

## Wodogłowie pokrwotoczne u noworodków i niemowląt

### Posthaemorrhagic hydrocephalus in neonates and infants

Oddział Neurochirurgii Dziecięcej, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka, Szpital Kliniczny nr 6 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
Adres dokorespondencji: Marek Mandera, Oddział Neurochirurgii Dziecięcej, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka, Szpital Kliniczny nr 6 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Medyków 16, 40-752 Katowice, tel.: 032 207 17 17, e-mail: mmandera@sum.edu.pl  
*Praca finansowana ze środków własnych*

#### Streszczenie

Krwawienie do układu komorowego i obszaru okołokomorowego mózgu (KODK) jest często spotykanym powikłaniem u noworodków przedwcześnie urodzonych. Może ono prowadzić do powstania wodogłowie pokrwotoczne i nieprawidłowości rozwoju psychoruchowego dziecka. W artykule przedstawiono współczesne poglądy na temat epidemiologii, patofizjologii, objawów klinicznych, diagnostyki, możliwości leczenia i rokowania wodogłowie pokrwotoczne u noworodków i niemowląt. Omówiono także możliwości zapobiegania krwawieniu KODK, w tym również poprzez najnowsze metody terapii fibrynolitycznej i płukania komór. Wczesne leczenie wodogłowie pokrwotoczne u noworodków przedwcześnie urodzonych jest bardzo trudne i wywołuje wiele kontrowersji. Chociaż stosowane są różne opcje leczenia chirurgicznego w tych przypadkach, każde z nich ma szereg wad. Dokonano przeglądu takich metod leczenia chirurgicznego, jak nakłucia obarczające komór przeciemieniową lub punkcją lędźwiową, drenaż zewnętrzny układu komorowego, implantacja zbiornika podskórnego (np. typu Rickhama), drenaż komorowo-podczepcowy czy wreszcie implantacja układu zastawkowego komorowo-otrzewnowego. Przedstawiono także współcześnie stosowane w leczeniu wodogłowie metody endoskopowe, takie jak wentrykulocysternostomia i kauteryzacja splotu naczyniówkowego.

**SŁOWA KLUCZOWE:** krwawienie dokomorowe, wodogłowie pokrwotoczne, noworodki, zapobieganie, leczenie

#### Summary

Intra- and periventricular haemorrhage (PVH) is one of the most common and serious complications of preterm birth. It may lead to the hydrocephalus and neurodevelopmental disability. The author present the up-to-date knowledge concerning following aspects of posthaemorrhagic hydrocephalus: epidemiology, pathophysiology, clinical symptoms, diagnostics, treatment options and prognosis. The possibilities of prevention of the PVH, also with the most recent method of intraventricular fibrinolytic therapy and drainage, were also discussed. The early management of posthaemorrhagic hydrocephalus in premature infants is very difficult and connected with many controversies. Although various options of surgical treatment are available in these cases all of them have many disadvantages. Such surgical therapeutic measures like ventricular and lumbar tapping, external ventricular drainage, inserting a ventricular access device (e.g. Rickham reservoir), ventriculosubgaleal shunt and eventually implantation of ventriculoperitoneal shunt were discussed. The modern endoscopic procedures used in hydrocephalus (endoscopic third ventriculostomy and cauterisation of arachnoid plexus) were also presented.

**KEY WORDS:** intraventricular haemorrhage, posthaemorrhagic hydrocephalus, neonates, prevention, treatment

**K**rwawienie do układu komorowego i obszaru okołokomorowego mózgu (KODK) występuje często u noworodków urodzonych przedwcześnie i niesie ze sobą ryzyko powstania wodogłowie pokrwotoczne.

#### EPIDEMIOLOGIA

Na początku lat 80. KODK stwierdzano u 30-50% noworodków przedwcześnie urodzonych<sup>(1,2)</sup>. Pod koniec tej dekady odnotowano istotny spadek częstości występo-

wania patologii – do około 20%, co wydaje się wynikać z poprawy jakości opieki medycznej w trakcie porodu i w okresie noworodkowym<sup>(9)</sup>. W ostatnich doniesieniach częstość występowania KODK oceniana jest na 15% urodzeń przedwczesnych<sup>(3-5)</sup>. Niestety, nie obserwuje się dalszego obniżania się tego wskaźnika. Fakt ten spowodowany jest paradoksalnie właśnie poprawą jakości opieki medycznej, która przyczynia się do wzrostu przeżywalności najbardziej niedojrzałych noworodków i tym samym powoduje zwiększenie ryzyka pojawiania się nowych przypadków KODK<sup>(5,6)</sup>.

Do powstania wodogłowia jako następstwa KODK dochodzi zwykle w tydzień do 3 tygodni od krwawienia<sup>(7)</sup>. Częstość występowania wodogłowia u dzieci z KODK waha się, według różnych autorów, w szerokim przedziale – od 26 do 85%<sup>(7-9)</sup>. Tak znaczne różnice w ocenie częstości wystąpienia wodogłowia wynikają z różnych kryteriów jego rozpoznania, a przede wszystkim z trudności w różnicowaniu poszerzenia układu komorowego bez cech nadciśnienia i aktywnego wodogłowia oraz różnic w rozkładzie ilościowym analizowanych chorób w zależności od ciężkości krwawienia.

