto hlavní otázky jsme se rozhodli řešit v předkládané dizertační práci. Získaná data navíc dovolila poukázat na některá další klinicky důležitá fakta.

3. CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE

Hlavní cíle:

1. Porovnání indexu rezistence a ICP u rozvíjejícího se posthemoragického hydrocefalu
2. Porovnání indexu rezistence s kompresí velké fontanely a ICP u rozvíjejícího se posthemoragického hydrocefalu
3. Stanovení specifity, senzitivity, PPH a NPH metody kompresního testu
4. Posouzení velikosti postranních komor a hodnoty ICP
5. Stanovení strategie využití UZ mozku v diagnostice rozvoje intrakraniální hypertenze

Vedlejší cíle:

6. Zjištění doby rozvoje PHH od porodu
7. Stanovení gestačního stáří a porodní hmotnosti dětí, u kterých dochází nejčastěji k posthemoragickému hydrocefalu

4. MATERIÁL A METODIKA

4.1. Soubor vyšetřovaných dětí

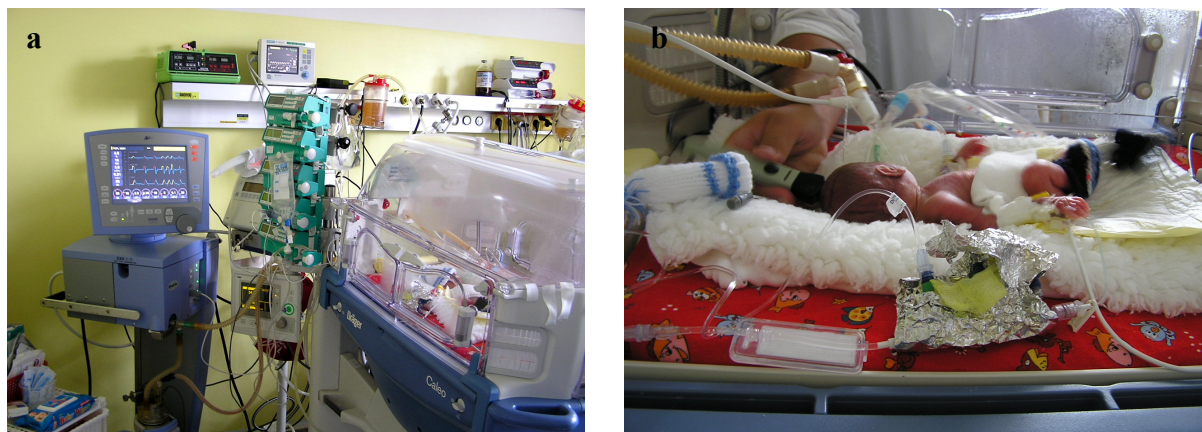
Od zavedení metody kompresní dopplerovské ultrasonografie v roce 1999 do roku 2008 jsme na našem pracovišti vyšetřili 412 dětí s podezřením na některou formu hydrocefalu. Do zkoumaného souboru bylo zahrnuto 52 dětí s diagnózou posthemoragického hydrocefalu (PHH), u kterých jsme provedli celkem 445 ultrazvukových měření; 162 měření se časově shodovalo s přímým vyšetřením nitrolebního tlaku. Průměrná porodní hmotnost dětí s PHH byla 1436g v rozmezí 550 - 4090g, medián 1150g. Gestační stáří bylo 29,6 týdne (24. - 41. týden), medián 28. týden, modus 26. týden. Celkem bylo v souboru 73 % dětí s nízkou porodní hmotností (VLBW).

4.2. Technika ultrazvukového vyšetření mozku

Většinu vyšetření jsme prováděli pojízdným přístrojem Panter firmy Briel&Kajer na JIP dětské kliniky. Jeho multifrekvenční konvexní sonda 5-7,5-10 MHz se vstupním polem 20x8 mm byla ideální pro vyšetřování novorozeneckých mozků přímo v inkubátorech. Dalším používaným přístrojem byl Ultramark 9 HDI firmy ATL s mechanickou sondou o frekvenci 5 MHz. Tento přístroj jsme měli na přechodné období v letech 2004-2005, kdy bylo pracoviště JIP vybaveno novým ultrazvukovým přístrojem Nemio firmy Toshiba. Pro vyšetřování mozků jsme využívali konvexní multifrekvenční sondu 5-10 MHz se vstupním polem 30x7 mm. Všechny používané přístroje byly vybaveny triplexním dopplerovským záznamem. Výpočty základních parametrů při dopplerovském měření prováděly jednotným způsobem. Nálezy jsme archivovali pomocí termoprinteru nebo uložením na magnetooptický disk.

Novorozencům s nízkou porodní hmotností jsme standardně vyšetřili mozek po stabilizaci stavu, nejdéle do 72 hodin po narození, v 1. a 2. týdnu života a dále podle klinického stavu nebo předchozího ultrazvukového nálezu. Mozek a komorový systém jsme zobrazovali standardní technikou přes akustické okno velké fontanely v koronárních a sagitálních, resp. parasagitálních řezech. Podle potřeby jsme doplnili alternativní přístupy přes malou fontanelu, šupinu temporální kosti nebo mastoidální okno. Celková doba vyšetření obvykle trvala 5-10 minut. Farmakologické zklidnění dítěte jsme nevyžadovali, při neklidu stačilo podání malého množství glukózy do úst nebo využití šidítka během vyšetřování. Všechna vyšetření na JIP byla provedena v kuvézách s minimální manipulací dítěte.

Hygienická opatření jsme dodržovali v soulase s místními standardy. Podmínky při vyšetřování ukazují obrázek (obr. 8).

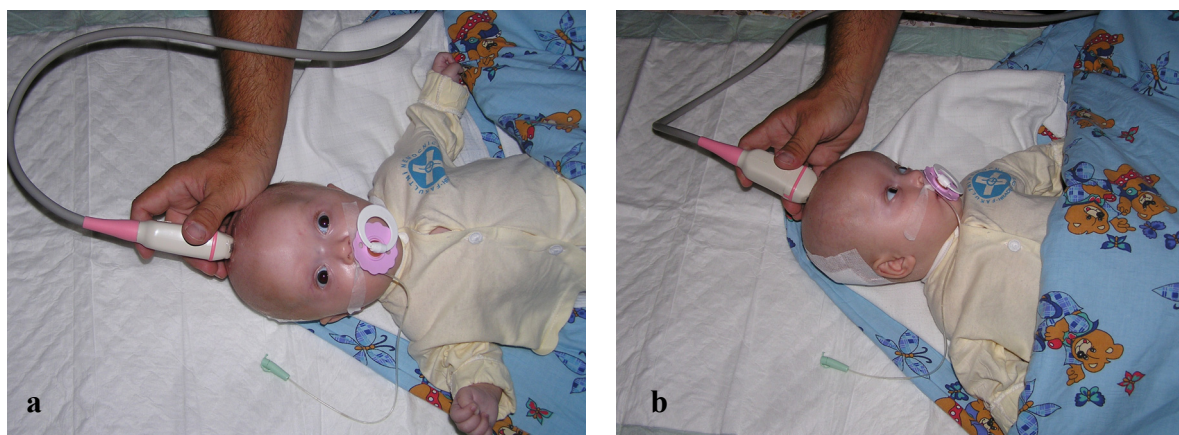


Obr. 8: Kuvěza s nezralým novorozencem, v okolí perfuzní pumpy a monitory (a). Detailní pohled na vyšetření mozku novorozence přímo v kuvěze. Pracovní prostor je omezený hadicemi ventilátoru, které jsou připojené na endotracheální kanylu. Vyšetřování přes okénko inkubátoru minimalizuje tepelné ztráty (b).

4.3. Postup ultrazvukového vyšetření mozku

4.3.1. UZ anatomie a morfologie

Morfologické vyšetření mozku jsme začínali přes velkou fontanelu sérií koronárních řezů frontookcipitálním směrem. Skloněním (kývnutím) sondy jsme si ověřili správnost orientace obrazu tak, že jsme standardně zobrazovali levou hemisféru na obrazovce vlevo a pravou vpravo (pohled shora či zezadu). Pokud tomu tak nebylo, otočili jsme sondu o 180 stupňů (obr. 9).



Obr. 9: Pohled na dítě shora: sonda je přiložená na velkou fontanelu orientovaná v sagitální rovině řezu. V této rovině se kývnutím do stran zobrazí parasagitální roviny řezu. Standardní poloha pro vyšetřování dopplerovských křivek při vzorkování na přední mozkové tepně ACA (a). Pohled ze strany: sonda orientovaná ve frontální rovině pro získání koronárních řezů (b).

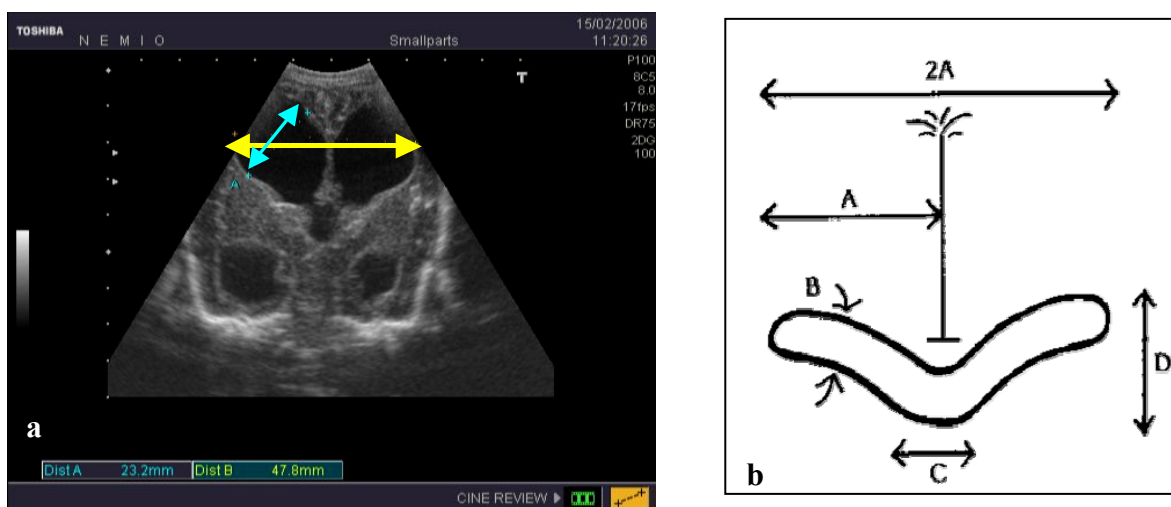
V této rovině jsme měli sondu přiloženou na velkou fontanelu a sklopili ji ventrálním (frontálním) směrem. Zobrazili jsme echogenní odrazy stropu orbit a ethmoidů ve frontální kosti. Nad nimi jsme viděli strukturu frontálních laloků mozku před frontálními rohy postranních komor včetně středočárové echogenní struktury falxu, který je orientovaný vertikálně v interhemisférické fisuře mozku. Postupným sklápěním sondy dorzálně (okcipitálně) se objevily rostrální části frontálních rohů postranních komor. Následovalo další mírné sklopení sondy dorzálně na úroveň foramen Monroi postranních komor. V tomto řezu mají postranní komory symetrický, semilunární tvar a štíhlým kanálkem komunikují se III. komorou. Ve střední čáře mezi postranními komorami je echogenní list pelucidárního septa, který může vytvářet dutinu - cavum septi pellucidi. Tato struktura se vyskytuje běžně u zralých i nezralých novorozenců a jako varieta normy může přetrvávat do dospělosti. Laterokaudálně od frontálních rohů postranních komor leží caput nuclei caudati. Další zobrazovaná úroveň byla přes střední část III. komory. V této rovině byla nad stropem postranních komor dobře indentifikovatelná lehce hypoechogenní vrstva kalózního tělesa. Kaudálně od nucleus caudatus, které konturuje spodní část postranních komor jsou echogenní struktury bazálních ganglií a thalamů. Thalamy odděluje III. komora a jediným místem jejich vzájemného spojení představuje massa intermedia (adhesio interthalamica). Laterálně od těchto struktur byly echogenní formace tvaru „Y“ tvořené Sylviovou fisurou. Kaudálně se objevila echogenita tentoria, pod kterým bylo lehce echogennější cerebellum. Další sklápění sondy vedlo k zobrazení echogenních choroidálních plexů uvnitř dorzálně divergujících těl postranních komor. Nejdorzálnější rovina řezu nad úrovní postranních komor zobrazovala gyrifikaci okcipitálních laloků. Tento postup se při vyšetřování několikrát opakoval, bylo důležité porovnávat stranovou symetrii a dokonale identifikovat jednotlivé anatomické struktury.

