

Utjecaj položaja tijela na volumen cerebrospinalnoga likvora u kranijском i spinalnom prostoru

Strbačko, Ines

Doctoral thesis / Disertacija

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:959713>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ines Strbačko

**Utjecaj položaja tijela na volumen
cerebrospinalnoga likvora u kranijskom i
spinalnom prostoru**

DISERTACIJA



Zagreb, 2023.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ines Strbačko

**Utjecaj položaja tijela na volumen
cerebrospinalnoga likvora u kranijskom i
spinalnom prostoru**

DISERTACIJA

Zagreb, 2023.

Disertacija je izrađena na Hrvatskom institutu za istraživanje mozga u Zagrebu.

Mentor: prof. dr. sc. Milan Radoš

ZAHVALA

Zahvaljujem svom mentoru i učitelju te mojem uzoru u znanosti i struci prof. dr. sc. Milanu Radošu na podršci, stručnoj pomoći, strpljivosti i ustrajnosti prilikom izrade ove disertacije, kao i na ukazanom povjerenju.

Veliko hvala i prof. dr. sc. Marijanu Klarici na značajnoj pomoći koju mi je pružio svojim savjetima i usmjeravanjima tijekom ovog istraživanja, te potpori i poticanju mojem znanstvenom radu.

Zahvaljujem svim dobrovoljcima, od kojih su neki moji prijatelji i kolege, koji su sudjelovali u ovom istraživanju.

Želim se zahvaliti i cijeloj mojoj obitelji koja me uvijek nesebično podržavala i pomagala uskladiti sve obaveze života s mojim profesionalnim težnjama: sestri Sari, ocu Miri, kćerki Aurori i sinu Kastoru, svekru i sjevkrvi Branku i Renati, a naročito majci Anki zbog neizmjerne vjere u moj uspjeh, te suprugu Deanu na bezuvjetnoj podršci i ljubavi.

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA	1
1.1. Cerebrospinalna tekućina (likvor)	2
1.2. Povijest istraživanja likvora i cerebrospinalnog sustava	3
1.3. Klasični koncept fiziologije cerebrospinalne tekućine	7
1.3.1. Sekrecija likvora u komorama iz koroidnog pleksusa.....	9
1.3.2. Jednosmjerna cirkulacija likvora.....	11
1.3.3. Pasivna apsorpcija likvora dominantno kroz arahnoidne granulacije.....	12
1.4. Nove spoznaje o fiziologiji likvora	14
1.4.1. Koroidni pleksusi nisu ključni za stvaranje likvora.....	14
1.4.2. Gibanje likvora u svim smjerovima.....	17
1.4.3. Arahnoidne granulacije nisu primarna mjesta apsorpcije likvora.....	19
1.5. Bulat-Orešković-Klarica hipoteza o fiziologiji likvora	20
1.6. Volumetrijska mjerenja kraniospinalnog sustava	23
1.7. Tlak i volumen likvora prilikom promjene položaja tijela	24
2. HIPOTEZA	28
3. CILJEVI RADA	29
3.1. Opći cilj:	29
3.2. Specifični ciljevi:	29
4. MATERIJALI I METODE	30
4.1. Ispitanici – kriteriji uključenja i isključenja	31
4.2. MR snimanje	31
4.3. Volumetrijska analiza MR snimanja	34
4.3.1. Automatska segmentacija intrakranijskog likvorskog prostora.....	35
4.3.1.1. volBrain računalni program.....	35
4.3.2. Poluautomatska segmentacija spinalnog likvorskog prostora.....	38
4.4. Statistička obrada podataka	41
5. REZULTATI	42
5.1. Ispitanici	42
5.2. Volumetrijska analiza MR snimki mozga u različitim položajima	43
5.3. Volumen mozga i sive i bijele moždane tvari	45
5.3.1. Volumen intrakranijskog likvora.....	47
5.4. Volumetrijska analiza MR snimki spinalnog prostora	50
5.4.1. Utjecaj položaja tijela na raspodjelu spinalnog volumena likvora.....	53

5.4.1.1.	Utjecaj položaja tijela na raspodjelu cervikalnog volumena likvora	54
5.4.1.2.	Utjecaj položaja tijela na raspodjelu torakalnog volumena likvora	57
5.4.1.3.	Utjecaj položaja tijela na raspodjelu zajedničkog cervikalnog i torakalnog volumena likvora	58
5.4.1.4.	Utjecaj položaja tijela na raspodjelu lumbosakralnog volumena likvora ...	60
5.4.1.5.	Utjecaj položaja tijela na raspodjelu zajedničkog torakalnog i lumbosakralnog volumena likvora	62
5.5.	Utjecaj položaja tijela na raspodjelu ukupnog kraniospinalnog volumena likvora.....	65
5.6.	Utjecaj položaja tijela na volumen <i>medule spinalis</i>	67
5.6.1.	Utjecaj položaja tijela na volumen cervikalne <i>medule spinalis</i>	68
5.6.2.	Utjecaj položaja tijela na volumen torakalne <i>medule spinalis</i>	70
5.6.3.	Utjecaj položaja tijela na volumen lumbosakralne <i>medule spinalis</i>	72
5.7.	Utjecaj položaja tijela na ukupni volumen mozga i <i>medule spinalis</i>.....	75
6.	RASPRAVA.....	77
6.1.	Utjecaj promjene položaja tijela na volumen intrakranijskog likvora	77
6.2.	Raspodjela volumena spinalnog likvora kod promjene položaja tijela	80
6.3.	Značenje dobivenih volumetrijskih podataka za tumačenje fiziologije cerebrospinalnog likvora	83
6.3.1.	Odnos intrakranijskog tlaka i likvora pri različitim položajima tijela	83
6.3.2.	Odnos spinalnog tlaka i likvora pri različitim položajima tijela	88
7.	ZAKLJUČCI.....	91
8.	SAŽETAK	93
9.	SUMMARY	94
10.	LITERATURA.....	95
11.	ŽIVOTOPIS	114

Popis kratica i oznaka

cm H₂O	centimetar stupca vode
cm	centimetar
CO₂	ugljičkov dioksid
CSF	engl. cerebrospinal fluid - cerebrospinalna tekućina
DICOM	engl. Digital Imaging and Communications in Medicine – standard medicinskih snimki
g	gram
GM	engl. gray matter – siva tvar
h	sat
ICC	engl. intracranial cavity – intrakranijska šupljina
ICP	engl. intracranial pressure – intrakranijski tlak
ISF	engl. interstitial fluid – intersticijska tekućina
kg	kilogram
min	minuta
ml	mililitar
mm H₂O	milimetar stupca vode
mm Hg	milimetar stupca žive
MR	magnetska rezonancija
NIfTI	engl. Neuroimaging Informatics Technology Initiative – format datoteke otvorenog tipa koji se koristi za pohranu snimaka mozga dobivenih snimanjem magnetskom rezonancijom
s	sekunda
SŽŠ	središnji živčani sustav
WM	engl. white matter – bijela tvar

1. UVOD I SVRHA RADA

Fiziologija cerebrospinalne tekućine (engl. cerebrospinal fluid – CSF) i nakon mnogo godina istraživanja još uvijek nije do kraja razjašnjena te su posljedično poremećaji i bolesti cerebrospinalnog sustava i danas nejasne patofiziologije i često neadekvatnog liječenja.

U znanstvenoj zajednici, kao i u stručnoj literaturi, prevladava tzv. klasična hipoteza fiziologije likvora zasnovana na rezultatima istraživanja provedenih sredinom 19. i početkom 20. stoljeća, prema kojoj likvor cirkulira s mjesta sekrecije do mjesta apsorpcije. Prema toj hipotezi, sekrecija likvora je aktivan proces koji se odvija dominantno u koroidnim pleksusima ventrikularnog sustava, te se posljedično tome smatra da je tlak intrakranijalno pozitivan. Međutim, novija istraživanja pokazala su da je tlak intrakranijalno u uspravnom položaju negativan, što se u literaturi smatra prolaznim fenomenom te objašnjava posljedicom preraspodjele volumena likvora iz kranijalnog u spinalni dio cerebrospinalnog sustava.

Nizom istraživanja naše istraživačke skupine dobiveni su rezultati koji nisu u skladu s klasičnom hipotezom te je sukladno tome postavljena nova hipoteza fiziologije likvora. Dodatno, ova istraživanja dokazala su kako je tlak likvora intrakranijalno kontinuirano negativan te da se ne radi o prolaznoj pojavi već o fiziološkom stanju likvora unutar kranija u uspravnom položaju. U istraživanjima naše istraživačke skupine primijećeno je da u uspravnom položaju zbog visokog hidrostatskog tlaka likvora u lumbalnoj regiji dolazi do proširenja duralne lumbalne vreće, dok se istovremeno sužava duralni cervikalni prostor, što upućuje na to da se volumen likvora redistribuira unutar spinalne duralne vreće iz cervikalnih dijelova u hidrostatski niže lumbalne dijelove. Smatramo kako je upravo ovaj fenomen jednim dijelom odgovoran za pojavu negativnog tlaka unutar kranija, budući da tada likvor iz spinalnog dijela ne vrši pritisak na likvor smješten unutar kranijalnog subarahnoidnog prostora. Osim toga, likvor se u krutom kranijalnom dijelu ponaša prema zakonima o mehanici tekućina te je sukladno njima i očekivano da intrakranijalni tlak bude negativan.

Svrha ovog rada je ispitati da li prilikom promjene položaja tijela dolazi do preraspodjele volumena likvora u kranijalnom i spinalnom prostoru, što bi moglo biti od ključnog značaja za razumijevanje fiziologije likvora te posljedično i patofiziologije povišenog intrakranijalnog tlaka koji je među mlađom populacijom razvijenih zemalja vodeći uzrok smrtnosti.

1.1. Cerebrospinalna tekućina (likvor)

Cerebrospinalna tekućina (likvor) bistra je, prozirna i bezbojna tekućina koja ispunjava moždane komore (ventrikule), kranijalski i spinalni subarahnoidni prostor te središnji kanal kralježnične moždine (1). Donedavno se smatralo kako je ukupni volumen cerebrospinalne tekućine između 100 - 150 ml (2), raspoređen oko 125 ml intrakranijalno te 25 ml u moždanim komorama (3), no novija istraživanja dokazuju da je taj volumen veći te da samo intrakranijalno iznosi oko 200 - 250 ml (4,5).

O finoj regulaciji sastava likvora ovisi ispravno funkcioniranje neurona i zdravlje mozga (6). Likvor je najvećim dijelom sastavljen od vode (99 %), a po sastavu je vrlo sličan plazmi, pri čemu sadrži manju količinu proteina, glukoze i kalija te nešto više klorida i magnezija (1). Likvor ima bitnu ulogu u homeostazi intersticijske tekućine (engl. interstitial fluid - ISF) moždanog parenhima (3) kao i funkciju nutritivne tekućine za mozak, jer osim iona sadrži i mikronutrijente kao što su određeni vitamini (npr. vitamin C, folati), male RNA molekule koje se ne nalaze u plazmi, faktore rasta i određene peptide. Bitna funkcija likvora je i prijenos velikih signalnih i pratećih molekula iz krvi ili sintetiziranih u koroidnom pleksusu, zatim prijenos mikronutrijenata iz krvi u likvor te posljedično i u ekstracelularni prostor mozga i konačno uklanjanje produkata metabolizma i patoloških procesa iz mozga (6–8). Prihvaćeno je mišljenje da se nepotrebne tvari, kao i razgradni metaboliti mozga koji difuzijom ulaze u likvor, prvenstveno uklanjaju apsorpcijom likvora u krvotok (8,9). Nedavna otkrića upućuju na to da likvor sadrži i „messenger“ molekule u obliku aktivno otpuštenih neuroaktivnih substanci čije koncentracije variraju između lokacija, što sugerira da su važne za promjene u moždanoj aktivnosti koje su u osnovi različitih stanja mozga (10).

Anatomski, intersticijska tekućina centralnog živčanog sustava i likvor su u kontinuitetu (11) te kemijski sastav likvora ujedno reflektira stanični okoliš i utječe na njega. Sastav likvora, a time i intersticijske tekućine, kontroliran je posebnim barijerama između živčanog tkiva i ostatka tijela koje čine stanice sa specijaliziranim funkcijama. Ove polupropusne barijere (krv-mozak, krv-likvor te likvor-mozak barijera) pružaju tekuće okruženje koje je relativno stabilno usprkos promjenama u sastavu krvi (8,12).

Bitna uloga likvora je svakako i hidromehanička zaštita neuroaksisa (10). Mozak odrasle osobe prosječne mase 1400 - 1500 g uronjen u likvor gubi na težini do 60 puta, čime je ublaženo gotovo 97 % težine mozga, zbog čega mozak praktički lebdi u intrakranijalnom prostoru te je zaštićen od naglih pokreta glave i mehaničkih ozljeda (9,13).

Ispravna funkcija likvorskog sustava pokazala se esencijalnom za normalan razvoj i integritet centralnog živčanog sustava, s obzirom na to da su normalni tlak, ali i količina likvora, neophodni za normalni razvoj mozga (14,15).

1.2. Povijest istraživanja likvora i cerebrospinalnog sustava

Istraživanje likvorskog sustava aktivno zaokuplja istraživače unazad više od 150 godina; međutim, unatoč tome i danas su ostale brojne nepoznanice o funkcioniranju likvorskog sustava u fiziološkim uvjetima. Jedan od razloga je svakako i anatomska lokacija likvorskog sustava unutar kranija i kralježnice čime je, barem prije razvoja modernih slikovnih metoda u medicini, značajno otežano *in vivo* istraživanje te su posljedično prijašnje studije bile usmjerene prvenstveno na *ex vivo* i *in vitro* istraživanja, kao i zapažanja tijekom obdukcija.

Postojanje tekućine u mozgu opisano je već u antičko doba, 3000. pr. Kr., kod pacijenta s teškom traumom kranija i zapisano u poznatom kirurškom papirusu Edwina Smitha nastalom 1600 godina pr. Kr. (16). Već je Hipokrat opisivao hidrocefalus i u ljudi i u životinja kao zasebni patološki entitet obilježen većom količinom vode intrakranijalno, iako nije opisivao gdje je ta voda lokalizirana (2,17). Prvi koji je opisao moždane komore, a naročito detaljno IV. moždanu komoru, bio je Herophilos (335 – 280 pr. Kr.), danas smatran ocem anatomije, iako nije spominjao tekućinu u njima (18,19). U razdoblju od antičkog doba sve do renesanse dolazi do općenite stagnacije medicinskih otkrića s obzirom na to da, između ostalog, obdukcije nisu bile dozvoljene, te je unatoč tim ranim zapisima i skicama anatomije mozga i komora sve do 16. stoljeća prevladavalo mišljenje kako je unutar moždanih komora smješten tzv. spiritus animalis sa svojim mentalnim funkcijama (17).

U 16. stoljeću, nakon što su se obdukcije ponovno počele izvoditi, nekoliko istraživača opisuje komore i koroidni pleksus u njima. N. Massa opisuje i postojanje tekućine u komorama (20), iako se otkriće cerebrospinalne tekućine povijesno pripisuje talijanskom liječniku D. F. Cotugnu. Naime, zahvaljujući novoj metodi obdukcije gdje se glava nije odvajala od ostatka tijela, on je 1764. u svojoj publikaciji prvi točnije opisao postojanje cerebrospinalne tekućine ispod dure, unutar moždanih komora te oko cerebralnih hemisfera i kralježnične moždine, a također je opisao i postojanje slobodne cirkulacije cerebrospinalne tekućine između kranijalne i spinalne dure (20–23).

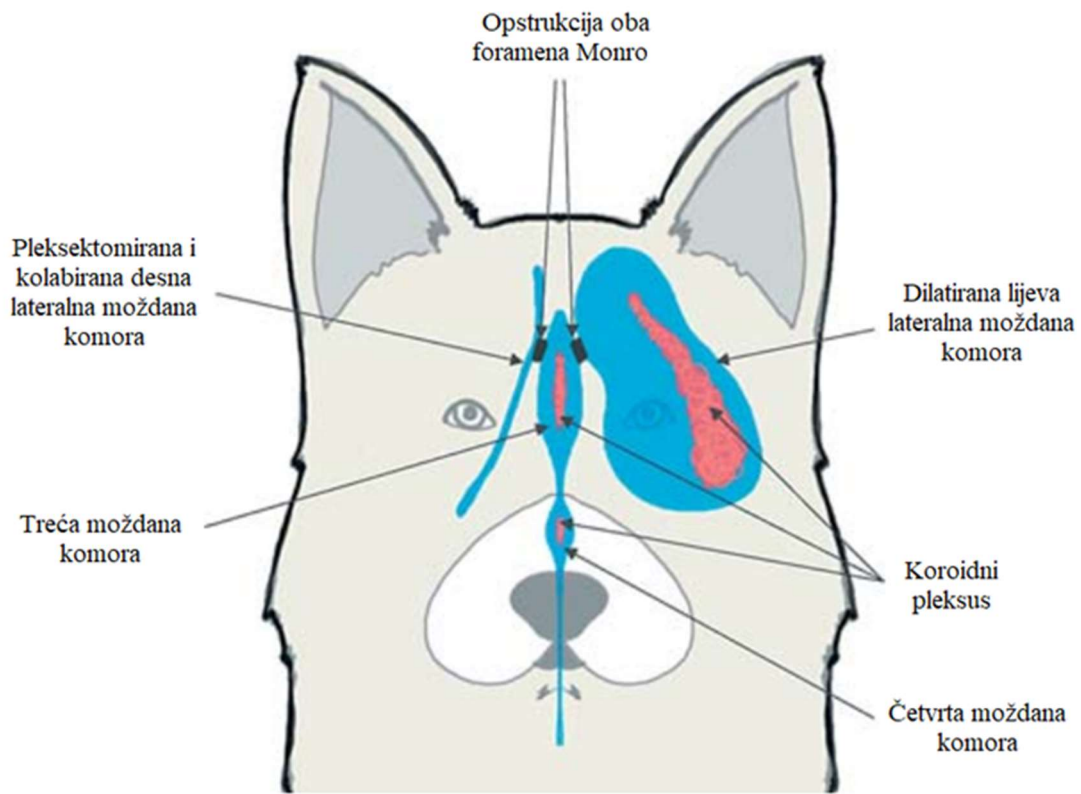
U 19. stoljeću nekoliko istraživača pokazuje veći interes za istraživanje cerebrospinalnog sustava i objavljuje nova otkrića. Francuski liječnik F. Magendie, danas najpoznatiji po otkriću medijalne aperture IV. moždane komore koja je kasnije i nazvana po njemu *foramen Magendie*, u svom radu potvrđuje postojanje komunikacije između komora i subarahnoidnog prostora, kao i kontinuitet tog prostora oko mozga i kralježnične moždine. Također, uočava povezanost gibanja likvora s disanjem te navodi kako je cerebrospinalna tekućina pod tlakom. Magendie je između ostalog uspješno uveo i subokcipitalnu punkciju i metodu mjerenja tlaka cerebrospinalne tekućine, čime je značajno pridonio razumijevanju cerebrospinalnog likvora i postavio znanstvenu podlogu za razvoj dinamičnog istraživanja CSF-a (17,24–26).

Značajna otkrića objavio je i njemački anatom H. von Luschka koji je prvi opisao parnu lateralnu aperturu IV. komore, kasnije nazvanu *foramen Luschka*, preko koje je IV. komora povezana sa subarahnoidnim prostorom (25). Godine 1853. Luschka je s kolegom Faivreom, proučavajući histološke preparate koroidnog plexusa, zaključio kako te stanice imaju sekretornu aktivnost te su na temelju toga izveli zaključak kako je koroidni plexus odgovaran za produkciju cerebrospinalne tekućine (27), stajalište koje perzistira još i danas u znanstvenim krugovima.

Za još jedno stajalište, također opće prihvaćeno u znanstvenoj zajednici koje se tek nedavno počelo preispitivati, zaslužni su Key i Retzius koji su 1876. za vrijeme provođenja *post mortem* istraživanja injiciranjem boje pod tlakom u subarahnoidni prostor primijetili da je boja prošla u lumen venskih sinusa mozga te su to smatrali dokazom apsorpcije cerebrospinalne tekućine kroz subarahnoidne granulacije u venske sinuse mozga. Iako su naveli mogućnost potencijalne rupture arahnoidnih granulacija te usprkos tome što neki znanstvenici nisu dobili iste rezultate injicirajući boju pod nižim tlakom (28,29), taj put apsorpcije likvora od tada je ostao opće prihvaćen. Od velikog su značaja bila brojna istraživanja njemačkog liječnika H. I. Quinckea koji 1911. uvodi postupak lumbalne punkcije u praksu i time omogućava detaljno proučavanje sastava likvora (30,31).

Godine 1913. istraživači Dandy i Blackfan objavili su rezultate o pokusima na psima kojima su opstruirali Silvijev akvedukt te inducirali hidrocefalus (32). Nekoliko godina kasnije, 1919., profesor Dandy proveo je u literaturi vrlo poznati eksperiment na samo jednom psu, iz kojeg je izveo značajne zaključke o funkcioniranju likvorskog sustava, a ti stavovi sve su donedavno neupitno prevladavali u znanstvenoj zajednici. U eksperimentu je učinjena unilateralna pleksektomija, tj. odstranjenje koroidnog plexusa iz jedne lateralne komore uz opstrukciju foramina Monro obje lateralne komore. Nakon toga je primijećena redukcija veličine

pleksektomirane komore te dilatacija kontralateralne komore s koroidnim pleksusom (Slika 1.1.)

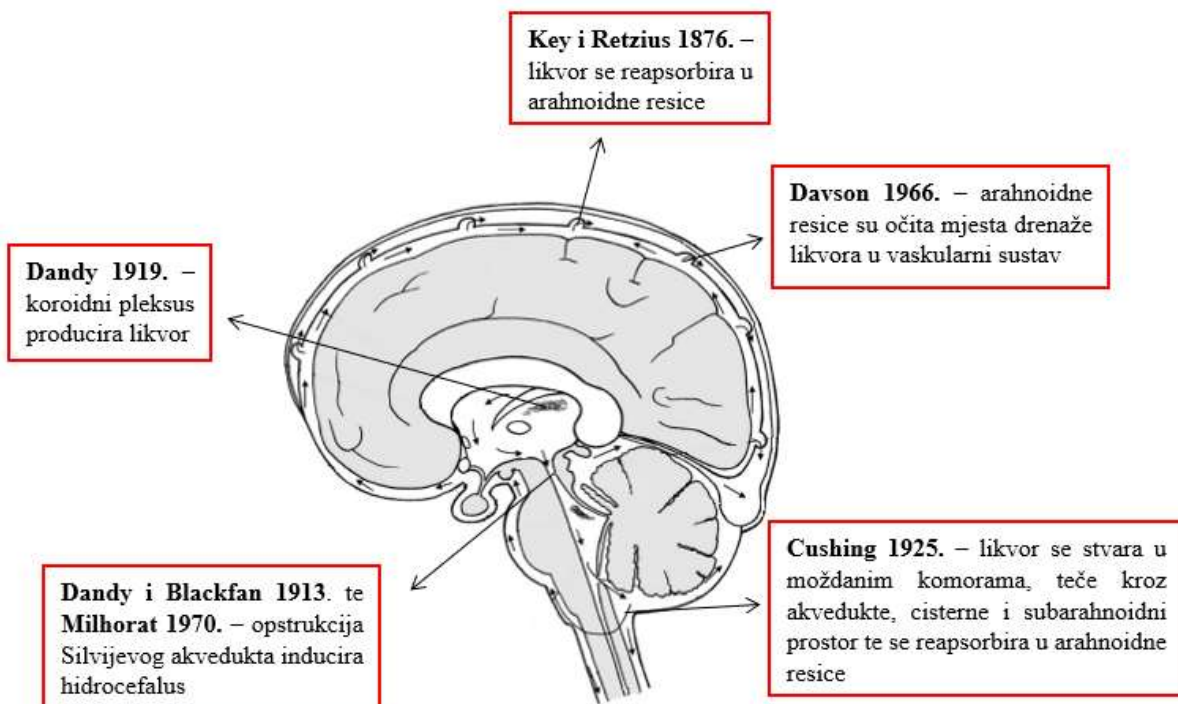


Slika 1.1. Shematski prikaz poznatog istraživanja profesora Dandyja (1919.) u psa s koroidnom pleksektomijom desne moždane komore i opstrukcijom foramena Monro obje lateralne komore - preuzeto i promijenjeno uz dopuštenje: Orešković D, Radoš M, Klarica M. *New concepts of cerebrospinal fluid physiology and development of hydrocephalus. Pediatr Neurosurg.* 2017; 52(6):417-425. Lijeva moždana komora koja sadrži koroidni pleksus dilatirana je, dok je desna komora bez koroidnog pleksusa kolabirana.

Na temelju toga, profesor Dandy je zaključio kako su rezultati eksperimenta apsolutni dokaz da koroidni pleksus smješten u moždanim komorama producira likvor (33). Nekoliko istraživača pokušalo je ponoviti eksperiment ali nisu dobili takve rezultate (9,34,35). Bez obzira na to, koroidna pleksektomija predložena je kao zahvat za liječenje hidrocefalusa; međutim, klinički rezultati bili su toliko loši da je sredinom 20. stoljeća većina neurokirurga ipak odustala od te metode liječenja (36).

Posljedično gore navedenim uvjerenjima i saznanjima, američki neurokirurg danas smatran ocem neurokirurgije H. Cushing, 1925. je nazvao cerebrospinalni put „trećom cirkulacijom“. Predložio je koncept po kojem se likvor stvara u moždanim komorama te kontinuirano i jednosmjerno teče kroz akvedukte, cisterne i subarahnoidni prostor, te se reapsorbira kroz

arahnoidne resice (37), koncept kojeg danas smatramo klasičnom hipotezom fiziologije likvora. Važna istraživanja čiji su rezultati poduprli ovu klasičnu hipotezu bila su i ona T. H. Milhorata koji je 1970. provodio istraživanja na majmunima kojima je napravljena opstrukcija Silvijeveg akvedukta i IV. komore, nakon čega je došlo do dilatacije komore unutar nekoliko sati. Hidrocefalus je bio opažen i *in vivo* s ventrikulografijom i *ex vivo*, analizirajući mozak majmuna (38–40). Značajna otkrića o fiziologiji likvora i krvno-moždanoj barijeri objavio je H. Davson koji je potvrdio mišljenje mnogih znanstvenika o tome kako su arahnoidne resice očita mjesta drenaže likvora u vaskularni sustav (1,32,41,42).

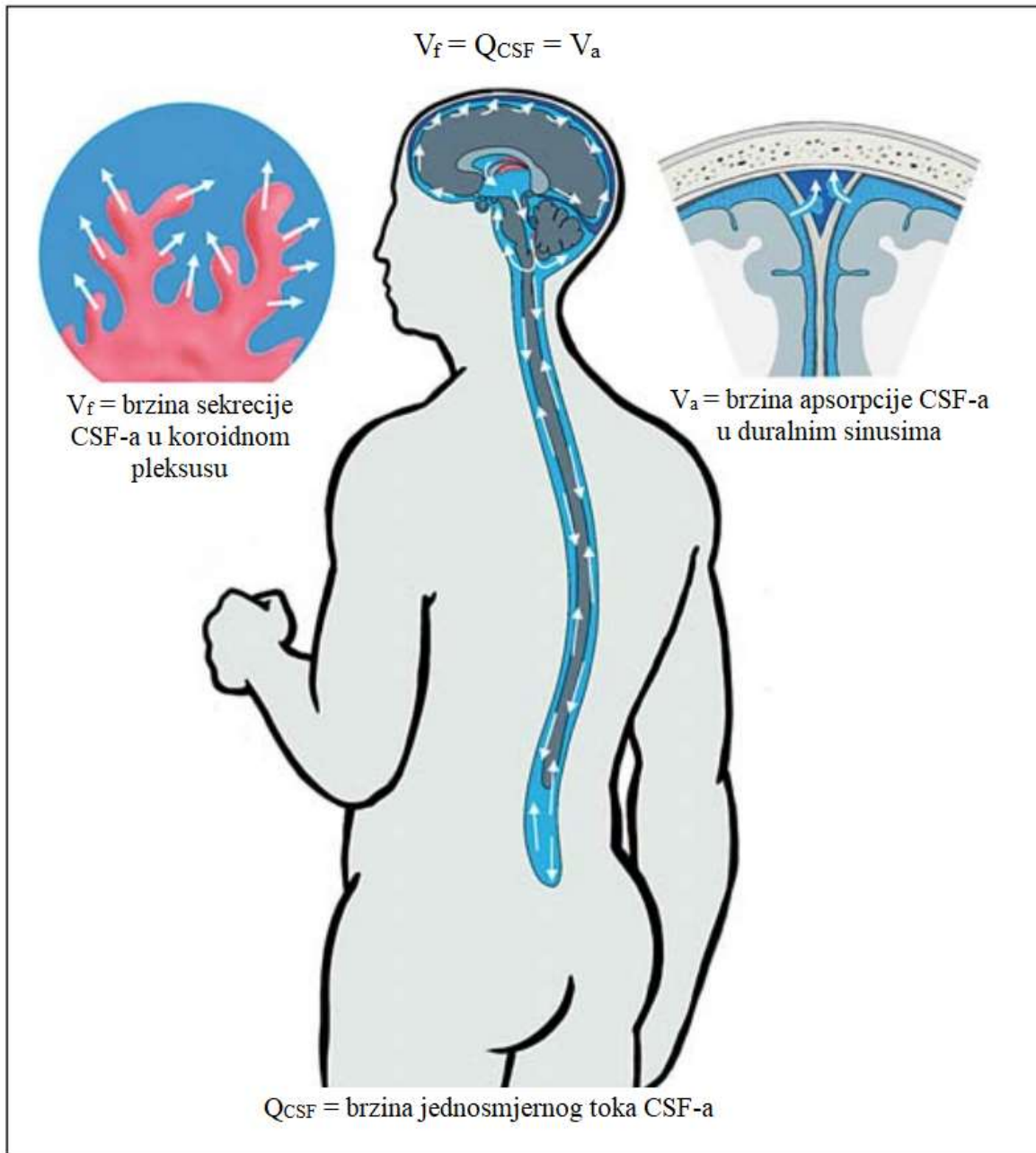


Slika 1.2. Ključni „dokazi“ koji podupiru klasični koncept cirkulacije CSF-a.

Taj povijesni tijek istraživanja likvora rezultirao je „dokazima“ i uvjerenjima koja su zaslužna za oblikovanje tzv. klasične hipoteze fiziologije likvora (Slika 1.2.) koja je i danas opće prihvaćena, a pomoću koje se tumači razvoj različitih patoloških stanja povezanih s likvorom, kao što su hidrocefalus i poremećaji regulacije intrakranijskog tlaka, te se na toj hipotezi često bazira i liječenje takvih stanja.

1.3. Klasični koncept fiziologije cerebrospinalne tekućine

Danas je opće prihvaćena i uvrštena u većinu udžbenika tzv. klasična hipoteza fiziologije likvora koja se bazira na tri temeljna postulata: sekreciji likvora, jednosmjernoj cirkulaciji te apsorpciji likvora. Prema toj hipotezi likvor se većim dijelom stvara aktivnom sekrecijom u koroidnim pleksusima lateralnih komora, a manjim dijelom iz stanica ependima koje oblažu komore. Novonastali likvor jednosmjerno teče iz lateralnih komora kroz treću i četvrtu komoru u subarahnoidni prostor te se potom pasivno apsorbira pod utjecajem hidrostatskog tlaka putem arahnoidnih granulacija u duralne venske sinuse. Ova tri procesa (sekrecija, jednosmjerna cirkulacija i apsorpcija) događaju se istovremeno, te prema tome brzina stvaranja likvora mora biti jednaka brzini apsorpcije likvora. Također, s obzirom na to da klasična hipoteza podrazumijeva stvaranje likvora u koroidnim pleksusima lateralnih komora te apsorpciju izvan sustava komora, likvor mora jednosmjerno cirkulirati od mjesta predloženog nastanka do mjesta navedene apsorpcije (Slika 1.3.)



Slika 1.3. Shema klasičnog koncepta fiziologije likvora - preuzeto i promijenjeno uz dopuštenje: Orešković D, Radoš M, Klarica M. New concepts of cerebrospinal fluid physiology and development of hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg.* 2017;52(6):417-425. Strelice prikazuju jednosmjerni CSF tok od mjesta hipotetske sekrecije unutar moždanih komora - prvenstveno u koroidnim pleksusima (V_f = brzina sekrecije CSF-a u koroidnom pleksusu), do mjesta hipotetske apsorpcije CSF-a u duralnim venskim sinusima putem arahnoidnih granulacija (V_a = brzina apsorpcije CSF-a u duralnim sinusima). V_f bi trebala biti jednaka kao V_a , inače bi se CSF akumulirao što bi posljedično dovelo do povećanja ICP-a. Prema tome, brzina cirkulacije CSF-a (Q_{CSF}) mora biti jednaka brzini stvaranja i brzini apsorpcije CSF-a ($V_f = Q_{CSF} = V_a$).

1.3.1. Sekrecija likvora u komorama iz koroidnog pleksusa

Prvi postulat klasične hipoteze je da postoji sekrecija likvora. Prema klasičnoj hipotezi, cerebrospinalnu tekućinu, odnosno likvor, najvećim dijelom stvara koroidni pleksus, a manji dio, oko trećine ukupno stvorene količine, stvara se ekstrakoroidno, preko endipima (8,43,44).

Koroidni pleksusi izrazito su vaskularizirane strukture koje se nalaze uz krov treće i četvrte moždane komore te uz zid lateralnih komora (45). Građeni su od brojnih resica obloženih jednim slojem kuboidalnog epitela koji prekriva stromalno središte nastalo od podvostručenja *pie mater*, dok se u središtu svake resice nalazi kapilara. Za razliku od ostalih krvnih žila mozga, kapilare koroidnog pleksusa fenestrirane su, dakle propusne za vodu, male molekule i neke otopljene tvari, čime se omogućava brzi prolazak vode iz krvi do epitelnih stanica (Slika 1.4.) (44).

Kuboidni epitel koroidnog pleksusa koji prekriva resice izvana je specijalizirani endipim čiju apikalnu, odnosno ventrikularnu stranu, prekrivaju mikrovili i mikrocilije, dok su stanice međusobno povezane posebnim tijesnim spojevima. Za razliku od fenestriranih kapilara u središtu resice, ti tijesni spojevi rade čvrstu, gotovo nepropusnu krv-likvor barijeru. Krv-likvor barijera prevenira slobodni paracelularni prolaz molekula iz sistemske cirkulacije u likvor, odvaja ventrikularni likvor od koroidne intersticijske tekućine i na taj način limitira slobodni prolazak tvari iz krvi u likvor i obratno (12,44). Zbog specifične građe, koroidni pleksus ima veliku površinu od skoro 200 cm² na masu od samo 2 g (45).