## PATOFIZJOLOGIA

Miejscem powstania KODK jest tak zwana warstwa rozrodcza (*germinal matrix*), zlokalizowana tuż pod wstępką komórek bocznych. Jest to obszar bogatokomórkowy, zawierający neuroblasty i spongioblasty, różnicujące się w dalszych etapach rozwoju do komórek nerwowych i gąbczastych mózgu. Zawiera on także liczne, cienkościennie naczynia krwionośne, będące źródłem krwawienia. Naczynia te posiadają niewielką ilość tkanki łącznej podporowej. Warstwa rozrodcza osiąga największą grubość, nieco ponad 2 mm, w 23. tygodniu życia płodowego, aby następnie zmniejszyć się o połowę około 32. tygodnia i całkowicie zniknąć pomiędzy 36. a 39. tygodniem życia płodowego. Powyższy rozwój i późniejszy zanik warstwy rozrodzycznej powoduje, że największe ryzyko krwawienia występuje u noworodków urodzonych w 23. tygodniu życia płodowego i następnie zmniejsza się stopniowo, aż do minimalnych wartości, jeśli poród ma miejsce po 35. tygodniu życia płodowego<sup>(7,10)</sup>. Z tego powodu KODK u noworodków urodzonych o czasie spotykane jest bardzo rzadko. Jeśli nie jest ono skutkiem urazu okołoporodowego lub koagulopatii, to należy sądzić, że do krwawienia doszło w czasie życia płodowego, z zachowanej jeszcze warstwy rozrodzycznej<sup>(11)</sup>.

Krwawienie do układu komorowego i obszaru okołokomorowego występuje zwykle w ciągu trzech pierwszych dni po urodzeniu, najczęściej w pierwszej dobie po urodzeniu (50% przypadków), 25% krwawień ma miejsce w drugiej dobie, a 15% w trzeciej. W kolejnych dniach prawdopodobieństwo krwawienia nie przekracza 10%<sup>(6,7)</sup>. Wśród rozmaitych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia KODK najlepiej udokumentowane i najczę-

ściej wymieniane są zaburzenia oddychania i hipoksja/hiperkarbia stwierdzana u noworodka w okresie okołoporodowym oraz wahania systemowego ciśnienia tętniczego krwi (zwłaszcza hipotensja, z następującą szybką zwykłą ciśnienia). Wymieniane są także takie czynniki obciążające, jak stosowanie steroidów w okresie poprzedzającym poród czy infekcje łożyska<sup>(7)</sup>.

Mechanizm powstawania KODK nie jest jasny. W piśmiennictwie autorzy próbują w różny sposób wyjaśniać mechanizm tego zjawiska patologicznego, jednak żadna z tych prób nie jest kompletna – wszystkie posiadają słabe punkty.

Odrębny problem patofizjologiczny stanowi powstanie ogniska krwotocznego okołokomorowego zlokalizowanego bocznie od komory bocznej (odpowiadające IV stopniowi w skali Papile'a). Dawniej traktowano tę sytuację jako kontynuację krwawienia z naczyń strefy rozrodzycznej. Obecnie uważa się, że jest to obszar zawału krwotocznego będącego skutkiem zastoiny w naczyniach żylnych tej okolicy, który z kolei spowodowany jest uciskiem żył przez skrzep krwi i/lub nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym. Do powstania tego niekorzystnego następstwa KODK dochodzi zwykle w kilka dni po pierwotnym krwawieniu. Występuje ono u około 15% noworodków z rozpoznaniem KODK i stanowi niekorzystny czynnik prognostyczny w aspekcie zaburzeń rozwoju psychoruchowego dziecka<sup>(12,13)</sup>.

Poza uszkodzeniem warstwy rozrodzycznej i wtórnym zawałem krwotocznym w substancji białej okołokomorowej najważniejszym negatywnym skutkiem KODK jest wodogłowie pokrwotoczne (WPK). Patologia ta powstaje prawdopodobnie wskutek podanych poniżej patomechanizmów.

We wczesnym okresie po KODK może dojść do zamknięcia wodociągu i/lub otworów pośredkowego i bocznych komory IV oraz powstania w efekcie ostrego wodogłowia obturacyjnego.

W późniejszym okresie drobne skrzepy krwi mogą powodować zamknięcie przestrzeni podpajęczyczej na sklepiści i zbiorników okołopniowych, prowadząc do zaburzeń krążenia i wchłaniania płynu mózgowo-rdzeniowego, a w efekcie wodogłowia. Powstałe w ten sposób zaburzenia są jednak przejściowe i ustępują wraz z dokonaniem się lizy mniejszych i większych skrzepów krwi<sup>(13)</sup>. Jednak powstające produkty rozpadu krwi, które przedostają się wraz z płynem mózgowo-rdzeniowym do przestrzeni podpajęczyczych, zapoczątkowują proces zapalny pajęczynówki, co skutkuje zarastaniem przestrzeni podpajęczyczych.

Istotną rolę przypisuje się w tym procesie uwalnianie z płytek krwi cytokiny TGFβ-1 (*transforming growth factor β-1*), która powoduje aktywację produkcji białek odpowiedzialnych za procesy włóknienia i bliznowacenia, to jest lamininy, fibronektyny i kolagenu. Te same białka mają również udział w rozwoju takich procesów chorobowych, jak marskość wątroby czy nefropatia cukrzy-

cowa<sup>(13)</sup>. Wykazano obecność znacznych ilości TGFβ-1 w płynie mózgowo-rdzeniowym uzyskanym od dzieci z KODK, podczas gdy nie stwierdzano jego obecności w płynie zdrowych noworodków<sup>(14)</sup>. Również badania doświadczalne dostarczyły dowodów na istotność roli TGFβ-1 w patogenezie WPK. Ustalono mianowicie, że u wszystkich myszy transgenicznych wykazujących nadekspresję TGFβ-1 doszło do rozwoju wodogłowia<sup>(15)</sup>. Odrębny jest mechanizm prowadzący do uszkodzenia substancji białej okołokomorowej, czego efektem są późniejsze deficyty neurologiczne stwierdzane u dzieci z WPK. Ważną rolę w tym procesie odgrywają następujące czynniki:

- utrzymujące się przez dłuższy czas nadciśnienie wewnątrzczaszkowe;
- obecność w płynie mózgowo-rdzeniowym cytokin zapalnych, takich jak *tumor necrosis factor α* (TNFα), interleukina-1β czy interleukina-6 – wykazano istotnie wyższe stężenia tych cytokin w płynie mózgowo-rdzeniowym dzieci z WPK w porównaniu z grupą kontrolną<sup>(16-18)</sup>;
- uwolnienie do płynu mózgowo-rdzeniowego znacznych ilości wolnego, niezwiązanego z białkiem żelaza, które potencjalnie prowadzi do generowania wolnych rodników tlenowych i w efekcie ich toksycznego działania na rozwijające się komórki, przede wszystkim gleju skąpowypustkowego<sup>(19)</sup>.