Otočením sondy o 90 stupňů jsme získali sagitální rovinu řezu. Kývnutím sondy jsme si ověřili správnost orientace obrazu tak, že jsme standardně směřovali frontální směr na obrazovce doleva. Pokud tomu tak nebylo, otočili jsme sondu o 180 stupňů. Jemnou manipulací sondy na velké fontanele jsme srovnali obraz do dokonalého středočárového zobrazení. V této rovině byla ve střední části mozku anechogenní ovoidní struktura cavum septi pellucidi případně cavum vergae. Hypoechogenní corpus callosum konturovalo dutiny shora. Kaudálně od nich byla ventrodorzálně protáhlá anechogenní struktura III. komory, která se pod akveduktem rozšiřovala ve IV. komoru. Při rozšíření komorového systému byla ve střední části III. komory dobře vidět prominující massa intermedia. Čtvrtá komora byla ventrálně ohraničena echogenním pontem, dorzálně výrazně echogenním cerebellem.

Nejvyšší echogenitu vykazoval clivus. Pod echogenním mozečkem jsme se vždy snažili identifikovat cisternu zadní jámy a přechod oblongaty v krční míchu, abychom vyloučili vrozenou vývojovou anomálii typu Arnold-Chiari. Další parasagitální řezy jsme získávali postupným sklápěním sondy laterálně s mírnou rotací podle podélné osy postranní komory tak, aby její tělo bylo zobrazeno v celé délce. I tato vyšetření jsme několikrát postupně opakovali v jednotlivých rovinách na každé straně. Podle potřeby jsme doplnili alternativní přístupy. Tímto místem byla nejčastěji mastoideální fontanela, která umožnila dostat do blízkého zobrazovacího pole struktury zadní jámy. Snadno jsme tak zobrazili Sylviovův akvedukt, IV. komoru, mozečkové hemisféry i vermis cerebella. Výsledkem byla jasná představa o velikosti, tvaru a obsahu komorového systému, šířce subarachnoidálních prostor a echostruktúře mozku.

4.3.2. Měření

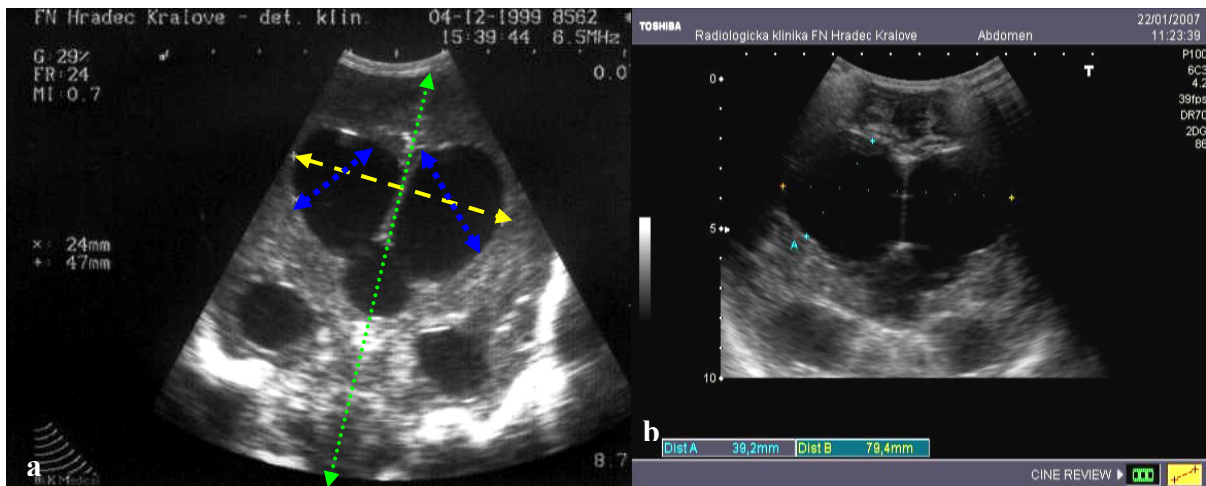
Šířku frontálních rohů postranních komor jsme měřili v koronárním řezu v místě spojení postranních komor se III. komorou (úroveň foramen Monroi) podle Londona et al. (2b) a Slolnicka et al. citováno v (Rennie, 1997) (obr. 10). Za normální hodnoty jsme považovali hodnoty do 4mm (rozměr B - obr. 10). Hodnoty šířky komor nad 5mm jsme považovali za patologické a komory podle studie Ventriculomegaly Trial Group z roku 1994 za dilatované. Laterální rozteč komor VM lat (rozměr 2A – obr. 10) jsme hodnotili při výrazné ventrikulomegalii jako doplňkovou hodnotu k přesnějšímu posuzování velikosti komorového systému.



Obr. 10: Měření komor ve standardním řezu z velké fontanely. Ultrazvukové vyšetření dítěte s výraznou ventrikulomegalií ukazuje laterální rozteč postranních komor (laterální rozteč označujeme v dalším textu jako VM lat. - žlutá šipka. Modrá šipka znázorňuje standardní měření šířky frontálního

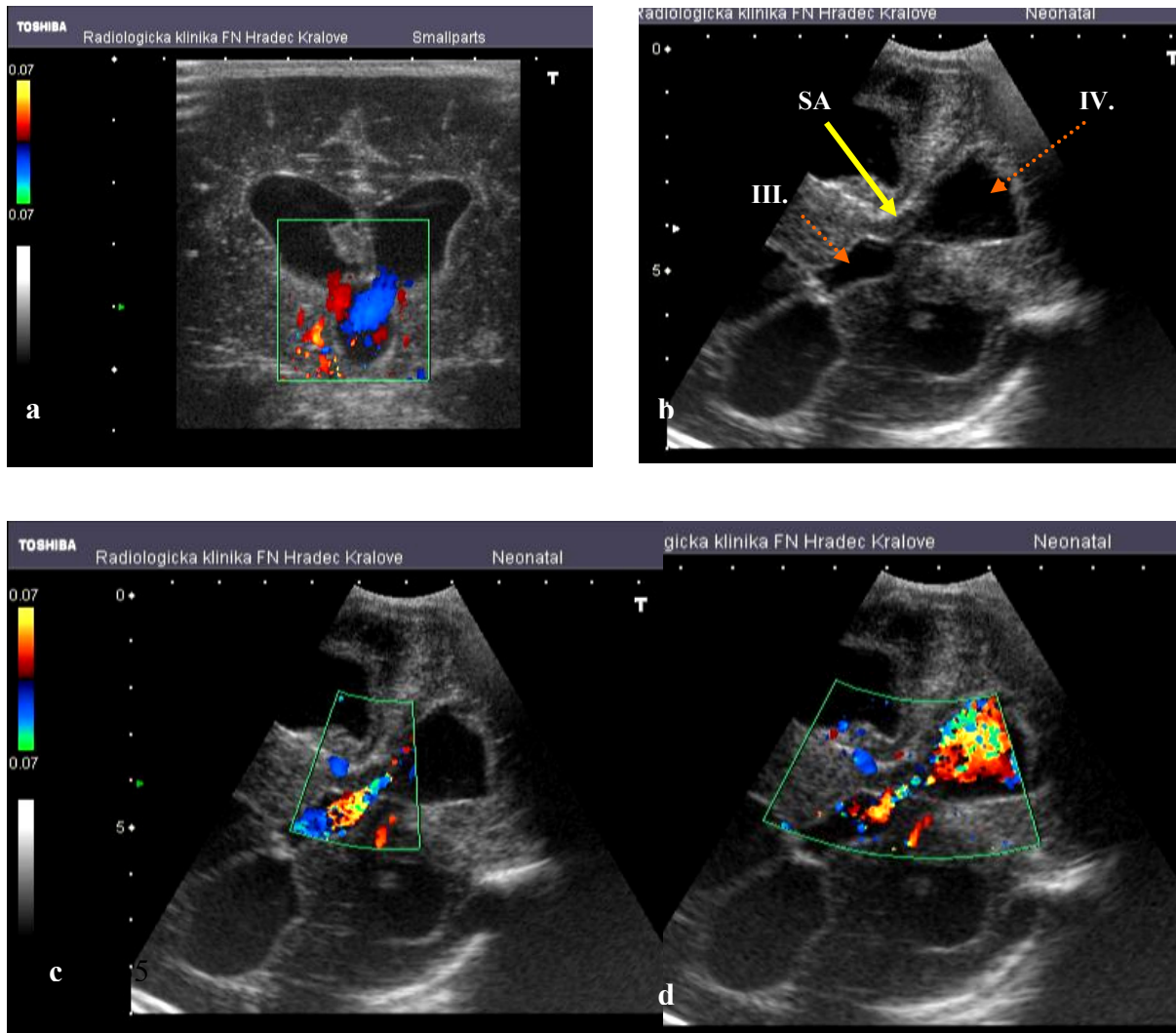
rohu levé postranní komory (a). Schéma měření s různými způsoby hodnocení šířky postranních komor (na našem pracovišti používáme rozměr 2A a B) (b).

Měření laterálních kontur bylo někdy limitováno přítomností artefaktů při vyšetřování. Důvodem byla malá velikost velké fontanely. V některých případech pomohlo natočení sondy a pořízení šikmého koronárního řezu. V několika případech extrémních dilatací byly laterální kontury nezobrazitelné (obr.11).



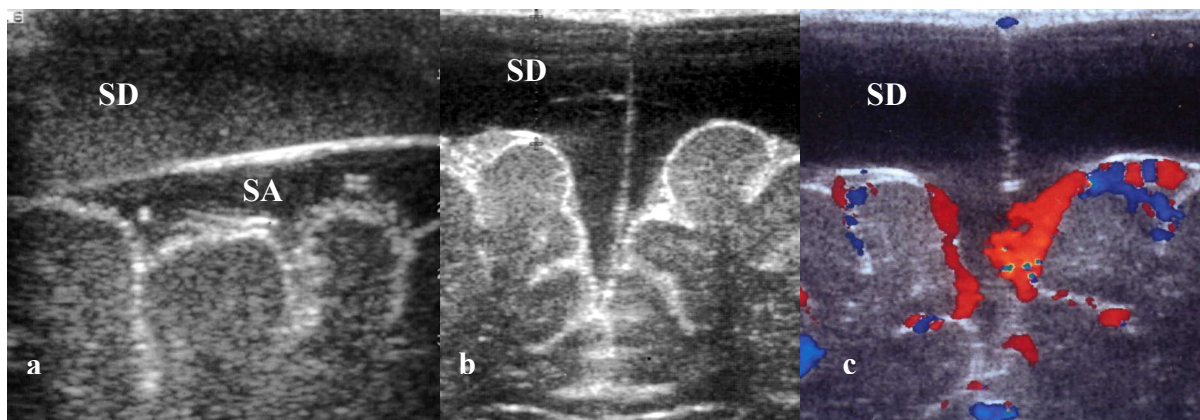
Obr. 11: Šikmý koronární řez ve standardním místě (úroveň foramen Monroi). Žlutě je označen laterální rozměr postranních komor, modře šířka postranních komor. Zeleně je vyznačen průběh střední čáry. Mediálně a kaudálně od postranních komor je zachycena anechogenní dilatovaná III. komora. V dolní části obrázku jsou výrazně dilatované temporální rohy postranních komor (a). Výrazná dilatace neumožňující přesné zobrazení laterálních kontur postranních komor, kalipery jsou umístěny do přibližné polohy laterálních stěn komory (b).