Sekrecija likvora u koroidnim pleksusima uključuje dva osnovna procesa - prvi je filtracija preko koroidnog kapilarnog zida, a drugi sekrecija putem koroidnog epitela.

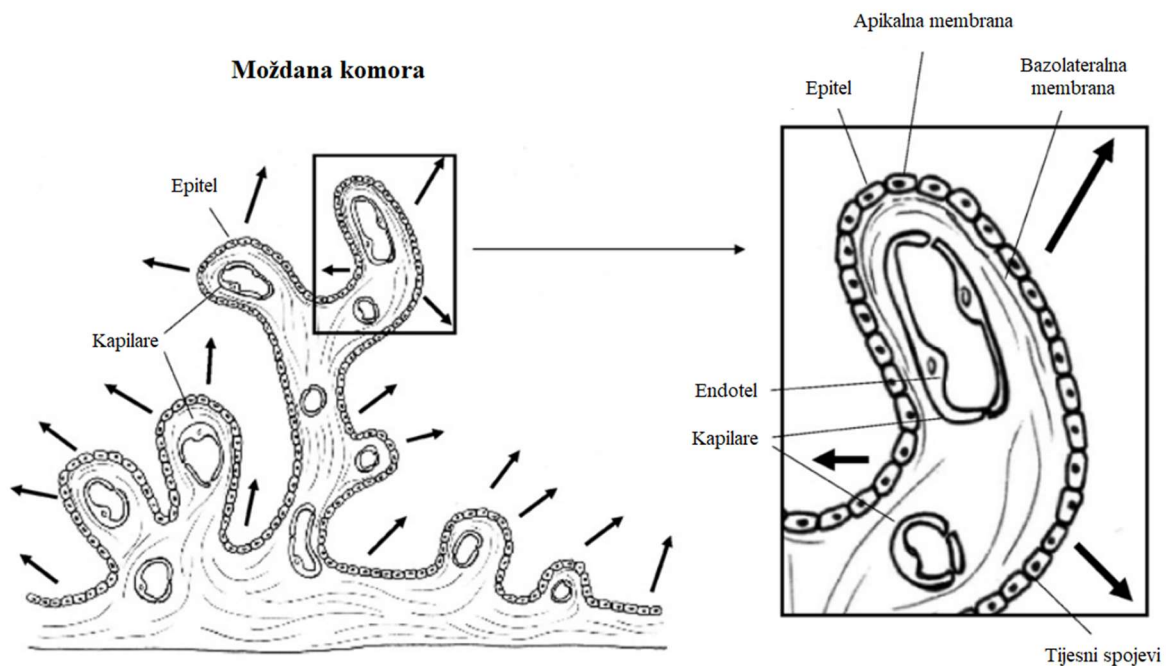
Zbog razlike u hidrostatskim tlakovima između kapilara koroidnog pleksusa i intersticijske tekućine, kroz fenestrirani koroidni kapilarni endotel prolazi ultrafiltrat plazme koji sadrži vodu i ione u intersticijski prostor ispod epitela resica. Taj ultrafiltrat pretvara se u sekret, odnosno likvor, aktivnim metaboličkim procesom unutar koroidnog epitela (44). Osnovni proces je aktivni transport natrijevih iona kroz epitelne stanice koje oblažu ventrikularni dio koroidnog pleksusa. Pozitivno nabijeni natrijevi ioni sa sobom povlače veliku količinu negativno nabijenih kloridnih iona (46). Na taj način ionske pumpe kao Na-K-ATPaza i ionski kanali smješteni u mikrovilima na apikalnoj površini koroidnog pleksusa, koristeći metabolički aktivni proces ATP hidrolize, stvaraju jednosmjerni tok iona kao što su natrij, klorid i bikarbonati preko

epitelnog sloja koroidnog pleksusa u moždane komore, što posljedično stvara osmotski gradijent koji navlači vodu u komore te se stvara likvor (45).

Iako ne sudjeluju direktno u ionskom transportu, skupina enzima karbonske anhidraze koji kataliziraju produkciju bikarbonatnih iona i iona vodika iz vode i ugljičnog dioksida koji difundiraju iz intersticijske tekućine u epitelne stanice imaju bitnu ulogu u održavanju homeostaze ovog procesa, kao i kalijevi kanali koji sudjeluju u apsorpciji kalija iz likvora, održavajući tako koncentraciju kalija u likvoru niskom (47,48). Transportni procesi zaslužni su za pomicanje male količine glukoze u cerebrospinalnu tekućinu, kao i transport kalija i bikarbonatnih iona iz cerebrospinalne tekućine u kapilare. Kao rezultat ovakvog transporta iona i vrlo selektivno propusne barijere krv-likvor, likvor ima karakterističan sastav i svojstva - osmotski tlak približno jednak kao i plazma, koncentraciju natrijevih iona gotovo jednaku kao u plazmi, koncentraciju kloridnih iona 15 % veću od plazme, kalijevih iona 40 % manju te glukoze oko 30 % manju od plazme (46).

S obzirom na to da se sekrecija likvora pripisuje prvenstveno aktivnom procesu i da je u fiziološkim uvjetima stvaranje likvora praktički konstantno, smatra se kako sekrecija likvora ne ovisi o intrakranijskom tlaku (46,49–53).

Metodom ventrikulo-cisternalne perfuzije dobivena je brzina stvaranja likvora od 0,35 ml/min, a smatra se kako se u danu ukupno secernira 500 ml novog likvora. Također, smatra se kako postoji korelacija između stvaranja likvora i težine koroidnog pleksusa od 0,2 - 0,5 ml likvora u minuti po gramu koroidnog pleksusa (9). Prema ovim podacima, s obzirom na brzinu i količinu stvaranja likvora, ukupni volumen likvora izmijeni se tri do četiri puta u jednom danu (48).



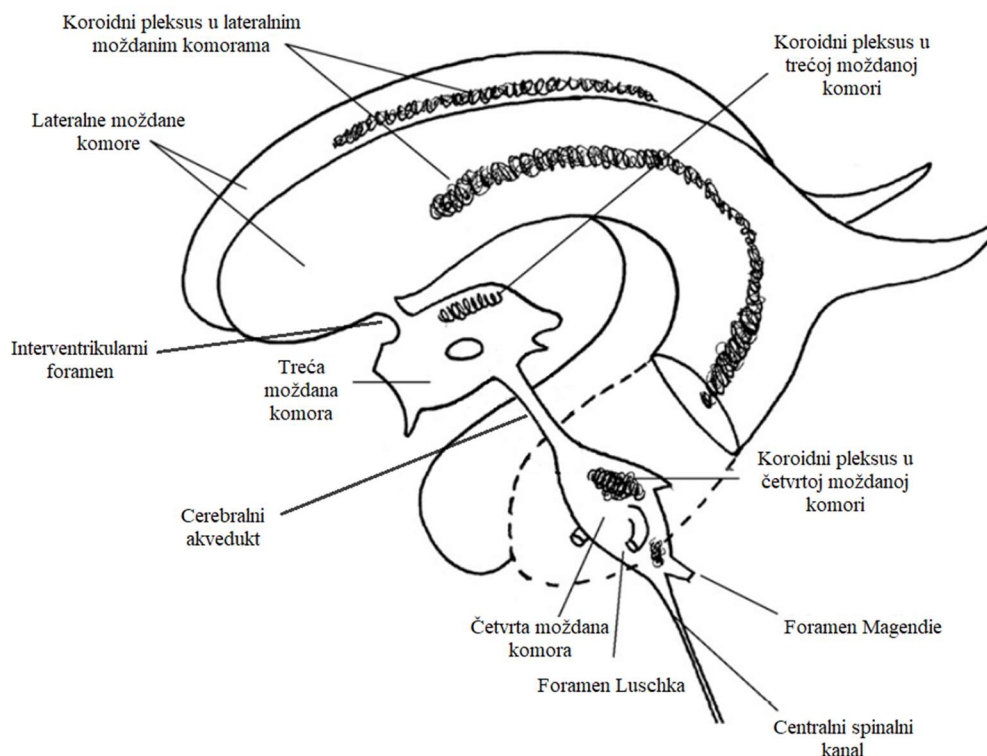
Slika 1.4. Shematski prikaz građe koroidnog plexusa - preuzeto i promijenjeno uz dopuštenje: Orešković D, Klarica M. *Development of hydrocephalus and classical hypothesis of cerebrospinal fluid hydrodynamics: facts and illusions. Prog Neurobiol. 2011;94(3):238–58.* Struktura koroidnog plexusa razgranata je s resicama koje projiciraju u moždanu komoru. Svaki plexus sastoji se od mreže kapilara koje su prekrivene jednoslojnim kuboidnim epitelnim stanicama. Strelice pokazuju smjer i aktivni proces (sekreciju) stvaranja likvora.

1.3.2. Jednosmjerna cirkulacija likvora

Drugi postulat klasične hipoteze predstavlja cirkulaciju i jednosmjerni tok likvora unutar ventrikularnog sustava mozga.

Ventrikularni sustav čini serija šupljina unutar mozga (moždane komore odnosno ventrikuli) koji su obloženi endimidom i ispunjeni cerebrospinalnom tekućinom (13). Ependimalne stanice povezane su adherentnim spojevima i imaju puno „širokih spojeva“ (gap junctions) pa na taj način djeluju kao propusna barijera između likvora i izvanstaničnog prostora te reguliraju kretanje vode (45). Smatra se kako se otprilike dvije trećine likvora stvara u koroidnim plexusima, većinom u lateralnim moždanim komorama. Likvor koji se secernira u lateralnim komorama prolazi kroz interventrikularni otvor Monro do treće komore, gdje zajedno s tamo nastalim likvorom teče kroz Silvijev cerebralni akvedukt u četvrtu komoru. Većina likvora iz četvrte komore cirkulira u subarahnoidni prostor, dok manja količina odlazi u centralni kanal kralježnične moždine (54). Likvor koji teče u subarahnoidni prostor prolazi iz četvrte komore

kroz središnji otvor Magendie i dva lateralna otvora Luschka (Slika 1.5.) te dolazi do *cisterne magne*, prostora ispunjenog likvorom koji se nalazi posteriorno od medule i ispod cerebeluma, a koji je u kontinuitetu sa subarahnoidnim prostorom koji okružuje cijeli mozak i kralježniču moždinu. Pretpostavlja se kako većina cerebrospinalne tekućine iz *cisterne magne* cirkulira rostralno u subarahnoidni prostor koji okružuje mozak, gdje se i apsorbira u duralne venske sinuse konveksiteta mozga, dok manji dio cirkulira u spinalnom subarahnoidnom prostoru (45,46).

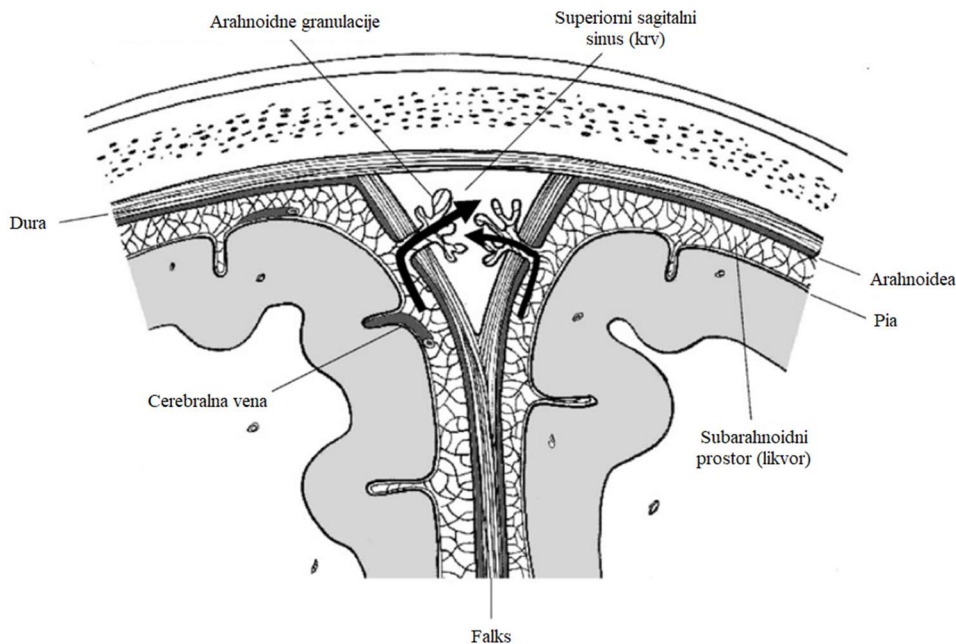


Slika 1.5. Shematski prikaz ventrikularnog sustava mozga čovjeka s naglašenim koroidnim pleksusima - preuzeto i promijenjeno uz dopuštenje: Orešković D, Klarica M. *The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations.* Brain Res Rev. 2010; 64(2): 241–62.

1.3.3. Pasivna apsorpcija likvora dominantno kroz arahnoidne granulacije

Treći postulat klasične hipoteze je pasivna apsorpcija likvora u duralne sinuse konveksiteta kranija. Temeljeno na istraživanjima Keya, Retziusa i Weeda, generalno je prihvaćeno da je glavni put apsorpcije likvora putem arahnoidnih resica u krv (28,29). Smatra se kako se većina likvora jednosmjerno apsorbira kroz arahnoidne granulacije koje protrudiraju u veliki sagitalni venski sinus, kao i u druge venske sinuse mozga, u vensku krv mozga. Za razliku od sekrecije, smatra se kako je ovaj proces pasivan, tj. bez utroška energije. Arahnoidne

granulacije su kglomerati arahnoidnih resica koji predstavljaju mikroskopska izbočenja arahnoidne membrane u duralne venske sinuse (46). Kao takve, arahnoidne resice predstavljaju invaginacije u lumen sinusa čija je baza u kontinuitetu sa subarahnoidnim prostorom, a njihove intraduralne projekcije prekrivene su sinusnim endotelom (Slika 1.6.) (8).



Slika 1.6. Shematski prikaz glavnog mjesta apsorpcije likvora - preuzeto i promijenjeno uz dopuštenje: Orešković D, Klarica M. The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. *Brain Res Rev.* 2010;64(2):241–62. Prikazani su anatomske odnose između moždanih ovojnica, subarahnoidnog prostora, krvi i kortikalnog likvora. Strelice pokazuju put pasivne apsorpcije likvora kroz arahnoidne granulacije u krv.

Arahnoidne resice funkcioniraju kao jednosmjerne valvule koje dozvoljavaju likvoru da uđe u venski sinus, ali ne i krvi iz venskog sinusa da uđe u subarahnoidni prostor (55). Temelj za jednosmjerni mehanizam apsorpcije nije u potpunosti objašnjen, ali se smatra kako je osnova transporta likvora putem velikih vezikula. Naime, smatra se kako se apsorpcija preko arahnoidnih resica događa transcelularno preko mikropinocitičnih vezikula i velikih intracelularnih vezikula, iako može ići i preko intercelularnih rascjepa (56). Ti vezikularni prolazi dovoljno su veliki za slobodan prolaz cerebrospinalne tekućine, razgrađenih molekula proteina pa čak i tvari koje su velike kao bijele i crvene krvne stanice u vensku krv (46).

Apsorpcija likvora preko arahnoidnih granulacija direktno ovisi o hidrostatskom gradijentu tlaka preko endotela resica. Naime, funkcija valvule omogućava apsorpciju likvora tek kad je tlak likvora oko 1,5 mm Hg veći od tlaka krvi u venskim sinusima. Tada se, ako tlak likvora

još raste, valvule otvore još šire i stopa apsorpcije povećava. Ako intrakranijalni tlak padne ispod kritične točke, apsorpcija se smanjuje kao homeostatski odgovor da stabilizira intrakranijalni tlak i tlak likvora (8,12).

Uz arahnoidne resice kao primarno mjesto apsorpcije, smatra se kako se likvor još može apsorbirati i preko limfnih kanala dure te preko perineuralnih ovojnica kranijalnih živaca (posebno olfaktornog živca) i spinalnih živaca (8,12). Oko korijenova živaca nalazi se prostor s tubularnim ekstenzijama arahnoidne membrane i subarahnoidnog prostora. Arahnoidna membrana utiskuje se u venu radikularnog korijena i stvara arahnoidne resice preko koje se likvor apsorbira (13).

1.4. Nove spoznaje o fiziologiji likvora

Tijekom povijesti istraživanja likvora, više znanstvenika ukazivalo je na rezultate eksperimenata koji nisu u skladu s postojećom klasičnom hipotezom te na nemogućnost dobivanja istih rezultata u ponovljenim eksperimentima. Većinom su ignorirani, te je klasična hipoteza ostala opće prihvaćena i upisana u većinu knjiga i udžbenika kao nastavno gradivo. Međutim, uzimajući u obzir te rezultate, kao i brojne rezultate istraživanja naše istraživačke skupine unazad 40 godina, klasična hipoteza dovedena je u pitanje te je predložena nova hipoteza fiziologije likvora.

1.4.1. Koroidni pleksusi nisu ključni za stvaranje likvora

Već sama činjenica da operativni zahvati koroidne pleksektomije kao metode liječenja hidrocefalusa nisu bili uspješni postavlja čvrstu sumnju u koroidni pleksus kao primarno mjesto sekrecije likvora. Tek nakon brojnih loših kliničkih iskustava i neuspjeha u postizanju regresije hidrocefalusa postalo je jasno kako bilateralna ekstirpacija ili kauterizacija koroidnog pleksusa ne dovodi do željenog učinka te je napuštena kao metoda liječenja hidrocefalusa (36,57–60). Očekivani rezultat takvih zahvata bilo je značajno smanjenje ili prestanak sekrecije likvora; međutim, pokazalo se da nakon pleksektomije pacijenti žive s urednim likvorskim protokom (58,61,62) što indicira da koroidni pleksus nije od vitalnog značaja za živi organizam.

Primjer za to su i klinički slučajevi pacijenata koji nisu imali koroidne pleksuse dok su istovremeno imali hidrocefalus (63), što je jako teško objašnjivo klasičnom hipotezom.

Dokaz da koroidni pleksus nije neophodan za stvaranje likvora je i činjenica da se likvor stvara unutar moždanih komora nekih nižih vertebrata bez postojanja koroidnog pleksusa te da se producira unutar neuralne cijevi fetusa svinja i čovjeka čak i prije nego što se koroidni pleksus razvojno pojavljuje. To znači da se u nekih vrsta likvor uredno producira tijekom dijela embrionalnog i fetalnog razvoja ili čak i tijekom cijelog života, iako koroidnog pleksusa nema (60).

Također, većina ranijih istraživanja o koroidnom pleksusu pratila je koliki je prolazak određene substance iz krvi u likvor te se iz toga zaključivalo o sekreciji likvora, ali nije praćeno koliko je bilo istovremeno kretanje substance iz likvora u krv (60), zbog čega je jako teško zaključiti koliki je zapravo neto ulaz substance iz krvi u likvor. S obzirom na to da voda sačinjava 99 %, dok tvari tek manje od 1 %, ukupnog volumena likvora (57), glavno je pitanje kako voda ulazi u likvorski sustav. Sredinom 20. stoljeća humane studije s radioaktivno označenom vodom pokazale su da, unatoč radikalnom kirurškom uklanjanju oba koroidna pleksusa lateralnih komora, nije bilo promjene u izmjeni vode prije i poslije pleksektomije (64), a vrlo slični rezultati dobiveni su i u pasa (65). Također, istraživanjima se pokazalo da nema univerzalne kompozicije likvora, odnosno da se biokemijska kompozicija likvora razlikuje ovisno o mjestu s kojeg je uzorak likvora uzet, što znači da se izmjena i ostalih substanci između likvora i okolnog tkiva, a ne samo vode, događa posvuda u likvorskom sustavu (60).

Ventrikulo-cisternalna perfuzijska metoda je generalno prihvaćena metoda za određivanje stope formiranja likvora (49,66) i kao takva je primjenjivana u brojnim eksperimentima čiji su rezultati bili korišteni za potvrđivanje klasične hipoteze fiziologije likvora. Metoda se sastoji od injiciranja tekućine nalik na likvor koja sadrži marker (inulin, albumin, dekstran itd.) kroz dovodnu kanilu u lateralnu komoru pod određenim tlakom, dok se iz odvodne kanile smještene u *cisterni magni* skuplja nastali perfuzat. Metoda kao takva je indirektna budući da se ne mjeri novostvoreni likvor, već se računa stopa stvaranja likvora s obzirom na razrjeđenje markera u perfuzatu, temeljeno na pretpostavci da se razrjeđenje likvora događa zbog sekrecije novog likvora unutar komora mozga. Ova metoda može se koristiti jedino uz pretpostavku da se cijeli likvor producira u moždanim komorama te apsorbira izvan njih (53,67,68).

Međutim, u eksperimentima na psima i mačkama metodama perfuzije u izoliranim komorama mozga dokazano je da se prilikom fiziološkog tlaka likvora otprilike jedna trećina ukupnog likvora formirala unutar komora, dok se apsorpcija likvora također događala unutar komora, kao i u subarahnoidnom prostoru. Rezultati su pokazali da se likvor također formira izvan moždanih komora, kao i da se apsorbira unutar njih (69,70), što je u direktnoj suprotnosti s

osnovnim uvjetom za izvođenje ventrikulo-cisternalne perfuzijske metode. Štoviše, u uvjetima fiziološkog tlaka likvora, količina likvora formiranog unutar moždanih komora bila je jednaka količini likvora apsorbiranom unutar njih, te je zapaženo da su klijetke sposobne za značajnu apsorpciju likvora (69).

Nadalje, brojni znanstvenici pokazali su da marker u injiciranom likvoru može migrirati iz likvora u parenhim mozga (43,71–73) te da inulin i druge markerske tvari (74–76) brzo ulaze u perivaskularni prostor središnjeg živčanog sustava (SŽS), gdje sporo difundiraju kroz stijenke velike površine kapilara u krvotok, da bi se zatim brzo eliminirali urinom (77,78). To znači da, ako dio markera migrira u okolno tkivo, u perfuzatu će se nalaziti manja količina markera, što će dovesti do prividno većeg razrjeđenja i posljedično lažnih rezultata veće stope sekrecije likvora. Osim migracije markera, na razrjeđivanje može utjecati i priljev (64,65) kao i odljev (79) vode iz moždanih komora, što dodatno komplicira situaciju i utječe na pogreške u izračunu.

Prema klasičnoj hipotezi, sekrecija likvora je aktivan proces koji zahtijeva potrošnju energije te posljedično ne bi trebao ovisiti o stopi perfuzije i intrakranijalnom tlaku. Međutim, istraživanja su pokazala da promjene u hidrostatskom tlaku likvora uzrokuju promjene u stopi stvaranja likvora na način da povećanje tlaka uzrokuje smanjenje izračunatog stvaranja likvora (49,69,80–82), kao i da veća stopa perfuzije uzrokuje manju stopu stvaranja likvora (83). Također, koristeći ovu metodu, istraživanja na mačkama pokazala su stvaranje likvora čak 80 minuta nakon žrtvovanja životinje (84), što svakako ne bi trebao biti slučaj.

S obzirom na to da se korištenjem ventrikulo-cisternalne perfuzijske metode može pokazati da se likvor stvara i apsorbira u svim dijelovima likvorskog sustava, kao i da promjena koncentracije markerske tvari nije samo uzrokovana novostvorenim likvorom, te uzimajući u obzir rezultate apsorpcije likvora u uvjetima gdje po klasičnoj hipotezi apsorpcija likvora ne bi trebala postojati, na temelju gore navedenih istraživanja i rezultata može se objektivno zaključiti kako ta metoda nije precizna ni adekvatna za mjerenje i proučavanje stope sekrecije i apsorpcije likvora te se dovode u pitanje dosadašnji rezultati dobiveni tom metodom koji su poslužili kao dokaz funkcioniranja klasične hipoteze.

1.4.2. Gibanje likvora u svim smjerovima

Prema klasičnoj hipotezi, likvor jednosmjerno cirkulira s mjesta sekrecije (koroidni pleksusi) do mjesta apsorpcije (arahnoidne granulacije). Jednosmjerna cirkulacija znači i da opstrukcija cirkulacije posljedično uzrokuje nakupljanje likvora proksimalno od mjesta opstrukcije. Međutim, u kliničkoj praksi prezentirani su pacijenti s jasno vidljivim mjestom opstrukcije cirkulacije likvora, bez nakupljanja likvora iznad mjesta opstrukcije, bez hidrocefalusa i bez kliničkih simptoma, čak i nakon nekoliko godina praćenja (85,86), što je neobjašnjivo klasičnom hipotezom.

U ranijim istraživanjima gdje su korištene makromolekule za proučavanje volumena likvora dobiveni su rezultati koji podržavaju klasičnu hipotezu, dok se kretanje vode nije proučavalo. S obzirom na to da voda čini 99 % likvora, ključno je proučavati kretanje vode u likvorskom sustavu, budući da se makromolekule kreću u likvorskom sustavu na drugačiji način od vode (87). Istraživanja na mačkama naše istraživačke skupine pokazala su da se volumen likvora (voda) brzo apsorbira u susjedne cerebralne kapilare, dok se aplicirani inulin distribuira dvosmjerno zbog dugog vremena zadržavanja u likvoru. Naime, kada se ^3H -voda polagano infundirala u lateralnu klijetku nije tekla u subarahnoidni prostor, nego se brzo apsorbirala transventrikularno u periventrikularne kapilare, kao i ^3H -voda infundirana u kortikalni subarahnoidni prostor koja se također apsorbirala lokalno u cerebralne kapilare. S druge strane, ^3H -inulin apliciran u likvor vrlo se polako eliminirao u krvotok, a s vremenom se prenosio duž likvorskog sustava sistoličko-dijastoličkim pulsacijama i miješanjem likvora dvosmjerno (79).

Razvojem novih metoda snimanja magnetskom rezonancom dobiveni su podaci o kretanju likvora koji su suglasju s gore navedenim rezultatima istraživanja naše istraživačke skupine. Proučavanjem kretanja likvora u Silvijevom akveduktu na MR-u jasno je pokazano da je kretanje likvora u akveduktu pulsatilno, odnosno oscilatorno i dvosmjerno te da slijedi varijacije volumena cerebralne krvi koje su povezane sa srčanim ritmom. U sistoli je kretanje likvora bilo kranio-kaudalno, u dijastoli kaudo-kranijalno (88–97). Istraživanja naše istraživačke skupine također su pokazala ritmične kretanje likvora naprijed-nazad direktnom metodom proučavanja kretanja volumena likvora na razini fiziološkog tlaka u Silvijevom akveduktu u koji je uložena plastična cjevčica. Na vrhu cjevčice bila je jedna kap likvora na kojoj su se primijetile pulsacije ritmične sa srčanim ritmom. Ovi rezultati upućuju na to da se likvor konstantno kreće, no bez cirkulatornog kretanja opisanog u klasičnoj hipotezi (98,99).

Rezultati komplementarni s navedenim dobiveni su i u pasa indirektnom metodom praćenja raspodjele substanci u likvorskom sustavu, koje su nakon što su aplicirane u *cisternu magnu* nađene u svim istraženim dijelovima likvorskog sustava, uključujući i lateralne moždane komore. Rezultati su u direktnoj suprotnosti s klasičnom hipotezom, budući da likvor ne „cirkulira“ unazad (100); međutim, u suglasnosti su s novim istraživanjima koja pokazuju da likvor pulsira u svim smjerovima.

Razvojem novih metoda MR-a kao što je „Time-Spatial Inversion Pulse metoda“ (Time-SLIP), omogućena je direktna vizualizacija kretanja likvora u kojoj likvor sam sebi služi kao endogeni „tracer“, čime su opažene samo pulsatile kretanje likvora naprijed-nazad. Dobiveni rezultati jasno pokazuju kako nema jednosmjerne cirkulacije likvora te da likvor ne teče od komora mozga do arahnoidnih resica (93). Također je pokazano da su likvorske pulsacije direktna posljedica pulsacija krvnih žila centralnog živčanog sustava čiji valovi propagiraju kroz mozak i likvor (101,102), a zanimljivo je da pulsacije nisu jednake u svakom dijelu likvorskog sustava, što utječe na različitu raspodjelu tvari kroz likvorski sustav (93,103). Nejednako raspoređene velike krvne žile, kao što su bazilarna arterija i unutarnja karotidna arterija na bazi kranija ili arterije korodinog pleksusa unutar komora mozga, generiraju različite intenzitete likvorskih pulsacija (93).

Različiti intenziteti likvorskih sistoličko-dijastoličkih kretanja naprijed-nazad ovise o anatomiji SŽS-a i likvorskog sustava, kao i o distribuciji izvora pulsacija unutar njih (87). Likvorsko pulsno kretanje unutar koštanog oklopa koje okružuje SŽŠ omogućeno je prvenstveno rastegljivošću lumbalne duralne vreće (104–106), kao i pražnjenje i kompresibilnost vena unutar kranija i spinalnog prostora (87).

Nedavne studije pokazale su da vježbanje (107,108), tijek krvi i krvni tlak (102,109,110) kao i spavanje (111,112) i respiracija, duboko disanje i kašljanje (113–115) također doprinose promjenama u kretanju likvora.

1.4.3. Arahnoidne granulacije nisu primarna mjesta apsorpcije likvora

Opće je prihvaćeno da su arahnoidne granulacije primarna mjesta apsorpcije likvora, iako taj mehanizam do danas nije u potpunosti objašnjen te još uvijek nema znanstveno prihvaćene metodologije za mjerenje apsorpcije likvora.

S obzirom na to da je prema klasičnoj hipotezi apsorpcija likvora pasivan proces bez utroška energije, nužno je postojanje hidrostatskog gradijenta tlaka između tlaka likvora i tlaka krvi unutar venskih sinusa. Smatra se kako se apsorpcija unutar likvorskog sustava odvija samo kada je tlak likvora veći od 7 cm H₂O (49,66,116). Međutim, u nekim eksperimentima kod različitih životinja stopa apsorpcije bila je izračunata pod hidrostatskim tlakom kod kojeg pasivna apsorpcija likvora u vensku krv ne bi bila moguća (117–119), čime se postavlja pitanje kako se u tim slučajevima likvor apsorbirao.

Istraživanja naše istraživačke skupine na mačkama kojima se infuzirao radioaktivni inulin u kranijalni subarahnoidni prostor blizu mjesta pretpostavljene apsorpcije likvora pokazala su da se, suprotno očekivanjima prema klasičnoj hipotezi, inulin nije većinom apsorbirao u duralne venske sinuse, već se izolirao u značajnoj količini u *cisterni magni* (79).

Klasičnom hipotezom također se ne mogu objasniti rezultati novijeg istraživanja (86) u kojem je prikazano kako većina novorođenčadi i dvogodišnje djece obuhvaćene istraživanjem nema vidljive arahnoidne granulacije u duralnim venskim sinusima i kranijalnim kostima na MR-u, što je sukladno ranijim opažanjima koja su pokazala da prije 18. mjeseca života arahnoidne granulacije nisu bile vidljive u duralnim sinusima čak i kad su duralni sinusi bili secirani i promatrani pod povećalom (120). S obzirom na to da su arahnoidne granulacije konglomerati resica koje predstavljaju mikroskopska izbočenja arahnoidne membrane u duralne venske sinuse (46), pacijenti bez arahnoidnih granulacija teoretski bi mogli imati resice koje se ne mogu vizualizirati na MR-u (121). Ipak, histološke studije na embrijima i fetusima nisu pokazale ni arahnoidne resice niti granulacije u duralnim sinusima (122–124) iako su se koroidni pleksusi razvili od 3. mjeseca gestacije (125), što bi prema klasičnoj hipotezi značilo da već postoji stvaranje likvora te bi posljedično morala postojati i apsorpcija. Također, pokazalo se kako se kod brojnih ispitanika u različitim dobnim skupinama te u čak trećine ljudi u odrasloj dobi ne nalaze arahnoidne granulacije u duralnim venskim sinusima (86,126–128), te da broj arahnoidnih granulacija značajno varira između pojedinaca u svim dobnim skupinama (86). Posljedično se postavlja pitanje kako se u ljudi koji nemaju arahnoidnih granulacija ili ih imaju jako malo, dok istovremeno imaju uredan likvorski sustav, odvija apsorpcija ako su

arahnoidne granulacije primarno mjesto apsorpcije. Prema svemu navedenom i prikazanim rezultatima može se zaključiti kako arahnoidne granulacije ne igraju ulogu u apsorpciji likvora kako je pretpostavljeno u tradicionalnom konceptu fiziologije likvora.

1.5. Bulat-Orešković-Klarica hipoteza o fiziologiji likvora

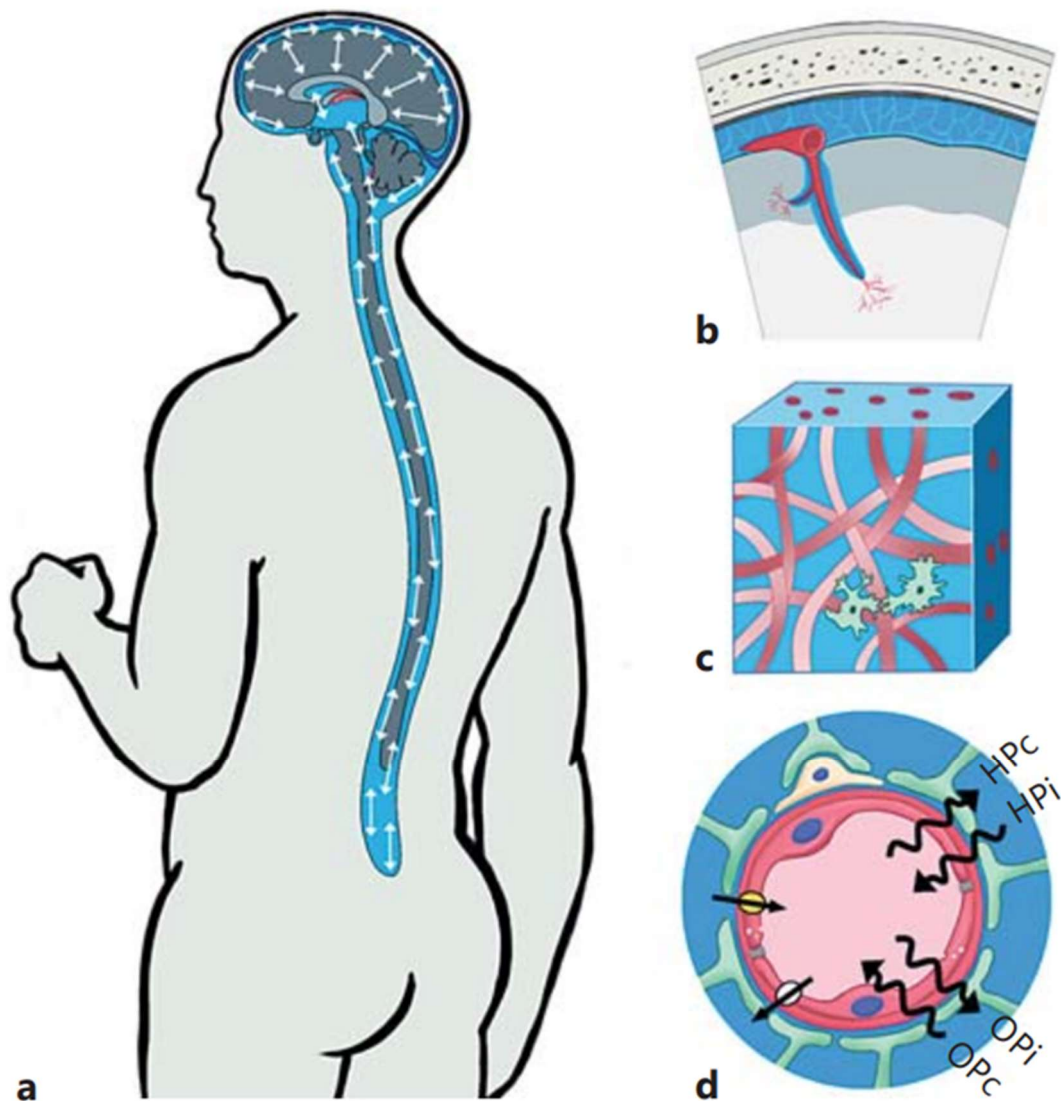
Nakon 40-godišnjeg istraživanja na ljudima i različitim vrstama životinja naše istraživačke skupine u kojoj su dobiveni rezultati u suprotnosti s klasičnom hipotezom fiziologije likvora, predstavljena je nova hipoteza fiziologije likvora Bulat-Orešković-Klarica. S tom hipotezom mogu se objasniti i gore navedeni rezultati drugih istraživačkih skupina koje se nisu mogle uklopiti u klasičnu hipotezu.