W podsumowaniu stwierdzić należy, że za ostateczny niekorzystny efekt kliniczny, jakim jest nieprawidłowy rozwój psychofizyczny dziecka i powstałe deficyty neurologiczne, odpowiada cały łańcuch zjawisk patofizjologicznych, od wystąpienia krwawienia z niedojrzałych naczyń warstwy rozrodzkiej, poprzez rozwój wodogłowia, aż do powstania uszkodzeń w substancji białej okołokomorowej w wyniku zawału krwotocznego żylnego i działania wymienionych wyżej substancji toksycznych. Zatem skuteczne leczenie dzieci z WPK musi uwzględniać powyższy proces całościowo i nie może ograniczać się tylko do jednego jego aspektu.

## OBRAZ KLINICZNY

Brak jest charakterystycznych objawów klinicznych zarówno KODK, jak i rozwijającego się WPK u noworodków urodzonych przedwcześnie. Co prawda wymieniane są takie symptomy, jak nagłe wystąpienie hipotonii,

poszerzenie źrenic, drgawki, wymioty czy hipotensja tętnicza, jednak w doświadczeniu autora KODK dokonuje się w sposób niemy klinicznie lub objawy zamaskowane są przez symptomatologię wynikającą z innych patologii takiego noworodka, np. niewydolności oddechowej związanej z niedojrzałością płuc<sup>(7)</sup>.

Niestety, również WPK rozwija się w sposób podstępny i zawodne są klasyczne objawy narastającego wodogłowia, mające kardynalne znaczenie u noworodków urodzonych o czasie i z prawidłową wagą urodzeniową. Takie symptomy, jak nadmierny przyrost obwodu głowy, napięte i uniesione ciemiączko czy poszerzenie naczyń żylnych powłok czaszki, pojawiają się późno, kiedy układ komorowy osiąga już znaczną objętość kosztem tkanek mózgowia. Niedojrzała, niezmielinizowana substancja biała mózgu noworodka urodzonego przedwcześnie zawiera znaczne ilości wody i charakteryzuje się dużą podatnością na ucisk. W związku z tym ekspansja poszerzającego się układu komorowego dokonuje się wprawdzie poprzez ucisk i zmniejszanie objętości substancji białej. Dodatkowym czynnikiem powodującym późne pojawienie się objawów nadciśnienia wewnątrzczaszkowego jest naturalne dla noworodka poszerzenie przestrzeni podpajęczyczych, co powoduje, że dopiero po ich wypełnieniu dochodzi do powiększania się obwodu głowy<sup>(6,7,20)</sup>.

Z tego powodu bezwzględnie konieczne jest wykonywanie rutynowych badań ultrasonograficznych głowy w pierwszym tygodniu po urodzeniu u wszystkich noworodków urodzonych przedwcześnie i z niską wagą urodzeniową. Pozwala to na rozpoznanie KODK i dalsze monitorowanie szerokości układu komorowego w celu odpowiednio wczesnego rozpoznania WPK, zanim dojdzie do znacznego zmniejszenia objętości substancji białej mózgowia.

## DIAGNOSTYKA OBRAZOWA

Chociaż problem krwawienia okoł- i dokomorowego (KODK) u noworodków przedwcześnie urodzonych opisywano już w latach 60., to dopiero opublikowana w 1978 roku praca Papile'a i wsp. pozwoliła właściwie zdefiniować tę patologię i wprowadzić używaną do dziś kwalifikację ciężkości krwawienia opartą na obrazowaniu tomografii komputerowej lub ultrasonografii<sup>(2)</sup>.

Stopień	Obraz USG lub TK
I	Krwawienie wyłącznie do warstwy rozrodzkiej
II	Krwawienie do warstwy rozrodzkiej + dokomorowe, ale bez poszerzenia komór
III	Jw. + poszerzenie układu komorowego
IV	Krwawienie dokomorowe + śródmózgowowe (do substancji białej okołokomorowej)

Tabela 1. Klasyfikacja krwawienia okoł- i dokomorowego wg Papile'a i wsp.<sup>(2)</sup>

Uwzględnia ona cztery stopnie krwawienia (tabela 1), przy czym stopień IV obecnie uważany jest za wtórną konsekwencję KODK w postaci krwotocznego zawału żylnego w substancji białej okołokomorowej. Współcześnie klasyfikacja wg Papile'a jest powszechnie stosowana w odniesieniu do obrazów badania USG, które stało się podstawowym narzędziem w diagnostyce i monitorowaniu KODK. Przykładowe obrazy krwawienia ocenionego na III i IV stopień w skali Papile'a przedstawiono na rys. 1 i 2.

Badanie ultrasonograficzne wykonywane poprzez ciemię przednie lub, znacznie rzadziej, przez ciemię tylne umożliwia precyzyjną ocenę układu komorowego i substancji białej okołokomorowej. Jego czułość i specyficzność w odniesieniu do oceny KODK sięgają 94-100%<sup>(7)</sup>.