Šířku III. a IV. komory jsme měřili při jejich rozšiřování v koronárním řezu transverzálně. Sylviov akvedukt spojující obě komory, který je uložen v mezencefalu jsme zobrazovali v sagitálním řezu z velké fontanely, detailně pak z mastoidálního přístupu. Při podezření na obstrukci jsme průtok akveduktem ověřovali pomocí barevného dopplerovského signálu. Měření jsme prováděli z temporálního nebo mastoidálního přístupu tak, že jsme zobrazili akvedukt a při stlačení velké fontanely jsme posuzovali přítomnost barevného dopplerovského signálu. Vhodným nastavením přístroje barevného dopplerovského zobrazení s vysokou citlivostí k pomalým tokům a nízkou citlivostí filtru byl barevný dopplerovský signál dobře hodnotitelný. Kritériem průchodnosti akveduktu byl tok v celé jeho délce včetně víření ve IV. komoře při stlačení fontanely. Při uvolnění tlaku na fontanelu byl dobře prokazatelný dopplerovský signál zpětného toku v akveduktu (obr.12).



Obr. 12: Koronární řez vedený z velké fontanely přes postranní komory v úrovni foramen Monroi u dítěte s triventrikulárním obstrukčním hydrocefalem. Barevný dopplerovský signál získaný při kompresi fontanely prokazuje průchodnost obou foramin s průkazem barevných dopplerovských toků ve III komoře. V pravé komoře je signál od sondy tj. do III. komory, vlevo směr ze III. komory do levé postranní komory. Stav po krvácení do komor s dilatací obou postranních komor a III. komory. Vlevo adhezuje organizovaný trombus na septum pellucidum (a). Pohled z mastoidálního přístupu ukazuje rozšíření všech komor Označeno oranžovými šipkami) včetně Sylviova akveduktu (žlutá šipka) (b). Po kompresi fontanely se zobrazuje barevný dopplerovský signál „jet“ v akveduktu mezi III. a IV. komorou s vířením ve IV. komoře

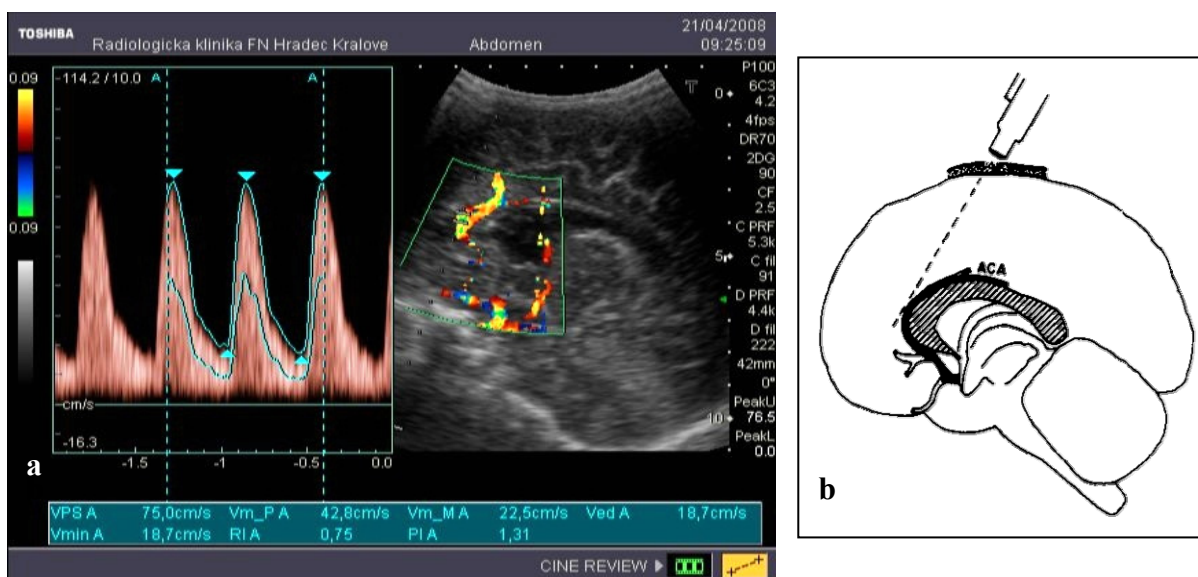
Měření šířky subarachnoidálních (SA) prostorů jsme hodnotili přes od velkou fontanelou jako vzdálenost mezi durou a nejbližším gyrem v okolí falxu. Normální šířka je do 4mm, od 5mm jsme považovali šířku subarachnoidálních prostorů za zvětšenou (Veyrac, 1990). V některých případech lze přímo zobrazit linii dury a rozlišit subdurální a subarachnoidální prostor. Při diagnostických rozpacích jsme k rozlišení mezi subdurální kolekcí tekutiny a subarachnoidálními prostory využili barevného dopplerovského mapování (obr. 13).



Obr. 13. Vyšetření přes velkou fontanelu s rozšířením extracerebrálních prostor. Dobře viditelná echogenní linie tvrdé pleny rozděluje tento prostor na subdurální (SD) a subarachnoidální (SA). Pod durou jsou v SA prostoru vidět echogenní linie cév, anechogenní kolekce zasahující z SA prostoru do sulků (a). Expanzivně se chovající SD kolekce, která středočárově rozšiřuje interhemisferální fisuru a komprimuje povrch mozku včetně SA prostor (b). Ověření barevným dopplerovským zobrazením bohaté vaskularizace v subarachnoidálním prostoru, který je tlačeny na povrch mozku SD kolekcí (c).

4.3.3. Dopplerovské vyšetření

Základní dopplerovské vzorkování jsme standardně získávali v kolénku arteria cerebri anterior (ACA), kde je optimální dopplerovský úhel. Při vyšetřování dítěte více lékaři se navíc jedná o dobře zobrazitelné referenční místo pro reprodukovatelná opakovaná měření. Zjišťovali jsme nejvyšší systolickou rychlost a nejnižší diastolickou rychlost. Z těchto hodnot přístroj vypočítal index rezistence (IR). Pourcelotův index rezistence je poměr daný rozdílem systolické a enddiastolické rychlosti dělené systolickou rychlostí: $RI = \frac{V_{syst} - V_{diast}}{V_{syst}}$. Ukázka hodnocení indexu ultrazvukovým přístrojem je na (obr.14).



Obr. 14: Triplexní dopplerovský záznam měření rychlostí s výpočtem IR při vzorkování z ACA. V levé části obrázku je vidět dopplerovská křivka s označením maximálních systolických a diastolických rychlostí. V pravé části obrázku morfologické zobrazení (B-mode) s barevnou dopplerovskou křivkou zobrazující průběh přední mozkové tepny ACA. V dolní části obrázku jsou hodnoty vypočítané přístrojem, zde $IR = 0,75$ (normální hodnota) **(a)**. Schéma měření dopplerovského signálu z ACA při vyšetřování přes velkou fontanelu **(b)**.

Vzájemný vztah systolických a diastolických rychlostí nám ve výsledném poměru slouží jako přesný a citlivý ukazatel změn průtoku krve mozkiem. V prvních měsících života se absolutní rychlosti toku zvyšují (diastolické o něco více než systolické) a IR postupně klesá (tabulka 3-4). Průběh je odlišný u zralých novorozenců, nezralých novorozenců a výrazně nezralých novorozenců s nízkou porodní hmotností (VLBW). Podle průsvitu cév nebo místa měření jsou hlavní změny arteriálních rychlostí v jejich systolické části, enddiastolická část se mění jen málo.

Klidový index resistance (IR) bez komprese fontanely jsme hodnotili po změření systolické a diastolické rychlosti. Tento index byl námi používanými ultrazvukovými přístroji automaticky vypočítán. Normální hodnoty se pohybují v rozmezí 0,55-0,85 a jedná se o bezrozměrné číslo (Seibert et al., 1989; Rennie, 1997; Couture, 2001)

Kompresní index rezistence (IR_c) jsme hodnotili při kontinuálním tlaku na velkou fontanelu za současného měření systolických a diastolických rychlostí. Dobu komprese jsme omezovali na nezbytně nutnou k získání hodnotitelné křivky, nikdy nepřesahovala 5 sekund, kompresi jsme opakovali jen při získání nehodnotitelné dopplerovské křivky. IR_c s vymizením nebo inverzí diastoly jsme považovali za silný prediktor nitrolební hypertenze; u zdravých dětí je při kompresi změna IR_c proti IR minimální. (Taylor et Madsen, 1996; Oliviera et Machado, 2003).

4.3.4. Časování vyšetření

Při změně klinického stavu bylo ultrazvukové vyšetření mozku provedeno co nejdříve po této změně. Pokud jsme našli krvácení do komor, předpokládali jsme možný rozvoj nitrolební hypertenze a zkracovali jsme intervaly kontrol tak, abychom včas zachytili stoupající hodnotu IR při kompresi fontanely (IR_c). Při záchytu progresu ventrikulomegalie nebo vzestupného trendu IR_c jsme kontrolovali dítě denně a při zjištění patologických hodnot IR_c jsme indikovali komorovou punkci s přímým změřením ICP (ICPm).

4.4. Technika punkce komor

Neurochirurg punktoval komoru z laterální části velké fontanely pod ultrazvukovou navigací, aby bylo dosaženo optimální trajektorie punkce s minimalizací rizika poranění některé velké cévy nebo zabodnutí jehly do hematomu v komoře. Ve výjimečných případech punktoval standardní neurochirurgickou technikou bez ultrazvukové kontroly. K punkci byla používána jehla 0,8 x 40 mm, na kterou byl napojen dětský prodlužovací set. Výkon byl prováděn v analgosedaci (midazolam) za aseptických podmínek.

4.4.1. Technika přímého měření ICP

4.4.1.1. Měření při punkci komor

Po zavedení jehly do frontálního rohu postranní komory jsme připojenou krátkou spojovací hadičkou zvedli do výše a pomocí pravítka jsme změřili vzdálenost mezi bodem „0“ a hladinkou likvoru v hadičce. Nulová hladina byla stanovena na úroveň předního okraje frontálního rohu postranní komory, který se promítá na kalvu přibližně do oblasti zevního koutku oka. Takto naměřená výška sloupce (pomocí pravítka) v centimetrech byla považována za hodnotu intrakraniálního tlaku ICP, který označujeme v dalším textu ICPm. Při zjištění nitrolební hypertenze neurochirurg odpustil likvor do připravených zkumavek v množství, které vedlo k normalizaci ICPm. Vzorky jsme odesílali k biochemickému a mikrobiologickému rozboru.

4.4.1.2. Měření při punkci subgaleální kapsle

U dětí s nutností provádění opakovaných odlehčovacích punkcí komor byla před definitivním řešením VP drenáží zavedena subgaleální kapsle (obr. 15). Po napíchnutí tohoto rezervoáru tenkou jehlou (0,4-0,6mm x 40mm) změřil lékař (neurochirurg nebo ošetřující lékař JIP) ICP stejným způsobem jako u komorové punkce a vypustil potřebné množství likvoru.



Obr. 15 a,b: Detailní pohled na subgaleální rezervoár („kapsli“, shunt) pro dočasnou komorovou drenáž. Tenká část s několika otvory na konci je zavedena do frontálního rohu postranní komory (**a**). Vlastní rezervoár je umístěn extrakraniálně subgaleálně a je překrytý kůží. Tenkou jehlou jsou přes kůži prováděny vpichy tohoto rezervoáru a je vypouštěn likvor. Přímá komunikace komory s kapslí umožňuje při zavedení jehly do rezervoáru měřit ICPm (**b**).

Normální hodnoty ICP u dospělých a u dětí jsou uvedeny v přehledu na závěr této kapitoly. Za horní hranici normálního ICP u zralých i nezralých novorozenců jsme v naší práci považovali hodnotu 7cm výšky sloupce likvoru (Maertzdorf et al., 2002; Whitelaw et al., 2002; Bass et al., 2003; Tamburrini et al. 2005).