Dobiveni rezultati naše istraživačke skupine pokazuju kako nijedna od ključnih postavki klasičnog koncepta nije točna. Rezultati dobiveni praćenjem distribucije različitih markera u likvoru pokazuju kako nema aktivne sekrecije cerebrospinalne tekućine te posljedično ne postoji ni jednosmjerna cirkulacija cerebrospinalne tekućine od moždanih komora do subarahnoidnih prostora. Raspodjela ispitivanih substanci u likvoru u svim smjerovima unutar likvorskog sustava (57,87,98,99,129–133) te neuroradiološki prikazano ujednačeno oscilatorno kretanje volumena likvora naprijed-nazad u fiziološkim uvjetima, ukazuju na to da ne postoji jednosmjerno neto kretanje volumena cerebrospinalne tekućine (93,134).

Prema novoj hipotezi fiziologije likvora Bulat-Orešković-Klarica, intersticijska tekućina stvara se na kapilarnoj mreži unutar cijelog središnjeg živčanog sustava. To znači da je svaki dio kapilarne mreže ujedno i mjesto izlučivanja i mjesto apsorpcije intersticijske tekućine (135,136). Filtracijom vode kroz stijenku arterijskih kapilara cijelog središnjeg živčanog sustava nastaje intersticijska tekućina i likvor, no istovremeno se nakupljaju osmoliti u plazmi u kapilarama, što stvara osmotski protutlak ključan za proces apsorpcije vode iz intersticijske tekućine, odnosno likvora, u venske kapilare i postkapilarne venule. Možemo zaključiti da su osmotske i hidrostatske sile na kapilarnoj mreži glavni čimbenici u regulaciji volumena intersticijske tekućine i likvora (Slika 1.7). S obzirom na veliku površinu cerebralnih i spinalnih kapilara u odnosu na koroidne pleksuse i imajući na umu kapacitet izmjene tekućine, objektivno je mala vjerojatnost da će koroidni pleksusi biti relevantno mjesto za ovaj proces. Izmjena tvari odvija se konstantno između susjednog tkiva i likvorskog sustava, a proces je pod utjecajem patofizioloških stanja unutar odjeljaka likvora (57,65,130). Također, prema ovom konceptu,

apsorpcija cerebrospinalne tekućine može se pojaviti bilo gdje unutar kapilarne mreže neuralnog tkiva te je potpuno neovisna o arahnoidnim granulacijama i resicama (86).

Trajno jednosmjerna cirkulacija likvora unutar likvorskog sustava ne postoji ni unutar lubanje niti u spinalnom subarahnoidnom prostoru. Umjesto toga, javlja se sistoličko-dijastoličko kretanje volumena likvora naprijed-nazad u kranio-kaudalnom i kaudo-kranijalnom smjeru. Ove su pulsacije likvora trajne i značajno se razlikuju po intenzitetu ovisno o fiziološkim (disanje, kihanje, defekacija, promjena položaja tijela i sl.) i patološkim uvjetima (krvarenje u mozgu; mozak edem, acidoza, alkalozna itd.), ali intenzivno CSF pulsiranje javlja se unutar prostora kralježnice zbog elastičnosti lumbalne vrećice (91,93,100,105). To pulsno kretanje likvora omogućava miješanje supstanci i širenje u svim smjerovima. Distribucija supstanci ovisi o njihovoj vrsti (težini, veličini), mjestu aplikacije u likvorski sustav i brzini apsorpcije, a može i imitirati tradicionalnu cirkulaciju. Supstance koje se dulje zadržavaju u likvorskom sustavu proći će veću udaljenost, a ako je supstanca odmah apsorbirana iz likvorskog sustava, distribucija će biti praktički nevidljiva (87). Kako je kranij, osim vena, kompletno okupiran sa skoro nekompresibilnim odjeljcima (mozak, intersticijska likvorska tekućina, likvor), kapacitet ekstenzije lumbalne vreće od najvećeg je značaja za kretanje likvora kroz likvorski sustav (105).



Slika 1.7. Shematski prikaz novog koncepta fiziologije likvora - preuzeto i promijenjeno uz dopuštenje: Orešković D, Radoš M, Klarica M. New concepts of cerebrospinal fluid physiology and development of hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg.* 2017;52(6):417-425. **a** Pulsatilno naprijed-nazad kraniospinalno gibanje likvora u svim smjerovima prikazano je dvosmjernim strelicama. Duljina strelica ovisi o jačini pulsacija (najintenzivnije su u interhemisferičnoj, bazalnoj i spinalnoj regiji). **b-d** Korelacija između CSF-a, ISF-a i cerebralnih krvnih žila, kao i prikaz izmjene vode i tvari između krvi i ISF/CSF-a preko krvno-moždane barijere. **b** S obzirom na to da velike krvne žile prodiru duboko u moždano tkivo, supstance s velikom molekularnom težinom, nakon što su aplicirane u CSF sustav, imaju mogućnost brzog ulaska u moždano tkivo putem perivaskularnih prostora te tako mogu doseći dobro razgranatu kapilarnu mrežu. Zbog spore eliminacije iz ISF/CSF-a u krv, te supstance će se vjerojatno daleko distribuirati po parenhimu mozga kao i duž cijelog CSF sustava. S druge strane, molekule poput vode manje molekularne težine, mogu brzo doseći kapilarnu mrežu koja se nalazi ispod pie mater nakon aplikacije u CSF, i tada mogu biti uklonjene iz ISF-a. U skladu s tim, molekule vode iz moždanih komora mogu brzo doseći koroidni pleksus i kapilare ispod ventrikularnog endodima. **c** Moždane kapilare imaju veliku kontaktnu površinu ($250 \text{ cm}^2/\text{g}$ tkiva), otprilike 5,000 puta veću od kapilarne površine koroidnog pleksusa. S druge strane, smatra se da je površina arahnoidnih resica te kranijalnih i spinalnih perineuralnih ovojnica manja od 10 cm^2 . Filtracija vode iz krvi u ISF se odvija na razini arterijskih kapilara pod višim kapilarnim tlakom, dok se apsorpcija odvija na razini venskih kapilara i

postkapilarnih venula koje imaju niži hidrostatski tlak. Posljedično dolazi do brzog obrata volumena vode između cerebralnih kapilara i ISF/CSF-a. Ako uzmemo u obzir značajnu razliku između kapilarne kontaktne površine unutar moždanog tkiva u usporedbi s koroidnim pleksusom, može se pretpostaviti da je volumen CSF/ISF-a uglavnom reguliran unutar moždanog parenhima. Razlike u hidrostatskim tlakovima unutar određenih kapilara su prikazane s različitim intenzitetom crvene boje. d Prikaz odnosa između endotelne stanice cerebralnih kapilara i okolnih struktura (pericita, neurona, nožica astrocita i bazalne membrane) koji sudjeluju u funkciji krvno-moždane barijere. Različiti načini prolaska tvari kroz endotelne stanične membrane moždanih kapilara prikazani su različitim strelicama. Liposolubilne tvari uglavnom prolaze pasivnom difuzijom koja je regulirana njihovim gradijentom koncentracije. Neto prolaz vode odvija se ovisno o hidrostatskim i osmotskim gradijentima tlaka (hidrostatski kapilarni tlak [HPc], hidrostatski intersticijski tlak [HPi], osmotski kapilarni tlak [OPc] i osmotski intersticijski tlak [OPi]). Prolaz hidrofilnijih i većih molekula iz krvi u ISF omogućen je različitim transportnim sustavima (ravna strelica usmjerena iz krvi u ISF), a razni drugi transportni sustavi omogućuju molekularni povratak od ISF/CSF do krvotoka (ravna strelica usmjerena od ISF/CSF-a prema krvi). Tvari velike molekularne težine često se prenose endosomima, čija je formacija ponekad ovisna o receptorima.

1.6. Volumetrijska mjerenja kraniospinalnog sustava

Sve donedavno ukupni volumen cerebrospinalne tekućine u likvorskom sustavu bio je nepoznanica. Naime, dugo se smatralo da je ukupni volumen cerebrospinalne tekućine oko 150 ml u odraslih, distribuiran oko 125 ml u kranijalnom i spinalnom subarahnoidnom prostoru te 25 ml u moždanim komorama (3,137). Spinalni volumen rjeđe se spominjao te se pretpostavljalo da s oko 30 ml predstavlja tek manji dio ukupnog volumena likvora (138,139). Razvojem slikovnih medicinskih pretraga, kao što je MR, te korištenjem novijih metoda segmentacije pokazalo se da je taj volumen znatno veći i da pokazuje značajne interindividualne razlike. Prvotne mjere intrakranijalnog volumena bazirane na MR-u bile su limitirane niskom snagom polja, slabom rezolucijom i variranjem volumena zbog suboptimalne debljine presjeka (140); međutim, razvojem modernih MR tehnika s različitim segmentacijskim metodama, intrakranijalne procjene volumena likvora danas su rutinski dostupne. Ipak, moderne MR tehnike za ukupni volumen likvora, i kranijalno i spinalno, manje se koriste i većinom su usmjerene na patološka stanja (141).

Istraživanjima na zdravim pojedincima na MR-u pokazalo se da je volumen likvora intrakranijalno otprilike oko 200 ml, uz naglašene značajne varijacije između pojedinaca koje se kreću od čak 77 do 600 ml (5,141–145). Spinalni volumen likvora je oko 75 - 80 ml, također s prikazanim varijacijama od 41 do 131 ml (141,146–149). Manji broj studija proučavao je ukupni volumen likvora, i kranijalno i spinalno, te su pokazale da je taj volumen približno 300 ml, u rasponu od 161 pa sve do 557 ml (141,147). Velike interindividualne razlike mogu biti medicinski značajne kada se razmatra intratekalna primjena i dilucija lijekova čije djelovanje

ovisi o volumenu likvora (141), te naglašavaju potrebu individualnog mjerenja likvora za svakog pojedinca u takvim slučajevima.

1.7. Tlak i volumen likvora prilikom promjene položaja tijela

Klasična hipoteza ne može objasniti izmjereni tlak likvora ni u horizontalnom položaju niti kod promjene položaja tijela. Prema klasičnoj hipotezi fiziologije likvora, unutar likvorskog sustava mora postojati gradijent tlaka, budući da se likvor secernira, jednosmjerno cirkulira i apsorbira. Najviši tlak mora biti intrakranijalno na mjestu sekrecije likvora, a najniži na mjestu apsorpcije likvora u duralne venske sinuse (43,49,116).

Normalni tlak likvora iznosi oko 15 cm H₂O u ležećem položaju te je jednak i spinalno subarahnoidno i intrakranijalno (43). U horizontalnom položaju nema hidrostatskog gradijenta tlaka koji je nužan za cirkulaciju unutar kranijalnog i spinalnog likvorskog prostora.

U uspravnom (sjedećem) položaju nekoliko istraživača izmjerilo je tlak likvora na razini atmosferskog tlaka u gornjoj cervikalnoj regiji ili na razini foramena magnuma, dok je u lumbalnoj regiji tlak bio pozitivan, a vrijednost korespondira s udaljenošću od *cisterne magne* do mjesta mjerenja u lumbalnoj regiji (150–155). Time se postavlja pitanje kako likvor može cirkulirati iz spinalnog prostora u kranijalni u uspravnom položaju.

Također, u nizu studija (153–161) uočeno je da kada je tijelo vertikalno, dolazi do smanjenja tlaka na subatmosferske vrijednosti unutar lubanje, zajedno s istovremenim povećanjem tlaka unutar lumbalnog područja. Općenito se smatra kako je ovo smanjenje tlaka likvora unutar lubanje prolazno (150,151,162–164) jer je to u skladu s klasičnim konceptom sekrecije, cirkulacije i apsorpcije likvora (43,49,116). Ovaj pad tlaka objašnjava se preraspodjelom intrakranijalne venske krvi na donje dijelove tijela u uspravnom položaju, pri čemu venske žile kolabiraju (9,43,165). Također se smatra kako se u uspravnom položaju dio intrakranijalnog volumena likvora premjesti u spinalni likvorski prostor (162,166–170), zbog čega intrakranijski tlak postane negativan.

Međutim, rezultati dobiveni u našem nedavnom istraživanju pokazuju kako je moguće smanjenje intrakranijalnog tlaka u uspravnom položaju bez pomicanja volumena likvora lubanje u hidrostatski niže dijelove tijela (105,171).

U istraživanju koje su Klarica *i sur.* 2014. proveli na mačkama i modelu koji imitira cerebrosposinalni sustav mačaka s anatomskim dimenzijama i bazičnim biofizičkim

karakteristikama kranijalnog i spinalnog intraduralnog prostora, dobiveni rezultati na mačkama i modelu bili su međusobno usporedivi, ali su u suprotnosti s dosadašnjim postulatima klasične hipoteze. Tijekom istraživanja, prilikom vertikalizacije kranija došlo je do negativizacije tlaka intrakranijalno, te se pokazalo kako taj negativni (subatmosferski) tlak likvora unutar kranija nije prolazni već dugotrajni fenomen u zdravih subjekata s normalnom kraniospinalnom komunikacijom. U uspravnom položaju, tlak likvora u lateralnoj komori bio je niži od tlaka izmjerenog u *cisterni magni* ili u spinalnom subarahnoidnom prostoru. Najveća vrijednost tlaka bila je izmjerena u lumbalnom dijelu spinalnog subarahnoidnog prostora. Kad je glava bila okrenuta prema dolje u položaju -270, tlak likvora bio je najviši unutar kranija i najniži unutar lumbalnog subarahnoidnog prostora. To bi značilo da prema klasičnoj hipotezi cirkulacija iz kranijalnog u spinalni subarahnoidni dio i obrnuto ne bi bila moguća. Gradijent hidrostatskog tlaka likvora koji se opaža u svim testiranim promjenama položaja sugerira kako klasična predložena jednosmjerna cirkulacija likvora od mjesta sekrecije do mjesta apsorpcije nije moguća s biofizičkog stajališta (105).

Intrakranijalna dura fiksirana je za površinu kosti i zato je intraduralni volumen unutar kranija praktički nepromjenjiv. Suprotno tome, u kralježničkoj moždini dura je samo parcijalno fiksirana za kost i zato se spinalni intraduralni volumen može značajno mijenjati zbog svoje rastezljivosti (104,172,173). Prema tome, smatramo kako je u vertikalnom položaju negativitet tlaka unutar kranija posljedica primarno biofizičkih karakteristika čvrstog kranija koji sadrži slobodni likvor, a opisane promjene tlaka u skladu su sa zakonom o mehanici tekućina. Pozitivna vrijednost tlaka lumbalno odgovarala je hidrostatskoj visini kolumne likvora unutar spinalnog subarahnoidnog prostora, s obzirom na to da se tekućina unutar spinalnog dijela modela u uspravnom položaju ponaša drugačije zbog utjecaja atmosferskog pritiska i rastezljivosti spinalnog dijela (105).

Međutim, kod ljudi u sjedećem položaju vrijednosti tlaka u likvoru unutar lumbalnog prostora nikada ne dosegnu vrijednost koja bi se mogla očekivati na temelju hidrostatske razlike između vrha lubanje i lumbalnog prostora. Poznato je iz brojnih studija (150–155) kako je vrijednost tlaka unutar lumbalnog prostora približno ista kao i hidrostatska razlika između *cisterne magne* i lumbalnog prostora, tj. vrijednost hidrostatskog tlaka likvora je nula (razina atmosferskog tlaka) u cervikalnoj regiji. Stoga se, prema dobivenim rezultatima, čini da je kranijalni likvorski stup u uspravnom položaju „odspojen“ i da ne doprinosi ukupnom izmjerenom hidrostatskom tlaku tekućine lumbalno, čak i ako se mjerenja provode kada je tijelo u sjedećem položaju tijekom jednog sata (150,151). Prema našoj hipotezi, vjerujemo da je to „odvajanje“ posljedica

činjenice da se kranijalni likvor ne može pomaknuti iz kranijalnog u spinalni dio likvorskog sustava pod utjecajem gravitacije tijekom vertikalizacije (105). U istraživanju u kojem se proučavao izgled spinalne dure mijelografijom primijećeno je da prilikom promjene intrakranijalnog volumena s inhalacijom CO₂, hiperventilacijom, kompresijom jugularnih vena, primjenom intraabdominalnog i intratorakalnog tlaka s Valsavinim manevrom te promjenom volumena likvora dodavanjem i oduzimanjem tekućine dolazi do promjene izgleda duralne vreće (104), što je u skladu s opažanjima naše istraživačke skupine. Slične promjene izgleda dure kod promjene intrakranijskog tlaka i povećanja intraabdominalnog tlaka primijećene su i snimanjima na MR-u (174).

U istraživanju na mačkama primijećeno je i kako zbog visokog hidrostatskog tlaka likvora unutar lumbalne regije u uspravnom položaju dolazi do proširenja duralne lumbalne vrećice kod mačaka i u „lumbalnom“ dijelu modela. No, istovremeno dolazi do sužavanja duralnog cervikalnog prostora i adhezije dure na kralježničnu moždinu u mačaka, a isto suženje može biti promatrano i na modelu (105). Studije drugih autora također sugeriraju kako se u uspravnom položaju, zbog visokog hidrostatskog tlaka tekućine u lumbalnoj vrećici, dura rasteže poprečno, dok se istovremeno lateralne epiduralne vene sužavaju (104,175). To ukazuje na to da promjena položaja tijela iz horizontalnog u vertikalni dovodi do preraspodjele volumena likvora unutar duralne vreće kralježnice od cervikalnih dijelova do hidrostatski nižih lumbalnih dijelova. Vjerujemo kako je i ovaj fenomen zaslužan za pojavu negativnog tlaka unutar lubanje, budući da likvor iz spinalnog dijela, s obzirom na blagi pomak unutar cervikalne regije, ne vrši pritisak na likvor unutar kranijalnog subarahnoidnog prostora (105).

Snimanjima na MR-u kod promjene položaja tijela iz horizontalnog u uspravni primijećeno je da tijekom vertikalizacije dolazi do pomaka likvora u spinalnom subarahnoidnom prostoru u kranio-kaudalnom smjeru, što je popraćeno sužavanjem cervikalnog subarahnoidnog prostora (162,163), te da se u uspravnom i sjedećem položaju promjer dure povećá, s time da je najveći bio na razini L5/S1 (176), što je u skladu s opažanjima na mačkama (105).

U položaju kada je glava okrenuta prema dolje, može se primijetiti i na modelu i na mačkama da lumbalni dio parcijalno kolabira, što je u skladu s pojavom negativnog tlaka u toj regiji. U isto vrijeme dolazi do pojave proširenja cervikalnog segmenta, što upućuje na to da dolazi do lumbalno-cervikalne redistribucije. Negativni tlak u lumbalnom dijelu kada je glava okrenuta prema dolje posljedica je blagog kolabiranja dure na spinalnu moždinu zbog redistribucije volumena iz lumbalnog u hidrostatski niži cervikalni dio (105). U skladu s ovim rezultatima, u studiji koja je mjerila intrakranijalne promjene hemodinamike i hidrodinamike kod promjene

položaja tijela u MR-u u položaj s glavom prema dolje, u usporedbi s horizontalnim položajem primijećeno je da nije došlo do promjene volumena likvora intrakranijalno, te da se likvor nije konstantno pomicao iz spinalnog kanala u kranij (177).

Ukupna količina i kraniospinalna distribucija likvora važni su za razumijevanje poremećaja mozga i moždine povezanih s likvorom. Većina istraživanja koja proučavaju dinamiku likvora učinjena je kod tijela u horizontalnom položaju, iako glavnu vremena provodimo u uspravnom položaju. S obzirom na to da je do sada bila opće prihvaćena klasična hipoteza fiziologije likvora prema kojoj manji dio likvora iz kranija cirkulira u spinalni dio te se vraća opet kranijalno kako bi se reapsorbirao u duralnim venskim sinusima (45,46), istraživanja usmjerena na potencijalne promjene volumena likvora u cijelom kraniospinalnom sustavu kod promjene položaja tijela do sada nisu provedena. Negativni tlak koji nastaje intrakranijalno prilikom vertikalizacije objašnjava se posljedicom redistribucije tekućine iz kranijalnog u spinalni dio; međutim, to nije u skladu s rezultatima dobivenim u našim prijašnjim istraživanjima. U ovom istraživanju pokazat ćemo kako se volumen kranijalno i spinalno mijenja kod promjene položaja tijela u MR-u.

2. HIPOTEZA

Promjene položaja tijela ne dovode do značajnih pomaka likvora između kranijskog i spinalnog dijela likvorskog sustava, nego izazivaju redistribuciju likvora dominantno unutar spinalnog dijela likvorskog sustava.

3. CILJEVI RADA

3.1. Opći cilj:

Ispitati kako položaj tijela utječe na raspodjelu kranijskog i spinalnog volumena likvora.

3.2. Specifični ciljevi:

1. Utvrditi koliki je ukupni volumen likvora u kranijskom te spinalnom likvorskom prostoru kod odraslog čovjeka u horizontalnom položaju.
2. Utvrditi koliki je spinalni volumen likvora kod odraslog čovjeka u horizontalnom položaju - zasebno za cervikalni, torakalni i lumbosakralni dio.
3. Utvrditi koliko je kranijski volumen likvora u položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa.
4. Utvrditi koliki je spinalni volumen likvora u položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa - zasebno za cervikalni, torakalni i lumbosakralni dio.
5. Utvrditi koliki je spinalni volumen likvora u položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa - zasebno za cervikalni, torakalni i lumbosakralni dio.

4. MATERIJALI I METODE

Ovo istraživanje proveli smo na zdravim dobrovoljcima, 11 muškaraca i 11 žena, većinom studenata Medicinskog fakulteta u Zagrebu, na Hrvatskom institutu za istraživanje mozga u Zagrebu.

S obzirom na to da proučavamo fiziološke volumene likvora u različitim položajima tijela, ispitanici su bili zdravi pojedinci, bez prethodnih operacija, težih bolesti ili malformacija, naročito intrakranijalno ili spinalno, koje bi mogle utjecati na normalnu fiziologiju likvora, mozga ili moždine. Potrebna veličina uzorka izračunata je metodologijom prikladnom za zavisne uzorke odnosno za ponovljena mjerenja, te iznosi ukupno 22 ispitanika.

Ispitanici su snimljeni na MR uređaju snage magnetskog polja 3T na Poliklinici Neuron pri Hrvatskom institutu za istraživanje mozga u tri položaja - horizontalnom, položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa te položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa, kako bi pokušali isprovocirati eventualne pomake likvora ili promjene volumena likvora.

Na dobivenim MR snimkama učinjena je volumetrijska analiza automatskom segmentacijom intrakranijskog likvora te poluatomatskom segmentacijom spinalnog likvora. Svi podaci dobiveni i korišteni tijekom ovog istraživanja zaštićeni su, anonimizirani i pohranjeni u odgovarajuću bazu podataka.

Ovo istraživanje provedeno je u okviru projekta „Volumetrijska analiza kraniospinalnog likvorskog prostora kod čovjeka pri različitim položajima tijela u magnetskoj rezonanci“ voditelja prof. dr. sc. Marka Radoša te ima pozitivno mišljenje Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (Ur. broj: 380-59-10106-15-168/39, Klasa: 641-01/15-02/01).

4.1. Ispitanici – kriteriji uključenja i isključenja

Istraživanje je provedeno na 22 zdrava dobrovoljca starosti od 20 do 34 godine, od kojih su 11 bili muškarci te 11 žene. Visina ispitanika varirala je od 158 do 187 cm te su težili od 50 do 110 kg. Svi ispitanici bili su detaljno pismeno i usmeno upoznati s metodom snimanja na magnetskoj rezonanciji te su bili informirani o tome što je sve potrebno učiniti tijekom pripreme za sigurno provođenje snimanja. Prije samog snimanja svi su ispitanici popunili upitnik s osnovnim podacima koji uključuju i informacije o provedenim operativnim zahvatima, implantatima i traumama, kako bi se utvrdilo da li postoje prepreke za sigurno provođenje MR snimanja.

Kod nijednog ispitanika nije postojala sumnja da MR snimanje nije sigurno za njega (npr. dijelovi metala u tijelu, vazovagusni stimulator i sl.) niti je ijedan od njih bio isključen iz studije. Isto tako, nijedan ispitanik anamnestički nije imao prethodnih opsežnijih kirurških intervencija, težih bolesti ili malformacija, naročito intrakranijalno ili spinalno, koje bi mogle utjecati na normalnu fiziologiju likvora, mozga ili moždine.

Tijekom snimanja kod ispitanika intrakranijalno ili spinalno nisu nađene malformacije ili patološki procesi koji bi mogli utjecati na volumen ili protok likvora te na taj način utjecati na mjerenja. Svi su ispitanici bili upoznati sa svrhom istraživanja na jasan i razumljiv način te im je detaljno pojašnjen i način šifriranja i arhiviranja njihovih podataka, uz potpunu zaštitu njihove privatnosti anonimiziranjem dobivenih podataka.

4.2. MR snimanje

MR snimanja učinjena su na Poliklinici Neuron pri Hrvatskom institutu za istraživanje mozga na MR uređaju snage magnetskog polja 3T (Magnetom Prisma^{FIT}, Siemens, Njemačka).

Snimanja su provedena u nekoliko navrata u razdoblju od 11. prosinca 2015. do 11. studenog 2018.

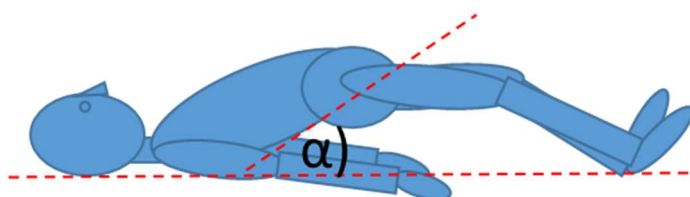
Ispitanici su snimani u tri položaja:

- horizontalnom položaju – H (Slika 4.1.A)
- s uzdignutim donjim dijelom trupa (engl. back up) – B-UP (Slika 4.1.B)
- s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (engl. head up) – H-UP (Slika 4.1.C).

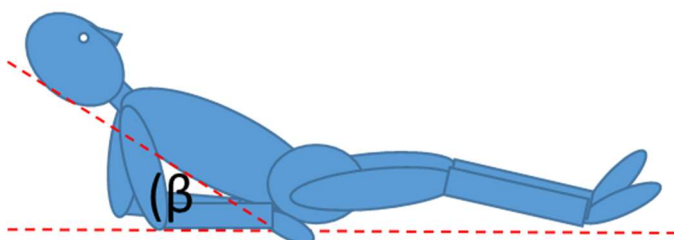
A) Horizontalni položaj (H)



B) Položaj s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP)



C) Položaj s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (H-UP)



Slika 4.1. Shematski prikaz položaja tijela prilikom snimanja u MR-u: Slika A) prikazuje horizontalni položaj (H), Slika B) prikazuje položaj s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP) pod određenim kutom α u odnosu na podlogu, Slika C) prikazuje položaj s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (H-UP) pod određenim kutom β u odnosu na podlogu.

Kako bi postigli uzdignuće kralježnice, ispitanicima smo postavili jastuk kompatibilan za MR uređaj koji je uzdignuo glavu i gornji dio trupa (čime se uzdignuo pretežito cervikalni dio kralježnice) ili donji dio trupa (čime se uzdignuo pretežito lumbosakralni dio kralježnice).

Kod ispitanika, donji dio trupa bio je uzdignut od podloge pod kutom α od najmanje 29 do najviše 34 stupnja, prosječno 31,6 stupnjeva; dok je gornji dio trupa bio uzdignut od podloge pod kutom β od najmanje 27 do najviše 34 stupnja, prosječno 30,7 stupnjeva.

Snimanja kranija i spinalnog dijela su učinjena na MR uređaju snage magnetskog polja 3T (Magnetom Prisma^{FIT}, Siemens, Njemačka) koristeći 64 kanalnu zavojnicu za glavu i vrat za

snimanje kranija te zavojnicu u stolu MR uređaja za spinalni dio sustava kao i veliku fleksibilnu zavojnicu („*Big Flexi*“) za snimanje kralježnice u položaju sa uzdignutim donjim dijelom trupa. Za kranij su korištene visokorezolucijske sagitalne MPRAGE (eng. magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo) T1 sekvence (TR/TE = 2300/3 ms, FOV = 250 x 250, dimenzije vokseli: 0,97 x 0,97 x 1 mm) koje su pogodne za preciznu morfometrijsku analizu te za automatsku segmentaciju kranija. Za spinalni dio su korištene visokorezolucijske sagitalne T2 sekvence (za horizontalni položaj TR/TE=1700/221 ms, FOV = 340 x 340 mm, dimenzije vokseli = 1,08 x 1,06 x 1,06 mm; za položaj s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa za cervikalni i torakalni dio TR/TE = 1700/224 ms, FOV = 390 x 390 mm, dimenzije vokseli 1,24 x 1,21 x 1,22 mm; za položaj s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa za lumbosakralni dio TR/TE = 1980/224 ms, FOV = 380 x 380 mm, dimenzije vokseli: 1,21 x 1,18 x 1,25 mm; za položaj s udignutim donjim dijelom trupa za cervikalni i torakalni dio TR/TE = 1700/224 ms, FOV = 390 x 390 mm, veličina vokseli: 1,24 x 1,21 x 1,22 mm; za položaj s udignutim donjim dijelom trupa za lumbosakralni dio TR/TE = 1980/224 ms, FOV = 380 x 380 mm, veličina vokseli: 1,21 x 1,18 x 1,25 mm) koje daju dobar kontrast između cerebrospinalne tekućine i okolnog tkiva odnosno omogućuju jasnu detekciju rubova likvorskog prostora što je neophodno za kvalitetnu volumetrijsku analizu i segmentaciju. Također, tijekom MR snimanja provjerili smo na mediasagitalnom presjeku je li održana komunikacija između kranijaskog i spinalnog likvora u svim položajima tijela. Kako je i očekivano, zbog tehničkih razloga u položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa nije bilo moguće učiniti snimanje glave iz razloga što zavojnica za glavu ima fiksiran položaj koji se ne može mijenjati.

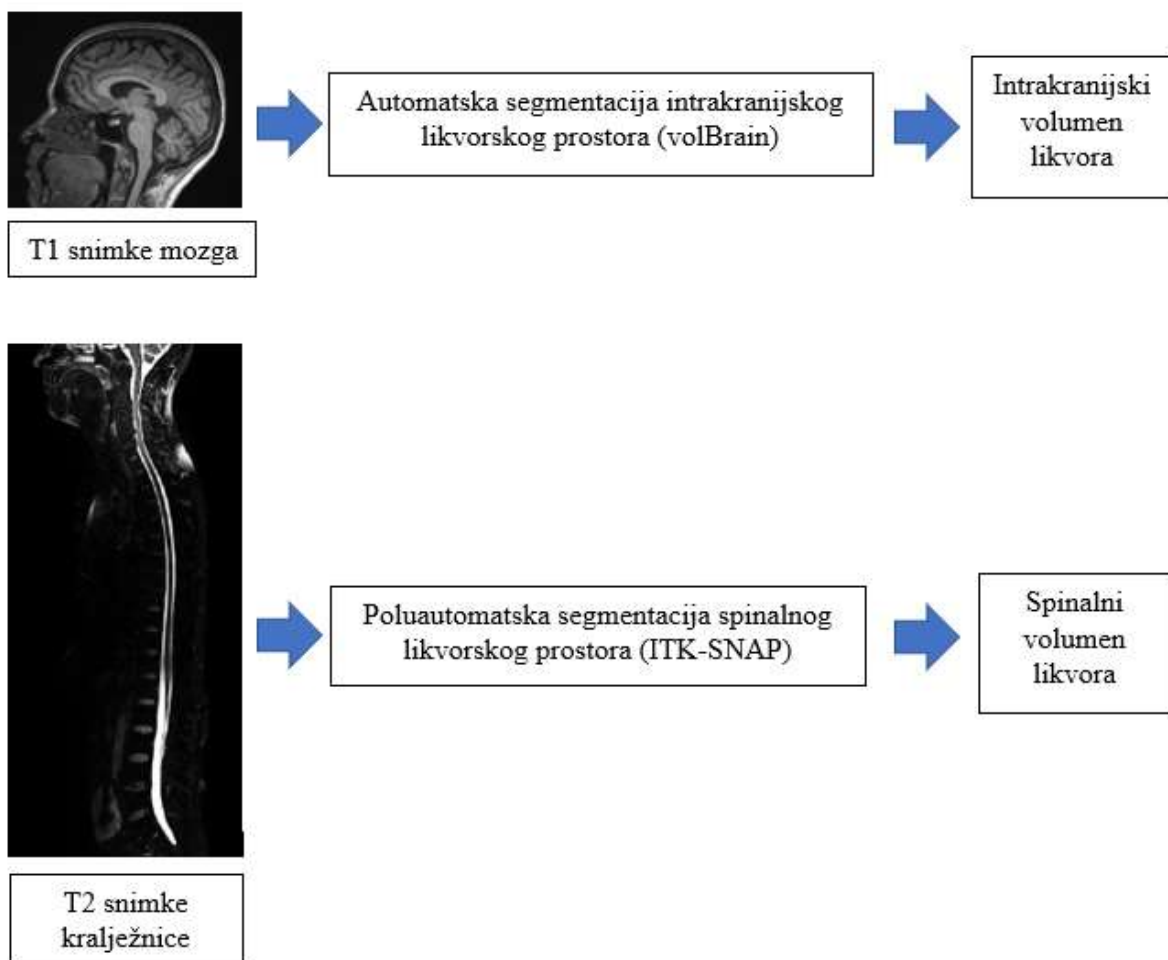
Snimanje po jednom ispitaniku u sva tri položaja trajalo je od 46 min do najviše 1 h 18 min, prosječnog vremena trajanja snimanja 59 min 57 s. Različita vremena snimanja posljedica su različite fizionomije svakog pojedinca, kao i pitanja koliko je ispitanik bio miran tijekom MR snimanja. Snimanje kranijalnog i spinalnog dijela u horizontalnom položaju trajalo je od 17 do 36 min, prosječno 23 min. Snimanje kranijalnog i spinalnog dijela u položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa trajalo je od 16 do 41 min, prosječno oko 24 min 3 s. Snimanje u položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa očekivano je trajalo najkraće, budući da je sniman samo spinalni dio, te je trajao od 9 do najviše 20 min, prosječno 12 min 55 s.