Najważniejszymi zaletami tej metody diagnostycznej są:

- niski koszt badania, zwłaszcza w odniesieniu do TK czy MR;
- nieinwazyjność;
- powtarzalność;
- możliwość wykonywania badania na oddziale noworodkowym bez wyjmowania dziecka z inkubatora;
- brak konieczności sedacji dziecka do badania.

Te ostatnie fakty mają kardynalne znaczenie dla właściwego leczenia noworodków z niską masą urodzeniową. Podkreślić także należy, że USG umożliwia wykrycie krwawienia dokomorowego już w życiu płodowym. Badanie USG jest również znakomitym narzędziem do oceny niekorzystnych skutków KODK, w tym głównie powstawania i nasilenia WPK.

Jednak jak każda metoda USG posiada również istotne wady, spośród których najważniejsze to:

- duża zależność od doświadczenia badającego;
- trudności w ocenie struktur tylnej jamy czaszki, w tym krwawienia do komory IV;
- niska czułość w odniesieniu do wykrycia obszarów zawałów niekrwotocznych i gliozy okołokomorowej.

Badanie TK jest obecnie rzadko stosowane do oceny KODK u noworodków z niską masą urodzeniową ze względu na trudności związane z przewożeniem dziecka do pracowni radiologicznej, konieczności wyjmowa-

nia go z inkubatora, sedacji i wreszcie narażenia na promieniowanie jonizujące. Jednocześnie rozdzielczość obrazu TK jest porównywalna z obrazami uzyskanymi przy użyciu nowoczesnych ultrasonografów i dlatego korzyść diagnostyczna z tego badania wydaje się tylko w niewielkim stopniu przewyższać osiągniętą w USG.

U noworodków z KODK szczególnie trudne, a jednocześnie kluczowe dla podjęcia decyzji o konieczności leczenia neurochirurgicznego jest różnicowanie aktywnego wodogłowia i poszerzenia układu komorowego na tle zanikowym. W znacznej mierze trudność ta wynika z faktu, że u dzieci przedwcześnie urodzonych kliniczne objawy nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, takie jak powiększanie się obwodu głowy, pojawiają się późno, kiedy dochodzi już do znacznej redukcji objętości substancji białej. Niestety, nie ma jednoznacznych kryteriów klinicznych i radiologicznych pozwalających na różnicowanie czynnego wodogłowia i biernego poszerzenia układu komorowego. Decyzja „czy i kiedy” rozpocząć leczenie neurochirurgiczne uzależniona jest od doświadczenia zespołu leczącego, a badanie obrazujące może stanowić jedynie istotny czynnik pomagający w podjęciu właściwej decyzji.

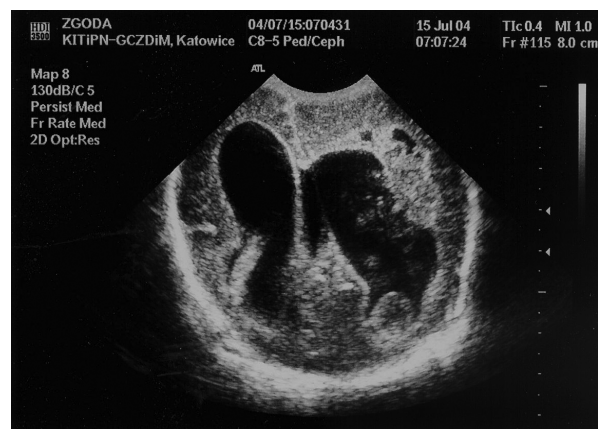
## LECZENIE

### ZAPOBIEGANIE KODK

Ponieważ do KODK dochodzi najczęściej w pierwszej dobie po urodzeniu, rozważano możliwość wdrożenia leczenia jeszcze w okresie prenatalnym lub tuż po urodzeniu. W piśmiennictwie opisywane są próby kliniczne z zastosowaniem prenatalnym fenobarbitalu, witaminy K, kortykosteroidów, siarczanu magnezu. Chociaż wszystkie oparte są na racjonalnych przesłankach patofizjologicznych, żadna nie wykazała efektywności zastosowanej terapii w odniesieniu do częstości występowania KODK<sup>(21-24)</sup>.



Rys. 1. Krwawienie dokomorowe III<sup>o</sup> wg klasyfikacji Papile'a



Rys. 2. Krwawienie dokomorowe i okołokomorowe IV<sup>o</sup> wg klasyfikacji Papile'a

Po urodzeniu się dziecka stosowano fenobarbital, leki zwiotczające mięśnie (pankuronium), etamsylat oraz witaminę E. Żadna z wymienionych terapii nie przyniosła istotnej redukcji częstości KODK, liczby zgonów czy wreszcie nieprawidłowości neurorozwojowych<sup>(13,25)</sup>. Jedynie zastosowanie indometacyny przyniosło znaczące obniżenie częstości występowania KODK, jednocześnie jednak nie wykazano znaczącej różnicy w aspekcie zmniejszenia deficytów neurologicznych<sup>(26)</sup>. Ponieważ jednym z potencjalnych mechanizmów oddziaływania indometacyny jest zwężenie naczyń mózgowych i obniżenie ich reaktywności na CO<sub>2</sub>, istnieje niebezpieczeństwo, że jej podanie zwiększa ryzyko powstania zmian niedokrwiennych mózgu. Z tego powodu i w związku z brakiem w pełni jednoznacznych wyników badań klinicznych również ten lek nie uzyskał aprobaty jako metoda zapobiegania KODK<sup>(26)</sup>. Wobec powyższych faktów należy stwierdzić, że w chwili obecnej nie dysponujemy skuteczną i bezpieczną metodą umożliwiającą prewencję KODK u noworodków.