4.4.2. Technika současného měření ICP a určení IR a IRc

IR a IRc jsme určovali okamžitě před přímým změřením ICPm. Po standardním změření všech námi sledovaných hodnot byla provedena punkce komory nebo subgaleálního shuntu. Po změření ICPm jsme při vypuštění likvoru sledovali změnu IR. PO vypuštění likvoru v potřebném množství k dosažení normálního ICPm jsme po ošetření a sterilním krytí rány šetrně zhodnotili výsledný IR. Bezprostředně po punkci jsme nikdy IRc nehodnotili. Další kontrolní vyšetření jsme obvykle plánovali do 24 hodin. Při punkcích jsme několikrát měřili hodnotu námi prováděné komprese, která vedla k vzestupu sloupce likvoru o 7-10 cm. Stejný efekt komprese bylo možné sledovat i při punkcích subgaleálních kapslí. Všechny získané hodnoty jsme zaznamenávali do připravených tabulek.

Techniku punkce ukazuje seriál fotografií (obr. 16 a-f)



Dodatek: normální hodnoty a převodní vztahy používané v naší práci

Normální hodnoty přímého ICP (Bass et al. 2003; Eide et al. 2007; Hoza et al. 2007)

Dospělí 10 - 20 mm Hg 13 – 26,6 cm H₂O

Děti 5 - 15 mm Hg 6,6 - 20 cm H₂O

Mladší děti 3 – 7,4 mm Hg 4 – 9,9 cm H₂O

Novorozenci 1,5 – 5,9 mm Hg 2 – 7,9 cm H₂O

K převodu jednotek pro **tabulku 6** jsme použili následujícího vztahu (Blomquist):

$$1 \text{ kPa} = 7,5 \text{ mm Hg} = 102 \text{ mm H}_2\text{O}$$

$$1 \text{ mm Hg} = 1,36 \text{ cm H}_2\text{O}$$

Tabulka 4. Přepočítání mezi tlakem v mmHg, mm H₂O

Tlak (mm Hg)	Tlak (mm H₂O)	Zaokrouhlení (cm)
1	13,6	1,5
2	27,2	2,5
3	40,8	4
4	54,4	5,5
5	68	7
6	81,6	8
7	95,2	9,5
8	108,8	11
9	122,4	12
10	136	13,5

5. VÝSLEDKY

Soubor

Průměrná porodní hmotnost dětí s PHH byla 1436g v rozmezí 550 - 4090g, medián 1150g. Gestační stáří bylo 29,6 týdne (24.-41. týden), medián 28. týden, modus 26.týden (graf 1).

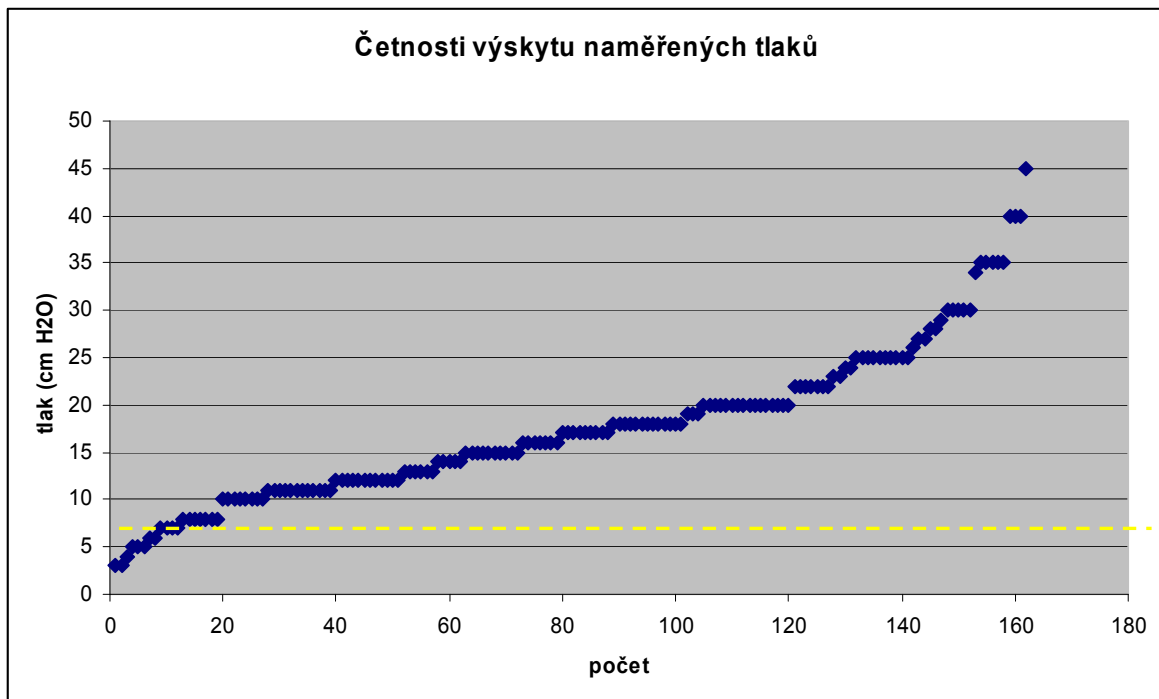
Graf 1. Vztah gestačního stáří a porodní hmotnosti dětí s PHH

(osa x – počet dětí, osa y – gestační stáří /vlevo/ a porodní hmotnost /vpravo/)
modrý sloupec – porodní hmotnost, růžový bod – gestační stáří



V souboru 52 dětí jsme hodnotili 162 ultrazvukových vyšetření, po kterých byl bezprostředně změřen intrakraniální tlak ICPm při punkci komory (125 měření – 77,2 %) nebo subgaleálního shuntu (37 měření – 22,8 %). Ze 162 měření byl 12krát (7,4 %) naměřen ICPm menší nebo roven 7 cm H₂O (skupina A) a 150krát (92,6 %) ICPm větší než 7 cm H₂O (skupina B). Absolutní hodnoty naměřených tlaků ukazuje graf 2.

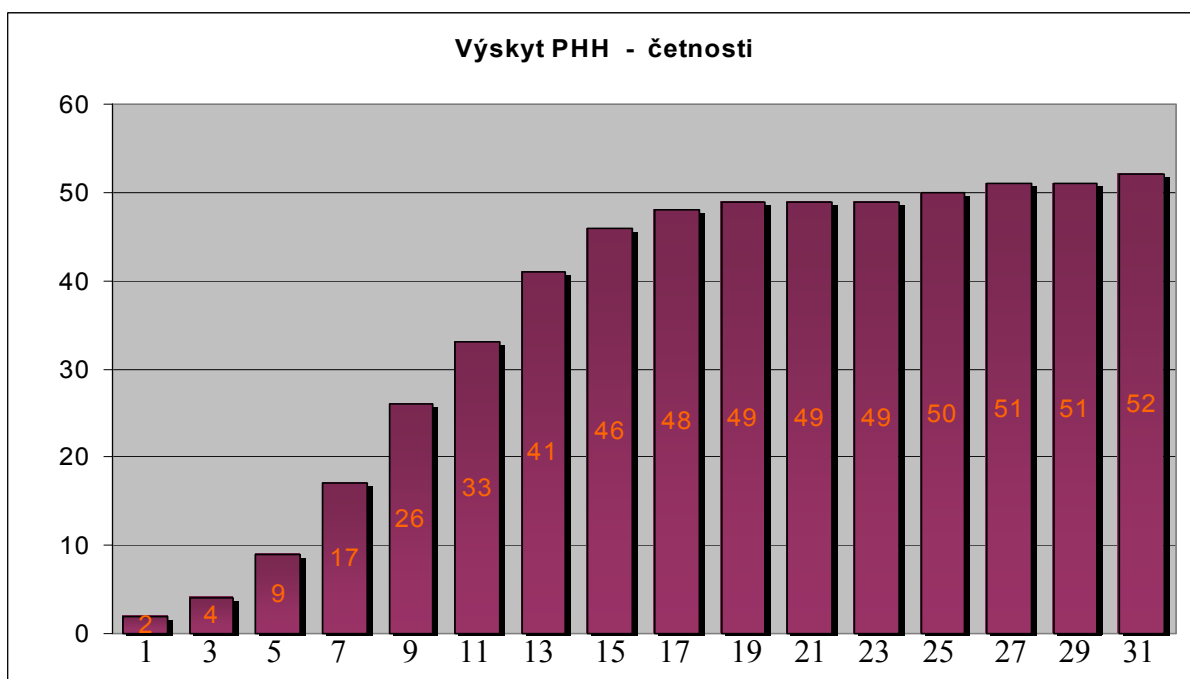
Graf 2. Zjištěný ICPm při punkcích (žlutá přerušovaná čára značí hranici normy 7 cm H₂O)



Rozvoj hydrocefalu

Posthemoragický hydrocefalus se vyvinul průměrně za 16 dní od porodu (1.-31. den), medián 16 (graf 3). Do 19. dne jsme prokázali intrakraniální hypertenzi při PHH u 49 z 52 dětí (95 %). (1. týden 17 dětí, 2. týden 26 dětí, 3. týden 7 dětí).

Graf 3. Doba rozvoje PHH po porodu (osa x – počet dní od porodu, osa y – počet PHH)



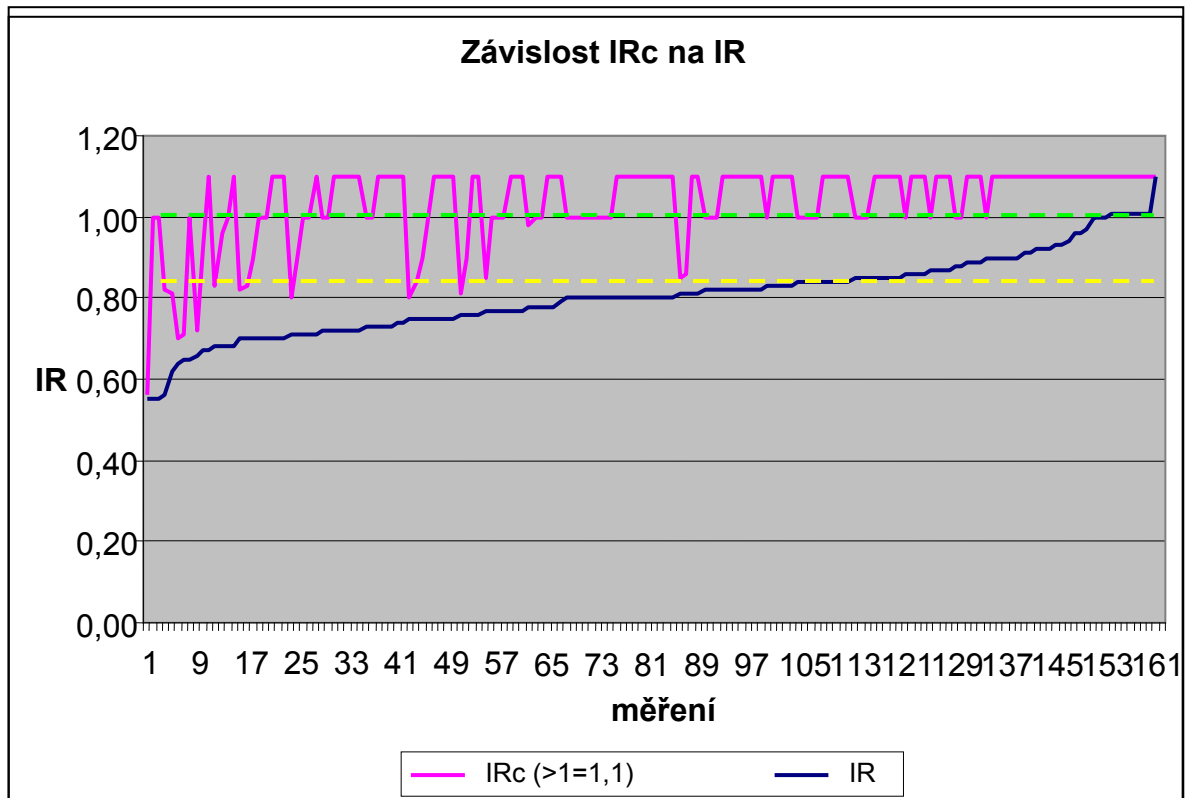
Hodnocení šířky komor, tlaku, indexu rezistence (IR) a indexu rezistence s kompresí (IRc) ukazují tabulky 5-8, grafy 4-10.