4.3. Volumetrijska analiza MR snimanja

Volumetrijska analiza MR snimanja je postupak kojim se u specijaliziranim programima segmentiraju i analiziraju željeni volumeni na učinjenim MR snimkama, u ovom slučaju volumen likvora i tkiva mozga, odnosno medule.

Volumetrijska analiza kranijuskog likvorskog prostora provedena je korištenjem računalnog programa za analizu slikovnih prikaza mozga volBrain (178). Kvantitativno je analiziran intenzitet MR signala i metodom automatske segmentacije određen ukupni volumen sive i bijele tvari te likvora.

Poluautomatskom segmentacijom određen je volumen cijelog spinalnog dijela te zasebno cervikalnog, torakalnog i lumbosakralnog dijela koristeći program ITK SNAP (Slika 4.2.) (179).



Slika 4.2. Shematski prikaz procesa volumetrijske analize MR snimaka mozga i kralježnice.

4.3.1. Automatska segmentacija intrakranijskog likvorskog prostora

Za segmentiranje i analiziranje preciznih struktura mozga dugo se koristila manualna segmentacija kao metoda izbora. Međutim, s obzirom na veliki broj slojeva MR snimaka potreban za dobivanje trodimenzionalnog prikaza struktura, proces manualne segmentacije dugotrajan je i naporan te rezultati ovise o znanstveniku koji ga izvodi, zbog čega je njegova upotreba bila limitirana u istraživanjima i u kliničkoj praksi. Razvojem metoda automatske segmentacije ovaj se proces znatno ubrzao te se uklonila varijabilnost izvođenja između pojedinaca koji analiziraju MR snimke, čime se sam proces objektivizirao i postao dostupan za širu upotrebu, pa danas automatska segmentacija zauzima važno mjesto u dijagnostici, praćenju i liječenju mnogih neuroloških bolesti.

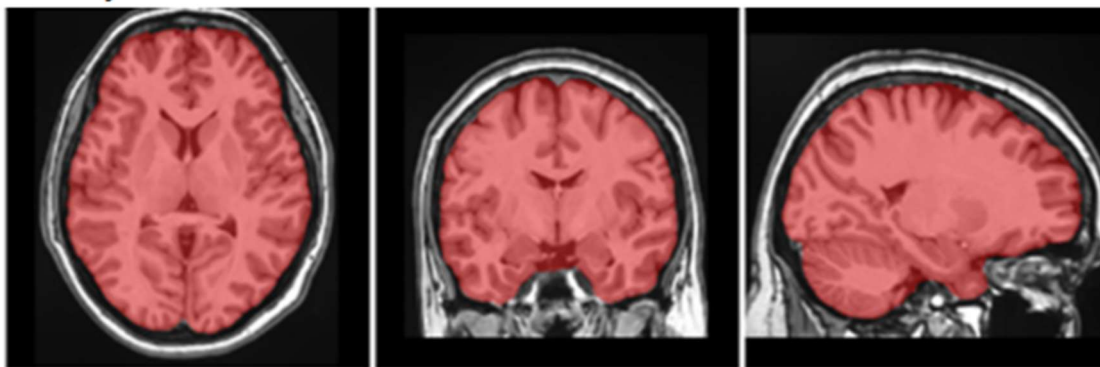
Automatska segmentacija predstavlja brzi način analiziranja većeg broja MR snimki kranija koji je relativno jednostavan za korištenje. Osim za volumetrijsku segmentaciju velikog i malog mozga, moždanog debla i subkortikalnih struktura mozga, automatska segmentacija koristi se za rekonstrukciju kortikalne površine i kortikalnu parcelaciju (178,180).

Naši ispitanici bili su zdravi, bez težih prijašnjih bolesti ili operacije te bez značajnijih fizioloških odstupanja morfologije mozga. Svakog ispitanika snimali smo kranijalno dva puta, u horizontalnom položaju te položaju s uzdignutim lumbosakralnim dijelom, što čini ukupno 44 snimke kranija za analizu. Za obradu MR snimki intrakranijalno koristili smo metodu automatske segmentacije korištenjem verificiranog *online* programa volBrain.

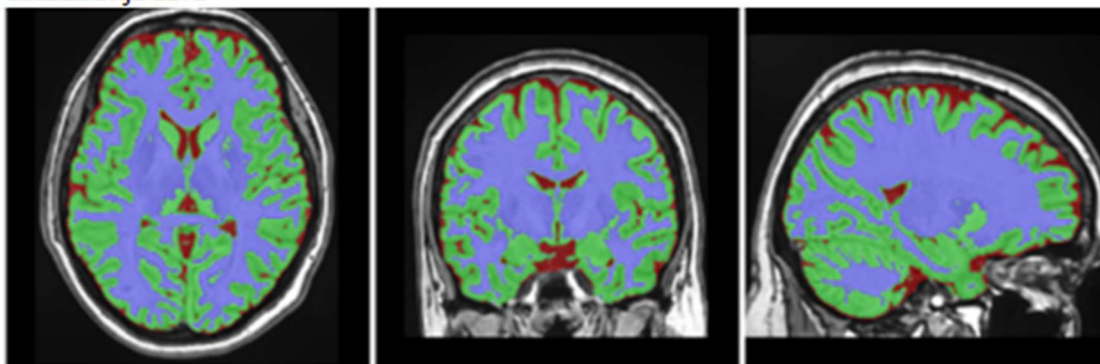
4.3.1.1. volBrain računalni program

volBrain (178) je automatizirani *online* program za volumetrijsku analizu mozga. Nakon odgovarajuće pripreme T1 MR snimki kranija, program ih analizira te izvodi automatsku segmentaciju (Slika 4.3.).

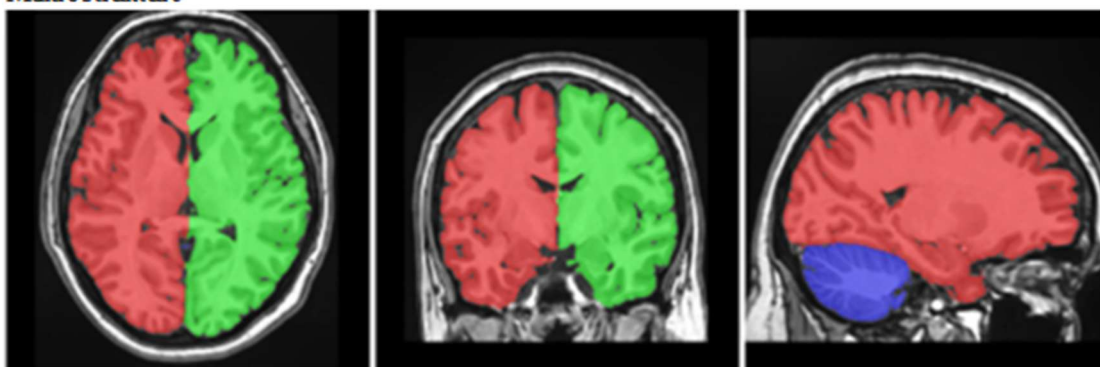
Ekstrakcija ICC



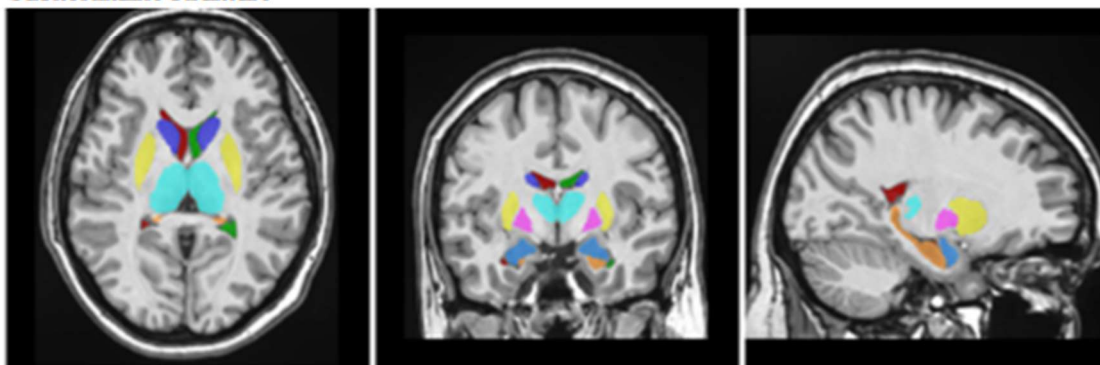
Klasifikacija tkiva



Makrostrukture



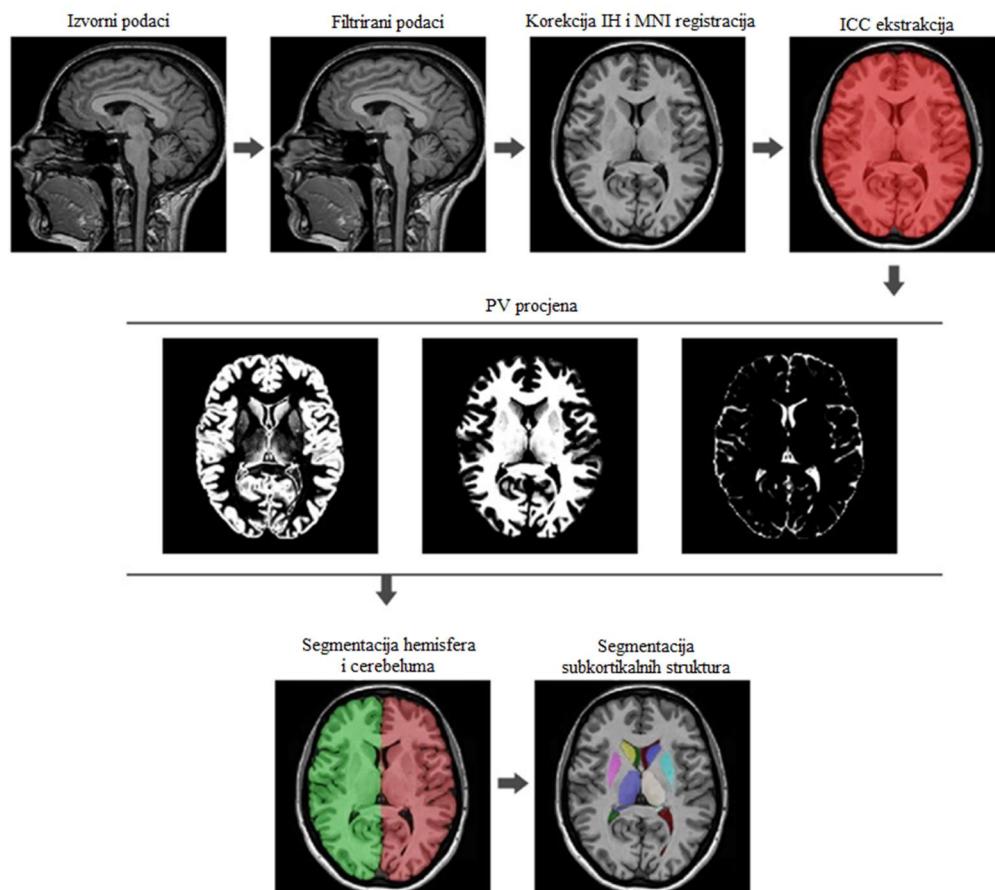
Subkortikalne strukture



Slika 4.3. Primjer slikovnog izvještaja jednog od ispitanika prikazanog u rezultatima nakon provedene automatske segmentacije MR snimaka kranija u programu volBrain.

Anonimizirane MR snimke kranija koje se standardno nalaze u DICOM formatu konvertiraju se u format NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) programskim alatom „dcm2nii“ koji je sastavni dio programskog paketa MRICRON (<https://www.nitrc.org/projects/mricron>), nakon čega je potrebno učiniti zip kompresiju dobivenih datoteka te tako pripremljene MR snimke učitati u volBrain sustav.

Postupak automatske segmentacije mozga sastoji se od niza kompleksnih algoritama i postupaka (Slika 4.4.). Prvi korak je segmentacija moždanog parenhima tzv. „skull stripping“ procesom ili ekstrakcijom intrakranijalne šupljine (ICC), s ciljem izdvajanja volumena mozga od ostalog nemoždanog tkiva (lubanje). Zatim se setom metoda klasificiraju intrakranijalna tkiva kao bijela tvar (engl. white matter - WM), siva tvar (engl. gray matter - GM) i cerebrospinalna tekućina. Na kraju se provodi segmentacija struktura te utvrđuju njihovi volumeni.



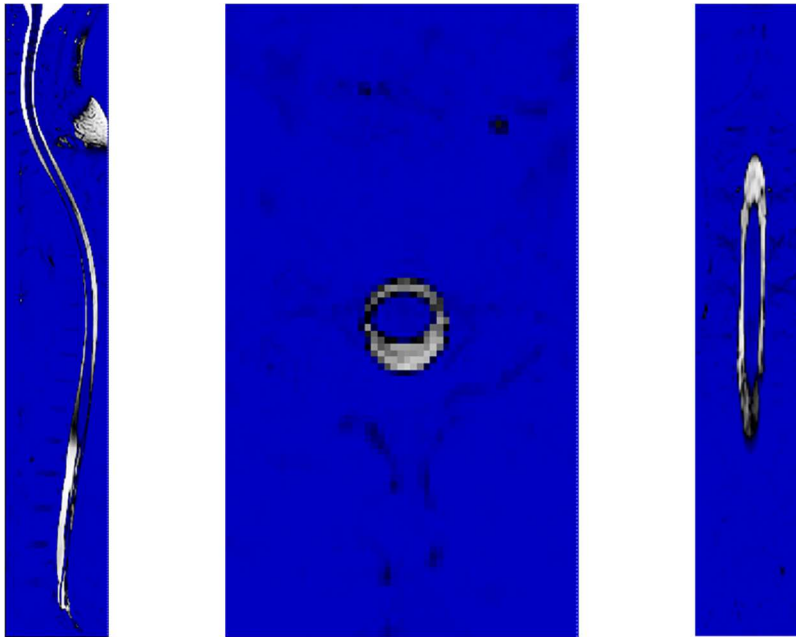
Slika 4.4. Shematski prikaz procesa volBrain automatske segmentacije. Prvi red predstavlja pretprocesiranje svakog novog subjekta koje se sastoji od filtera za redukciju šuma, korekcije inhomogeniteta (IH), MNI (Montreal Neurological Institute) prostorne registracije, normalizacije intenziteta te ekstrakcije intrakranijalne šupljine. Drugi red predstavlja rezultat generalne procjene tkiva (siva tvar, bijela tvar, likvor). Treći red predstavlja rezultate makroskopske i subkortikalne strukturalne segmentacije. Modificirano prema: Manjón JV, Coupé P. VolBrain: An online MRI brain volumetry system. *Front. Neuroinform.* 2016; 10:30.

Sustav volBrain producira izvještaj s dobivenim podacima u pdf formatu koji sadrži informacije o volumenu intrakranijske šupljine (ICC) i njezinih dijelova (CSF, WM, GM), kao i informaciju o nekim makroskopskim područjima kao što su moždane hemisfere, mali mozak i moždano deblo (pri tome odvajajući lijevi od desnog cerebruma i cerebeluma), te informacije o volumenima subkortikalnih struktura sive tvari.

4.3.2. Poluautomatska segmentacija spinalnog likvorskog prostora

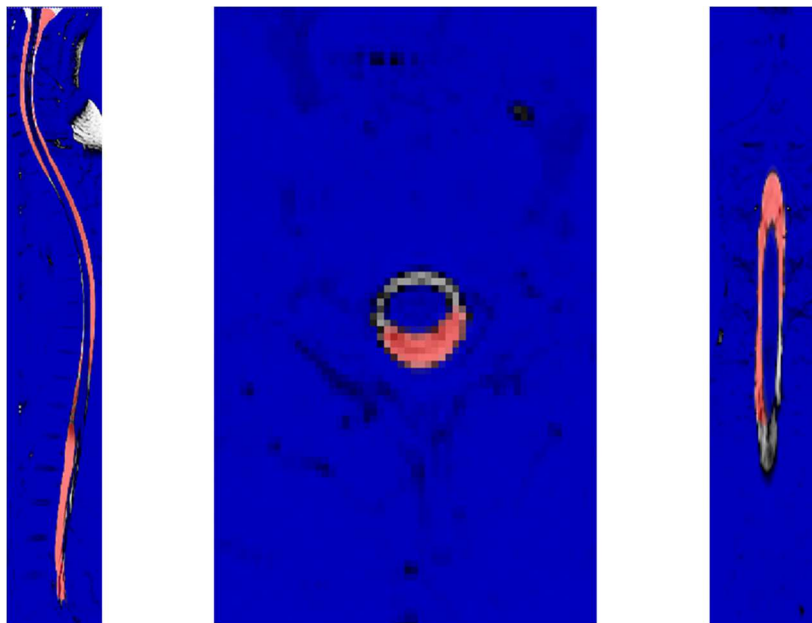
S obzirom na to da smo snimali ispitanike u različitim položajima tijela (u horizontalnom, s uzdignutim lumbosakralnim dijelom te uzdignutim cervikalnim dijelom), za spinalni dio cerebroskopskog sustava koristili smo metodu poluautomatske segmentacije koristeći program ITK-SNAP v3.8.0 (<http://www.itksnap.org>). Metode poluautomatske segmentacije omogućuju kombinaciju efikasnosti automatske segmentacije s iskustvom i preciznošću znanstvenika koji je izvodi, čime se postiže veća kontrola procesa segmentacije. Metode automatske segmentacije spinalnog likvorskog sustava opisane su u literaturi (181,182); međutim, u praksi još nisu dokazane kao dovoljno pouzdane, pogotovo u slučaju netipičnog položaja ispitanika u MR uređaju kao u našem istraživanju ili u slučajevima kada ciljana anatomija određene strukture ili dijela spinalnog sustava značajno odstupa od norme.

Anonimizirane T2 MR snimke spinalnog dijela kovertiraju se u NIfTI format te se u tom obliku učitaju u program ITK-SNAP. Ukoliko je potrebno, program omogućuje manualno podešavanje kontrasta snimaka. Nakon toga definira se ROI – regija od interesa (engl. region of interest), čime se ciljano označava dio kojeg se planira segmentirati. U predsegmentacijskom postupku postavlja se tzv. mod praga (engl. threshold), čime se učini detekcija rubova kralježničkog kanala i kralježnične moždine (Slika 4.5.)



Slika 4.5. U programu za poluautomatsku segmentaciju ITK-SNAP označi se mod praga (engl. treshold) detekcije rubova cerebrospinalne tekućine u sve tri ravnine (sagitalno, aksijalno i koronarno). Plava boja predstavlja granicu cerebrospinalne tekućine.

Potom se označi ciljano područje (u ovom slučaju likvorski spinalni prostor) važno za segmentaciju te program izvrši automatski dio segmentacije (Slika 4.6.)



Slika 4.6. Prikazan je automatski dio segmentacije u programu ITK-SNAP kojom je program na temelju zadanih postavku označio cerebrospinalnu tekućinu (crvena boja) u sve tri ravnine (sagitalno, aksijalno i koronarno).

Zatim se manualno preciznije popravlja dio koji program nije mogao adekvatno segmentirati (Slika 4.7.), nakon čega slijedi izračun volumena.



Slika 4.7. Konačni izgled segmentacije spinalnog dijela u programu ITK-SNAP nakon preciznijeg manualnog popravljanja automatskog dijela segmentacije te označavanja cervikalnog, torakalnog i lumbosakralnog dijela spinalnog sustava.

Posebno je segmentiran cervikalni, torakalni i lumbosakralni dio kralježnice te su izračunati volumeni zasebno za cerebrospinalnu tekućinu i medulu svakog dijela.

4.4. Statistička obrada podataka

Potrebna veličina uzorka iznosi ukupno 22 ispitanika kod kojih će promjene volumena biti mjerene opisanom metodom u dva navrata. Veličina uzorka je stoga izračunata metodologijom prikladnom za zavisne uzorke odnosno za ponovljena mjerenja. Korišteni su objavljeni podaci Eberhardta i suradnika (183). Kao model za izračun uzorka upotrijebljene su vrijednosti lumbalnog cerebrospinalnog volumena (CSV-l) u normalnom položaju te u ekstenziji. Spomenute vrijednosti te ostali parametri za potrebe izračuna uzorka su kako slijedi:

- Granica statističke značajnosti (α) = 5% (0,05);
- Statistička snaga ($1-\beta$) = 0,80 (80%);
- Srednja vrijednost volumena CSV-l u normalnom položaju = 2520 mm³;
- Srednja vrijednost volumena CSV-l u ekstenziji = 2210 mm³;
- Standardna devijacija mjerenja konzervativno je procijenjena na 400 mm³;
- Autokorelacija među mjerenjima iste osobe procijenjena je kao 0,5 na temelju prethodnog iskustva s mjerenjima CSV-a.

Softverskim paketom NCSS PASS (184), koristeći metodologiju prema Brownu i suradnicima (185) i Liu i suradnicima (186), tražena veličina uzorka iznosi 22 osobe.

Podaci su prikazani tablično i grafički. Kolmogorov-Smirnovljev testom analizirana je raspodjela svih kontinuiranih vrijednosti te su razlike između skupina analizirane jednosmjernom analizom varijance (engl. One Way ANOVA) s dodatnim *post-hoc* testiranjem prema Bonferroniju tamo gdje su razlike bile prethodno značajne.

Grafički prikazi razlika u kontinuiranim vrijednostima sadržavali su prikaz aritmetičke sredine s pripadajućim 95 %-tnim intervalima pouzdanosti.

Sve P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima. U analizi je korištena licencirana programska podrška MedCalc® Statistical Software version 20.106 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022).

5. REZULTATI

U ovom radu ispitali smo kako promjena položaja tijela utječe na promjenu volumena cerebrospinalne tekućine u kranijском i spinalnom prostoru. Učinjeno je snimanje magnetskom rezonancijom kranija i cijele kralježnice u 22 ispitanika u horizontalnom položaju (H), položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (H-UP) i položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP). Potom je učinjena volumetrijska analiza kranijскоg i spinalnog prostora. U spinalnom prostoru segmentirali smo i zasebno volumetrijski analizirali cervikalni, torakalni i lumbosakralni dio kralježnice, kako bi prikazali raspodjelu volumena cerebrospinalne tekućine u različitim položajima tijela.

5.1. Ispitanici

Ukupno smo snimili 22 ispitanika, 11 muškog i 11 ženskog spola. Tablica 5.1. prikazuje spol, dob, visinu i težinu svakog ispitanika (ISP). Svi ispitanici bili su zdravi dobrovoljci, starosti od 20 do 34 godine, prosječne životne dobi $25,5 \pm 5,3$ godina. Visina je varirala od 158 do 187 cm s prosječnom visinom $174,2 \pm 9,1$ cm, dok je težina varirala od 50 do 110 kg s prosječnom težinom $74,3 \pm 16,4$ kg.

Nakon snimanja u horizontalnom položaju provjerili smo anatomske izgled svih struktura unutar kranio-spinalnog prostora, kako bi uključili ispitanike u studiju kao potpuno zdrave. Potom bi ispitanike snimili u položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa te položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa. Kranij je svakom ispitaniku snimljen dva puta, u horizontalnom položaju te položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa, dok je cijela kralježnica snimljena u sva tri položaja kod svakog ispitanika.

Tablica 5.1. Karakteristike 22 ispitanika (ISP) kojima je snimljen kranijski i spinalni prostor u različitim položajima tijela u MR-u. U tablici su prikazani spol, dob, visina i težina ispitanika.

	SPOL	DOB (god)	VISINA (cm)	TEŽINA (kg)
ISP 01	Ž	31	158	50
ISP 02	Ž	20	163	53
ISP 03	Ž	20	168	62
ISP 04	Ž	21	165	56
ISP 05	M	34	177	73
ISP 06	Ž	31	170	70
ISP 07	Ž	31	158	60
ISP 08	M	31	175	87
ISP 09	M	26	185	110
ISP 10	M	33	187	87
ISP 11	Ž	31	173	70
ISP 12	M	30	185	95
ISP 13	M	31	183	95
ISP 14	M	21	182	92
ISP 15	M	26	183	90
ISP 16	M	20	179	75
ISP 17	Ž	20	165	55
ISP 18	M	21	184	80
ISP 19	M	21	175	75
ISP 20	Ž	21	170	55
ISP 21	Ž	21	167	67
ISP 22	Ž	21	180	77

5.2. Volumetrijska analiza MR snimki mozga u različitim položajima

Volumetrijska analiza MR snimki kranija učinjena je u programu za automatsku segmentaciju volBrain u 22 ispitanika kojima je kranij snimljen dva puta, u horizontalnom položaju te položaju s uzdignutim lumbosakralnim dijelom kralježnice, čime smo analizirali ukupno 44 kranija. Pri tome je analiziran ukupni volumen mozga te zasebno sive i bijele tvari, volumen ukupne cerebrospinalne tekućine intrakranijalno te volumen lateralnih komora (Tablica 5.2.)

Tablica 5.2. Rezultati intrakranijske volumetrijske analize MR snimaka mozga i likvora u 22 ispitanika (ISP) snimljena u horizontalnom položaju (H) i položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP) u programu za automatsku segmentaciju volBrain. U tablici je prikazan ukupni volumen likvora intrakranijalno, ukupni volumen mozga te zasebno bijele i sive tvari te volumen lateralnih komora.

volBrain (ml)

	CSF INTRAKANIJALNO	MOZAK (WM+GM)	BIJELA TVAR (WM)	SIVA TVAR (GM)	LATERALNE KOMORE
ISP 01 H	233,2	1255,6	595,9	659,7	10,5
ISP 01 B-UP	205,3	1291,3	592,1	699,2	10,1
ISP 02 H	231,1	1373,3	548,8	824,6	9,8
ISP 02 B-UP	220,6	1394,3	556,8	837,4	9,7
ISP 03 H	172,0	1281,3	532,2	749,1	6,6
ISP 03 B-UP	180,3	1278,1	526,1	752,0	6,5
ISP 04 H	146,9	1427,6	617,0	810,6	17,4
ISP 04 B-UP	175,2	1396,8	585,1	811,7	17,9
ISP 05 H	201,7	1372,8	591,1	781,7	19,3
ISP 05 B-UP	211,7	1369,7	578,5	791,3	19,5
ISP 06 H	174,7	1217,0	526,6	690,5	9,8
ISP 06 B-UP	176,6	1215,7	524,0	691,6	10,0
ISP 07 H	197,4	1108,9	451,2	657,7	10,5
ISP 07 B-UP	180,9	1129,4	456,0	673,4	11,2
ISP 08 H	274,0	1421,3	657,9	763,4	23,8
ISP 08 B-UP	275,5	1423,2	662,5	760,7	23,8
ISP 09 H	147,6	1413,8	619,0	794,8	9,4
ISP 09 B-UP	132,5	1424,6	615,7	808,9	10,0
ISP 10 H	201,8	1326,7	573,7	753,1	14,0
ISP 10 B-UP	202,6	1325,4	573,8	751,6	14,4
ISP 11 H	182,9	1279,1	531,8	747,3	12,9
ISP 11 B-UP	184,6	1277,0	527,6	749,4	13,0
ISP 12 H	167,9	1403,3	621,6	781,7	9,2
ISP 12 B-UP	165,3	1405,9	618,6	787,3	9,4
ISP 13 H	297,3	1532,8	690,8	842,1	33,9
ISP 13 B-UP	294,1	1535,1	681,0	854,1	35,0
ISP 14 H	190,9	1485,6	606,4	879,2	20,2
ISP 14 B-UP	201,6	1485,6	597,5	888,1	19,9
ISP 15 H	170,0	1359,2	556,6	802,6	8,9
ISP 15 B-UP	158,0	1381,9	555,3	826,6	8,5
ISP 16 H	154,0	1289,8	515,8	774,0	7,0
ISP 16 B-UP	157,8	1290,9	507,0	783,9	6,8
ISP 17 H	118,3	1211,9	469,5	742,4	8,4
ISP 17 B-UP	114,5	1212,6	471,4	741,2	8,5
ISP 18 H	149,9	1500,6	586,8	913,8	6,1
ISP 18 B-UP	185,6	1473,5	587,2	886,4	6,0
ISP 19 H	156,6	1309,3	511,7	797,6	10,8
ISP 19 B-UP	158,8	1309,6	511,6	798,0	11,0
ISP 20 H	137,7	1133,1	427,8	705,2	15,8
ISP 20 B-UP	141,6	1138,9	431,7	707,2	16,0
ISP 21 H	130,2	1241,5	485,9	755,6	11,7
ISP 21 B-UP	125,3	1246,7	491,2	755,5	11,6
ISP 22 H	200,1	1324,3	528,4	795,9	15,3
ISP 22 B-UP	199,1	1327,4	527,8	799,6	15,5

5.3. Volumen mozga i sive i bijele moždane tvari

Automatskom volumetrijskom analizom u programu volBrain izmjeren je volumen mozga u horizontalnom položaju i položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa. Usporedba volumena mozga u oba položaja značajna je jer služi kao svojevrsna kontrola; volumen mozga trebao bi biti konstantan između različitih položaja tijela. Komparacijom volumena mozga te volumena sive i bijele moždane tvari u horizontalnom položaju i položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa utvrđeno je kako ne postoji statistički značajna razlika u izmjerenim volumenima mozga između dva položaja (Tablica 5.3., Slika 5.1.)

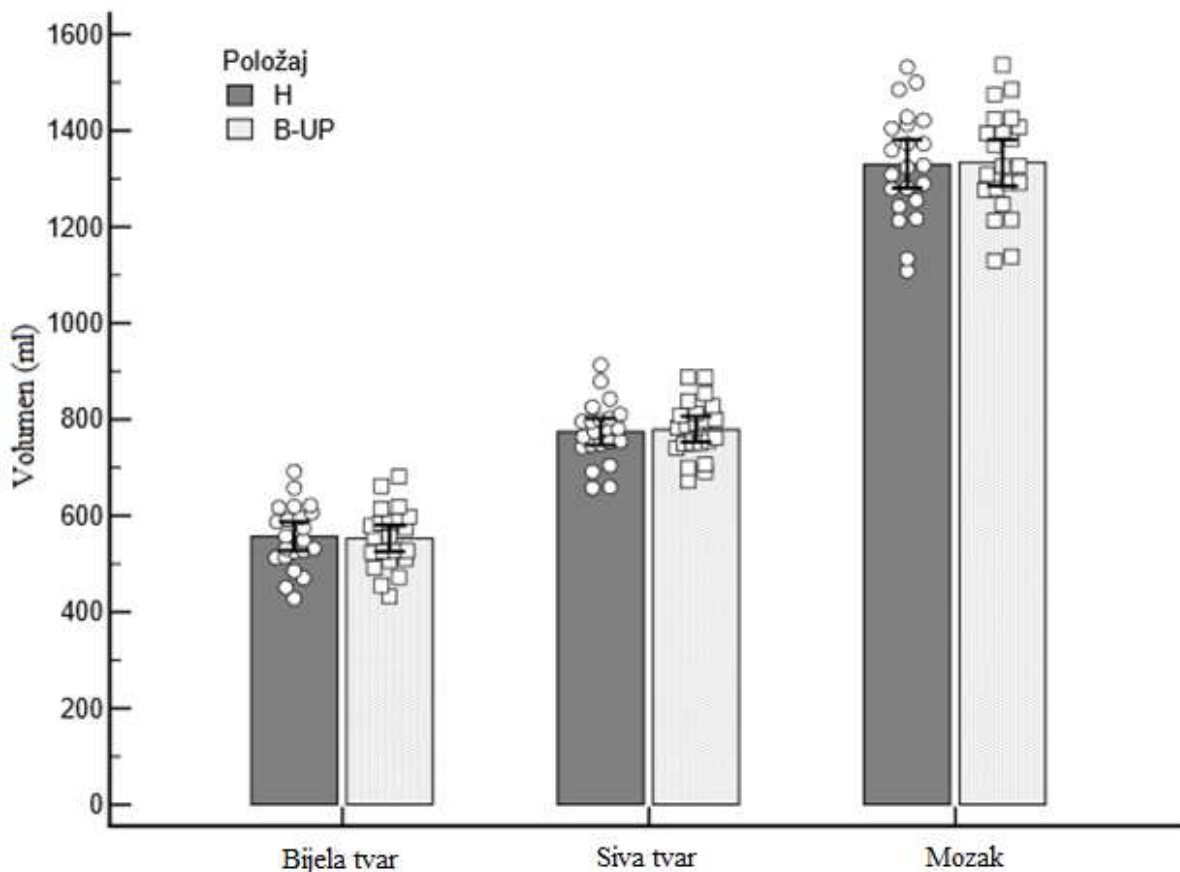
Uzimajući vrijednosti volumena 22 ispitanika u horizontalnom položaju, prosječni volumen mozga bio je $1330,4 \text{ ml} \pm 112,1$; prosječni volumen bijele tvari bio je $556,7 \text{ ml} \pm 66,7$; dok je prosječni volumen sive tvari bio $773,8 \text{ ml} \pm 62,9$.

U položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa prosječni volumen mozga bio je $1333,3 \text{ ml} \pm 107,4$; prosječni volumen bijele moždane tvari bio je $553,6 \text{ ml} \pm 63,5$; dok je prosječni volumen sive moždane tvari bio $779,8 \text{ ml} \pm 58,9$.

Tablica 5.3. Razlike u izmjerenim vrijednostima volumena mozga (ml) ovisno o položaju tijela prilikom snimanja u MR-u u horizontalnom položaju (H) i položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP). Jednosmjerna analiza varijance pokazala je da nije bilo statistički značajne razlike između volumena mozga te volumena sive i bijele moždane tvari između horizontalnog i backup položaja tijela ($P=0,930$; $P=0,876$; $P=0,744$).