### **ZAPOBIEGANIE POWSTANIU WODOGŁOWIA NOWORODKÓW PO KODK**

Celem wczesnego postępowania terapeutycznego u noworodków, u których stwierdza się krwawienie dokomorowe z następowym poszerzeniem układu komorowego, a więc w praktyce KODK w III° wg Papile'a, jest:

- ochrona mózgowia przed wtórnym uszkodzeniem spowodowanym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym;
- zapobieżenie konieczności implantacji układu zastawkowego.

Poniżej wymieniono najważniejsze stosowane metody terapeutyczne.

Powtarzane nakłucia łądźwiowe i/lub komór przez ciemię pozwalają na usunięcie nadmiaru płynu mózgowo-rdzeniowego zawierającego krew i białko. W piśmiennictwie zamieszczone są wyniki czterech randomizowanych prac obejmujących w sumie 280 noworodków<sup>(27)</sup>. Nie wykazano jednak żadnej korzyści terapeutycznej w aspekcie konieczności późniejszej implantacji układu zastawko-



Rys. 3. Porencefalia po nakłuciach komór

wego czy też liczby zgonów i zaburzeń neurorozwojowych. Z kolei udowodniono, że obie metody niosą ze sobą zwiększone ryzyko neuroinfekcji, a nakłucie układu komorowego przez ciemię dodatkowo może powodować powstanie jatrogennej porencefalii (rys. 3). Oceniając przydatność upustu płynu mózgowo-rdzeniowego drogą punkcji łądźwiowej, dodać trzeba, że w praktyce uzyskanie ilości płynu koniecznej, aby zabieg uznać za efektywny, jest bardzo trudne. W doświadczeniu autora obie metody mogą służyć jedynie jako doraźne i tymczasowe interwencje poprzedzające właściwe leczenie. Również próby ze stosowaniem leków hamujących produkcję płynu mózgowo-rdzeniowego poprzez inhibicję anhidazy węglanowej przyniosły niesatysfakcjonujące rezultaty. Opierając się na wynikach randomizowanego badania klinicznego obejmującego 177 noworodków, można wnioskować, że nie tylko nie obniżają one ryzyka rozwoju aktywnego wodogłowia, ale ponadto ich stosowanie zwiększa istotnie prawdopodobieństwo nieprawidłowości neurologicznych oraz powstania nefrokalcynozy u tych dzieci<sup>(28)</sup>. Zatem stosowanie wymienionych leków należy uznać za nieskuteczne i wręcz niebezpieczne.

W drugiej połowie lat 80. i na początku 90. pojawiły się doniesienia, oparte na modelu zwierzęcym, wykazujące skuteczność prewencji powstania wodogłowia, indukowanego przez wstrzyknięcie krwi do komór i zbiornika wielkiego, poprzez dokomorowe podawanie streptokinazy i tkankowego aktywatora plazminogenu<sup>(29,30)</sup>. Prace te stanowiły podstawę do badań klinicznych wykorzystujących podawanie dokomorowe leków aktywujących fibrylizę. Celem takiego leczenia ma być szybkie rozpuszczenie skrzepów krwi i usunięcie substancji prowadzących wtórnie do rozwoju wodogłowia. Niestety, większość badań klinicznych oparta była na niewielkiej grupie badanej, a uzyskane wyniki różniły się znacznie<sup>(31)</sup>. Tylko randomizowane studium, chociaż również obejmujące populację zaledwie 12 noworodków, wykazało brak skuteczności zastosowanej terapii<sup>(32)</sup>. Ponadto stwierdzono istotne ryzyko powikłań infekcyjnych i wtórnego krwawienia dokomorowego. Prawdopodobną przyczyną niepowodzenia było późne rozpoczęcie leczenia, często kilka tygodni od wystąpienia KODK, podczas gdy we wspomnianych pracach doświadczalnych leczenie wdrażano w ciągu 24 godzin od wstrzyknięcia krwi do komór. Czas wdrożenia terapii uwarunkowany był obawą przed ponownym krwawieniem we wczesnym okresie po KODK oraz faktem, że znaczny odsetek noworodków z wentrykulomegalią po KODK nie wykazuje dalszego rozwoju wodogłowia i tym samym rozpoczęcie terapii wymagało spełnienia kryteriów rozpoznania wodogłowia. Jednak wówczas procesy patologiczne prowadzące do wodogłowia są już najpewniej zaawansowane i nieodwracalne. Wykazano także, że podanie dokomorowe tkankowego aktywatora plazminogenu prowadzi do wzrostu stężenia TGFβ-1 w płynie mózgowo-rdzeniowym<sup>(14)</sup>.

Ostatnie lata przyniosły próbę połączenia leczenia fibrynolitycznego z drenażem i płukaniem komór. Metoda ta wprowadzona przez Whitelawa polega na podaniu dokomorowym tkankowego aktywatora plazminogenu i następowym płukaniu układu komorowego płynem odpowiadającym składem jonowym płynowi mózgowo-rdzeniowemu poprzez dwa dreny wprowadzone do rogu czołowego i potylicznego przeciwległych komór. Założeniami tej metody jest uzyskanie rozpuszczenia skrzepów krwi, szybkie usunięcie krwi oraz powstałych z jej rozpadu toksycznych substancji, takich jak TGFβ-1 czy wolne jony żelaza, i wreszcie normalizacja ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Wykonane badanie wstępne przyniosło bardzo zachęcające wyniki, gdyż aż 74% leczonych tą metodą dzieci nie wymagało implantacji układu zastawkowego<sup>(33)</sup>. W latach 2002-2006 przeprowadzono wielośrodkowe, międzynarodowe badanie obejmujące 70 noworodków (z udziałem zespołu ośrodka w Katowicach), które niestety nie wykazało istotnej statystycznie różnicy w ilości zgonów i konieczności implantacji układu zastawkowego w grupie leczonej omawianą metodą w porównaniu z tradycyjnym leczeniem. W związku z tym ta metoda nie spełniła pokładanych w niej nadziei<sup>(34)</sup>.