Tabulka 5. Vyjadřuje zjištěné hodnoty tlaků (ICPm) v cm H₂O při punkci komory nebo subgaleální kapsle

ICPm - všechna měření n = 162	
Stř. hodnota	17,6
Chyba stř. hodnoty	0,6
Medián	17
Modus	20
Směr. odchylka	8,0
Rozptyl výběru	65,4
Rozdíl max-min	42
Minimum	3
Maximum	45
Hladina spolehlivosti (95,0%)	1,2

Graf 4. Závislost IRc na IR

(Zeleně vyznačena hodnota IR=1, hodnoty nad touto křivkou označují inverzi diastolického toku. Žlutě označena horní hranice normálního IR)



Graf 4 popisuje chování obou veličin IR a IRc. Hodnoty IR jsou seřazeny vzestupně a ukazují odpovídající změnu IRc. V pásmu normálních hodnot IR dosahuje IRc patologických hodnot (predikce zvýšeného ICP).

Index rezistence bez komprese (IR) a index rezistence s kompresí (IRc) ve vztahu k hodnotě intrakraniálního tlaku ICPm

U 52 dětí s PHH bylo provedeno 162 měření ICPm, průměrná hodnota ICPm byla 17,3 cm H₂O (rozptyl 3 - 45 cm H₂O), medián 17, modus 20. U skupiny A byl IR 0,71 a IRc 0,93, u skupiny B byl IR 0,81 a IRc 1,04 (tabulka 6).

Tabulka porovnává rozdíly v přímo naměřených tlacích ICPm, IR a IRc ve skupině s ověřeným normálním intrakraniálním tlakem (skupina A) a ve skupině s prokázanou intrakraniální hypertenzí (skupina B). V přehledu ukazuje tabulka 10 rozdíl v IR a IRc mezi skupinou s normálním ICPm a zvýšeným ICPm.

Tabulka 6. Zjištěné hodnoty intrakraniálního tlaku (ICPm), IR a IRc skupiny A (normální ICP) a skupiny B (vysoký ICPm)

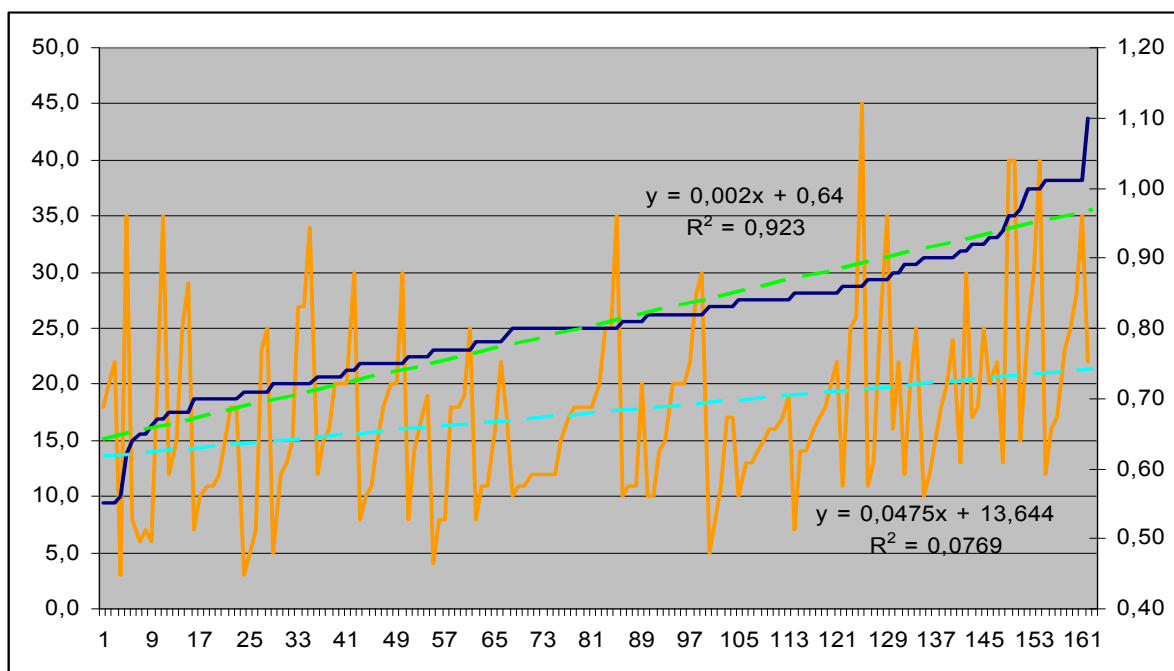
Porovnání IR a IRc s normálním ICPm – skupina A n = 12			
	ICPm	IR	IRc
průměr	5,4	0,71	0,93
max	7	0,85	1,1
min	3	0,55	0,71
medián	5,5	0,71	0,95
modus	7	0,71	1,1
Porovnání IR a IRc s vysokým ICPm – skupina B n = 150			
	ICPm	IR	IRc
průměr	18,5	0,81	1,04
max	45	1,1	1,1
min	8	0,55	0,56
medián	17	0,8	1,1
modus	20	0,8	1,1

U 150 měření s ICPm větším než 7cm byl klidový IR 0,81, (0,56-1,1), průměrný IR s kompresí 1,04 (0,56-1,1) - obvykle s inverzí diastolického toku. Rozdíl IR bez komprese a s kompresí byl statisticky významný ($p < 0,005$). Rozdíly IR a IRc ve skupině A a B shrnuje tabulka 7. Bylo provedeno kvalitativní hodnocení závislosti ICPm a IRc testem hypotézy nezávislosti v kontingenční tabulce vůči alternativě závislosti. Obě veličiny spolu souvisí $p = 0,00038$.

Tabulka 7. Srovnání průměrných hodnot indexu rezistence s kompresí a bez komprese (IR a IRc) u dětí s normálním a vysokým intrakraniálním tlakem ICPm

ICPm \leq 7 – IR = 0,71	ICPm \leq 7 – IR 0,71 / IRc 0,93 ICPm $>$ 7 – IR 0,81 / IRc 1,04
ICPm $>$ 7 – IR = 0,81	
ICPm \leq 7 – IRc = 0,93	
ICPm $>$ 7 – IRc = 1,04	

Graf 5. Znázorňuje hodnoty změřeného intrakraniálního tlaku ICPm pro jednotlivé hodnoty IR. Hodnota IR vzestupně (modrá křivka), odpovídající hodnoty ICPm. Osa x – číslo měření, osa y vlevo - ICPm, osa y vpravo - hodnota IR. Oranžová křivka znázorňuje odpovídající ICPm. Doplňně regresní křivky.



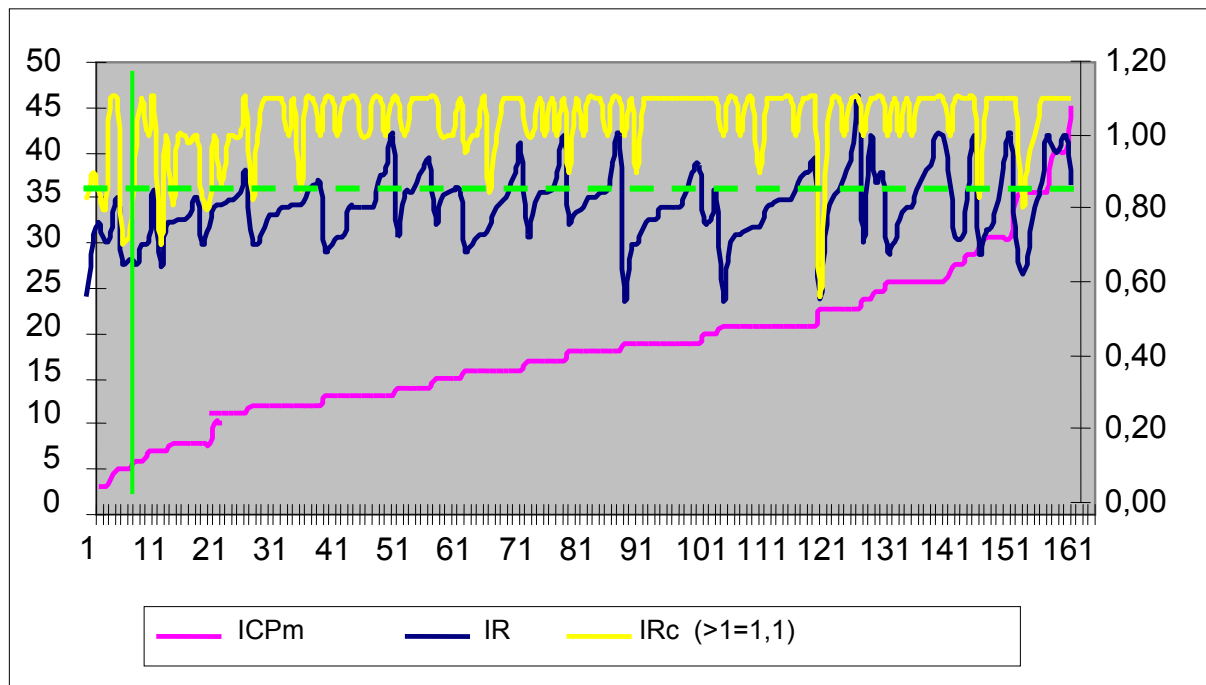
Porovnání závislosti IR a ICPm

Graf dokládá nezávislost ICPm na IR. (Hodnota R pro regresní křivku ICPm = 0,0769).

Porovnání závislosti obou indexů IR a IRc na stoupající hodnotě ICPm vyjadřuje graf 6. Graf ukazuje v oblasti hodnot zvýšeného ICPm nezávislé chování zjištěných hodnot IR. Pro IRc platila dobrá předpovědní hodnota hypertenze při hodnotách 1 a vyšší.

Graf 6. Závislost indexů IR a IRc na intrakraniálním tlaku.

Osa x – číslo měření, osa y - vlevo označuje výšku ICPm v cm H₂O, osa y - vpravo hodnoty IR. Zelená přerušovaná horizontální čára vyznačuje horní hraniční normu IR, od vertikální zelené čáry vlevo jsou děti s normálním ICPm, vpravo s vysokým ICPm.