Volumen (ml)	N	Aritmetička sredina	SD	95% CI		Min	Max	
				Donji	Gornji			
Bijela tvar (WM)	H	22	556,7	66,7	527,1	586,2	427,8	690,8
	B-UP	22	553,6	63,5	525,4	581,7	431,7	681,0
Siva tvar (GM)	H	22	773,8	62,9	745,9	801,6	657,7	913,8
	B-UP	22	779,8	58,9	753,7	805,9	673,4	888,1
Mozak (WM+GM)	H	22	1330,4	112,1	1280,7	1380,1	1108,9	1532,8
	B-UP	22	1333,3	107,4	1285,7	1381,0	1129,4	1535,1

		Zbroj kvadrata	df	Prosječna vrijednost kvadrata	F	P
Mozak (WM+GM)	Između skupina	95,1	1	95,1	0,01	0,930
	Unutar skupina	506463,1	42	12058,6		
	Ukupno	506558,2	43			
Bijela tvar (WM)	Između skupina	104,7	1	104,7	0,02	0,876
	Unutar skupina	178031,6	42	4238,9		
	Ukupno	178136,3	43			
Siva tvar (GM)	Između skupina	399,3	1	399,3	0,11	0,744
	Unutar skupina	155799,8	42	3709,5		
	Ukupno	156199,0	43			



Slika 5.1. Razlike u izmjerenim vrijednostima volumena mozga ovisno o položaju tijela prilikom snimanja u MR-u. Stupcima su prikazane vrijednosti aritmetičkih sredina volumena mozga, sive i bijele moždane tvari s pripadajućim 95 %-tnim intervalima pouzdanosti u horizontalnom položaju (H) te položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP), dok su bijelim kružićima i kvadratićima prikazane pojedinačne vrijednosti tih volumena u 22 ispitanika. Nije bilo statistički značajnih razlika u volumenima mozga te volumenima sive i bijele tvari.

5.3.1. Volumen intrakranijskog likvora

Automatskom volumetrijskom analizom u programu volBrain izmjereni su volumeni ukupne intrakranijske cerebrospinalne tekućine te lateralnih moždanih komora u dva položaja: horizontalnom položaju te položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa. Oduzimanjem volumena lateralnih komora od volumena ukupne intrakranijske cerebrospinalne tekućine dobivena je približna vrijednost volumena subarahnoidne cerebrospinalne tekućine (uzimajući u obzir da taj volumen sadrži i volumen treće i četvrte moždane komore koji nisu zasebno analizirani u programu volBrain). Analizirajući dobivene rezultate jednosmjernom analizom varijance ustanovljeno je kako nema statistički značajne razlike u volumenima ukupne intrakranijske cerebrospinalne tekućine, lateralnih komora te subarahnoidne cerebrospinalne tekućine između različitih položaja tijela (u horizontalnom položaju i položaju s uzdignutim

donjim dijelom trupa) (Tablica 5.4. i Slika 5.2.), što znači da su volumeni cerebrospinalne tekućine ostali konstantni mijenjanjem položaja glave.

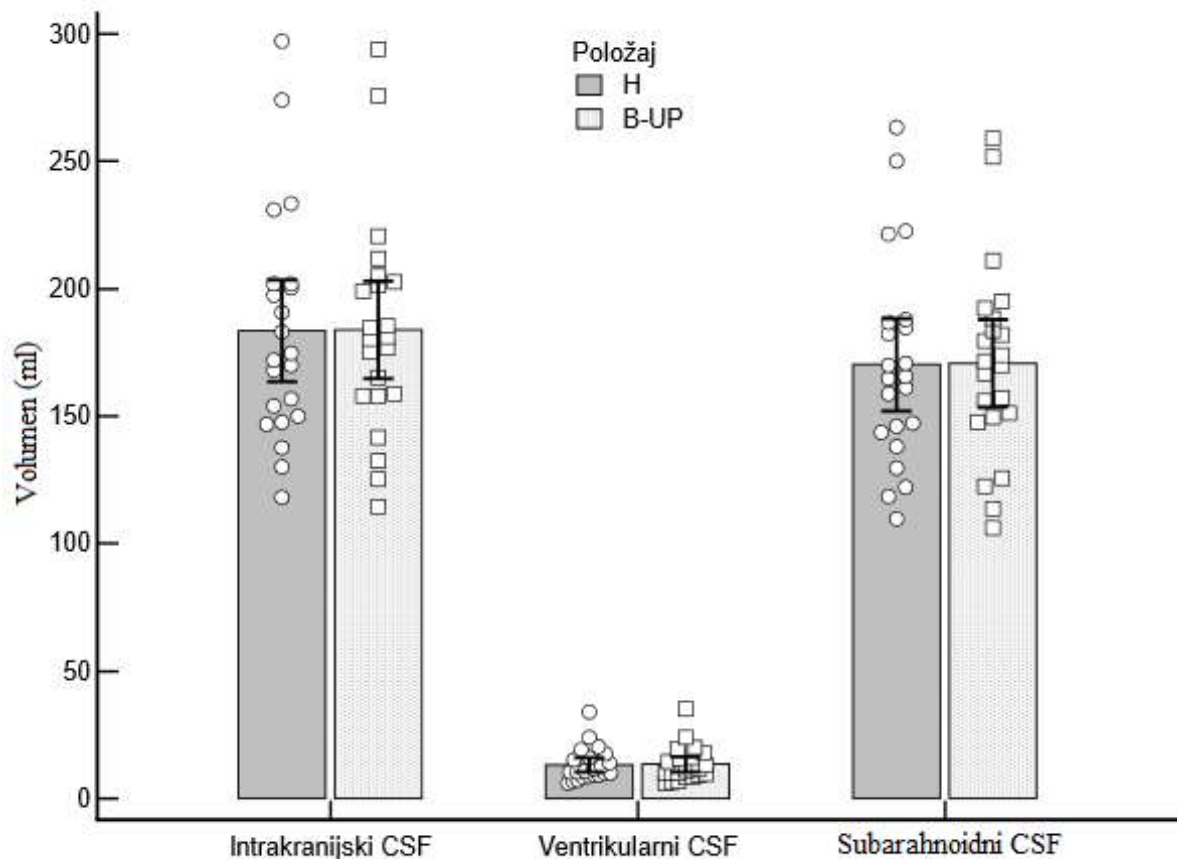
Analizirajući volumene 22 ispitanika u horizontalnom položaju ustanovljeno je kako prosječna vrijednost volumena CSF-a intrakranijalno iznosi $183,5 \text{ ml} \pm 44,9$, lateralnih komora $13,2 \text{ ml} \pm 6,6$, a subarahnoidnog CSF-a $170,2 \text{ ml} \pm 40,7$. U položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa prosječna vrijednost volumena CSF-a intrakranijalno iznosi $184,0 \text{ ml} \pm 43,2$, lateralnih komora $13,4 \text{ ml} \pm 6,8$, a subarahnoidnog CSF-a $170,6 \text{ ml} \pm 38,6$.

Rezultati pokazuju da nema značajne razlike u dva ispitivana položaja, što je u skladu s hipotezom kako intrakranijski prostor čuva volumene mozga i likvora prilikom promjene položaja tijela.

Tablica 5.4. Razlike u izmjerenim vrijednostima intrakranijskog, ventrikularnog i subarahnoidnog CSF-a ovisno o položaju tijela (H i B-UP) prilikom snimanja u MR-u. Jednosmjerna analiza varijance pokazala je da nema statistički značajne razlike ($P=0,968$, $P=0,946$, $P=0,974$).

Volumen (ml)		N	Aritmetička sredina	SD	95% CI		Min	Max
					Donji	Gornji		
Intrakranijski CSF	H	22	183,5	44,9	163,6	203,4	118,3	297,3
	B-UP	22	184,0	43,2	164,8	203,1	114,5	294,1
Ventrikularni CSF	H	22	13,2	6,6	10,3	16,1	6,1	33,9
	B-UP	22	13,4	6,8	10,4	16,4	6,0	35,0
Subarahnoidni CSF	H	22	170,2	40,7	152,2	188,3	109,9	263,4
	B-UP	22	170,6	38,6	153,5	187,7	106,0	259,0

		Zbroj kvadrata	df	Prosječna vrijednost kvadrata	F	P
Intrakranijski CSF	Između skupina	3,1	1	3,1	0,00	0,968
	Unutar skupina	81411,2	42	1938,4		
	Ukupno	81414,3	43			
Ventrikularni CSF	Između skupina	0,2	1	0,2	0,00	0,946
	Unutar skupina	1867,2	42	44,5		
	Ukupno	1867,4	43			
Subarahnoidni CSF	Between Groups	1,7	1	1,7	0,00	0,974
	Within Groups	66109,4	42	1574,0		
	Total	66111,1	43			



Slika 5.2. Razlike u izmjerenim vrijednostima volumena intrakranijskog, ventrikularnog i subarahnoidnog CSF-a ovisno o položaju tijela prilikom snimanja u MR-u. Stupcima su prikazane vrijednosti aritmetičkih sredina volumena intrakranijskog, ventrikularnog i subarahnoidnog CSF-a s pripadajućim 95 %-tnim intervalima pouzdanosti u horizontalnom položaju (H) te položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP), dok su bijelim kružićima i kvadratićima prikazane pojedinačne vrijednosti tih volumena u 22 ispitanika. Nije bilo značajnih statistički značajnih razlika u volumenima intrakranijskog, ventrikularnog i subarahnoidnog CSF-a u različitim položajima tijela.

5.4. Volumetrijska analiza MR snimki spinalnog prostora

Učinjena je volumetrijska analiza medule i cerebrospinalne tekućine kralježnice u 22 ispitanika u tri položaja tijela (horizontalnom, s uzdignutom glavom i gornjim dijelom tijela i uzdignutim donjim dijelom tijela), koristeći metodu poluautomatske segmentacije u programu ITK-SNAP. U Tablici 5.5. prikazani su izračunati volumeni cijele medule i ukupnog CSF-a kralježnice te posebno za cervikalni, torakalni i lumbosakralni dio.

Tablica 5.5. Volumeni (ml) medule i CSF-a spinalnog prostora (ukupno te zasebno cervikalnog-C, torakalnog-TH i lumbosakralnog-LS dijela) u 22 ispitanika u tri različita položaja (horizontalnom: H, s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa: H-UP te uzdignutim donjim dijelom trupa: B-UP) dobiveni poluautomatskom segmentacijom u programu ITK-SNAP.

ITK-SNAP (ml)

	C CSF	TH CSF	LS CSF	UKUPNO CSF spinalno	C MEDULA	TH MEDULA	LS MEDULA	UKUPNO MEDULA
ISP 01 H	26,1	44,2	38,2	108,5	9,2	12,0	7,4	28,6
ISP 01 B-UP	24,9	38,2	29,7	92,7	8,4	11,4	7,8	27,6
ISP 01 H-UP	26,2	46,4	43,7	116,3	10,0	12,9	6,4	29,3
ISP 02 H	22,9	37,3	32,0	92,2	7,5	12,1	10,4	30,0
ISP 02 B-UP	22,9	41,1	31,1	95,1	7,8	11,6	10,2	29,6
ISP 02 H-UP	21,6	42,7	36,3	100,6	8,8	12,8	10,1	31,6
ISP 03 H	27,2	68,2	40,5	135,8	8,9	13,8	9,0	31,7
ISP 03 B-UP	27,0	70,3	32,1	129,4	8,6	13,8	10,3	32,8
ISP 03 H-UP	27,2	75,8	42,7	145,7	9,6	13,9	10,0	33,6
ISP 04 H	21,9	32,1	33,4	87,4	7,3	11,0	7,6	25,9
ISP 04 B-UP	20,9	33,7	34,6	89,2	7,7	11,0	7,1	25,8
ISP 04 H-UP	21,9	37,9	45,6	105,4	8,0	11,8	7,1	27,0
ISP 05 H	26,3	51,6	32,5	110,5	8,0	10,7	5,6	24,2
ISP 05 B-UP	27,4	49,4	33,3	110,1	7,9	11,3	5,9	25,1
ISP 05 H-UP	25,7	53,3	35,6	114,6	8,8	11,8	6,2	26,8
ISP 06 H	25,7	48,7	29,9	104,4	8,0	13,1	13,4	34,4
ISP 06 B-UP	24,0	52,8	31,6	108,3	8,7	11,6	11,5	31,7
ISP 06 H-UP	26,5	47,2	35,3	109,0	8,2	13,0	13,3	34,5
ISP 07 H	19,3	29,2	32,0	80,5	6,4	10,5	5,8	22,8
ISP 07 B-UP	19,3	29,4	25,0	73,7	6,8	9,7	6,7	23,2
ISP 07 H-UP	18,4	32,3	31,1	81,8	7,2	9,4	6,9	23,5
ISP 08 H	34,3	48,1	37,9	120,3	8,9	15,5	9,1	33,6
ISP 08 B-UP	35,8	49,8	34,1	119,7	9,7	15,5	8,4	33,7
ISP 08 H-UP	34,6	55,9	42,3	132,8	9,4	14,9	9,2	33,5
ISP 09 H	34,7	59,9	34,0	128,6	7,8	14,6	8,3	30,6
ISP 09 B-UP	35,1	55,7	25,3	116,2	7,8	14,8	8,1	30,7
ISP 09 H-UP	34,4	65,1	35,2	134,7	7,9	15,5	9,1	32,4
ISP 10 H	25,6	38,5	44,1	108,2	7,7	12,8	11,0	31,5
ISP 10 B-UP	26,6	41,4	34,1	102,1	7,3	12,0	10,6	29,9
ISP 10 H-UP	25,0	44,4	47,2	116,6	8,1	11,9	11,9	31,8
ISP 11 H	25,6	43,4	28,3	97,3	8,3	15,2	8,1	31,6
ISP 11 B-UP	25,9	45,0	19,6	90,4	8,6	15,0	7,8	31,4
ISP 11 H-UP	24,3	54,4	32,5	111,1	8,7	16,0	8,8	33,4

Tablica 5.5. nastavak

ITK-SNAP (ml)

	C CSF	TH CSF	LS CSF	UKUPNO CSF spinalno	C MEDULA	TH MEDULA	LS MEDULA	UKUPNO MEDULA
ISP 12 H	30,2	51,7	35,5	117,4	7,4	13,1	7,6	28,2
ISP 12 B-UP	30,6	47,6	26,3	104,4	7,8	13,0	7,3	28,1
ISP 12 H-UP	30,0	50,8	36,3	117,1	7,6	12,8	8,5	28,8
ISP 13 H	37,7	62,2	50,7	150,6	9,5	15,7	9,0	34,1
ISP 13 B-UP	37,6	56,7	43,5	137,8	9,9	15,3	8,9	34,1
ISP 13 H-UP	38,7	62,2	52,7	153,6	10,0	15,3	9,8	35,1
ISP 14 H	27,7	57,7	32,9	118,3	7,9	13,7	7,8	29,4
ISP 14 B-UP	28,6	56,9	31,6	117,2	7,7	13,7	7,7	29,1
ISP 14 H-UP	27,8	61,3	38,7	127,8	7,7	13,9	7,7	29,4
ISP 15 H	29,4	42,7	30,8	102,9	10,2	16,5	10,4	37,0
ISP 15 B-UP	30,8	42,5	23,0	96,3	9,9	15,4	9,3	34,6
ISP 15 H-UP	28,6	46,4	31,8	106,7	9,8	15,5	10,5	35,9
ISP 16 H	38,1	52,4	35,6	126,1	7,3	12,7	8,5	28,4
ISP 16 B-UP	36,5	46,8	20,8	104,1	6,5	12,0	8,8	27,3
ISP 16 H-UP	37,9	52,2	36,0	126,0	7,5	13,2	9,0	29,7
ISP 17 H	25,0	40,2	27,6	92,8	6,7	11,8	6,5	25,0
ISP 17 B-UP	26,7	39,9	24,2	90,7	6,6	12,0	6,4	25,0
ISP 17 H-UP	26,2	45,2	29,2	100,5	7,3	11,0	6,7	25,0
ISP 18 H	28,9	43,1	29,4	101,4	8,0	13,0	9,7	30,7
ISP 18 B-UP	29,5	42,7	20,4	92,7	8,2	12,4	9,0	29,7
ISP 18 H-UP	29,0	48,4	33,2	110,6	8,3	11,8	10,5	30,7
ISP 19 H	27,6	36,6	33,0	97,2	7,9	12,6	9,7	30,2
ISP 19 B-UP	28,7	35,0	25,0	88,8	7,7	12,2	9,3	29,2
ISP 19 H-UP	26,9	39,0	37,9	103,8	8,7	11,3	10,1	30,1
ISP 20 H	28,3	56,6	39,6	124,5	6,9	12,8	8,4	28,2
ISP 20 B-UP	28,8	55,3	33,8	117,8	7,2	12,6	9,2	29,1
ISP 20 H-UP	27,2	56,4	42,5	126,1	7,7	13,4	8,7	29,9
ISP 21 H	19,1	29,4	18,9	67,4	7,5	11,7	7,6	26,8
ISP 21 B-UP	19,4	30,3	16,7	66,4	7,9	11,7	7,5	27,1
ISP 21 H-UP	18,4	34,3	23,4	76,1	7,8	11,5	8,3	27,6
ISP 22 H	33,6	46,5	40,6	120,7	8,1	13,4	11,3	32,8
ISP 22 B-UP	33,9	49,3	34,6	117,8	8,4	12,8	10,5	31,7
ISP 22 H-UP	33,6	50,4	48,1	132,1	7,9	12,2	11,1	31,2

5.4.1. Utjecaj položaja tijela na raspodjelu spinalnog volumena likvora

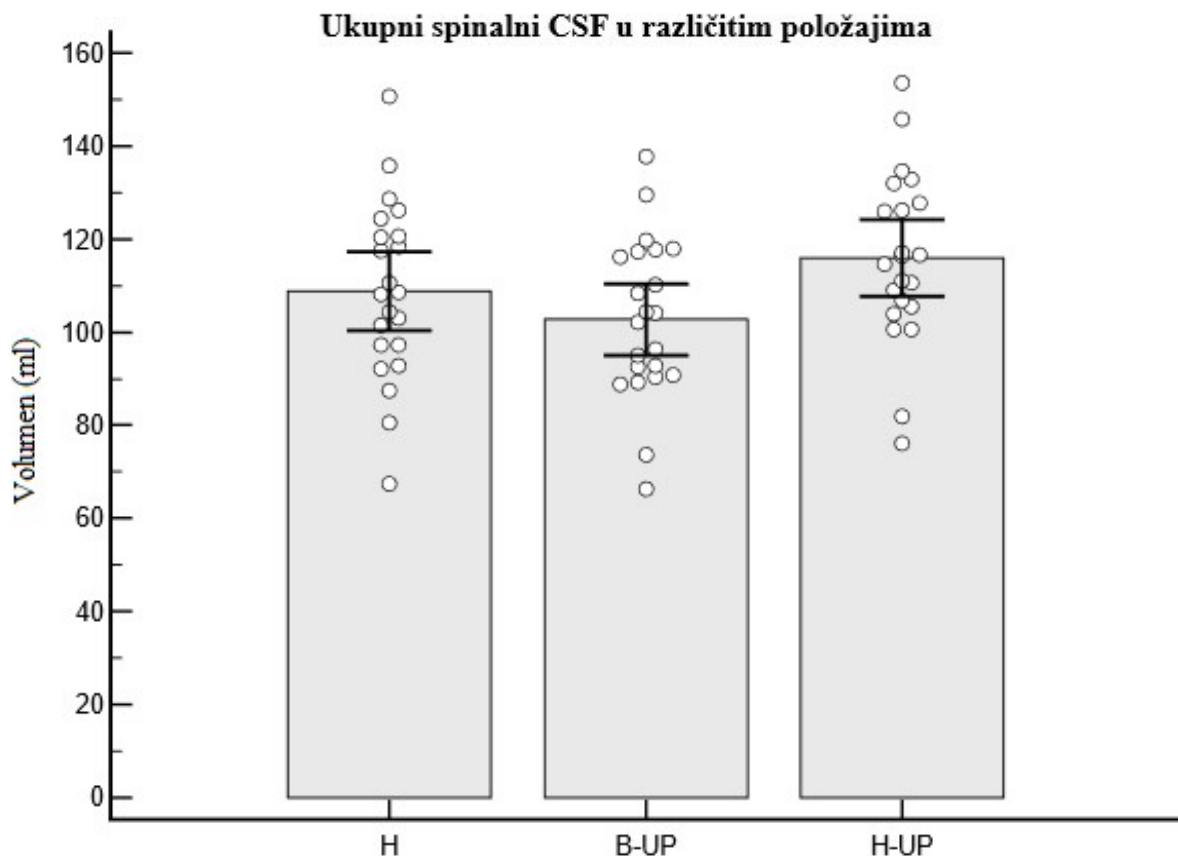
Analizirajući vrijednosti ukupnog volumena CSF-a spinalno u 22 ispitanika u tri različita položaja tijela jednosmjernom analizom varijance utvrđeno je kako nije bilo statistički značajne razlike ($P = 0,068$). Rezultati su prikazani u Tablici 5.6. te grafički na Slici 5.3.

Prosječna vrijednost ukupnog volumena CSF-a spinalno bila je $108,8 \text{ ml} \pm 19,2$ u horizontalnom položaju, $102,8 \text{ ml} \pm 17,3$ u položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa te $115,9 \text{ ml} \pm 18,5$ u položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa.

Tablica 5.6. Razlike u izmjerenim vrijednostima ukupnog CSF-a spinalno ovisno o položaju tijela u MR-u (horizontalni: H; s uzdignutim donjim dijelom trupa: B-UP; te uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa: H-UP). Jednosmjerna analiza varijance nije pokazala statistički značajne razlike ($P=0,068$).

Volumen (ml)	N	Aritmetička sredina	SD	95% CI		Min	Max	
				Donji	Gornji			
UKUPNO CSF spinal	H	22	108,8	19,2	100,3	117,3	67,4	150,6
	B-UP	22	102,8	17,3	95,1	110,5	66,4	137,8
	H-UP	22	115,9	18,5	107,7	124,1	76,1	153,6

		Zbroj kvadrata	df	Prosječna vrijednost kvadrata	F	P
UKUPNO CSF spinal	Između skupina	1892,9	2	946,4	2,81	0,068
	Unutar skupina	21253,6	63	337,4		
	Ukupno	23146,5	65			



Slika 5.3. Razlike u izmjerenim vrijednostima ukupnog CSF-a spinalno ovisno o položaju tijela prilikom snimanja u MR-u. Stupcima su prikazane vrijednosti aritmetičkih sredina volumena ukupnog CSF-a spinalno s pripadajućim 95 %-tnim intervalima pouzdanosti u horizontalnom položaju (H), položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP) te položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (H-UP), dok su bijelim kružićima prikazane pojedinačne vrijednosti tih volumena u 22 ispitanika. Nije bilo statistički značajnih razlika između mjerenih volumena ukupnog CSF-a spinalno u različitim položajima tijela.

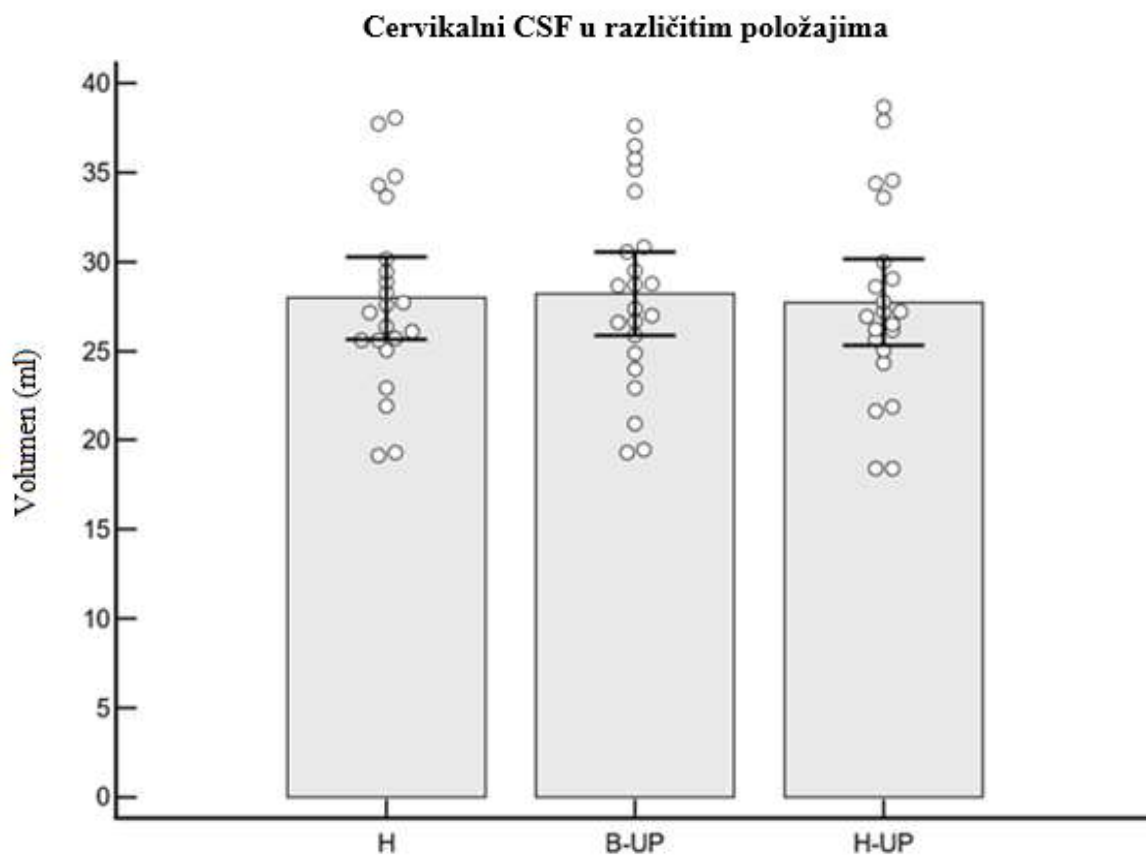
5.4.1.1. Utjecaj položaja tijela na raspodjelu cervikalnog volumena likvora

Analizirajući vrijednosti volumena CSF-a u cervikalnom segmentu kralježnice u 22 ispitanika u tri različita položaja tijela jednosmjernom analizom varijance ustanovljeno je kako nije bilo statistički značajne razlike (Tablica 5.7., Slika 5.4.). Izmjerena prosječna vrijednost volumena CSF-a u cervikalnom dijelu bila je $28,0 \text{ ml} \pm 5,2$ u horizontalnom položaju, $28,2 \text{ ml} \pm 5,3$ u položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa te $27,7 \text{ ml} \pm 5,5$ u položaju sa uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa.

Tablica 5.7. Razlike u izmjerenim vrijednostima CSF-a u cervikalnom segmentu kralježnice ovisno o položaju (horizontalni-H; s uzdignutim donjim dijelom trupa: B-UP; te uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa: H-UP). Jednosmjerna analiza varijance nije pokazala statistički značajne razlike ($P = 0,955$).

Volumen (ml)	N	Aritmetička sredina	SD	95% CI		Min	Max	
				Donji	Gornji			
C CSF	H	22	28,0	5,2	25,7	30,3	19,1	38,1
	B-UP	22	28,2	5,3	25,9	30,6	19,3	37,6
	H-UP	22	27,7	5,5	25,3	30,2	18,4	38,7

		Zbroj kvadrata	df	Prosječna vrijednost kvadrata	F	P
C CSF	Između skupina	2,6	2	1,3	0,05	0,955
	Unutar skupina	1789,2	63	28,4		
	Ukupno	1791,9	65			



Slika 5.4. Razlike u izmjerenim vrijednostima CSF-a u cervikalnom segmentu kralježnice ovisno o položaju tijela prilikom snimanja u MR-u. Stupcima su prikazane vrijednosti aritmetičkih sredina volumena cervikalnog CSF-a s pripadajućim 95 %-tnim intervalima pouzdanosti u horizontalnom položaju (H), položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP) te položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (H-UP), dok su bijelim kružićima prikazane pojedinačne vrijednosti tih volumena u 22 ispitanika. Nije bilo statistički značajnih razlika između mjerenih volumena cervikalnog CSF-a u različitim položajima tijela.

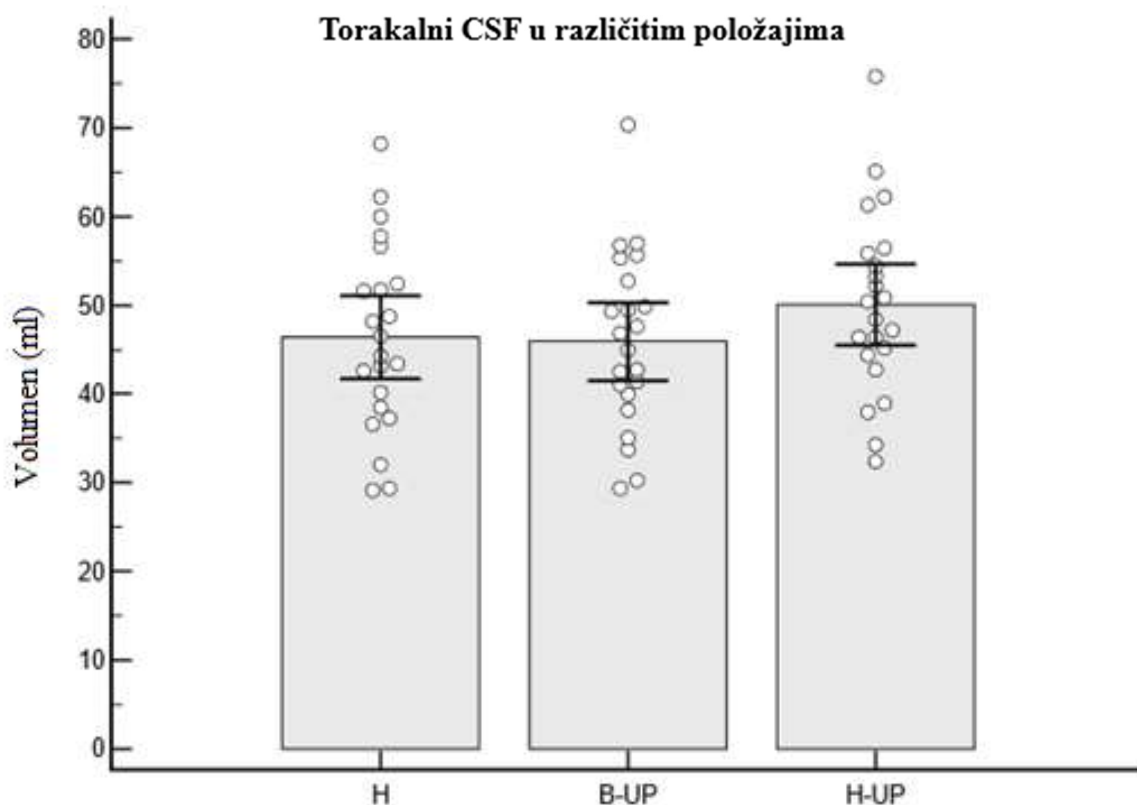
5.4.1.2. Utjecaj položaja tijela na raspodjelu torakalnog volumena likvora

Analizirajući vrijednosti volumena CSF-a u torakalnom segmentu kralježnice u 22 ispitanika u tri različita položaja tijela jednosmjernom analizom varijance ustanovljeno je kako nije bilo statistički značajne razlike (Tablica 5.8., Slika 5.5.) Izmjerena prosječna vrijednost volumena CSF-a u torakalnom dijelu bila je 46,4 ml ± 10,6 u horizontalnom položaju, 45,9 ml ± 9,9 u položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa te 50,1 ml ± 10,4 u položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa.

Tablica 5.8. Razlike u izmjerenim vrijednostima CSF-a u torakalnom segmentu kralježnice ovisno o položaju (horizontalni: H; s uzdignutim donjim dijelom trupa: B-UP; te uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa: H-UP). Jednosmjerna analiza varijance nije pokazala statistički značajne razlike ($P=0,342$).

Volumen (ml)	N	Aritmetička sredina	SD	95% CI		Min	Max
				Donji	Gornji		
TH CSF H	22	46,4	10,6	41,7	51,1	29,2	68,2
B-UP	22	45,9	9,9	41,5	50,3	29,4	70,3
H-UP	22	50,1	10,4	45,5	54,7	32,4	75,8

	Zbroj kvadrata	df	Prosječna vrijednost kvadrata	F	P
TH CSF Između skupina	230,5	2	115,3	1,09	0,342
Unutar skupina	6653,1	63	105,6		
Ukupno	6883,6	65			



Slika 5.5. Razlike u izmjerenim vrijednostima CSF-a u torakalnom segmentu kralježnice ovisno o položaju tijela prilikom snimanja u MR-u. Stupcima su prikazane vrijednosti aritmetičkih sredina volumena torakalnog CSF-a s pripadajućim 95 %-tnim intervalima pouzdanosti u horizontalnom položaju (H), položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP) te položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (H-UP), dok su bijelim kružićima prikazane pojedinačne vrijednosti tih volumena u 22 ispitanika. Nije bilo statistički značajnih razlika između mjerenih volumena torakalnog CSF-a u različitim položajima tijela.

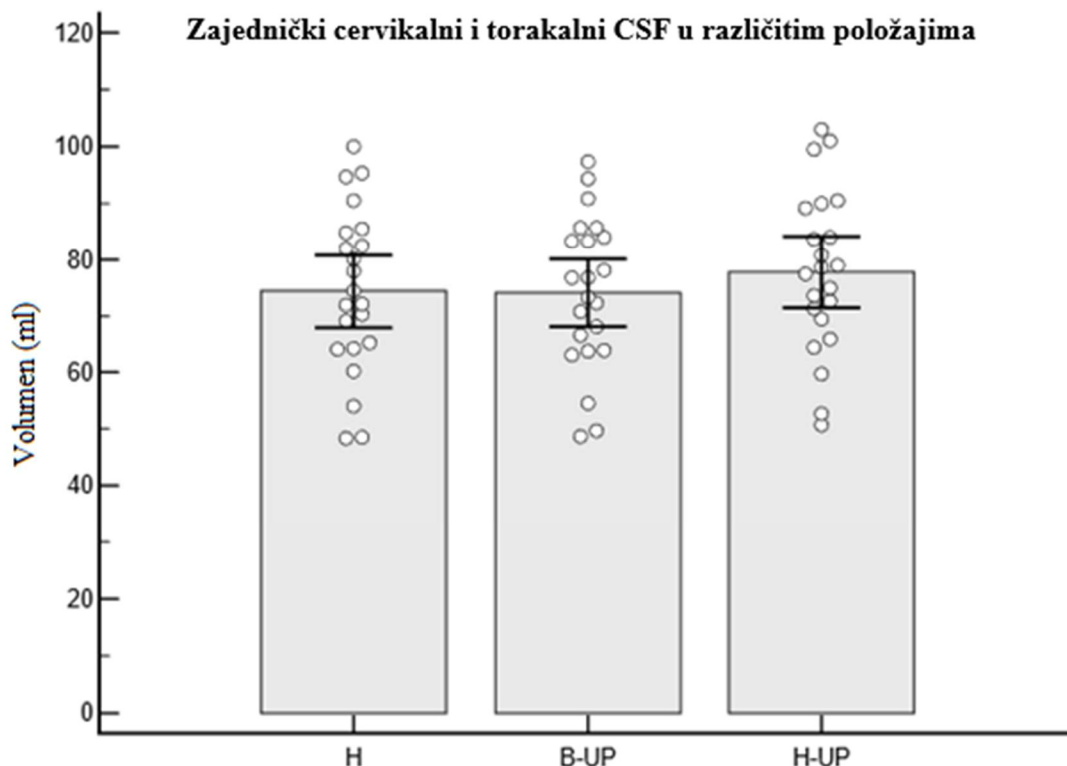
5.4.1.3. Utjecaj položaja tijela na raspodjelu zajedničkog cervikalnog i torakalnog volumena likvora

Također smo analizirali volumen ukupnog CSF-a cervikalnog i torakalnog dijela kralježnice u 22 ispitanika u tri različita položaja tijela; međutim, nije bilo značajne razlike u volumenima ($P = 0,628$). Vrijednosti su prikazane u Tablici 5.9. te na Slici 5.6. Prosječni volumen CSF-a u cervikalnom i torakalnom dijelu mjerio je $74,4 \text{ ml} \pm 14,6$ u horizontalnom položaju, $74,1 \text{ ml} \pm 13,5$ u položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa te $77,8 \text{ ml} \pm 14,4$ u položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa.