### **LECZENIE CHIRURGICZNE WODOGŁOWIA**

W terapii aktywnego WPK podejmowano rozmaite metody leczenia chirurgicznego. Wśród nich wymienić należy:

- zewnętrzny drenaż komorowy;
- implantację drenu dokomorowego połączonego z umieszczonym podskórnie zbiornikiem do nakłuc (np. zbiornikiem Rickhama lub Ommaya);
- implantację układu zastawkowego komorowo-otrzewnowego;
- implantację układu zastawkowego komorowo-podczepowego;
- endoskopową wentrykulocysternostomię;
- koagulację spłotu naczyniówkowego układu komorowego (jako izolowana procedura lub w połączeniu z wentrykulocysternostomią).

Drenaż zewnętrzny układu komorowego jest skuteczną metodą terapeutyczną, mającą zastosowanie jako leczenie tymczasowe do uzyskania normalizacji wartości płynu mózgowo-rdzeniowego i następowej implantacji układu zastawkowego komorowo-otrzewnowego. Zaletą tej metody jest możliwość utrzymywania stałego, pożądanego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Ponadto poprzez ciągły drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego zwykle dość szybko uzyskuje się normalizację jego wartości. Niestety, nie wykazano istotnych różnic w późniejszym rozwoju psychoruchowym dzieci leczonych za pomocą ciągłego drenażu w porównaniu z wielokrotnymi nakłuciami<sup>(7,35)</sup>. Niewątpliwą wadą drenażu zewnętrznego jest znaczne ryzyko powikłań infekcyjnych, zwłaszcza w warunkach oddziałów intensywnej

terapii noworodków. Ryzyko infekcji według różnych danych z piśmiennictwa wynosi od 0 do 11% i rośnie wraz z przedłużającym się utrzymywaniem drenażu<sup>(35,36)</sup>.

Implantacja zbiornika podskórnego umożliwiającego wielokrotne nakłucia i odpuszczania płynu mózgowo-rdzeniowego jest również czasową metodą, alternatywną dla ciągłego drenażu układu komorowego. Jakkolwiek potocznie uważa się, że ryzyko infekcji jest mniejsze przy wyborze tej metody w porównaniu z drenażem zewnętrznym, to jednak fakty nie potwierdzają tej opinii. Częstość występowania infekcji waha się według różnych danych z piśmiennictwa w przedziale od 0 do 17%, a jedno z doniesień wykazało ponad 21% powikłań infekcyjnych po implantacji zbiornika Ommaya<sup>(37-39)</sup>. Ryzyko to, podobnie jak w przypadku poprzedniej metody, rośnie wraz z czasem utrzymywania implantu i konieczności nakłuc. Wadą jest fakt powstania wahań ciśnienia wewnątrzczaszkowego w związku z nakłuciami, z jego wzrostami w okresie pomiędzy nakłuciami i nagłym spadkiem po nakłuciu. Istotne jest także ryzyko powikłań skórnych, zwłaszcza u noworodków z najmniejszą wagą urodzeniową, wynikającą z trudności gojenia się rany operacyjnej w okolicy implantowanego zbiornika i częstego powstania ubytku skóry po wielokrotnych jej nakłuciach nad zbiornikiem.

Implantacja układu zastawkowego komorowo-otrzewnowego jest współcześnie jedyną uznaną, docelową metodą leczenia WPK. Niestety, u noworodków z WPK ograniczeniami wdrożenia leczenia poprzez implantację układu zastawkowego są w początkowym okresie zwykle niska masa ciała, znacząco zwiększająca ryzyko powstania powikłań skórnych i infekcyjnych, oraz wysokie stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, co niesie ze sobą z kolei ryzyko wczesnej obturacji układu. Różni autorzy przyjmują różne wartości graniczne minimalnej wagi noworodka i stężenia maksymalnego białka w płynie mózgowo-rdzeniowym pozwalające na implantację układu zastawkowego. W doświadczeniu autora takie wartości to waga noworodka wynosząca przynajmniej 1500 g oraz zawartość białka poniżej 1,5 g/l. Jednakże podanych wartości nie można traktować jako bezwzględnych norm, gdyż każdy przypadek winien być rozpatrywany indywidualnie. Niemniej jednak należy pamiętać, że im niższa jest waga ciała operowanego niemowlęcia, tym wyższe jest ryzyko powikłań, w tym przede wszystkim infekcyjnych.

Czasowym rozwiązaniem problemu wodogłowia u noworodków, u których nie jest możliwa implantacja układu komorowo-otrzewnowego z powodu niskiej masy ciała, czy z podwyższonymi wartościami białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, może być implantacja układu komorowo-podczepowego. Metoda ta jest stosunkowo mało inwazyjna, co ma istotne znaczenie u tych noworodków, a jednocześnie bardziej fizjologiczna od drenażu zewnętrznego lub implantacji zbiornika podskórnego. Jednak ryzyko powikłań infekcyjnych i miejsco-

wych nie odbiega od tych związanych z zastosowaniem drenażu zewnętrznego czy zbiornika podskórnego<sup>(40-42)</sup>. Metoda ta wydaje się godna rozważenia w wybranych przypadkach, ale autor nie dysponuje własnym doświadczeniem w jej stosowaniu.