8. Velikost komor podle hodnoty ICPm

Tabulka 11. Součet šířky postranních komor, laterální rozteče komor a ICPm

Šířka komor - celý soubor n = 162

	součet	VM lat	tlak
průměr	29,4	37,3	17,5
max	72	75	45
min	11	21	3
medián	28	36	17

Šířka komor s normálním ICPm n = 12

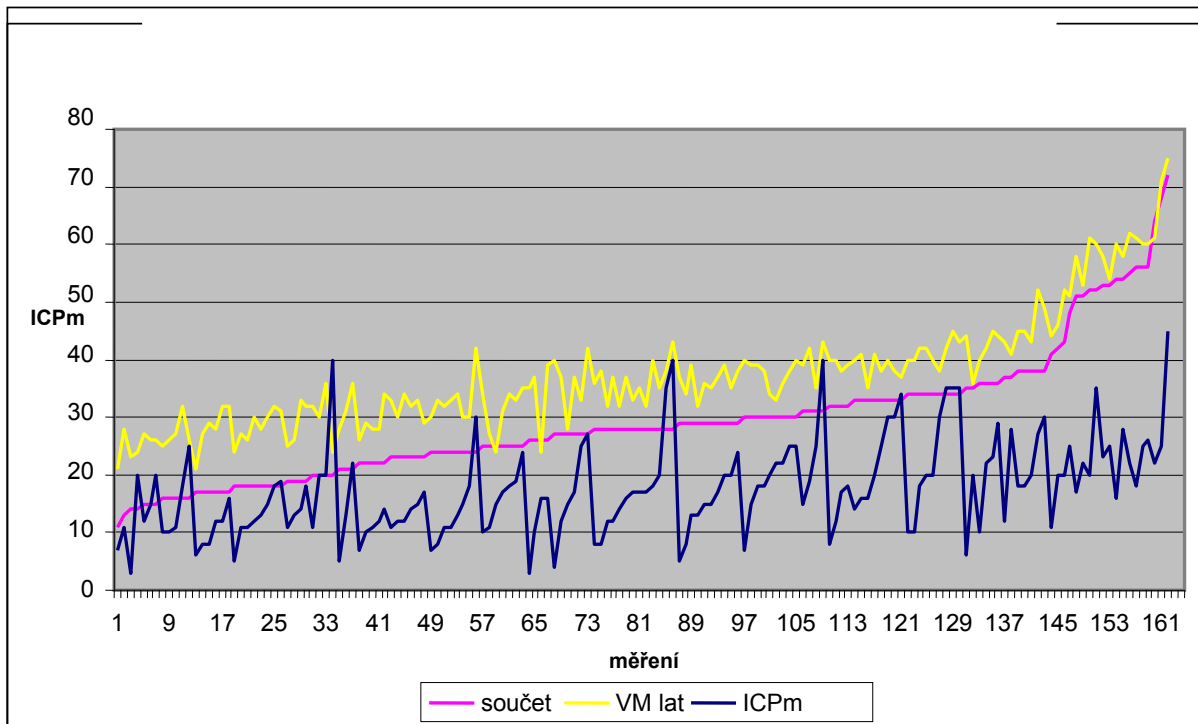
	součet	VM lat	tlak
průměr	22,8	30,8	5,4
max	35	44	7
min	11	21	3
medián	23	29	5,5

Šířka komor s vysokým ICPm n = 150

	součet	VM lat	tlak
průměr	29,4	37,3	18,5
max	72	75	45
min	11	21	8
edián	28	36	17

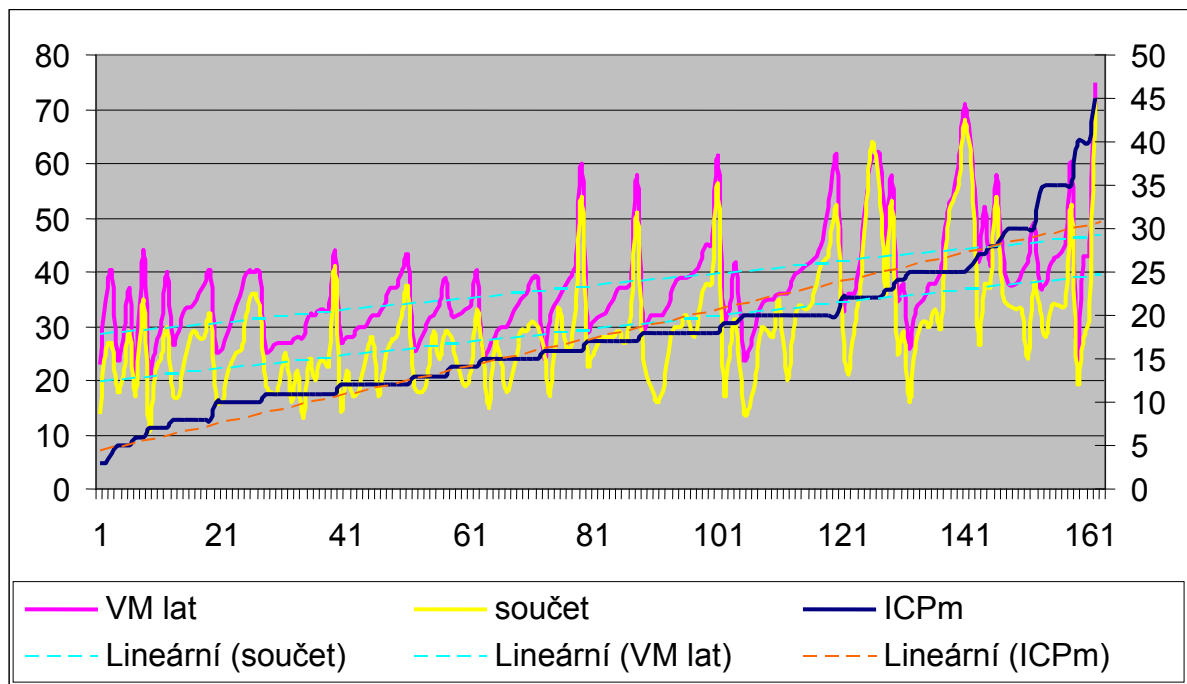
Grafy 7 - 9 ukazují nezávislost šířky komorového systému na ICPm. Doplněné regresní křivky ukazují vzájemnou zaměnitelnost způsobu měření komorového systému (VM lat nebo součet šířky frontálních rohů postranních komor). Obě modré přerušované čáry jsou téměř rovnoběžné.

Graf 7. Porovnání součtu šířky komor s měřením laterální rozteče VM lat a hodnotou ICPm (osa x - počet měření, osa y - intrakraniální tlak ICPm)



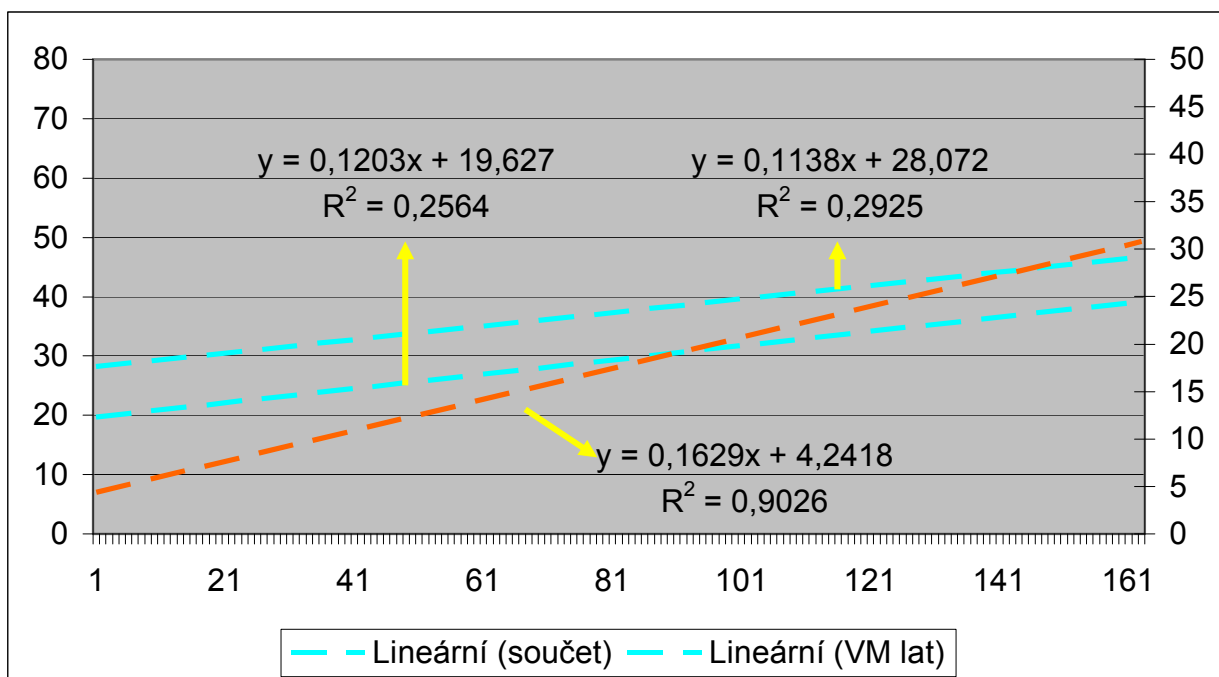
Graf 8. Závislost šířky komor (VM lat a součet) na intrakraniálním tlaku ICPm (vzestupně).

Doplněny regresní křivky. Osa x - počet měření, osa y vlevo – šířka komor, osa y – vpravo hodnota ICPm.



Graf 9. Pro přehlednost samostatné regresní křivky s rovnicí regrese a hodnotou spolehlivosti R. (Modré přerušované čáry – měření šířky komor VM lat a součet, hnědá přerušovaná regresní čára hodnot ICPm).

I



Přehled celkového počtu měření pro jednotlivé zjištěné úrovně ICPm spolu s hodnotami falešné a správné pozitivivity a falešné a správné negativity ukazuje tabulka 9. Detailní hodnoty jednotlivých tlaků a hodnot IR a IRc ukazuje tabulka 10.

Tabulka 9. Hodnoty falešně a správně pozitivních/negativních nálezů v absolutních číslech

ICP _m	počet měření	FP	FN	SP	SN
3	2	2	0	0	0
4	1	0	0	0	1
5	3	2	0	0	1
6	2	0	0	0	2
7	4	4	0	0	0
8	7	0	2	5	0
10	8	0	2	6	0
11	12	0	2	10	0
>11	123	0	1	122	0
celkem	162	8	7	143	4

Tabulka 10. Vzestupně Intrakraniální tlak ICPm, indexy IR a IRc
 (modře – falešně pozitivní hodnoty, červeně – falešně negativní hodnoty).
 Zelené pásmo vyznačuje hranici normálního a zvýšeného ICPm.

Tlak ICPm	IR	IRc
3,0	0,71	0,90
3,0	0,56	0,82
4,0	0,77	0,85
5,0	0,83	1,10
5,0	0,72	1,10
5,0	0,71	0,80
6,0	0,66	0,72
6,0	0,65	0,71
7,0	0,71	1,00
7,0	0,70	1,10
7,0	0,85	1,10
7,0	0,65	1,00
8,0	0,78	0,98
8,0	0,83	1,00
8,0	0,77	1,00
8,0	0,75	1,00
8,0	0,64	0,70
8,0	0,77	1,00
8,0	0,76	0,81
10,0	0,80	1,00
10,0	0,70	0,83
10,0	0,90	1,10
10,0	0,82	1,00
10,0	0,81	0,86
10,0	0,82	1,00
10,0	0,84	1,00
10,0	0,75	0,80
11,0	0,81	1,10
11,0	0,80	1,10
11,0	0,78	1,10
11,0	0,75	1,10
11,0	0,81	0,85
11,0	0,86	1,10
11,0	0,80	1,00
11,0	0,70	0,82
11,0	0,83	1,10
11,0	0,70	1,00
11,0	0,78	1,10
11,0	0,87	1,00
:	:	:
:	:	:
22	0,55	0,56
:	:	:
:	:	:
45	0,86	1,1

Výsledné zhodnocení účinnosti metody kompresní dopplerovské ultrasonografie shrnuje tabulka 11.

Tabulka 11.

všechna měření	n = 162	100%
SP	143	88,3%
SN	4	2,5%
FN	7	4,3%
FP	8	4,9%
přesnost	90,7%	
senzitivita	95,3%	
specifická	33,3%	
PPH	94,7%	
NPH	36,4%	

6. DISKUZE

V naší práci jsme se věnovali ultrazvukové diagnostice PHH u nezralých novorozenců s cílem ověřit hypotézu, že patologické hodnoty IRc jsou projevem intrakraniální hypertenze. Potvrzení tohoto předpokladu umožňuje stanovit rozvoj hypertenze před manifestací klinických příznaků. Při vyšetřování nezralých novorozenců s podezřením na rozvoj PHH jsme použili Taylorův kompresní provokační test.

Snahou kompresní diagnostické metody je stanovit výšku ICP podle hemodynamické odpovědi na stlačení fontanely. Komprese velké fontanely při dopplerovském měření na přední mozkové tepně (ACA) využívá krátkého zmenšení intrakraniálního objemu a tím pomáhá stanovit sníženou mozkovou poddajnost. IR se při tomto testu významně zvyšuje u dětí s hydrocefalem i mozkovým edémem, ale mění se jen minimálně u dětí zdravých (Taylor and Mandsen, 1996).