Tablica 5.9. Razlike u izmjerenim vrijednostima zajedničkog CSF-a u cervikalnom i torakalnom segmentu kralježnice ovisno o položaju (horizontalni: H; s uzdignutim donjim dijelom trupa: B-UP te uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa: H-UP). Jednosmjerna analiza varijance nije pokazala statistički značajne razlike ($P = 0,628$).

Volumen (ml)	N	Aritmetička sredina	SD	95% CI		Min	Max	
				Donji	Gornji			
C +Th CSF	H	22	74,4	14,6	67,9	80,8	48,5	99,9
	B-UP	22	74,1	13,5	68,1	80,1	48,7	97,3
	H-UP	22	77,8	14,4	71,5	84,2	50,8	103,0

		Zbroj kvadrata	df	Prosječna vrijednost kvadrata	F	P
C +Th CSF	Između skupina	188,2	2	94,1	0,47	0,628
	Unutar skupina	12641,2	63	200,7		
	Ukupno	12829,4	65			



Slika 5.6. Razlike u izmjerenim vrijednostima zajedničkog CSF-a u cervikalnom i torakalnom segmentu kralježnice ovisno o položaju tijela prilikom snimanja u MR-u. Stupcima su prikazane vrijednosti aritmetičkih sredina zajedničkog volumena cervikalnog i torakalnog CSF-a s pripadajućim 95 %-tnim intervalima pouzdanosti u horizontalnom položaju (H), položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP) te položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (H-UP), dok su bijelim kružićima prikazane pojedinačne vrijednosti tih volumena u 22 ispitanika. Nije bilo statistički značajnih razlika između mjerenih ukupnih volumena cervikalnog i torakalnog CSF-a u različitim položajima tijela.

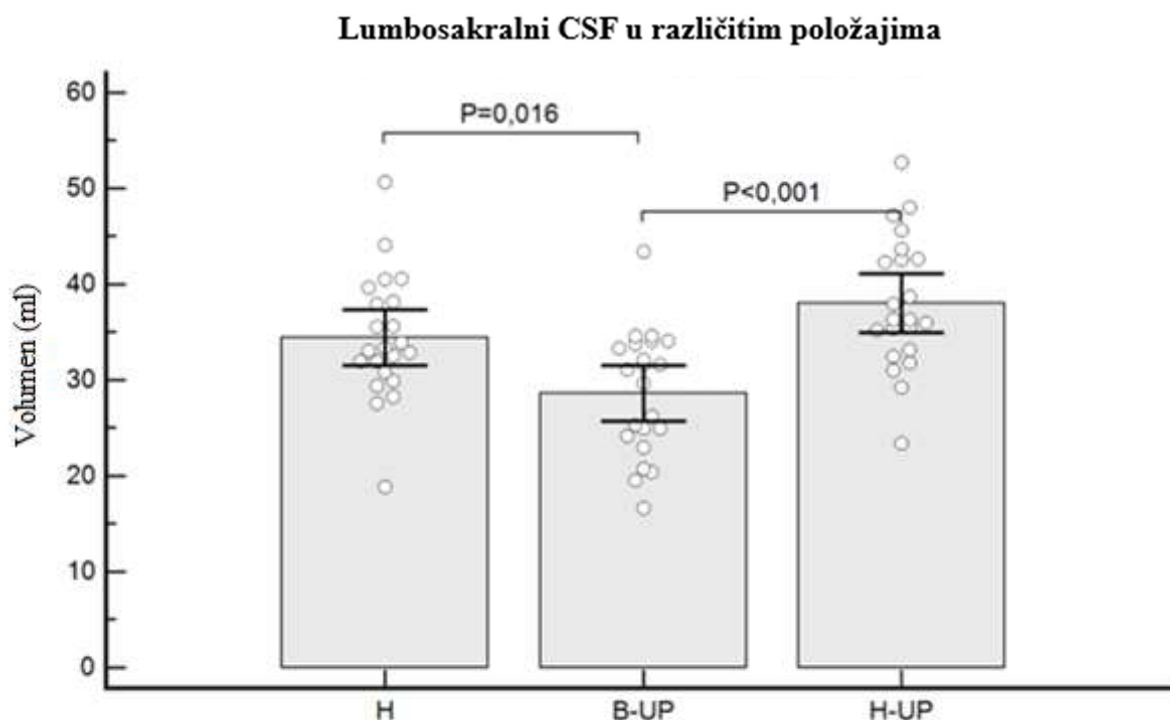
5.4.1.4. Utjecaj položaja tijela na raspodjelu lumbosakralnog volumena likvora

Analizirajući vrijednosti volumena CSF-a u lumbosakralnom dijelu kralježnice u 22 ispitanika u tri različita položaja tijela analizom varijance ustanovljena je statistički značajna razlika između triju položaja tijela u MR-u ($P < 0,001$) te su dodatnom *post-hoc* analizom prema Bonferroniju dobivene značajne razlike prvenstveno između horizontalnog položaja (H) i položaja s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP) ($P = 0,016$) te položaja s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (H-UP) i položaja s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP) ($P < 0,001$). Najveće prosječne vrijednosti bile su u položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa ($38,1 \text{ ml} \pm 7,0$), zatim u horizontalnom položaju ($34,4 \text{ ml} \pm 6,5$), dok su najniže vrijednosti bile u položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa ($28,7 \text{ ml} \pm 6,5$). Rezultati su prikazani u Tablici 5.10. te grafički na Slici 5.7.

Tablica 5.10. Razlike u izmjerenim vrijednostima CSF-a u lumbosakralnom segmentu kralježnice ovisno o položaju tijela u MR-u (horizontalni: H; s uzdignutim donjim dijelom trupa: B-UP; te uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa: H-UP). Jednosmjerna analiza varijance pokazuje značajnu razliku između triju položaja ($P < 0,001$). Najveće vrijednosti bile su u H-UP položaju ($38,1 \pm 7,0$), zatim u H položaju ($34,4 \pm 6,5$) dok su najniže vrijednosti bile u B-UP položaju ($28,7 \pm 6,5$).

Volumen (ml)	N	Aritmetička sredina	SD	95% CI		Min	Max	
				Donji	Gornji			
LS CSF	H	22	34,4	6,5	31,5	37,3	18,9	50,7
	B-UP	22	28,7	6,5	25,8	31,5	16,7	43,5
	H-UP	22	38,1	7,0	35,0	41,1	23,4	52,7

		Zbroj kvadrata	df	Prosječna vrijednost kvadrata	F	P
LS CSF	Između skupina	990,9	2	495,4	11,17	< 0,001
	Unutar skupina	2794,4	63	44,4		
	Ukupno	3785,2	65			



Slika 5.7. Razlike u izmjerenim vrijednostima CSF-a u lumbosakralnom segmentu kralježnice ovisno o položaju tijela prilikom snimanja u MR-u. Stupcima su prikazane vrijednosti aritmetičkih sredina volumena lumbosakralnog CSF-a s pripadajućim 95 %-tnim intervalima pouzdanosti u horizontalnom položaju (H), položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP) te položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (H-UP), dok su bijelim kružićima prikazane pojedinačne vrijednosti tih volumena u 22 ispitanika. Analizom varijance ustanovljena je značajna razlika između triju položaja tijela u MR-u ($P < 0,001$) te je dodatnom *post-hoc* analizom prema Bonferroniju dobiveno da su značajne razlike prvenstveno između horizontalnog (H) položaja i položaja s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP) ($P = 0,016$) te položaja s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (H-UP) i položaja s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP) ($P < 0,001$).

5.4.1.5. Utjecaj položaja tijela na raspodjelu zajedničkog torakalnog i lumbosakralnog volumena likvora

Također smo analizirali volumene ukupnog CSF-a u torakalnom i lumbosakralnom dijelu kralježnice u 22 ispitanika u tri različita položaja tijela. Analizom varijance ustanovljena je značajna razlika između triju položaja tijela ($P = 0,011$) u volumenu zajedničkog CSF-a u torakalnom i lumbosakralnom dijelu te su dodatnom *post-hoc* analizom prema Bonferroniju dobivene značajne razlike prvenstveno između položaja s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa te položaja s uzdignutim donjim dijelom trupa ($P = 0,009$). Najveće prosječne vrijednosti volumena CSF-a u torakalnom i lumbosakralnom dijelu bile su u položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa ($88,1 \text{ ml} \pm 14,5$), dok su najniže vrijednosti bile u

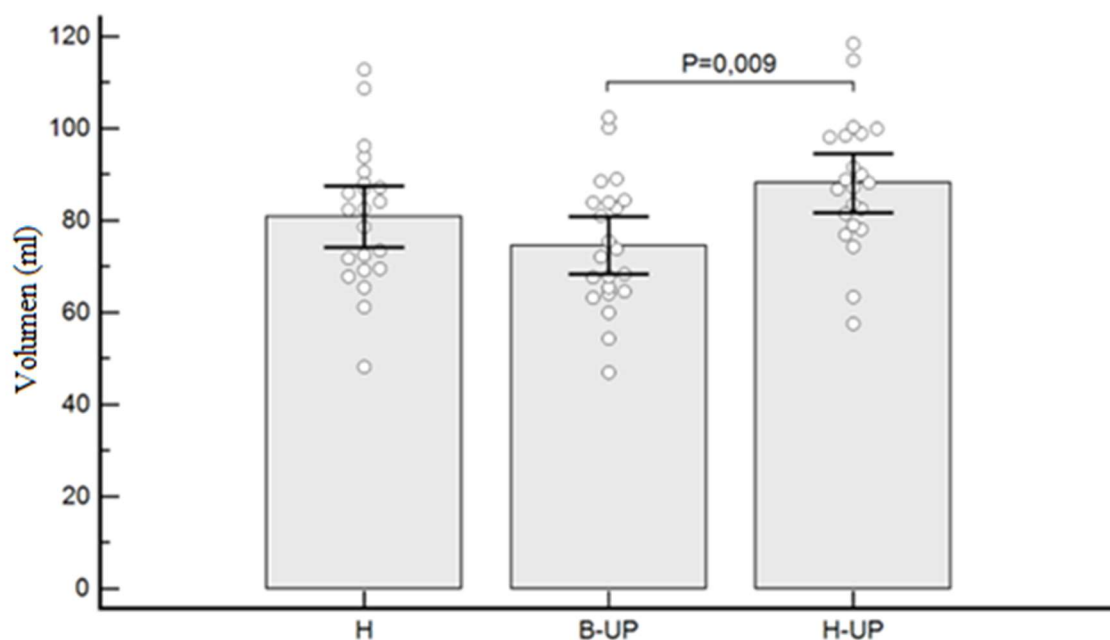
položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa (74,6 ml ± 14,1). Prosječni zajednički volumen CSF-a u torakalnom i lumbosakralnom dijelu u horizontalnom položaju mjerio je 80,8 ml ± 15,1. Rezultati su prikazani u Tablici 5.11. te grafički na Slici 5.8.

Tablica 5.11. Razlike u izmjerenim vrijednostima zajedničkog CSF-a u torakalnom i lumbosakralnom segmentu kralježnice ovisno o položaju tijela u MR-u (horizontalni položaj: H; položaj s uzdignutim donjim dijelom trupa: B-UP; položaj s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa: H-UP). Analizom varijance ustanovljena je značajna razlika između triju položaja ($P = 0,011$). Najveće vrijednosti bile u H-UP poziciji (88,1 ml ± 14,5), dok su najniže vrijednosti bile u B-UP poziciji (74,6 ml ± 14,1).

		N	Aritmetička sredina	SD	95% CI		Min	Max
					Donji	Gornji		
Th+LS CSF	H	22	80,8	15,1	74,1	87,5	48,2	112,9
	B-UP	22	74,6	14,1	68,3	80,8	46,9	102,5
	H-UP	22	88,1	14,5	81,7	94,6	57,7	118,5

		Zbroj kvadrata	df	Prosječna vrijednost kvadrata	F	P
Th+LS CSF	Između skupina	2036,7	2	1018,4	4,8	0,011
	Unutar skupina	13371,8	63	212,3		
	Ukupno	15408,5	65			

Zajednički torakalni i lumbosakralni CSF u različitim položajima



Slika 5.8. Razlike u izmjerenim vrijednostima zajedničkog CSF-a u torakalnom i lumbosakralnom segmentu kralježnice ovisno o položaju tijela prilikom snimanja u MR-u. Stupcima su prikazane vrijednosti aritmetičkih sredina zajedničkog volumena torakalnog i lumbosakralnog CSF-a s pripadajućim 95 %-tnim intervalima pouzdanosti u horizontalnom položaju (H), položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP) te položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (H-UP), dok su bijelim kružićima prikazane pojedinačne vrijednosti tih volumena u 22 ispitanika. Post-hoc analizom prema Bonferroniju dobiveno je da su značajne razlike prvenstveno između H-UP i B-UP položaja ($P = 0,009$).

5.5. Utjecaj položaja tijela na raspodjelu ukupnog kraniospinalnog volumena likvora

Ukupni prosječni volumen CSF-a intrakranijalno i spinalno mjerio je 292,2 ml ± 55,4 u horizontalnom položaju te 286,8 ml ± 53,9 u položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa; dok je prosječni volumen intrakranijalnog i cervikalnog CSF-a mjerio 211,4 ml ± 46,7 u horizontalnom položaju te 212,2 ml ± 45,2 u položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa. Jednosmjernom analizom varijance nije nađeno statistički značajnih razlika između navedenih volumena u horizontalnom položaju i položaju s uzdignutim lumbosakralnim dijelom (Tablica 5.12.)

Tablica 5.12. Razlike u izmjerenim vrijednostima volumena ukupnog intrakranijalnog i spinalnog CSF-a te intrakranijalnog i cervikalnog CSF-a ovisno o položaju (horizontalni položaj: H; položaj s uzdignutim donjim dijelom trupa: B-UP). Jednosmjerna analiza varijance nije pokazala statistički značajne razlike ($P = 0,740$, $P = 0,956$).

Volumen (ml)	N	Aritmetička sredina	SD	95% CI		Min	Max	
				Donji	Gornji			
Ukupno intrakranijski + spinalni CSF	H	22	292,2	55,4	267,7	316,8	197,6	447,9
	B-UP	22	286,8	53,9	262,9	310,6	191,7	431,8
Intrakranijski + cervikalni CSF	H	22	211,4	46,7	190,7	232,2	143,3	335,0
	B-UP	22	212,2	45,2	192,2	232,2	141,2	331,7

		Zbroj kvadrata	df	Prosječna vrijednost kvadrata	F	P
Ukupno intrakranijski + spinalni CSF	Između skupina	331,7	1	331,7	0,11	0,740
	Unutar skupina	125328	42	2984		
	Ukupno	125660	43			
Intrakranijski + cervikalni CSF	Između skupina	6,6	1	6,6	0	0,956
	Unutar skupina	88682,6	42	2111,5		
	Ukupno	88689,2	43			

Tablica 5.13. prikazuje podatke dobivene analizirajući povezanost dobi ispitanika i njihove visine s volumenom CSF-a spinalno, kranijalno te volumenom ukupnog CSF-a spinalno i kranijalno (uzimajući vrijednosti iz horizontalnog položaja). Statističkom analizom utvrđena je značajna pozitivna korelacija između dobi i volumena CSF-a intrakranijalno te dobi i volumena CSF-a ukupno spinalno i intrakranijalno, što znači da je starija dob povezana s većim volumenom CSF-a i intrakranijalno i ukupno intrakranijalno i spinalno. Također, volumen spinalnog CSF-a značajno je pozitivno povezan s visinom, što znači da viši ispitanici imaju veći volumen spinalnog CSF-a.

Tablica 5.13. Rezultati statističke analize povezanosti dobi i visine ispitanika s volumenom CSF-a spinalno, CSF-a kranijalno te volumenom ukupnog CSF-a spinalno i kranijalno (vrijednosti volumena iz horizontalnog položaja). Značajna je pozitivna korelacija između dobi i volumena CSF-a intrakranijalno te dobi i volumena CSF-a ukupno spinalno i intrakranijalno. Volumen spinalnog CSF-a značajno je pozitivno povezan s visinom.

			Ukupni CSF spinalno horizontalno (ml)	CSF intrakranijalno horizontalno (ml)	ukupno CSF intrakranijalno i spinalno horizontalno (ml)
Kendall tau_b coefficient	DOB	Correlation Coefficient	0,038	0,432**	0,336*
		P	0,815	0,009	0,041
		N	22	22	22
	VISINA (cm)	Correlation Coefficient	0,329*	0,039	0,110
		P	0,034	0,799	0,480
		N	22	22	22

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

5.6. Utjecaj položaja tijela na volumen *medule spinalis*

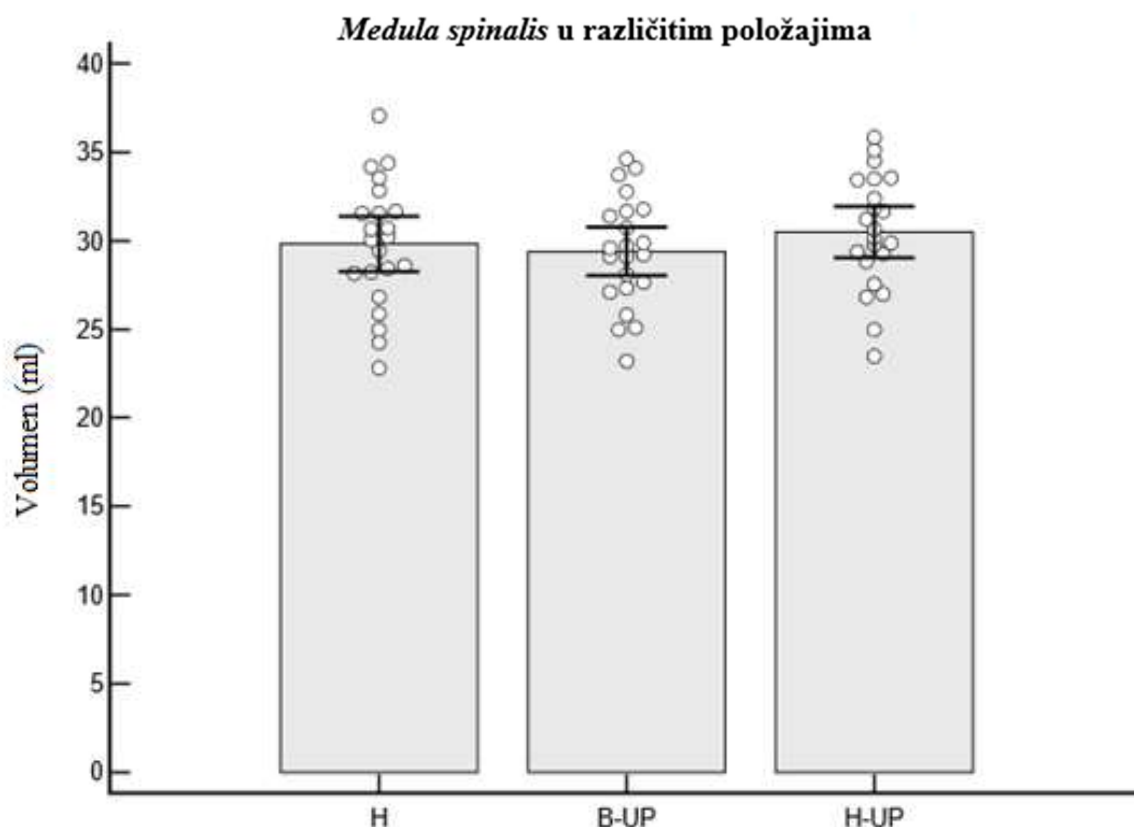
Analizirajući vrijednosti volumena medule spinalno u 22 ispitanika u tri različita položaja tijela jednosmjernom analizom varijance utvrđeno je kako nije bilo statistički značajne razlike ($P = 0,538$). Rezultati su prikazani u Tablici 5.14. te grafički na Slici 5.9.

Prosječna izmjerena vrijednost ukupnog volumena medule spinalno bila je $29,8 \text{ ml} \pm 3,5$ u horizontalnom položaju, $29,4 \text{ ml} \pm 3,1$ u položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa te $30,5 \text{ ml} \pm 3,2$ u položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa.

Tablica 5.14. Razlike u izmjerenim vrijednostima volumena medule spinalno ovisno o položaju (horizontalni položaj: H; položaj s uzdignutim donjim dijelom trupa: B-UP; položaj s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa: H-UP). Jednosmjerna analiza varijance nije pokazala statistički značajne razlike ($P = 0,538$).

Volumen (ml)	N	Aritmetička sredina	SD	95% CI		Min	Max
				Donji	Gornji		
UKUPNO H	22	29,8	3,5	28,2	31,4	22,8	37,0
MEDULA B-UP	22	29,4	3,1	28,0	30,8	23,2	34,6
H-UP	22	30,5	3,2	29,1	31,9	23,5	35,9

		Zbroj kvadrata	df	Prosječna vrijednost kvadrata	F	P
UKUPNO MEDULA	Između skupina	13,6	2	6,8	0,63	0,538
	Unutar skupina	683,5	63	10,9		
	Ukupno	697,0	65			



Slika 5.9. Razlike u izmjerenim vrijednostima volumena spinalne medule ovisno o položaju tijela prilikom snimanja u MR-u. Stupcima su prikazane vrijednosti aritmetičkih sredina volumena spinalne medule s pripadajućim 95 %-tnim intervalima pouzdanosti u horizontalnom položaju (H), položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP) te položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (H-UP), dok su bijelim kružićima prikazane pojedinačne vrijednosti tih volumena u 22 ispitanika. Nema značajne razlike između mjerenih volumena u različitim položajima tijela.

5.6.1. Utjecaj položaja tijela na volumen cervikalne medule spinalis

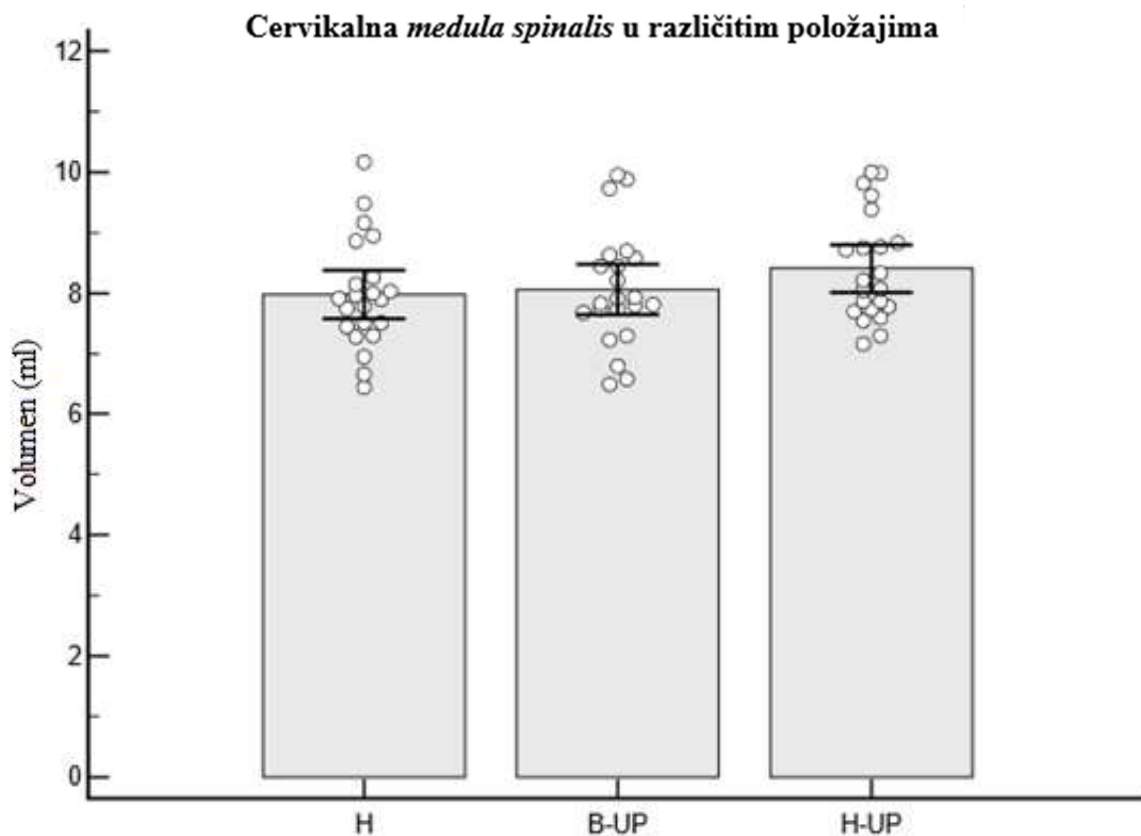
Analizirajući vrijednosti volumena medule u cervikalnom segmentu u 22 ispitanika u tri različita položaja tijela jednosmjernom analizom varijance utvrđeno je kako nije bilo statistički značajne razlike ($P = 0,255$). Rezultati su prikazani u Tablici 5.15. te grafički na Slici 5.10.

Izmjerena prosječna vrijednost volumena cervikalne medule bila je $8,0 \text{ ml} \pm 0,9$ u horizontalnom položaju, $8,1 \text{ ml} \pm 1,0$ u položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa te $8,4 \text{ ml} \pm 0,9$ u položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa.

Tablica 5.15. Razlike u izmjerenim vrijednostima volumena cervikalne medule ovisno o položaju (horizontalni položaj: H; položaj s uzdignutim donjim dijelom trupa: B-UP; položaj s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa: H-UP). Jednosmjerna analiza varijance nije pokazala statistički značajne razlike ($P = 0,255$).

Volumen (ml)	N	Aritmetička sredina	SD	95% CI		Min	Max	
				Donji	Gornji			
C MEDULA	H	22	8,0	0,9	7,6	8,4	6,5	10,2
	B-UP	22	8,1	1,0	7,6	8,5	6,5	9,9
	H-UP	22	8,4	0,9	8,0	8,8	7,2	10,0

		Zbroj kvadrata	df	Prosječna vrijednost kvadrata	F	P
C MEDULA	Između skupina	2,3	2	1,2	1,4	0,255
	Unutar skupina	52,6	63	0,8		
	Ukupno	55,0	65			



Slika 5.10. Razlike u izmjerenim vrijednostima volumena cervikalne medule ovisno o položaju tijela prilikom snimanja u MR-u. Stupcima su prikazane vrijednosti aritmetičkih sredina volumena cervikalne medule s pripadajućim 95 %-tnim intervalima pouzdanosti u horizontalnom položaju (H), položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP) te položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (H-UP), dok su bijelim kružićima prikazane pojedinačne vrijednosti tih volumena u 22 ispitanika. Nema značajne razlike između mjerenih volumena u različitim položajima tijela.

5.6.2. Utjecaj položaja tijela na volumen torakalne medule spinalis

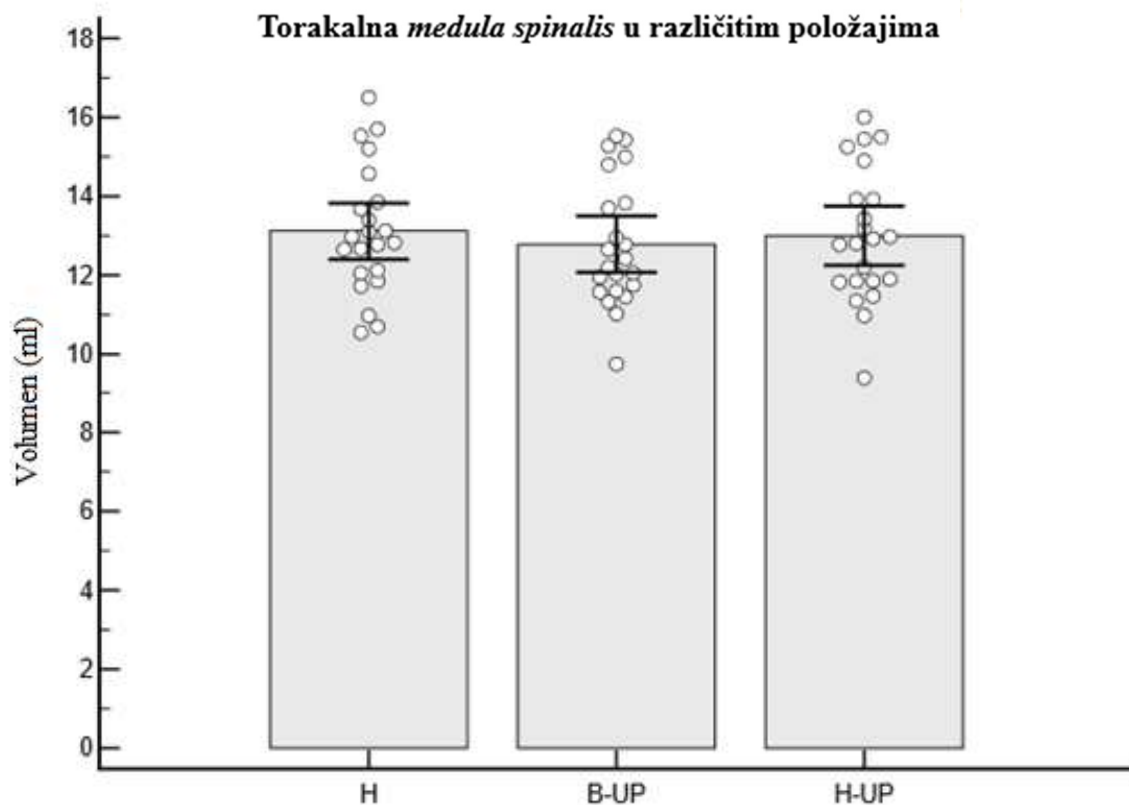
Analizirajući vrijednosti volumena medule u torakalnom segmentu u 22 ispitanika u tri različita položaja tijela jednosmjernom analizom varijance ustanovljeno je kako nije bilo statistički značajne razlike ($P = 0,789$). Rezultati su prikazani u Tablici 5.16. te grafički na Slici 5.11.

Izmjerena vrijednost volumena torakalne medule bila je $13,1 \text{ ml} \pm 1,6$ u horizontalnom položaju, $12,8 \text{ ml} \pm 1,6$ u položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa te $13,0 \text{ ml} \pm 1,7$ u položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa.

Tablica 5.16. Razlike u izmjerenim vrijednostima volumena torakalne medule ovisno o položaju (horizontalni položaj: H; položaj s uzdignutim donjim dijelom trupa: B-UP; položaj s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa: H-UP). Jednosmjerna analiza varijance nije pokazala statistički značajne razlike ($P = 0,789$).

Volumen (ml)	N	Aritmetička sredina	SD	95% CI		Min	Max	
				Donji	Gornji			
TH MEDULA	H	22	13,1	1,6	12,4	13,8	10,5	16,5
	B-UP	22	12,8	1,6	12,1	13,5	9,7	15,5
	H-UP	22	13,0	1,7	12,2	13,7	9,4	16,0

		Zbroj kvadrata	df	Prosječna vrijednost kvadrata	F	P
TH MEDULA	Između skupina	1,3	2	0,6	0,24	0,789
	Unutar skupina	169,3	63	2,7		
	Ukupno	170,6	65			



Slika 5.11. Razlike u izmjerenim vrijednostima volumena torakalne medule ovisno o položaju tijela prilikom snimanja u MR-u. Stupcima su prikazane vrijednosti aritmetičkih sredina volumena torakalne medule s pripadajućim 95 %-tnim intervalima pouzdanosti u horizontalnom položaju (H), položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP) te položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (H-UP), dok su bijelim kružićima prikazane pojedinačne vrijednosti tih volumena u 22 ispitanika. Nema značajne razlike između mjerenih volumena u različitim položajima tijela.

5.6.3. Utjecaj položaja tijela na volumen lumbosakralne medule spinalis

Analizirajući vrijednosti volumena medule u lumbosakralnom segmentu u 22 ispitanika u tri različita položaja tijela jednosmjernom analizom varijance utvrđeno je kako nije bilo statistički značajne razlike ($P = 0,578$). Rezultati su prikazani u Tablici 5.17. te grafički na Slici 5.12.