Skuteczność endoskopowej wentrykulocysternostomii (*endoscopic third ventriculostomy*, ETV) w leczeniu WPK jest wątpliwa. Wynika to przede wszystkim z patofizjologii tej postaci wodogłowia. Jak opisano powyżej, powstaje ono w wyniku zaburzeń krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego w obrębie przestrzeni podpajęczynki i wchłaniania do układu żylnego poprzez ziarnistości pajęczynówki. W ten sposób z założenia ETV, polegająca na wytworzeniu omięcia przepływu płynu pomiędzy komorą trzecią a zbiornikami podstawy, nie może być skuteczna. Co prawda niektórzy autorzy podają pewien odsetek skuteczności w zastosowaniu ETV w WPK, jednak w opinii autora i innych neurochirurgów prawdopodobieństwo uzyskania trwałego efektu terapeutycznego jest bardzo małe<sup>(29,43,44)</sup>.

Podejmowano również próby koagulacji splotu naczyniówkowego w celu zmniejszenia ilości wytwarzanego płynu mózgowo-rdzeniowego<sup>(45,46)</sup>. Także ta metoda leczenia okazała się nieskuteczna. W ostatnim czasie ukazała się publikacja Warfa oparta na materiale obejmującym 550 dzieci z wodogłowiem, jednak głównie o charakterze pozapalnym (pokrwtoczne stanowiło tylko 1%), która wykazała 66% skuteczność leczenia poprzez jednoczesne wykonanie wentrykulocysternostomii i koagulacji splotu naczyniówkowego, w porównaniu z 47% skutecznością, kiedy wykonywano wyłącznie ETV<sup>(47)</sup>. Biorąc pod uwagę niejednorodność grupy badanej w odniesieniu do przyczyny wodogłowia, wyniki te muszą być traktowane z dużą ostrożnością.

## ROKOWANIE

Rokowanie u dzieci z KODK uzależnione jest przede wszystkim od ciężkości krwawienia. Wynika to z faktu, że nasilenie zaburzeń neurologicznych wiąże się głównie z obecnością zmian śródmiąższowych, a więc krwawieniem do substancji białej okołokomorowej i zmianami niedotlenieniowo-niedokrwiennymi, a tylko w niewielkim stopniu z wodogłowiem jako takim, o ile jest ono we właściwym czasie i prawidłowo leczone. Futagi i wsp. w analizie opartej na populacji 335 dzieci po przebytych KODK, ze średnim czasem obserwacji 7,5 roku, podają, że 70% dzieci z KODK I° wg Papile'a wykazywało prawidłowy rozwój psychoruchowy, podczas gdy tylko 15,4% noworodków z krwawieniem ocenionym na IV° osiągało taki wynik. W całej grupie dzieci po KODK prawidłowy rozwój psychoruchowy stwierdzono u 56% badanych. Ponad 10% dzieci wykazywało upośledzenie umysłowe, a u następnych 11% stwierdzano graniczny poziom inteligencji. Cechy mózgowego porażenia dziecięcego rozpoznano u 22,5% populacji<sup>(48)</sup>.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

- Ahmann P.A., Lazzara A., Dykes F.D. i wsp.: Intraventricular hemorrhage in the high-risk preterm infant: incidence and outcome. *Ann. Neurol.* 1980; 7: 118-124.
- Papile L.A., Burstein J., Burstein R., Koffler H.: Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J. Pediatr.* 1978; 92: 529-534.
- Philip A.G., Allan W.C., Tito A.M., Wheeler L.R.: Intraventricular hemorrhage in preterm infants: declining incidence in the 1980s. *Pediatrics* 1989; 84: 797-801.
- Vohr B.R., Wright L.L., Dusick A.M. i wsp.: Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* 2000; 105: 1216-1226.
- Whitelaw A., Thoresen M., Pople I.: Posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2002; 86: F72-F74.
- Wróblewska J., Świetliński J.: Wodogłowie pokrwtoczne u noworodków – współczesne poglądy na temat mechanizmów powstawania i możliwości leczenia. *Przegl. Lek.* 2005; 62: 924-928.
- Duncan C.C., Chiang V.L.: Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus. W: Albright A.L., Pollack I.F., Adelson P.D. (red.): *Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery*. Thieme Medical Publishers, Inc., New York 1999: 107-124.
- Kazan S., Gura A., Uçar T. i wsp.: Hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm and low-birth weight infants: analysis of associated risk factors for ventriculoperitoneal shunting. *Surg. Neurol.* 2005; 64 suppl. 2: S77-S81.
- Murphy B.P., Inder T.E., Rooks V. i wsp.: Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2002; 87: F37-F41.
- Balasubramaniam J., Del Bigio M.R.: Animal models of germinal matrix hemorrhage. *J. Child Neurol.* 2006; 21: 365-371.
- Morioka T., Hashiguchi K., Nagata S. i wsp.: Fetal germinal matrix and intraventricular hemorrhage. *Pediatr. Neurosurg.* 2006; 42: 354-361.
- Takashima S., Mito T., Ando Y.: Pathogenesis of periventricular white matter hemorrhages in preterm infants. *Brain Dev.* 1986; 8: 25-30.
- Whitelaw A.: Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Semin. Neonatol.* 2001; 6: 135-146.
- Whitelaw A., Christie S., Pople I.: Transforming growth factor-β1: a possible signal molecule for posthemorrhagic hydrocephalus? *Pediatr. Res.* 1999; 46: 576-580.
- Galbreath E., Kim S.J., Park K. i wsp.: Overexpression of TGF-beta 1 in the central nervous system of transgenic mice results in hydrocephalus. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1995; 54: 339-349.
- Hagberg H., Gilland E., Bona E. i wsp.: Enhanced expression of interleukin (IL)-1 and IL-6 messenger RNA and bioactive protein after hypoxia-ischemia in neonatal rats. *Pediatr. Res.* 1996; 40: 603-609.
- Whitelaw A., Cherian S., Thoresen M., Pople I.: Posthaemorrhagic ventricular dilatation: new mechanisms and new treatment. *Acta Paediatr. Suppl.* 2004; 93: 11-14.
- Yoon B.H., Romero R., Yang S.H. i wsp.: Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174: 1433-1440.