Kritéria pro velikost postranních komor a výšku ICP jsme převzali ze studie Rennieovy a Blomquistovy (Rennie, 1997; Blomquist et al. 1986). Šířku komor do 4 mm jsme považovali za normální, do 5 mm za hraniční a šírku přesahující 5 mm při měření ve standardním rozměru za patologickou. Šířku komor jsme hodnotili buď jako součet jednotlivých komor nebo laterální rozteč VM lat. Tyto veličiny se chovají závisle a ke sledování vývoje ventrikulomegalie lze využít kterékoli. Osvědčilo se nám využívat oba způsoby měření. V případě, že jsme nemohli zobrazit všechny tři rozměry (např. pokud byla velká fontanela po neurochirurgickém zákroku překryta obvazem nebo z důvodů přítomnosti artefaktů), mohli jsme hodnotit alespoň některou z veličin z jiného alternativního přístupu.

Hodnoty intrakraniálního tlaku pro nezralé novorozence jsme hledali obtížně a je jen málo prací, ze kterých bylo možné čerpat. ICP stoupá s věkem. Pro novorozence je za normální tlak považována hodnota 3,5 mm Hg odpovídající asi 4,5 cm H₂O, pro kojence 5,8 mm Hg tj. do 8 cm H₂O (Welch, 1980; Couture, 2001; Hoza et al., 2007; Eide et al., 2007). Z rozptylu hodnot nalezených v literatuře jsme zvolili za horní hranici normy přímého ICP měřeného komorovou punkcí hodnotu 7 cm H₂O. Stejnou hraniční hodnotu hypertenze uvádí i Bass (Bass, et al. 2003).

Index rezistence zdravých donošených novorozenců je 0,75 s normálním rozptylem 0,55-0,85. Jeho hodnota se stoupajícím věkem klesá. Rozdíl mezi hodnotou IR u zralých a nezralých novorozenců je zanedbatelný (Couture, 2001).

Vlastní kompresní test spočívá ve stlačení velké fontanely, během něhož se měří dopplerovské toky v témže místě na ACA a porovnává se změna poměru toku v systole

a diastole a rovněž index rezistence. Taylor uvádí, že komprese fontanely by neměla trvat déle než 5 sekund a měření by se neměla vícekrát opakovat. Domnívá se, že dochází k adaptaci hemodynamiky na kompresi (Taylor and Mandsen, 1996). Dle našich zkušeností nevedou opakovaná měření při intrakraniální hypertenzi ke změně výsledků. I nutnost opakování komprese fontanely vedla ke správně pozitivnímu výsledku vyšetření v případě přítomné intrakraniální hypertenze. U normotenzních dětí jsme tento efekt nezkoumali.

Technika komprese fontanely je pro námi použitý kompresní test zcela zásadní. Efekt komprese na fontanelu jsme ověřili při punkci komory nebo sугaleálního rezervoáru shuntu. Prokázali jsme, že došlo ke zvýšení sloupce likvoru o 7-10 cm. Při opakovaných měřeních u různých pacientů jsme zjistili prakticky stejné hodnoty. Je zřejmé, že je tato metoda zatížena velkou subjektivní chybou vyšetřujícího lékaře a tím spíše chybami mezi jednotlivými vyšetřujícími lékaři. K získání správných výsledků je v optimálním případě nutné zajistit vyšetřování pacientů jedním lékařem s relativně konstantní chybou měření. Samozřejmostí je výborná znalost přístroje a rychlost jeho ovládnutí, nezanedbatelným faktorem je zkušenost vyšetřujícího. Pochopitelné je postupné zlepšení diagnostické přesnosti (tzv. learning curve), které jsme vnímali i v našem případě.

Ke stanovení diagnózy hydrocefalu a sledování dynamiky jeho vývoje je třeba provést několik vyšetření, abychom mohli posoudit důsledky dilatace komor na hemodynamiku. Zvýšená cévní rezistence upozorňuje na akutní rozvoj hydrocefalu. Tento alarmující příznak však chybí při málo progredující nebo stacionární ventrikulomegalii. Příčinou je pravděpodobně mechanismus přizpůsobení a hraniční cévní komprese, pod níž jsou výsledky dopplerovského vyšetření normální. To jsou důvody, proč je zjišťování hemodynamické odpovědi při kompresi fontanely cenné.

Zjišťováním **incidence subependymálního nebo intraventrikulárního krvácení** (tedy možných příčin vzniku hydrocefalu) jsme se v naší práci přímo nezabývali. Naše pozorování, týkající se časového vývoje při vzniku PHH, jsou zhruba ve shodě s literárními údaji. Krvácení postihuje přibližně 20-60 % předčasně narozených novorozenců (Kadri et al., 2006; Taylor and Peter, 2001). Nebyl nalezen rozdíl mezi dětmi narozenými do 30. gestačního týdne a v rozmezí 30.-34. týdne, ale byl prokázán výrazně nižší výskyt ve skupině dětí narozených po 34. gestačním týdnem. Toto časové období odpovídá období zániku germinativní matrix, která je nevýznamnějším zdrojem intraventrikulárního krvácení nezralých novorozenců do 34. týdne. (Kadri et al, 2006). V rozporu s tím přichází Kadri se zjištěním, že bezprostředně po porodu se objevuje minimum krvácivých příhod. Nejvíce hemoragií vzniká v období 24-48

hodin po porodu (Kadri et al., 2006, Hassan et al., 2006). Rozmanitost literárně prezentovaných výsledků je velká a neexistují jednotná kritéria pro načasování ultrazvukových vyšetření hlavy. Lze však shrnout, že téměř všechna subependymální a intraventrikulární krvácení vznikají v období prvních 3-4 dnů po porodu (>90 % případů) (Bassan et al., 2006). Naše zkušenosti podporují výše uvedené údaje. Proto ve zmíněném období 3-4 dnů po porodu provádíme u všech nezralých novorozenců první ultrazvukové vyšetření mozku. Za týden nebo kdykoli při náhlé změně klinického stavu vyšetření zopakujeme a při prokázaném IVH zkrátíme intervaly kontrol tak, abychom včas diagnostikovali rozvoj intrakraniální hypertenze. Při růstu komor nebo při vzestupu IRc kontrolujeme dítě denně a při zjištění patologických hodnot IRc indikujeme provedení komorové punkce s přímým změřením ICP.

Jsme si vědomi toho, že statistické zpracování námi získaných hodnot bylo zatíženo malým množstvím negativních výsledků. Je tedy třeba rezervovaně hodnotit výsledky specifity, správné a falešné negativity. Důvod je zřejmý: nebylo možné provádět punkce u dětí, u kterých jsme nepředpokládali přítomnost intrakraniální hypertenze jen proto, abychom ověřili náš předpoklad, že ICP není zvýšený. Několik správně nebo falešně negativních výsledků bylo ověřeno ve 12 případech.

Domníváme se, že **falešná negativita** při komorové punkci nebo při punkci subgaleálního portu by mohla být způsobena použitím velmi tenké jehly, která nebyla schopna přenést hodnotu tlaku do prodlužovacího setu, nebo ucpáním jehly při punkci. Rovněž likvor s detritem a tromby často ucpával jehlu a mohl se tak stát zdrojem diagnostických omylů. Kompresní test nebylo možné využít také u dětí s extrémní ventrikulomegalií a výraznou redukcí mozkové tkáně. V těchto případech pravděpodobně námi prováděná komprese nestačila v příliš velkém objemu komor přenést tlak na cévy a způsobit hodnotitelnou hemodynamickou odezvu.

Naopak vysoký IR často s inverzí diastoly při provedené kompresi fontanely mohl být mnohdy příčinou **falešně pozitivního** nálezu, přestože byl ICP normální. Příčinou tohoto jevu je přítomná, hemodynamicky významná dučej, která „steal“ fenoménem IR zvyšuje. Dučej často přetrvává několik dní po porodu, může se rovněž otevřít po svém uzavření např. při zánětlivých komplikacích, ale i v pozdějším poporodním období.

Naše výsledky potvrdily, a to ve shodě s pracemi (Oliviera et al.2003; Hoza et al. 2007), že i v případě výrazné intrakraniální hypertenze může být klidový index rezistence (IR) zcela normální. Zjistili jsme, že existují případy mírné ventrikulomegalie s významnými změnami IR a naopak případy s výraznou ventrikulomegalií při normálních IR. Cévní změny odráží

akutní, rychle progredující onemocnění jakékoli etiologie. Přestože pravděpodobnost přítomnosti vysokého intrakraniálního tlaku roste se stoupající velikostí komor, podle našich výsledků není možné hodnotu velikosti komor použít k předpovědi přítomné intrakraniální hypertenze. Na rozdíl od těchto „nespolehlivých“ veličin (IR a šířka komor) má hodnota IRc vysokou senzitivitu pro stanovení intrakraniální hypertenze a je tedy v diagnostice tohoto patologického stavu zcela zásadní.

Další otázkou, kterou bylo nutné se zabývat, byla otázka správného načasování založení VP drenáže. Taylor a Peter studovali soubor 41 pacienta v období 8 let. Progresivní PHH se vyvinul u 13-60 % dětí s IVH a 22-70 % vyžadovalo některou formu derivace likvoru. Nejčastější formou byla VP drenáž. Drenáž byla zavedena mezi 13-124 dnem. Průměrná doba založení byla 42 dní od porodu. Taylor a Peter zmiňují i výsledky jiných studií, které se pohybují v intervalu 31-56 dní (Taylor and Peter, 2001). Autoři uzavírají, že založení drenáže po 5. týdnu sebou nese nižší procento komplikací – obstrukcí shuntu s nutností jeho revize. Stále však není stanoven nejlepší jednotný algoritmus. Objem vypuštěného likvoru při našich punkcích byl v rozmezí 3-27 ml, literárně udávané množství je 10-15 ml/kg/den (Bass et al. 2003; Volpe, 2008, Soul et al., 2004). Množství odebraného likvoru se řídilo podle ICPm. Subgaleální kapsle vydrželi přes 200 registrovaných vpichů bez komplikací. Registrovaným vpichem v tomto případě máme na mysli jednu úspěšně provedenou odlehčovací punkci. V některých případech se napíchnutí kapsle opakovalo z důvodu různých technických komplikací. Absolutní počet vpichů do kapsle byl tedy jistě mnohem vyšší.

7. ZÁVĚRY A SHRUTÍ PRO PRAXI

Kompresní dopplerovská ultrasonografie je neinvazivní vyšetření s vysokou prediktivní hodnotou pro stanovení nitrolební hypertenze. Při klinickém podezření na hydrocefalus je metodou první volby. Jde o bezpečnou metodu a lze ji provádět i u velmi nezralých a nestabilních novorozenců přímo v kuvéze. Nemá vedlejší nežádoucí účinky, nepoškozuje pacienta radiací a nevyžaduje sedaci. Ve většině případů je schopná stanovit etiologii hydrocefalu, sledovat efekt léčby jednorázových punkcí a monitorovat funkci shuntů.

Domníváme se, že pomocí kompresní dopplerovské sonografie stanovíme nejčasnější fáze rozvoje hydrocefalu a při včasném založení subgaleálního portu pro dočasnou derivaci likvoru uchráníme mozek dlouhodobého působení vyššího ICP se všemi jeho důsledky.

Limitace kompresní metody:

1. podhodnocení výšky ICP při nedostatečné kompresi fontanely
2. nedostatečná komprese fontanely při její malé velikosti
3. falešně pozitivní nález u zkratových vad, nejčastěji hemodynamicky významné otevřené tepenné dučeje
4. falešně negativní nálezy se mohou vyskytovat u výrazných ventrikulomegalií, u pomalu rostoucích nebo stacionárních hydrocefalů

Doporučení pro praxi:

Kompresní dopplerovskou sonografií lze využít k předpovědi přítomné intrakraniální hypertenze. Zjistíme-li progresivní růst velikosti postranních mozkových komor u dítěte, potom nález patologického IRc s vysokou pravděpodobností signalizuje přítomnou intrakraniální hypertenzi. Naopak samotnou velikost komor nelze pro předpověď použít, stejně jako klidový IR, který může být normální i při přítomné výrazné intrakraniální hypertenzi.