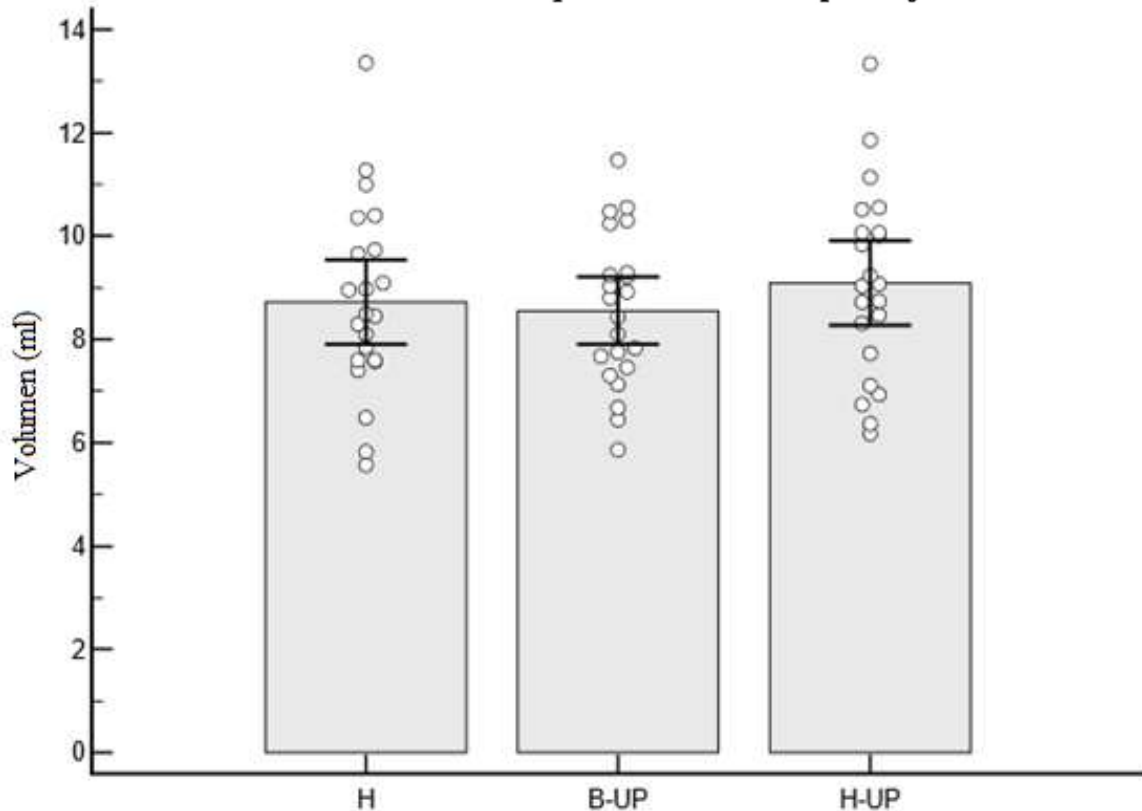
Izmjerena prosječna vrijednost volumena medule u lumbosakralnom dijelu bila je $8,7 \text{ ml} \pm 1,8$ u horizontalnom položaju, $8,6 \text{ ml} \pm 1,5$ u položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa te $9,1 \text{ ml} \pm 1,8$ u položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa.

Tablica 5.17. Razlike u izmjerenim vrijednostima volumena medule u lumbosakralnom dijelu kralježnice ovisno o položaju (horizontalni položaj: H; položaj s uzdignutim donjim dijelom trupa: B-UP; položaj s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa: H-UP). Jednosmjerna analiza varijance nije pokazala statistički značajne razlike ($P = 0,578$).

Volumen (ml)	N	Aritmetička sredina	SD	95% CI		Min	Max	
				Donji	Gornji			
LS MEDULA	H	22	8,7	1,8	7,9	9,5	5,6	13,4
	B-UP	22	8,6	1,5	7,9	9,2	5,9	11,5
	H-UP	22	9,1	1,8	8,3	9,9	6,2	13,3

		Zbroj kvadrata	df	Prosječna vrijednost kvadrata	F	P
LS MEDULA	Između skupina	3,3	2	1,7	0,55	0,578
	Unutar skupina	188,2	63	3,0		
	Ukupno	191,5	65			

Lumbosakralna medula spinalis u različitim položajima



Slika 5.12. Razlike u izmjerenim vrijednostima volumena medule u lumbosakralnom dijelu kralježnice ovisno o položaju tijela prilikom snimanja u MR-u. Stupcima su prikazane vrijednosti aritmetičkih sredina volumena medule u lumbosakralnom dijelu kralježnice s pripadajućim 95 %-tnim intervalima pouzdanosti u horizontalnom položaju (H), položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP) te položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (H-UP), dok su bijelim kružićima prikazane pojedinačne vrijednosti tih volumena u 22 ispitanika. Nema značajne razlike između mjerenih volumena u različitim položajima tijela.

5.7. Utjecaj položaja tijela na ukupni volumen mozga i medule spinalis

Analizirajući vrijednosti ukupnog volumena mozga i medule u 22 ispitanika u dva različita položaja tijela (horizontalnom te s uzdignutim donjim dijelom trupa), jednosmjernom analizom varijance utvrđeno je kako nije bilo statistički značajne razlike ($P = 0,940$). Rezultati su prikazani u Tablici 5.18. te grafički na Slici 5.13.

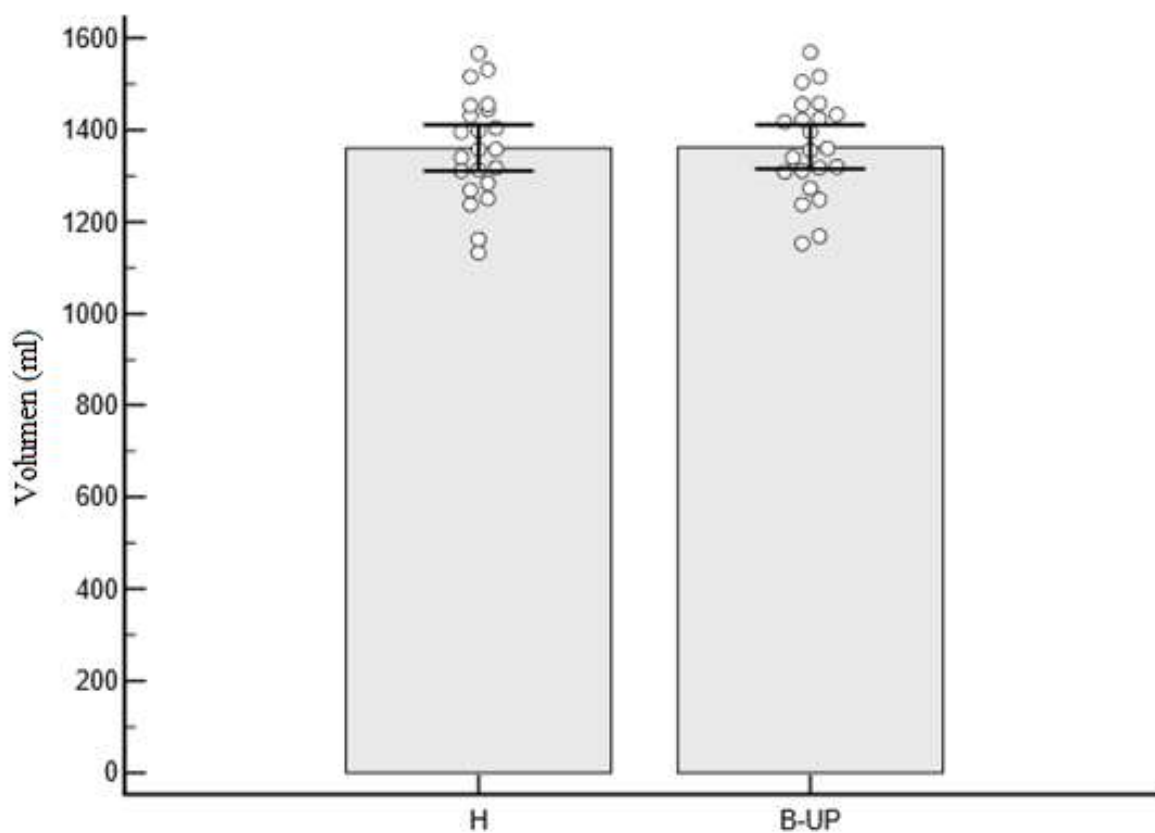
Izmjerena prosječna vrijednost ukupnog volumena mozga i spinalne medule bila je $1360,2 \text{ ml} \pm 113,4$ u horizontalnom položaju te $1362,7 \text{ ml} \pm 108,8$ u položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa.

Tablica 5.18. Razlike u izmjerenim vrijednostima ukupnog volumena mozga i medule ovisno o položaju (horizontalni položaj: H; položaj s uzdignutim donjim dijelom trupa: B-UP). Jednosmjerna analiza varijance nije pokazala statistički značajne razlike ($P = 0,940$).

Volumen (ml)	N	Aritmetička sredina	SD	95% CI		Min	Max	
				Donji	Gornji			
Ukupno mozak + spinalna medula	H	22	1360,2	113,4	1309,9	1410,5	1131,7	1567,0
	B-UP	22	1362,7	108,8	1314,5	1410,9	1152,6	1569,2

		Zbroj kvadrata	df	Prosječna vrijednost kvadrata	F	P
Ukupno mozak + spinalna medula	Između skupina	69,8	1	69,8	0,01	0,940
	Unutar skupina	518619,2	42	12348,1		
	Ukupno	518689,0	43			

Mozak i medula spinalis u različitim položajima



Slika 5.13. Razlike u izmjerenim vrijednostima ukupnog volumena mozga i medule ovisno o položaju tijela prilikom snimanja u MR-u. Stupcima su prikazane vrijednosti aritmetičkih sredina volumena mozga i medule s pripadajućim 95 %-tnim intervalima pouzdanosti u horizontalnom položaju (H) te položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP), dok su bijelim kružićima prikazane pojedinačne vrijednosti tih volumena u 22 ispitanika. Nema značajne razlike između mjerenih volumena u različitim položajima tijela.

6. RASPRAVA

Unatoč tome što kraniospinalni likvorski sustav čini jedinstvenu funkcionalnu cjelinu, većina istraživačkih studija ograničena je na analizu kranijuskog likvorskog prostora, potpuno zanemarujući spinalni dio likvorskog sustava. Stoga je razumljivo kako su oskudni čak i podaci o referentnim vrijednostima ukupnog volumena likvora unutar kranijuskog i spinalnog likvorskog sustava. Za potpunije razumijevanje fiziologije i patofiziologije likvora važno je poznavati volumene kranijuskog i spinalnog likvora, ali ne samo u horizontalnom nego i u uspravnom položaju (stojećem ili sjedećem) u kojem provedemo većinu svog života. U našem istraživanju pokušali smo odgovoriti kako promjena položaja tijela utječe na volumene likvora u kranijuskom i spinalnom dijelu likvorskog sustava, što je jedan od preduvjeta za bolje razumijevanje fiziologije likvora i regulacije likvorskog tlaka u pojedinim dijelovima sustava. Razumijevanje fiziologije likvora od presudne je važnosti za tretman brojnih kliničkih stanja kod kojih se javljaju promjene volumena i/ili tlaka unutar kranijuskog i spinalnog likvorskog sustava (hidrocefalus, siringomijelija, intrakranijska hipo/hipertenzija, epiduralni i subduralni hematomi, intraparenhimska krvarenja, spinalni tumori i dr.).

Naša studija provedena na zdravim dobrovoljcima oba spola prosječne dobi 25 godina pokazuje kako su vrijednosti ukupnog volumena likvora značajno veće nego što se navode u literaturi i udžbenicima, te kako kod promjene položaja tijela dolazi do promjena volumena likvora u skladu s našom hipotezom. Naime, pri testiranim položajima tijela (H, H-UP i B-UP) dolazi do značajnih promjena u volumenu likvora unutar spinalnog subarahnoidnog prostora i to u prvom redu u lumbosakralnom segmentu (Slike 5.7 i 5.8., Tablice 5.10. i 5.11.), dok u isto vrijeme nisu uočene značajne promjene volumena likvora unutar kranija u dva testirana položaja (H, B-UP) gdje je bilo moguće mjeriti promjene intrakranijskog volumena likvora (Slika 5.2., Tablica 5.4.).

6.1. Utjecaj promjene položaja tijela na volumen intrakranijskog likvora

Prosječni volumen intrakranijskog likvora izmjeren kod naših ispitanika u horizontalnom položaju (H) bio je $183,5 \text{ ml} \pm 44,9$ (Slika 5.2., Tablica 5.4.), dok je ukupni prosječni volumen likvora u cijelom kraniospinalnom sustavu u horizontalnom položaju (H) iznosio $292,2 \text{ ml} \pm 55,4$ (Tablica 5.12.), što je u skladu s vrijednostima koje su izmjerene i u drugim studijama na zdravim mladim ispitanicima (5,141–145,147). Dodatna analiza pokazala je kako dob i visina

ispitanika značajno utječu na varijabilnosti ukupnog intrakranijskog volumena likvora. U Tablici 5.13. vidljivo je kako postoji pozitivna korelacija između dobi i volumena intrakranijskog likvora (korelacijski koeficijent 0.432) te dobi i volumena ukupnog intrakranijskog i spinalnog likvora (korelacijski koeficijent 0.336). Ovakvi su rezultati očekivani i u skladu s ranijim publikacijama (5,142,144). Također, pokazana je pozitivna korelacija između visine ispitanika i ukupnog spinalnog likvora (korelacijski koeficijent 0.329). Razlike u dobi i visini ispitanika jednim dijelom objašnjavaju zašto se rezultati volumetrijske analize ukupnog intrakranijskog likvora razlikuju od studije do studije.

Brojne studije zabilježile su kako kod uspravljanja iz horizontalnog u sjedeći ili stojeći položaj dolazi da pada intrakranijskog tlaka koji često doseže i subatmosferske vrijednosti (153–161). Promjene intrakranijskog tlaka su prema Monro-Kellieovoj doktrini moguće jedino ako dođe do promjene barem jednog od triju intrakranijskih volumena, tj. promjene volumena krvi, likvora ili moždanog parenhima (187–189). Ta doktrina pretpostavlja kako kod vertikalizacije dolazi do brzog preseljenja dijela volumena likvora iz kranijskog u spinalni likvorski prostor, a slično se događa i s intrakranijskom venskom krvi koja se redistribuira iz kranija u kaudalnije dijelove tijela. Navedena Monro-Kellieova hipoteza dakle pretpostavlja kako su volumeni likvora i krvi u intrakranijskom prostoru promjenjivi i ovisni o položaju tijela. No, do sada nisu provedene takve studije koje bi pokazale kako se spomenuti volumeni mijenjaju, nego su zaključci postavljeni dominantno na temelju uočenih promjena likvorskog tlaka. Naime, klasični koncept pretpostavlja kako kod uspravljanja glave dolazi do značajnih pomaka likvora iz kranijskog u spinalni dio likvorskog sustava uslijed djelovanja gravitacijske sile (43,150,151,166,190) što rezultira i kratkotrajnom pojavom negativnog tlaka u kraniju. Prema klasičnom konceptu ta promjena tlaka trebala bi biti kratkotrajna jer se izgubljeni volumen likvora u kraniju nadoknadi sekrecijom novostvorenog likvora i ponovnom uspostavom pozitivnog likvorskog tlaka u kraniju.

Očuvanje volumena neurofluida (krvi, likvora, intersticijske tekućine) u intrakranijskom prostoru jedan je od temelja novog koncepta fiziologije likvora koji je predložila naša istraživača skupina (57,63,87,99,105,129–131,133,191). Naime, za razliku od klasičnog koncepta koji pad intrakranijskog tlaka likvora tijekom uspravljanja tumači smanjenjem intrakranijskog volumena likvora zbog njegovog pomaka u kaudalnije dijelove sustava, naš koncept upravo suprotno pad tlaka likvora tumači fizikalnim zakonima koji vrijede za fluide unutar krutih prostora (prostori s malom elastičnošću) koji ne mogu značajno mijenjati volumen (105). Naša hipoteza stoga pretpostavlja kako je volumen likvora u intrakranijskom prostoru

samo vrlo malim dijelom promjenjiv, te da značajno ne ovisi o položaju tijela. Iz navedenog je jasno kako dva spomenuta koncepta potpuno oprečno gledaju na mogućnost promjene volumena intrakranijskog likvora u fiziološkim uvjetima te je stoga bilo važno eksperimentalno testirati koji je od koncepata ispravan.

U našem eksperimentalnom modelu promjene položaja tijela značajno su ograničene širinom tunela (60 cm) u kojem se nalazi pacijent tijekom MR snimanja. Drugo važno ograničenje odnosi se na zavojnice koje moraju biti postavljene neposredno uz dio tijela koji se snima. Zbog navedenih tehničkih ograničenja intrakranijske volumene likvora moguće je snimiti samo u horizontalnom položaju (H) i u položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP). Iako bi bilo vrlo značajno snimiti intrakranijske volumene i kod položaja s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (H-UP), to nismo mogli učiniti jer je zavojnica za snimanje glave fiksirana i ne može se poput drugih zavojnica odvojiti od stola na kojem leži pacijent. Rezultati naših istraživanja (Slika 5.2., Tablica 5.2, Tablica 5.4.) pokazuju kako kod snimanja u dva navedena položaja (horizontalni položaj – H i položaj s uzdignutim donjim dijelom trupa – B-UP) ne dolazi do značajnije promjene ukupnog volumena intrakranijskog likvora. Kod detaljnije analize nisu uočene niti značajnije promjene volumena likvora kako u subarahnoidnom prostoru, tako i u ventrikularnom sustavu (Slika 5.2., Tablica 5.4.).

Kako bismo provjerili reproducibilnost i preciznost naših volumetrijskih mjerenja, određivali smo volumene parenhima mozga i kralježnične moždine u testiranim položajima pod pretpostavkom da se ti volumeni neće značajnije promijeniti u dvadesetak minuta dok je snimanje trajalo. Naša mjerenja pokazala su kako u dva navedena položaja tijela (H i B-UP) nije došlo ni do značajnijih promjena volumena parenhima mozga i da naša metodologija određivanja volumena ima minimalne i zanemarive varijacije (Slika 5.1., Tablica 5.2., Tablica 5.3.).

Valja naglasiti kako treći važan intrakranijski volumen, uz mozak i likvor, predstavlja krv koju nismo volumetrijski analizirali. Ipak, nedavni radovi drugih istraživača ukazuju kako prilikom promjena položaja tijela ne dolazi do značajnijih promjena volumena intrakranijske vaskulature (192). Sve navedeno govori u prilog naše hipoteze i novog koncepta fiziologije likvora prema kojem kranij ima važnu ulogu u prevenciji značajnijih promjena volumena krvi, likvora, pa i parenhima pri promjenama položaja tijela i da ne dopušta značajnije nagle promjene tih volumena pri kretanjama u normalnim životnim aktivnostima. Taj fiziološki fenomen evolucijski je iznimno bitan jer omogućuje dobru perfuziju mozga pri različitim položajima tijela i glave (105).

Naša ranija istraživanja na pacijentu s idiopatskom intrakranijskom hipertenzijom koji je liječen postavljanjem lumbo-peritonealnog, a potom i ventrikulo-peritonealnog šanta pokazala su kako se redukcija volumena likvora registrira dominantno u spinalnom dijelu likvorskog sustava, dok ukupni intrakranijski volumen likvora kod pacijenta tijekom drenaže nije bio značajnije promijenjen (193). Sličan rezultat objavili su i drugi istraživači koji su pokazali da kod pacijenata s idiopatskom intrakranijskom hipertenzijom nakon lumbalne drenaže 15 - 20 ml likvora dolazi do promjene volumena likvora dominantno u spinalnom dijelu sustava, dok je intrakranijski volumen likvora imao slične vrijednosti (bez statistički značajne razlike) i prije i nakon drenaže (181).

Intrakranijski prostor nakon zatvaranja fontanela ima vrlo male mogućnosti prostorne kompenzacije, budući da su volumeni (krv, likvor, intersticijska i intracelularna tekućina) koji ga ispunjavaju praktično nestlačivi. Ono što se uočava je kako likvor oko optičkog živca može vrlo ograničeno mijenjati svoj volumen unutar dure koja obavija živac kod promjena položaja glave (ventralni vs. dorzalni položaj, Trendeleburgov položaj) (194–196). Za očekivati je kako u uspravnom položaju likvor oko optičkog živca ima manji volumen nego u ležećem položaju zbog potencijalnog preseljenja iz kranija u spinalni dio uslijed sile gravitacije. No, čini se kako su te promjene vrlo male i statistički se ne uočava promjena u ukupnom volumenu intrakranijskog likvora.

6.2. Raspodjela volumena spinalnog likvora kod promjene položaja tijela

Biofizičke karakteristike spinalnog likvorskog sustava bitno su različite od onih u intrakranijskom prostoru gdje je dura čvrsto srasla za kosti neurokranija. Spinalna dura slobodno visi unutar spinalnog kanala, odvojena od okolnih kostiju epiduralnim prostorom koji postoji u svim segmentima kralježnice, a najširi je u lumbosakralnom segmentu. Zbog navedenih anatomskih odnosa i rastezljivosti spinalne dure, spinalni intraduralni prostor može se i povećavati i smanjivati. Pokazano je na mijelografskim snimanjima pri kojima je spinalna dura bila ispunjena jodnim kontrastnim sredstvom kako se njezin volumen u pojedinim segmentima može povećavati i smanjivati ovisno o intraabdominalnom tlaku (Valsalvin manevar), hiperventilaciji ili kompresiji jugularnih vena (104).

Naša ranija eksperimentalna zapažanja na mačkama pokazuju kako promjena položaja tijela može značajno proširiti ili suziti spinalnu duru u lumbosakralnom segmentu kralježnice

(87,105). Zbog svega navedenog spinalni duralni prostor je u našim ranijim radovima (130,136,171) opisan kao ključno mjesto za kompenzaciju volumnih promjena unutar kraniospinalnog likvorskog sustava. Sukladno navedenim biofizičkim osobinama, prepostavili smo da će kod promjene položaja tijela doći zbog djelovanja hidrostatskih sila do proširenja dijelova likvorskog sustava (najviše izraženo gdje je hidrostatska sila najveća, a to je u lumbosakralnom dijelu), te do redistribucije likvora dominantno unutar spinalnog likvorskog sustava koji može mijenjati svoj volumen, dok će volumen intrakranijskog likvora ostati unutar normalnih vrijednosti bez statistički značajne promjene.

Za razliku od kranijuskog, spinalni likvorski prostor sniman je u tri različita položaja: horizontalni položaj, položaj s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (H-UP, oko 30°) i položaj s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP, oko 30°) (Slika 4.1.). Iako bi bilo idealno da smo kod promjene položaja tijela mogli postići kutove od 90° u odnosu na horizontalu, to nije bilo moguće zbog relativno uskog tunela MR uređaja. Naša su očekivanja bila kako će i ovi manji nagibi tijela biti dostatni da se pokaže postojanje redistribucije likvora unutar spinalnog likvorskog sustava, a prepostavili smo s obzirom na anatomske karakteristike spinalnog prostora kako će navedene promjene biti najizraženije u lumbosakralnom segmentu kralježnice.

Na Slici 5.3. vidljivo je kako ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom volumenu spinalnog likvora kod tri različita položaja tijela. Ovaj je nalaz očekivan jer smo prepostavljali kako će kod promjene položaja tijela postojati redistribucija likvora unutar spinalnog sustava, no ukupni volumen likvora u spinalnom likvorskom prostoru neće se značajno statistički mijenjati, što rezultati i pokazuju. Redistribucija likvora u spinalnom dijelu sustava najbolje se vidi na Slici 5.7. koja prikazuje rezultate volumetrijske analize u lumbosakralnom segmentu kralježnice te potvrđuje naša očekivanja kako će redistribucija likvora biti najizraženija upravo u najkaudalnijem dijelu spinalnog sustava, gdje se nalazi i najširi epiduralni prostor i gdje se hidrostatski tlak najviše mijenja.

Na Slici 5.7. i u Tablici 5.10. prikazano je kako kod promjene položaja tijela iz horizontalnog u položaj s podignutim donjim dijelom trupa (B-UP) dolazi do statistički značajne redukcije volumena likvora u lumbosakralnom segmentu kralježnice ($P < 0,016$). Kad se napravi volumetrijska analiza u položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (H-UP), tada se volumen likvora u lumbosakralnom segmentu značajno poveća (Slika 5.7.; Tablica 5.10.) u odnosu na prethodni položaj kad je bio odignut donji dio trupa ($P < 0,001$). Rezultati pokazuju kako duralna vreća u lumbosakralnom segmentu može značajno mijenjati volumen (najmanji prosječni volumen likvora u lumbosakralnom segmentu bio je u B-UP položaju te je mjerio

28,7 ml, dok je najveći bio u H-UP položaju te je mjerio 38,1 ml), ovisno o napunjenosti likvorskog sustava. Dakle, čini se kako kod podizanja glave i gornjeg dijela trupa zbog gravitacije dolazi do redistribucije likvora iz cervikalnog i torakalnog segmenta kralježnice u kaudalniji lumbosakralni segment. Ova je redistribucija biofizički moguća jer se u spinalnom likvorskom prostoru dura može značajno i suziti i rastegnuti kako je to ranije opisano (104).

Postavlja se pitanje je li možda kod uzdignutog položaja glave i gornjeg dijela trupa povećanje volumena likvora u lumbosakralnom dijelu likvorskog sustava posljedica pomaka likvora iz intrakranijskog prostora u kaudalnije dijelove likvorskog sustava. Idealno bi bilo da smo i pri ovom položaju mogli napraviti volumetrijsku analizu intrakranijskog prostora, ali to tehnički nije bilo izvedivo zbog razloga koji su ranije navedeni. No, činjenica da volumetrijska analiza spinalnog likvorskog volumena ne pokazuje statistički značajno povećanje niti smanjenje volumena likvora kod promjene položaja tijela govori u prilog tome kako ne dolazi do značajnog pomaka likvora između kranijalnog i spinalnog likvorskog prostora, barem pri testiranim položajima tijela u odnosu na glavu (oko 30°).

Kod podizanja donjeg dijela tijela naši rezultati pokazuju smanjenje volumena likvora u lumbosakralnom segmentu najvjerojatnije zbog redistribucije likvora u kranijalnije dijelove spinalnog likvorskog sustava. Pri ovome položaju mjerili smo i volumen intrakranijskog likvora koji se nije značajno promijenio u odnosu na horizontalu pa tako znamo da su pomaci likvora ograničeni dominantno na spinalni dio likvorskog sustava.

U našim smo snimanjima statistički značajnu razliku volumetrijske analize pokazali samo u lumbosakralnom segmentu likvorskog sustava, dok su rezultati na cervikalnom i torakalnom segmentu bez statistički značajne razlike volumena likvora pri različitim položajima tijela. Naša su očekivanja bila da ćemo volumetrijskom analizom pokazati statistički značajne razlike volumena i u ova dva kranijalnija segmenta spinalnog likvorskog sustava. No, valja napomenuti kako volumetrijska metoda ima svoja ograničenja u rezoluciji snimanja te na granici likvora i *medule spinalis* postoje brojni vokseli koji istovremeno uključuju i dio likvora i dio parenhima (tzv. parcijalni volumni efekt). Ti vokseli imaju intenzitet signala koji je negdje između intenziteta signala likvora i signala *medule spinalis*. Iz navedenog razloga nemoguće je potpuno precizno odrediti granicu likvora i *medule spinalis*. To je značajan tehnički problem, ali samo u cervikalnom i torakalnom segmentu kralježnice gdje *medula spinalis* ispunjava najveći dio duralne vreće. S druge strane, taj je problem značajno manje izražen u lumbosakralnom segmentu kralježnice jer kod većine ispitanika konus *medule spinalis* završava u razini trupa L₁, pa je distalniji volumen likvorskog sustava moguće izračunati s manjom greškom. Osim

greške mjerenja, značajan limitirajući čimbenik za našu studiju je relativno mali kut promjene položaja tijela kod pacijenata koje smo snimali s uzdignutom glavom i gornjom dijelom trupa ili uzdignutim donjim dijelom trupa. Mali kut promjene položaja tijela doveo je do toga da je bio i relativno mali volumen likvora koji se redistribuirao, a s obzirom na neizbježnu grešku mjerenja, njegovi pomaci bili su statistički jasno vidljivi u onom dijelu spinalnog sustava gdje su te promjene najveće i gdje se najpouzdanije mogu izmjeriti.

Kako bismo testirali grešku koja je neminovna kod manualne segmentacije, napravili smo i volumetrijsku analizu cijele *medule spinalis* (Slike 5.9., 5.10., 5.11., 5.12., Tablice 5.14., 5.15., 5.16., 5.17.) za koju smo očekivali da bi trebala imati isti volumen u sva tri položaja snimanja; međutim, dobiveni rezultati su bez statistički značajnih razlika. To znači da se ipak možemo s dosta dobrom pouzdanošću osloniti na naše rezultate volumetrije i za likvorski sustav.

6.3. Značenje dobivenih volumetrijskih podataka za tumačenje fiziologije cerebrospinalnog likvora

Kako smo ranije naveli, potpuno su oprečna stajališta klasičnog koncepta i naše nove hipoteze o utjecaju promjene položaja tijela na promjenu ukupnog volumena likvora u intrakranijskom prostoru. Rezultati ove disertacije govore u prilog novog koncepta, ali kako bi ih mogli pravilno interpretirati, potrebno ih je sagledati i kroz ranija istraživanja, pogotovo ona koja su pratila promjene vrijednosti tlaka u intrakranijskom i lumbalnom likvorskom prostoru pri različitim položajima tijela. Bolji uvid u fiziologiju cerebrospinalnog likvora nije moguće dobiti bez povezivanja rezultata o promjenama tlaka likvora i volumena likvora pri različitim položajima tijela.

6.3.1. Odnos intrakranijskog tlaka i likvora pri različitim položajima tijela

Naša dosadašnja istraživanja na eksperimentalnim životinjama i *in vitro* modelu dala su vrlo opsežan uvid u to kako se mijenjaju tlakovi u intrakranijskom i spinalnom likvorskom prostoru pri različitim položajima tijela. Navedena istraživanja pokazala su nekoliko važnih fizioloških fenomena koji su ključni za tumačenje fiziologije likvora. Snimanjem eksperimentalnih životinja u horizontalnom položaju dobili smo iste tlakove na mjernim kanilama u intrakranijskom i spinalnom likvorskom prostoru koji su imali manje oscilacije

povezane s respiracijom i radom srca. Kod podizanja životinja u uspravan položaj s glavom prema gore intrakranijski tlak poprimio je negativne subatmosferske vrijednosti, dok je lumbalni likvorski tlak značajno porastao, a razlika između navedenih tlakova (distanca između mjernih kanila) odgovarala je vrijednostima stupca tekućine H₂O (87,105).

Važno je napomenuti kako navedeni negativni intrakranijski tlak likvora nije bio prolazan fenomen, nego je cijelo vrijeme postojao dok je životinja bila u uspravnom položaju s glavom prema gore (105). Ovaj je eksperimentalni nalaz u suprotnosti s klasičnim konceptom fiziologije likvora koji očekuje negativan intrakranijski tlak pri uspravljanju, no samo kao kratkotrajan fenomen koji se događa zbog, prema tom konceptu očekivanih, značajnih pomaka volumena likvora iz intrakranijskog u spinalni likvorski prostor. Naime, ta pojava negativnog tlaka likvora u kraniju po klasičnom modelu mora biti kratkotrajna i prolazna zbog pretpostavljene kontinuirane sekrecije likvora u koroidnim pleksusima, pa se manjak likvora intrakranijakno brzo nadoknadi i intrakranijski likvorski tlak ponovo postane pozitivan (43). Naši rezultati pokazuju kako navedeni negativni intrakranijski tlak likvora nije prolazni nego trajni fiziološki fenomen, a slično pokazuju i mjerenja intrakranijskog tlaka na pacijentima tijekom kliničkih dijagnostičkih procedura (197–202). Stoga se postavlja pitanje koje je objašnjenje fenomena perzistirajućeg negativnog intrakranijskog tlaka u uspravnom položaju. Pojedine istraživačke skupine pokušale su prolaznu pojavu negativnog intrakranijskog tlaka pojasniti preko učinaka negativnog tlaka unutar venskog sustava koji se prenosi na likvorski intrakranijski tlak, a pod pretpostavkom kako se likvor dominantno resorbira kroz arahnoidne granulacije u duralne venske sinuse (201,203–205). Taj koncept podrazumijeva kako je negativni intrakranijski tlak izravna posljedica rada srca koje neprekidno održava cirkulaciju kroz arterijski i venski sustav. Prema tom objašnjenju prestanak rada srca nakon eutanaziranja eksperimentalne životinje nužno će dovesti do porasta intrakranijskog tlaka. No, naša istraživanja na eutanaziranim životinjama u uspravnom položaju pokazuju kako nakon smrti intrakranijski tlak likvora ne poraste nego naprotiv često postane i negativniji.

Iako je široko prihvaćena pretpostavka da se likvor izravno drenira u duralne venske sinuse, noviji rezultati kliničkih studija pokazuju kako arahnoidne granulacije nisu neophodne za normalnu fiziologiju likvora. Naime, naše nedavno istraživanje (86) pokazalo je kako oko 90% novorođenčadi i djece u dobi od 2 godine uopće nema arahnoidne granulacije u duralnim sinusima. Iako se s godinama povećava postotak osoba s arahnoidnim granulacijama, čak i u odrasloj dobi od 60 godina naviše, oko 30 % ispitanika nije imalo arahnoidne granulacije u duralnim venskim sinusima, a u istoj skupini bio je veći broj arahnoidnih granulacija u kostima

nego u duralnom sinusima. Stoga je malo vjerojatno kako su arahnoidne granulacije ključno mjesto resorpcije likvora jer se postavlja pitanje kako se onda ta resorpcija odvija kod onih ispitanika koji uopće nemaju arahnoidnih granulacija. Slične nalaze prisutnosti arahnoidnih granulacija u različitim dobnim skupinama daju i radovi drugih istraživačkih skupina (120,126–128,206).

Iz svega navedenog čini se kako je pojava negativnog intrakranijskog tlaka (bilo kratkotrajna ili dugotrajna) neovisna u funkcioniranju bioloških sustava (srce, intrakranijska cirkulacija), ali bi mogla ovisiti o fizikalnim zakonima mehanike fluida. Ovu pretpostavku testirali smo razvojem jednostavnog *in vitro* modela kojim smo imitirali temeljne biofizičke osobine kraniospinalnog likvorskog sustava. Jedan dio sustava bio je izrađen od krute plastike koja nije mogla ni povećati niti smanjiti svoj volumen. Na taj kruti dio sustava nastavlja se duguljasti elastični balon koji je ovisno o napunjenosti mogao mijenjati volumen (imitacija biofizičkih svojstava spinalne dure) (85,105,171). Kruti dio sustava duljinom je oponašao dimenzije intrakranijskog prostora mačke, dok je elastični dio sustava dimenzijama oponašao spinalni prostor mačke. Taj model zanimljiv je jer oponaša osnovne i dominantne biofizičke karakteristike kraniospinalnog likvorskog prostora, dok fiziološki fenomeni poput intrakranijske sekrecije, cirkulacije i apsorpcije likvora, sistoličko-dijastoličkih pulsacija, respiratornih oscilacija, kao i učinci venskog sustava, nisu ugrađeni u model. Naša je pretpostavka bila kako su upravo biofizičke osobine kraniospinalnog sustava najvažnije za razumijevanje promjena tlaka i volumena likvora pri različitim položajima tijela te smo očekivali i kako će takav vrlo jednostavan i dominantno biofizički model dobro imitirati promjene tlaka i volumena unutar kraniospinalnog likvorskog prostora pri različitim položajima tijela. Upravo su to i pokazala mjerenja na mačkama i opisanom modelu (105,171). Eksperimentalne životinje i *in vitro* model mjereni su u horizontalnom položaju (0°) te su potom rotirani u položaj od 90° (glava prema gore) i 270° (glava prema dolje), a rezultati promjena tlaka opaženi na životinjama nisu se statistički razlikovali od onih izmjerenih na modelu (105).