19. Savman K., Nilsson U.A., Blennow M. i wsp.: Non-protein-bound iron is elevated in cerebrospinal fluid from preterm infants with posthemorrhagic ventricular dilatation. *Pediatr. Res.* 2001; 49: 208-212.
20. Volpe J.J.: Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. W: Volpe J.J. (red.): *Neurology of the Newborn*. WB Saunders Company, Philadelphia 2000: 428-493.
21. Crowley P.: Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; (2): CD000065.
22. Crowther C.A., Henderson-Smart D.J.: Phenobarbital prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (3): CD000164.
23. Crowther C.A., Henderson-Smart D.J.: Vitamin K prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; (1): CD000229.
24. Leviton A., Paneth N., Susser M. i wsp.: Maternal receipt of magnesium sulfate does not seem to reduce the risk of neonatal white matter damage. *Pediatrics* 1997; 99: E2.
25. Cools F., Offringa M.: Neuromuscular paralysis for newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; (2): CD002773.
26. Schmidt B., Davis P., Moddemann D. i wsp.: Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators: Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1966-1972.
27. Whitelaw A.: Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular hemorrhage. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; (1): CD000216.
28. Kennedy C.R., Ayers S., Campbell M.J. i wsp.: Randomized, controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthemorrhagic ventricular dilation in infancy: follow-up at 1 year. *Pediatrics* 2001; 108: 597-607.
29. Cinalli G.: Alternatives to shunting. *Childs Nerv. Syst.* 1999; 15: 718-731.
30. Robinson R.O.: Pathogenesis of intraventricular hemorrhage in the low-birthweight infant. *Dev. Med. Child Neurol.* 1979; 21: 815-819.
31. Haines S.J., Lapointe M.: Fibrinolytic agents in the management of posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: the evidence. *Childs Nerv. Syst.* 1999; 15: 226-234.
32. Luciano R., Velardi F., Romagnoli C. i wsp.: Failure of fibrinolytic endoventricular treatment to prevent neonatal post-haemorrhagic hydrocephalus. A case-control trial. *Childs Nerv. Syst.* 1997; 13: 73-76.
33. Whitelaw A., Pople I., Cherian S. i wsp.: Phase I trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in newborn infants by drainage, irrigation, and fibrinolytic therapy. *Pediatrics* 2003; 111: 759-765.
34. Whitelaw A., Evans D., Carter M. i wsp.: Randomized clinical trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm infants: brain-washing versus tapping fluid. *Pediatrics* 2007; 119: e1071-e1078.
35. Berger A., Weninger M., Reinprecht A. i wsp.: Long-term experience with subcutaneously tunneled external ventricular drainage in preterm infants. *Childs Nerv. Syst.* 2000; 16: 103-110.
36. Cornips E., Van Calenbergh F., Plets C. i wsp.: Use of external drainage for posthemorrhagic hydrocephalus in very low birth weight premature infants. *Childs Nerv. Syst.* 1997; 13: 369-374.
37. Leonhardt A., Steiner H.H., Linderkamp O.: Management of posthaemorrhagic hydrocephalus with a subcutaneous ventricular catheter reservoir in premature infants. *Arch. Dis. Child.* 1989; 64: 24-28.
38. Gaskill S.J., Marlin A.E., Rivera S.: The subcutaneous ventricular reservoir: an effective treatment for posthemorrhagic hydrocephalus. *Childs Nerv. Syst.* 1988; 4: 291-295.
39. Richard E., Cinalli G., Assis D. i wsp.: Treatment of post-haemorrhagic ventricular dilatation with an Ommaya's reservoir: management and outcome of 64 preterm infants. *Childs Nerv. Syst.* 2001; 17: 334-340.
40. Fulmer B.B., Grabb P.A., Oakes W.J., Mapstone T.B.: Neonatal ventriculosubgaleal shunts. *Neurosurgery* 2000; 47: 80-84.
41. Tubbs R.S., Banks J.T., Soleau S. i wsp.: Complications of ventriculosubgaleal shunts in infants and children. *Childs Nerv. Syst.* 2005; 21: 48-51.
42. Willis B.K., Kumar C.R., Wylene E.L., Nanda A.: Ventriculosubgaleal shunts for posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants. *Pediatr. Neurosurg.* 2005; 41: 178-185.
43. Buxton N., Macarthur D., Mallucci C. i wsp.: Neuroendoscopic third ventriculostomy in patients less than 1 year old. *Pediatr. Neurosurg.* 1998; 29: 73-76.
44. Buxton N., Macarthur D., Mallucci C. i wsp.: Neuroendoscopy in the premature population. *Childs Nerv. Syst.* 1998; 14: 649-652.
45. Morota N., Fujiyama Y.: Endoscopic coagulation of choroid plexus as treatment for hydrocephalus: indication and surgical technique. *Childs Nerv. Syst.* 2004; 20: 816-820.
46. Pople I.K., Ettles D.: The role of endoscopic choroid plexus coagulation in the management of hydrocephalus. *Neurosurgery* 1995; 36: 698-702.
47. Warf B.C.: Comparison of endoscopic third ventriculostomy alone and combined with choroid plexus cauterization in infants younger than 1 year of age: a prospective study in 550 African children. *J. Neurosurg.* 2005; 103 (supl.): 475-481.
48. Futagi Y., Toribe Y., Ogawa K., Suzuki Y.: Neurodevelopmental outcome in children with intraventricular hemorrhage. *Pediatr. Neurol.* 2006; 34: 219-224.