Intrakraniální hemoragie u nezralých novorozenců nastane nejčastěji do 3. dne po porodu, intrakraniální hypertenze se začne rozvíjet za 7-28 dní po krvácení.

8. LITERATURA

1. Ambler Z, Bednařík J, Růžička et al. *Klinická neurologie*, Triton, Praha 2004.
2. Aoyama Y, Kinoshita Y, Yokota A, Hamada T. Neuronal damage in hydrocephalus and its restoration by shunt insertion in experimental hydrocephalus: a study involving the neurofilament-immunostaining method. *J Neurosurg* 2006; 104: 332-39.
3. Babcock DS. Sonography of the brain in infants. Role evaluating neurologic abnormalities. *AJR* 1995; 165: 417-23.
4. Bass JK, Bass WT, Green GA, Gurtner GA, White LE. Intracranial pressure changes during intermitent CSF drainage. *Pediatr Neurol* 2003; 28:173-77.
5. Bassan H, Benson CB, Limperopoulos C, Feldman HA, Ringer SA, Veracruz E et al. Ultrasonographic features and severity scoring of periventricular hemorrhagic infarction in relation to risk factors and outcome. *Pediatrics* 2006; 117(6): 2111-12.
6. Bergsneider M. Evolving concepts of cerebrospinal fluid physiology. *Neurosurg Clin North Am* 2001; 36: 631-38.
7. Blomquist KH, Sundin S, Ekstedt J. Cerebrospinal fluid hydrodynamic studies in children. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 536-48.
8. Boop FA. Posthemorrhagic hydrocephalus of prematurity. In: Cinalli G, Maixner WJ, Sainte-Rose C. *Pediatric hydrocephalus*. Springer-Verlag, Italia, Milano 2004: 121-31.
9. Brunelle F. Modern imaging of pediatric hydrocephalus. In: Cinalli G, Maixner WJ, Sainte-Rose C. *Pediatric hydrocephalus*. Springer-Verlag, Italia, Milano 2004: 79-93.
10. Catala M. Development of the cerebrospinal fluid pathways during embryonic and fetal life in humans. In: Cinalli G, Maixner WJ, Sainte-Rose C. *Pediatric hydrocephalus*. Springer-Verlag, Italia, Milano, 2004: 19-47.
11. Chapman-Adams I, Hansen NI, Stoll BJ, Higgins R. for the NICHD Research Network. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with

- posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion. *Pediatrics* 2008; 121: 1167-77.
12. Couture AP. Hemodynamics and hydrocephalus. In: Couture AP, Veyrac C. *Transfontanellar doppler imaging in neonates*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2001: 107-53.
 13. Eliáš P, Rejtar P, Žižka J, Černoch Z, Pařízek J. Získaná onemocnění novorozeneckého a kojeneckého mozku. In : Černoch Z. *Neuroradiologie*. Nucleus Hradec Králové 2000: 76-118.
 14. Eide PK, Egge BJ, Due-Tonnessen E, Helseth J. Is intracranial pressure waveform analysis useful in the management of pediatric neurosurgical patients? *Pediatr Neurosurg* 2007; 43: 472-81.
 15. Futagi Y, Suzuki Y, Toribe Y, Nakano H, Morimoto K. Neurodevelopmental outcome in children with posthemorrhagic hydrocephalus. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 26-32.
 16. Gaisie G. Hyperechoic ependyma in the neonate. *Pediatr. Radiol* 1995; 25: 490.
 17. Ghazi-Birri HS, Brown WR, Moody DM, Challa VR, Block SM, Reboussin DM. Human Germina matrix: venous origin of hemorrhage and vascular characteristics. *Am J Neuroradiol* 1997; 18: 219-29.
 18. Gideon P, Thomsen C, Gjerris F, Sorensen PS, Henriksen O. Increased self-diffusion of brain water in hydrocephalus measured by MR imaging. *Acta Radiol* 1994; 35: 514-19.
 19. Hanlo WP, Gooskens RHJM, Vandertop P. Hydrocephalus: intracranial pressure, myelination and neurodevelopment. In: Cinalli G, Maixner WJ, Sainte-Rose C. *Pediatric hydrocephalus*. Springer-Verlag, Italia, Milano 2004.
 20. Hassan K, Mawla AA, Kazah J. The incidence, timing, and predisposing factors of germinal matrix and intraventricular hemorrhage (GMH/IVH) in preterm neonates. *Child's Nerv Syst* 2006; 22: 1086-90.
 21. Heep A, Engelskirchen R, Holschneider A, Groneck P. Primary intervention for

- posthemorrhagic hydrocephalus in very low birthweight infants by ventriculostomy. *Child's Nerv Syst* 2001; 17: 45-51.
22. Horgan GJ, Rumack CM, Hay T, Manco-Johnson ML, Merenstein GB, Esola CH. Absolute intracranial Blood-flow velocities evaluated by duplex doppler sonography in asymptomatic preterm and term neonates. *AJR* 1989; 152: 1059-64.
23. Hoza D, Hořínek D, Novák Z, Vaculík M, Tomek A, Blažková I et al. Využití transkraniálního doppleru k průkazu intrakraniální hypertenze u dětí se skafocelalií. *Česk Slov Neurol. N* 2007; 70/103(1): 43-8.
24. Hudgins RJ. Posthemorrhagic hydrocephalus of infancy. *Neurosurg Clin North Am* 2001; 36: 743-52.
25. Johnston I, Teo Ch. Disorders of CSF hydrodynamics. *Child's Nerv Syst* 2000; 16: 776- 99.
26. Kadri H, Mawla AA, Kazah J. The incidence, timing and predisposing factors of germinal matrix and intraventricular hemorrhage (GMH/IVH) in preterm neonates. *Child's Nerv Syst*; 2006: 1086-90.
27. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N et al.: Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003; 111: 590-95.
28. Lux WE, Hochwald GM, Sahar A, Ransohoff J. Periventricular water content. Effect of pressure in experimental chronic hydrocephalus. *Arch Neurol* 1970; 23: 475-79.
29. Maerthzdorf WF, Vles JSH, Bulls E, Mulder ALM, Blanco CE. Intracranial pressure and cerebral blood flow velocity in preterm infants with posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child* 2002; 83(3): 185-88.
30. Menkes JH, Sarnat HB. Perinatal asphyxia and trauma. In: Menkes JH, Sarnat HB. *Child Neurology*, 6th ed.; Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000.

31. Meyer GP, Ducrocq S, Rackelbom T, Orliaguet G, Renier D, Carli P. Surgical evacuation of acute subdural hematoma improves cerebral hemodynamics in children: a transcranial Doppler evaluation. *Child's Nerv Syst* 2005; 21: 133-37.
32. Mori K. Current concept of hydrocephalus: evolution of new classifications. *Child's Nerv Syst* 1995; 11: 523-32.
33. Muenchberger H, Assaad N, Joy P, Brunson R, Shores EA. Idiopathic macrocephaly in the infant: long-term neurological and neuropsychological outcome. *Child's Nerv Syst* 2006; 22: 1242-48.
34. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N et al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child* 2002; 87: 37-41.
35. Nilsson C, Lindvall-Axelsson M, Owman C. Neuroendocrine regulatory mechanisms in the choroid plexus-cerebrospinal fluid system. *Brain Res Rev* 1992; 17: 109-38.
36. Oliveira RS, Machado HR. Transcranial color-coded Doppler ultrasonography for evaluation of children with hydrocephalus. *Neurosurg Focus* 2003; 15: 1-7.
37. Pattisapu JV. Etiology and clinical course of hydrocephalus. *Neurosurg Clin North Am* 2001; 36: 651-59.
38. Petrovický P et al. *Klinická neuroanatomie CNS s aplikovanou neurologií a neurochirurgií*. Triton, Praha 2008.
39. Raimondi AJ. A unifying theory for the definition and classification of hydrocephalus. *Child's Nerv Syst* 1994; 10: 3-12.
40. Rennie JM. Neonatal cerebral ultrasound. *Cambridge University Press, 1997*.
41. Rypens F, Avni EE, Dussaussois L, David P, Vermeylen D, Bogaert VP et al. Hyperechoic thickened ependyma: sonographic demonstration and significance in neonates. *Pediatr Radiol* 1994; 24: 550-53.

42. Seibert JJ, McCowan TC, Chaddock WM, Adametz JR, Glaiser CHM, Williamson SL et al. Duplex pulsed Doppler US versus intracranial pressure in the neonate: clinical and experimental studies. *Radiology* 1989; 171: 155-59.
43. Shackelford GD. Neurosonography of hydrocephalus in infants. *Neuroradiol* 1986; 28: 452-62.
44. Shirane R, Sato S, Sato K, Kameyama M, Ogawa A, Yoshimoto T et al. Cerebral blood flow and oxygen metabolism in infants with hydrocephalus. *Child's Nerv Syst* 1992; 8: 118-23.
45. Silva MC. Pathophysiology of hydrocephalus. In: Cinalli G, Maixner WJ, Sainte-Rose C. *Pediatric hydrocephalus*. Springer-Verlag, Italia, Milano 2004.
46. Soul JS, Eichenwald E, Walter G, Volpe JJ, Plessis AJ. CSF removal in infantile posthemorrhagic hydrocephalus results in significant improvement in cerebral hemodynamics. *Pediatr Res* 2004; 55: 872-76.
47. Tamburrini G, Caldarelli M, Massimi L, Santini P, DiRocco C. Intracranial pressure monitoring in children with single suture and complex craniosynostosis: a review. *Child's Nerv Syst* 2005; 21: 913-21.
48. Taylor GA. Sonographic assessment of posthemorrhagic ventricular dilatation. *Radiol Clin North Am* 2003; 39 (3): 541-51.
49. Taylor GA, Madsen J. Neonatal hydrocephalus: hemodynamic response to fontanelle compression correlation with intracranial pressure and need for shunt placement. *Radiology* 1996; 201: 685-89.
50. Taylor GA, Peter CJ. Advantages of delayed VP shunting in post-haemorrhagic hydrocephalus seen in low-birth-weight infants. *Child's Nerv Syst* 2001; 17: 328-33.

51. Tortorolo G, Luciano R, Papacci P, Tonelli T. Intraventricular hemorrhage: past, present and future, focusing on classification, pathogenesis and prevention. *Child's Nerv Syst* 1999; 15: 652-61.
52. Veyrac C, Couture A, Baud C. Pericerebral fluid collection and ultrasound. *Pediatr Radiol* 1990; 20: 236-40.
53. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant – from pathogenesis to prevention. *Brain Dev* 1997; 19: 519-37.
54. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*, W. B. Saunders comp. Pennsylvania, 2008.
55. Waxman SG. *Correlative neuroanatomy*. 23rd ed.; Appleton and Lange 1996.
56. Welch K. The intracranial pressure in infants. *J Neurosurg* 1980; 52: 693-98.
57. Westra SJ, Scotland MJ, Lazareff J, Anderson CTM, Satyre JW, Kawamoto H. Perioperative transcranial doppler US to evaluate intracranial compliance in young children undergoing craniostomy repair surgery 2001; 218: 816-23.
58. Whitelaw A, Thoresen M, Pople I. Posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child* 2002; 86: 72-5.
59. Whitelaw A, Evans D, Carter M, Thoresen M, Wroblewska J, Mander M et al. Randomized clinical trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm infants: brain-washing versus tapping fluid. *Pediatrics* 2007; 119: 1071-78.
60. Wright LC, McAllister JP, Katz SD, Miller DW, Lovely TJ, Salotto AG et al. Cytological and cytoarchitectural changes in the feline cerebral cortex during experimental infantile hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 1990; 16: 139-55.
61. Yamashita T. Functional ultrastructure of cerebrospinal fluid drainage channels in human arachnoid villi. *Neurosurgery* 1988; 22: 633-41.