U horizontalnom položaju tlakovi u intrakranijskom i spinalnom dijelu sustava bili su jednaki, dok su u druga dva položaja bili različiti, no razlika u njihovoj vrijednosti odgovarala je hidrostatskoj razlici međusobne udaljenosti mjernih kanila. U položaju s glavom prema gore (90°) intrakranijski tlak likvora bio je negativan, a vrijednost negativnog tlaka u cm H₂O odgovarala je visini stupca H₂O od *foramena magnuma* do mjerne kanile unutar kranija. Isto tako, vrijednost pozitivnog tlaka u cm H₂O izmjerenog u lumbalnom dijelu sustava odgovarala je visini stupca H₂O od *foramena magnuma* do mjerne kanile. To sve jasno ukazuje na to kako

su promjene tlaka likvora unutar kranija i spinalnog prostora dominantno ovisne o biofizičkim karakteristikama tih prostora. Budući da u našem *in vitro* modelu nisu bili imitirani nikakvi fiziološki procesi (sistolicko-dijastolické pulsacije, venska drenaža), niti je bilo premještanja likvora između kranijuskog i spinalnog likvorskog prostora, opažene promjene bile su povezane s biofizičkim karakteristikama kranijuskog (dominantno nepromjenjivog volumena) i spinalnog prostora (dominantno promjenjivog volumena) koji normalno komuniciraju i mogle su se objasniti odgovarajućom primjenom zakona o mehanici fluida. Naime, prema tom zakonu tlak fluida unutar prostora okruženog s tri strane rigidnim stijenkama i otvorom na dnu (kranijuski prostor) iznosi $P = - \rho \times g \times h$, dok s druge strane tlak fluida unutar prostora duguljastog elastičnog balona koji može mijenjati svoj oblik (spinalni prostor) iznosi $P = + \rho \times g \times h$ (105,207).

Ta je činjenica posebno bitna jer izravno povezuje naše prethodne radove s temom ove disertacije. Naime, kruti dio *in vitro* modela koji imitira intrakranijuski likvorski prostor ima ograničen volumen koji je potpuno ispunjen artificijelnim likvorom te se ne može dodatno napuniti kad je model u horizontali ili se okrene za 270°. Isto tako, taj kruti dio modela ne mijenja volumen niti kad se sustav okrene u položaj od 90°. Dakle, bez imitiranja fizioloških procesa i bez promjene volumena likvora unutar kranijuskog dijela sustava, naš *in vitro* model vrlo je vjerno imitirao promjene tlakova koje smo mjerili u intrakranijuskom i spinalnom prostoru kod eksperimentalnih životinja pri različitim položajima. Stoga je naš zaključak kako su upravo biofizičke osobine dominantne u određivanju tlakova i volumena likvora u intrakranijuskom i spinalnom dijelu likvorskog sustava. Navedeni eksperimenti pokazuju kako se pojava negativnog intrakranijuskog tlaka može jednostavno objasniti fizikalnim zakonima o mehanici fluida, bez dominantne i značajne redistribucije likvora iz kranijuskog u spinalni likvorski prostor. Opaženi rezultati ove doktorske disertacije koja pokazuje kako se volumen kranijuskog likvora značajno ne mijenja u svim mjerenim položajima u skladu su s dosadašnjim opažanjima naše istraživačke skupine.

Idealno bi bilo kad bi se istovremeno na istom modelu mogla mjeriti i promjena tlakova i promjene volumena likvora u kranijuskom i spinalnom likvorskom sustavu pri različitim položajima. No, iako za sada nemamo mogućnosti provesti takva istraživanja, iz dosadašnjih istraživanja naše skupine, kao i drugih autora, ipak se mogu definirati temeljni principi po kojima dolazi do promjene volumena i tlakova likvora u kranijuskom i spinalnom likvorskom prostoru pri različitim položajima tijela.

Rezultati ove disertacije, kao i raniji radovi naše skupine i drugih istraživača, pokazuju kako se volumen likvora u intrakranijskom prostoru ne mijenja značajnije pri različitim položajima. To naravno ne znači kako nisu moguće male i statistički neuočljive promjene intrakranijskog volumena likvora jer se to i događa u fiziološkim uvjetima npr. tijekom sistole i diastole kad postoji oscilatorno gibanje likvora na kranio-cervikalnom prijelazu ili već opisane promjene volumena likvora perioptikalno. Ipak, ove minimalne oscilacije intrakranijskog volumena likvora nisu odgovorne za razumijevanje pojave negativnog intrakranijskog tlaka likvora u uspravnom položaju prema klasičnom konceptu.

Analiza promjene tlakova likvora unutar kranijuskog i spinalnog prostora ukazuje kako niti u jednom položaju tijela ne postoje tlakovi koji bi omogućili gibanje likvora u skladu s klasičnim konceptom. Naime, u uspravnom položaju tlak je u komorama niži od tlaka u *cisterni magni*. Takav gradijent ne omogućava gibanje likvora iz komora prema subarahnoidnom prostoru, tj. gibanje likvora iz područja nižeg u područje višeg hidrostatskog tlaka. Hipoteza klasičnog koncepta o jednosmjernoj cirkulaciji likvora sugerira kako je na mjestu sekrecije likvora (dominantno u koroidnim plexusima lateralnih komora) najveći intrakranijski tlak likvora, a to je u suprotnosti s eksperimentalno i klinički izmjerenim tlakovima likvora u intrakranijskom prostoru. Isto tako, poznato je već više od stoljeća kako je tlak likvora kod osoba u sjedećem položaju u cervikalnom području oko nule (jednak atmosferskom), a da je u lumbalnom području izrazito pozitivan i odgovara distanci između vrata i mjesta mjerenja tlaka. Budući da smo dvije trećine života u uspravnom položaju, postavlja se pitanje kako likvor cirkulira uzduž spinalnog subarahnoidnog prostora nasuprot ogromnom hidrostatskom gradijentu. Može se iz postojećih podataka zaključiti kako unutar kraniospinalnog prostora ne postoji hidrostatski gradijent koji omogućava jednosmjernu cirkulaciju likvora.

Osim toga, brojna su neuroradiološka zapažanja koja pokazuju kako ne postoji jednosmjerna cirkulacija likvora. Nove tehnike snimanja dinamike likvora (93,134) pokazuju kako postoji samo oscilatorno gibanje intrakranijskog likvora i to najizraženije na bazi lubanje uz velike intrakranijske arterije. Ovom metodom ne registrira se jednosmjerno gibanje likvora kako to pretpostavlja klasični koncept. Nadalje, iz kliničke prakse poznata je, iako često potpuno zanemarena, činjenica da tijekom mijelografije pri kojoj se jedno kontrastno sredstvo aplicira u spinalni likvorski prostor, nakon 30 - 45 minuta to isto kontrastno sredstvo možemo naći gotovo uvijek i u lateralnim komorama (87). Ako bi uistinu postojala jednosmjerna cirkulacija iz lateralnih komora prema duralnim venskim sinusima na konveksitetu mozga, onda bi očekivali da će najveća koncentracija jednog kontrastnog sredstva biti na konveksitetu mozga,

a da ga u lateralnim komorama uopće neće niti biti. No, u kliničkoj praksi potpuno je obrnuto; jednog kontrastnog sredstva se u pravilu uopće ne nalazi na konveksitetima hemisfera uz duralne sinuse, dok su lateralne komore često potpuno ispunjene jednim kontrastom.

6.3.2. Odnos spinalnog tlaka i likvora pri različitim položajima tijela

Brojni su radovi naše (57,63,87,105,129,133,171,191) i drugih istraživačkih skupina (208–211) koji pokazuju kako je upravo spinalni likvorski prostor ključni dio kraniospinalnog likvorskog sustava koji ima najveći kompenzacijski kapacitet za prilagodbu na različita volumna opterećenja. Isto tako, čini se kako je održana likvorska komunikacija kranijuskog i spinalnog likvorskog prostora preduvjet da bi navedeni kompenzacijski mehanizmi mogli održavati fiziološke tlakove likvora unutar cijelog kraniospinalnog likvorskog sustava (87,105,106). Važnost spinalnog likvorskog sustava za fiziologiju i patofiziologiju likvora najbolje se vidi u eksperimentalnom modelu koji razdvaja kranijuski od spinalnog likvorskog sustava (212). U tom modelu komunikacija kranijuskog i spinalnog likvorskog sustava prekine se na razini kralješka C2 postavljanjem plastičnog prstena u epiduralni prostor. Postavljeni prsten prekida izravnu komunikaciju između kranijuskog i spinalnog likvora te tako imitira brojna patološka stanja u kojima je ova komunikacija reducirana ili prekinuta (malformacija Arnold-Chiari tip 1 i 2, tumori moždanog debla ili cervikalnog segmenta medule spinalis). Kad se navedena opstrukcija postavi, izmjereni tlakovi u kranijuskom i spinalnom sustavu jednaki su u horizontalnom položaju, no dva navedena dijela likvorskog sustava potpuno se drugačije ponašaju pri volumnim opterećenjima ili procedurama koje dovode do redukcije ukupnog volumena likvora. Naime, nakon infuzije u kranijuski ili spinalni dio likvorskog sustava kod životinja bez opstrukcije doći će do istog porasta tlaka u oba dijela likvorskog sustava, a ako se kod životinja sa stenozom infundira umjetni likvor, tlak će se promijeniti samo u dijelu sustava proksimalno od mjesta opstrukcije. S druge strane, ako se kod životinja bez opstrukcije intravenski aplicira 20 %-tni mantol (0,5 ili 1,0 g/kg/3 min), to će dovesti do jednakog pada tlaka u kranijuskom i spinalnom likvorskom prostoru. Ovo je inače standardna klinička procedura kojom se tretiraju pacijenti s povišenim intrakranijuskim tlakom, a mehanizam koji dovodi do pada intrakranijuskog tlaka još uvijek nije jednoznačno definiran. Naprotiv, kad se manitol aplicira kod životinja s cervikalnom opstrukcijom kranijuski tlak likvora ostat će isti ili blago porasti, dok će se spinalni tlak likvora smanjiti. Naša je hipoteza kako hiperosmolarni manitol preko mikrovaskulature povlači tekućinu iz intersticijskog/likvorskog odjeljka te na taj način smanjuje ukupni volumen likvora u kraniospinalnom sustavu, no, budući da je

intrakranijski intraduralni prostor nepromjenjiv, smanjenje volumena događa se gotovo isključivo u spinalnom dijelu likvorskog sustava. Prema istoj hipotezi održana kraniospinalna komunikacija neophodna je kako bi manitol mogao sniziti intrakranijski tlak likvora. Naime, kad se aplicira, manitol preko mikrovaskulature reducira intersticijsku tekućinu/likvor kako u kranijском, tako i u spinalnom dijelu sustava. No, kako je kranijски intraduralni volumen nepromjenjiv, izvlačenje kranijskog likvora preko mikrovaskulature nadoknađuje se pomakom likvora iz spinalnog dijela sustava, što osigurava konstantan intrakranijski volumen likvora, ali manji ukupni volumen kraniospinalnog likvora, a to dovodi do manjeg tlaka kako u kranijском, tako i u spinalnom likvorskom sustavu. Ako se postavi opstrukcija između kranijskog i spinalnog likvorskog sustava, tada više neće biti moguća redukcija volumena likvora u kranijском dijelu sustava, ali će se ona i dalje odvijati u spinalnom dijelu sustava. Zbog toga će kod primjene manitola na životinjama s cervikalnom opstrukcijom tlak likvora pasti samo u spinalnom dijelu sustava, dok će intrakranijski ostati isti ili čak postati veći nego što je bio.

Slično se događa i kod mehaničke drenaže likvora kako smo prikazali na pacijentu s intrakranijskom hipertenzijom (193). Bez obzira na to da li se likvor drenira iz kranijskog ili spinalnog dijela sustava, kranijски volumen likvora gotovo je nepromijenjen, dok se spinalni volumen likvora značajno mijenja. Tako je u navedenom primjeru pokazano kako se volumen spinalnog likvora može značajno mijenjati i kretati u rasponu od 50 - 100 ml uz jasno vidljive promjene odnosa duralne vreće i epiduralnog prostora.

Navedeni primjeri pokazuju kako farmakoterapija, neurokirurška drenaža likvora i promjena položaja tijela dovode prvenstveno do promjena volumena u spinalnom dijelu kraniospinalnog likvorskog sustava te je on ključan za razumijevanje fiziologije i patofiziologije likvora. Nažalost, u neuroradiološkom praćenju pacijenata koji imaju poremećaj tlaka ili volumena likvora vrlo se rijetko snima cijeli kraniospinalni sustav i najčešće se zaključci izvode samo iz snimaka kranijskog dijela sustava.

Važno je napomenuti kako se u odrasle osobe ukupni intrakranijski volumen značajno ne mijenja, dok se omjeri likvora, parenhima mozga i krvi mogu mijenjati. Stoga u ekstremnim situacijama kad postoji npr. izražen hipertenzivni hidrocefalus koji komprimira moždani parenhim i proširuje lateralne komore, VP drenaža može reducirati ukupni kranijски volumen likvora i dovesti do vidljive redukcije volumena ventrikularnog sustava prema normalnom izgledu. Ponekad je drenaža toliko izražena da se javlja fenomen prekomjerne drenaže (slit ventricles) i intrakranijske hipotenzije, često praćene zadebljanjem duralnih ovojnica i pojavom subduralnih higroma. Navedena stanja služe za ilustraciju kako je volumen kranijskog likvora

konstantan unutar fizioloških raspona likvorskog tlaka, no u pojedinim patološkim stanjima, kad tlakovi likvora izađu izvan fizioloških okvira, moguće su i volumne promjene kranijuskog likvora i njegovog relativnog odnosa prema volumenu parenhima ili krvi, kao posljedica neurokirurških procedura ili farmakoterapije. Čak i u tim patofiziološkim stanjima smatramo kako promjena položaja tijela ne dovodi do značajnih pomaka likvora između kranijuskog i spinalnog dijela likvorskog sustava. Važnost spinalnog dijela sustava za razumijevanje patologije intrakranijuske hipertenzije i intrakranijuske hipotenzije je u tome što se prema našem mišljenju ovi problemi javljaju tek kad se iscrpe kompenzacijski kapaciteti spinalnog dijela likvorskog sustava. To su u kliničkoj praksi jasno vidi npr. kod pacijenata s intrakranijuskom hipotenzijom koji u pravilu imaju reduciranu napunjenost duralne vreće likvorom, napose u području lumbosakralnog segmenta kralježnice. Suprotno tome, kod pacijenata s intrakranijuskom hipertenzijom nalaz spinalnog likvorskog sustava pokazuje maksimalnu napunjenost spinalne duralne vreće, što je također najbolje vidljivo u lumbosakralnom segmentu kralježnice. Stanja koja reduciraju volumen spinalnog duralnog prostora kao npr. kongenitalno uži spinalni kanal, epiduralna lipomatoza ili tumorski proces unutar spinalnog kanala mogu značajno smanjiti kompenzacijski kapacitet spinalnog intraduralnog prostora i tako predisponirati navedene pacijente prema poremećajima fiziologije likvora.

7. ZAKLJUČCI

Na temelju rezultata dobivenih ovim istraživanjem na 11 ženskih i 11 muških ispitanika starosti od 20 do 34 godine možemo zaključiti sljedeće:

- 1) Intrakranijski volumen likvora dobiven automatskom segmentacijom u 22 ispitanika prosječno iznosi $183,5 \text{ ml} \pm 44,9$, što je u skladu s rezultatima dosadašnjih istraživanja.
- 2) Spinalni volumen likvora dobiven poluautomatskom segmentacijom u 22 ispitanika prosječno iznosi $108,8 \text{ ml} \pm 19,2$, što je više nego što se do sada opisivalo u literaturi.
- 3) Naše istraživanje je jedno od malobrojnih u kojem se volumen likvorskog kranijuskog i spinalnog prostora mjerio na istoj osobi te pokazuje kako je ukupni volumen kranijuskog i spinalnog likvora prosječno iznosio $292,2 \text{ ml} \pm 55,4$. Ove izmjerene vrijednosti su značajno veće nego što se do sada pretpostavljalo.
- 4) Postoji pozitivna koleracija između dobi ispitanika i volumena intrakranijskog likvora, dok je volumen spinalnog likvora pozitivno koreliran s visinom ispitanika.
- 5) Volumen mozga u 22 ispitanika dobiven automatskom segmentacijom je prosječno $1330,4 \text{ ml} \pm 112,1$; bijele tvari $556,7 \text{ ml} \pm 66,7$; sive tvari $773,8 \text{ ml} \pm 62,9$ dok je prosječni volumen lateralnih komora bio $13,2 \text{ ml} \pm 6,6$.
- 6) Volumetrija *medule spinalis* metodom poluautomatske segmentacije pokazala je da je u 22 ispitanika prosječni volumen cijele medule spinalno bio $29,8 \text{ ml} \pm 3,5$. Prosječna vrijednost volumena cervikalne medule je bio $8,0 \text{ ml} \pm 0,9$; torakalne medule $13,1 \text{ ml} \pm 1,6$; dok je prosječni volumen medule u lumbosakralnom dijelu bio $8,7 \text{ ml} \pm 1,8$.
- 7) Promjena položaja tijela iz horizontalnog (H) u položaj s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP) nije dovela do značajne promjene intrakranijskog volumena likvora.
- 8) Vrijednosti volumena ukupnog spinalnog likvora se također nisu značajno promijenila između horizontalnog položaja (H), položaja s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (H-UP) te položajem s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP), što ukazuje na to da prilikom promjene položaja tijela nije bilo značajnog pomaka likvora iz kranijuskog u spinalni dio, i obratno.
- 9) Prilikom promjene položaja tijela došlo je do značajne promjene volumena likvora u lumbosakralnom dijelu, i to prvenstveno između horizontalnog položaja (H) i položaja s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP) te položaja s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (H-UP) i položaja s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP). Najveće

vrijednosti volumena likvora u lumbosakralnom dijelu između tri različita položaja bile su u položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa (H-UP), dok su najniže vrijednosti bile u položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa (B-UP).

- 10) Rezultati ove disertacije ne mogu se objasniti klasičnom hipotezom fiziologije likvora, međutim u skladu su s novom Bulat-Klarica-Orešković hipotezom fiziologije likvora prema kojoj se likvor u spinalnom dijelu sustava ponaša prema zakonu o mehanici fluida.

8. SAŽETAK

Unatoč tome što kraniospinalni likvorski sustav čini jedinstvenu funkcionalnu cjelinu, većina istraživačkih studija ograničena je na analizu samo kranijskog likvorskog prostora i to u horizontalnom položaju, iako većinu svog života provodimo u uspravnom položaju (stojećem ili sjedećem). U prethodnim radovima naše istraživačke skupine pokazali smo kako kod podizanja iz horizontalnog u uspravni položaj intrakranijski tlak cerebrospinalnog likvora pada na subatmosferske vrijednosti sukladno zakonu o mehanici fluida te da promjene intrakranijskog tlaka nisu nužno povezane i s promjenom intrakranijskog volumena kako se to pretpostavlja prema klasičnoj hipotezi o fiziologiji likvora. U našem istraživanju proučavali smo kako promjena položaja tijela utječe na volumene likvora u kranijskom i spinalnom dijelu likvorskog sustava. Zdravi dobrovoljci oba spola prosječne dobi 25 godina snimljeni su magnetskom rezonancijom u tri različita položaja - u horizontalnom položaju, položaju s uzdignutom glavom i gornjim dijelom trupa te položaju s uzdignutim donjim dijelom trupa, te su potom izračunati kranijski i spinalni volumeni likvora metodama automatske segmentacije za kranijski dio te poluautomatske segmentacije za spinalni dio likvorskog sustava. Usporedbom volumena likvora između različitih položaja, rezultati naše studije pokazuju kako su vrijednosti ukupnog volumena likvora značajno veće nego što se navode u literaturi i udžbenicima te kako promjene položaja tijela ne dovode do značajnog pomaka likvora između kranijskog i spinalnog prostora kako se do sada smatralo, nego prvenstveno izazivaju redistribuciju likvora unutar spinalnog likvorskog prostora i to u prvom redu u lumbosakralnom segmentu. Naše istraživanje doprinosi boljem razumijevanju fiziologije likvora što je od presudne važnosti za liječenje brojnih kliničkih stanja kod kojih se javljaju promjene volumena i/ili tlaka unutar kranijskog i spinalnog likvorskog sustava.

Ključne riječi: cerebrospinalni likvor, volumen likvora, položaj tijela, magnetska rezonancija, segmentacija, volumetrija

9. SUMMARY

The effect of body position on cerebrospinal fluid volume in the cranial and spinal compartments

Ines Strbačko, 2023.

Despite the fact that the craniospinal cerebrospinal fluid system forms a unique functional entity, most research studies are limited to analyzing only the cranial cerebrospinal fluid space and in a horizontal position, even though we spend most of our lives in an upright position (standing or sitting). We have showed in our previous studies that a transition from a horizontal to a vertical position lowers the intracranial pressure of the cerebrospinal fluid (CSF) to a subatmospheric value in accordance with the law of fluid mechanics and that changes in the intracranial pressure are not necessarily associated with a change of the intracranial volume as it is assumed by the classical hypothesis of CSF physiology. In our research, we studied how the change in body position affects the volume of the cerebrospinal fluid in the cranial and spinal parts of the cerebrospinal fluid system. Healthy volunteers of both sexes with an average age of 25 years were scanned in MRI in three different positions - in a horizontal position, a position with the head and upper body raised, and a position with the lower body raised; subsequently the cranial and spinal cerebrospinal fluid volumes were calculated using automatic segmentation methods for the cranial part and semi-automatic segmentation for the spinal part of the cerebrospinal fluid system. By comparing the volume of the cerebrospinal fluid between different positions, the results of our study show that the values of the total volume of the cerebrospinal fluid are significantly higher than reported in the literature and textbooks, and that changes in body position do not lead to a significant shift of the cerebrospinal fluid between the cranial and spinal spaces, as previously thought, but they primarily cause the redistribution of the cerebrospinal fluid within the spinal cerebrospinal fluid space, and primarily in the lumbosacral segment. Our research contributes to a better understanding of the physiology of the cerebrospinal fluid, which is of crucial importance for the treatment of numerous clinical conditions in which changes in volume and/or pressure occur within the cranial and spinal cerebrospinal fluid systems.

Keywords: cerebrospinal fluid, CSF volume, body position, magnetic resonance imaging, segmentation, volumetry

10. LITERATURA

1. Davson H. The Cerebrospinal Fluid. U: Lajtha A, ur. Handbook of Neurochemistry. Boston: Springer US; 1969. Str. 23–48.
2. Weed LH. Certain anatomical and physiological aspects of the meninges and cerebrospinal fluid. Brain. 1935; 58(3):383–97.
3. Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2011; 128(6):309–16.
4. Lemieux L, Hammers A, Mackinnon T, Liu RSN. Automatic segmentation of the brain and intracranial cerebrospinal fluid in T1-weighted volume MRI scans of the head, and its application to serial cerebral and intracranial volumetry. Magn Reson Med. 2003; 49(5):872–84.
5. Wu X, Richard SA, Xiangdong X, Lirong Z, Min W. Intracranial Cerebrospinal Fluid Volume Evaluation in Healthy People and Hydrocephalus Patients using SPACE Sequence. Curr Med Imaging. 2021; 17(7):878–83.
6. Johanson CE, Duncan JA, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. Cerebrospinal Fluid Res. 2008 Dec 14;5(1):10.
7. Spector R, Robert Snodgrass S, Johanson CE. A balanced view of the cerebrospinal fluid composition and functions: Focus on adult humans. Exp Neurol. 2015; 273:57–68.
8. Milhorat TH. Cerebrospinal Fluid and the Brain Edemas. Neuroscience Society of New York, New York; 1987.
9. Fishman RA. Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System. Saunders, Philadelphia; 1992.
10. Veening JG, Barendregt HP. The regulation of brain states by neuroactive substances distributed via the cerebrospinal fluid; a review. Cerebrospinal Fluid Res. 2010; 7(1):1.
11. Bulat M. Dynamics and Statics of the Cerebrospinal Fluid: The Classical and a New Hypothesis. U: Avezaat CJJ, van Eijndhoven JHM, Maas AIR, Tans JTJ, ur. Intracranial Pressure VIII. Berlin, Heidelberg: Springer; 1993. Str. 726–30.

12. Davson H, Segal MB. *Physiology of the CSF and Blood-Brain Barriers*. CRC Press, Boca Raton, FL; 1996.
13. Noback CR, Ruggiero DA, Demarest RJ, Strominger NL, ur. *The Human Nervous System*. 6. izd. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2005. Str. 93.
14. Desmond ME, Jacobson AG. Embryonic brain enlargement requires cerebrospinal fluid pressure. *Dev Biol*. 1977; 57(1):188–98.
15. Lun MP, Monuki ES, Lehtinen MK. Development and functions of the choroid plexus–cerebrospinal fluid system. *Nat Rev Neurosci*. 2015; 16(8):445–57.
16. Breasted JH. *The Edwin Smith Surgical Papyrus: Hieroglyphic Transliteration, Translation, and Commentary*. 1.izd. Chicago, Illinois: The University of Chicago Press; 1930.
17. Woollam DHM. The historical significance of the cerebrospinal fluid. *Med Hist*. 1957; 1(2):91–114.
18. von Staden H. *Herophilus: The art of medicine in early Alexandria*. Cambridge: Cambridge University Press; 1989.
19. Dobson JF. Herophilus of Alexandria. *Proc R Soc Med*. 1925; 18:19–32.
20. Herbowski L. The Maze of the Cerebrospinal Fluid Discovery. *Anat Res Int*. 2013; 2013:1–8.
21. Pearce JMS. Cotugno and cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(9):1299–1299.
22. Marshall LH, Magoun HW. *Discoveries in the Human Brain: Neuroscience Prehistory, Brain Structure and Function*. 1.izd. Totowa, NJ, USA: Humana Press; 1998.
23. Longatti P. Domenico Felice Cotugno and the rationale of his discovery of CSF. *Child’s Nervous System*. 2008; 24(2):161–2.
24. Tubbs RS, Loukas M, Shoja MM, Shokouhi G, Oakes WJ. François Magendie (1783–1855) and his contributions to the foundations of neuroscience and neurosurgery. *J Neurosurg*. 2008; 108(5):1038–42.
25. Engelhardt E. Magendie and Luschka: Holes in the 4th ventricle. *Dement Neuropsychol*. 2016; 10(3):254–8.

26. Stahnisch FW. Instrument Transfer as Knowledge Transfer in Neurophysiology: François Magendie's (1783–1855) Early Attempts to Measure Cerebrospinal Fluid Pressure. *J Hist Neurosci*. 2008; 17(1):72–99.
27. Weed LH. The cerebrospinal fluid. *Physiol Rev*. 1922; 2(2):171–203.
28. Weed LH. Studies on Cerebro-Spinal Fluid. No. II: The Theories of Drainage of Cerebro-Spinal Fluid with an Analysis of the Methods of Investigation. *J Med Res*. 1914; 31(1):21–49.
29. Key A RG. Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes. Stockholm: Norstedt & Söner; 1875.
30. Zambito Marsala S, Gioulis M, Pistacchi M. Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: the story of a necessary procedure in the history of medicine. *Neurol Sci*. 2015; 36(6):1011–5.
31. O'Connell JEA. Cerebrospinal Fluid Mechanics. *Proc R Soc Med*. 1970; 63(5):507–18.
32. Mantovani G, Menegatti M, Scerrati A, Cavallo MA, de Bonis P. Controversies and Misconceptions Related to Cerebrospinal Fluid Circulation: A Review of the Literature from the Historical Pioneers' Theories to Current Models. *Biomed Res Int*. 2018; 2018:1–7.
33. Dandy WE. Experimental hydrocephalus. *Ann Surg*. 1919; 70(2):129–42.
34. Hassin GB. Changes in the brain in plexectomized dogs. *Arch Neurol Psychiatry*. 1937; 38(6):1224.
35. Milhorat TH. Choroid Plexus and Cerebrospinal Fluid Production. *Science*. 1969; 166(3912):1514–6.
36. Milhorat TH. The third circulation revisited. *J Neurosurg*. 1975; 42(6):628–45.
37. Cushing H. The third circulation and its channels. *The Lancet*. 1925; 2:851–7.
38. Milhorat TH, Clark RG, Hammock MK. Experimental hydrocephalus. 2. Gross pathological findings in acute and subacute obstructive hydrocephalus in the dog and monkey. *J Neurosurg*. 1970; 32(4):390–9.
39. Milhorat TH. Experimental hydrocephalus. 1. A technique for producing obstructive hydrocephalus in the monkey. *J Neurosurg*. 1970; 32(4):385–9.

40. Clark RG, Milhorat TH. Experimental hydrocephalus. 3. Light microscopic findings in acute and subacute obstructive hydrocephalus in the monkey. *J Neurosurg.* 1970; 32(4):400–13.
41. Bradbury MWB. Hugh Davson--his contribution to the physiology of the cerebrospinal fluid and blood-brain barrier. *Cell Mol Neurobiol.* 2000; 20(1):7–11.
42. Davson H, Segal MB. *Introduction to physiology.* Vol. 3. London, New York: Academic Press; 1975; 576–613.
43. Davson H, Welch K, Segal MB. *The physiology and pathophysiology of the cerebrospinal fluid.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1987.
44. McComb JG. Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption. *J Neurosurg.* 1983; 59(3):369–83.
45. Brodbelt A, Stoodley M. CSF pathways: a review. *Br J Neurosurg.* 2007; 21(5):510–20.
46. Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall textbook of medical physiology.* 14.izd. Elsevier Inc.; 2021. Str. 781–782.
47. Brown PD, Davies SL, Speake T, Millar ID. Molecular mechanisms of cerebrospinal fluid production. *Neuroscience.* 2004; 129(4):955–68.
48. Damkier HH, Brown PD, Praetorius J. Cerebrospinal Fluid Secretion by the Choroid Plexus. *Physiol Rev.* 2013; 93(4):1847–92.
49. Cutler RWP, Page L, Galicich J, Watters G. Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man. *Brain.* 1968; 91(4):707–20.
50. Rubin RC, Henderson ES, Ommaya AK, Walker MD, Rall DP. The Production of Cerebrospinal Fluid in Man and Its Modification by Acetazolamide. *J Neurosurg.* 1966; 25(4):430–6.
51. Sklar FH, Long DM. Recirculatory spinal subarachnoid perfusions in dogs. *Neurosurgery.* 1977; 1(1):48-56.
52. Sklar FH, Reisch J, Elashvili I, Smith T, Long DM. Effects of pressure on cerebrospinal fluid formation: nonsteady-state measurements in dogs. *Am J Physiol.* 1980; 239(3):277–84.

53. Heisey SR, Held D, Pappenheimer JR. Bulk flow and diffusion in the cerebrospinal fluid system of the goat. *Am J Physiol.* 1962; 203(5):775–81.
54. Wright BLC, Lai JTF, Sinclair AJ. Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: a practical review. *J Neurol.* 2012; 259(8):1530–45.
55. Welch K, Friedman V. The cerebrospinal fluid valves. *Brain.* 1960; 83(3):454–69.
56. Bell WO. Cerebrospinal Fluid Reabsorption. *Pediatr Neurosurg.* 1995; 23(1):42–53.
57. Orešković D, Klarica M. The formation of cerebrospinal fluid: Nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. *Brain Res Rev.* 2010; 64(2):241–62.
58. Pople IK, Ettles D. The Role of Endoscopic Choroid Plexus Coagulation in the Management of Hydrocephalus. *Neurosurgery.* 1995; 36(4):698–702.
59. Trevisi G, Frassanito P, di Rocco C. Idiopathic cerebrospinal fluid overproduction: case-based review of the pathophysiological mechanism implied in the cerebrospinal fluid production. *Croat Med J.* 2014; 55(4):377–87.
60. Orešković D, Klarica M. The controversy on choroid plexus function in cerebrospinal fluid production in humans: how long could different views be neglected? *Croat Med J.* 2015; 56(3):306–10.
61. Milhorat TH, Hammock MK, Chien T, Davis DA. Normal rate of cerebrospinal fluid formation five years after bilateral choroid plexectomy. *J Neurosurg.* 1976; 44(6):735–9.
62. Enchev Y, Oi S. Historical trends of neuroendoscopic surgical techniques in the treatment of hydrocephalus. *Neurosurg Rev.* 2008; 31(3):249–62.
63. Radoš M, Klarica M, Mučić-Pucić B, Nikić I, Raguž M, Galkowski V, i sur. Volumetric analysis of cerebrospinal fluid and brain parenchyma in a patient with hydranencephaly and macrocephaly – case report. *Croat Med J.* 2014; 55(4):388–93.
64. Bering EA. Water Exchange of Central Nervous System and Cerebrospinal Fluid. *J Neurosurg.* 1952; 9(3):275–87.
65. Klarica M, Miše B, Vladić A, Radoš M, Orešković D. “Compensated hyperosmolarity” of cerebrospinal fluid and the development of hydrocephalus. *Neuroscience.* 2013; 248:278–89.

66. Lorenzo A, Page LK, Watters G. Relationship between cerebrospinal fluid formation, absorption and pressure in human hydrocephalus. *Brain*. 1970; 93(4):679–92.
67. Orešković D, Klarica M. Measurement of cerebrospinal fluid formation and absorption by ventriculo-cisternal perfusion: what is really measured? *Croat Med J*. 2014; 55(4):317–27.
68. Pappenheimer JR, Heisey SR, Jordan EF, Downer JC. Perfusion of the cerebral ventricular system in unanesthetized goats. *Am J Physiol*. 1962; 203(5):763–74.
69. Orešković D, Whitton PS, Lupret V. Effect of intracranial pressure on cerebrospinal fluid formation in isolated brain ventricles. *Neuroscience*. 1991; 41(2–3):773–7.
70. Bering EA, Sato O. Hydrocephalus: Changes in Formation and Absorption of Cerebrospinal Fluid Within the Cerebral Ventricles. *J Neurosurg*. 1963; 20(12):1050–63.
71. Fenstermacher JD, Patlak CS, Blasberg RG. Transport of material between brain extracellular fluid, brain cells and blood. *Fed Proc*. 1974; 33(9):2070–4.
72. Curran RE, Mosher MB, Owens ES, Fenstermacher JD. Cerebrospinal fluid production rates determined by simultaneous albumin and inulin perfusion. *Exp Neurol*. 1970; 29(3):546–53.
73. Bergsneider M. Evolving concepts of cerebrospinal fluid physiology. *Neurosurg Clin N Am*. 2001; 12(4):631–8.
74. Rennels ML, Gregory TF, Blaumanis OR, Fujimoto K, Grady PA. Evidence for a “paravascular” fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. *Brain Res*. 1985; 326(1):47–63.
75. Iliff JJ, Lee H, Yu M, Feng T, Logan J, Nedergaard M, et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J Clin Invest*. 2013; 123(3):1299–309.
76. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012; 4(147).

77. Zmajević M, Klarica M, Varda R, Kudelić N, Bulat M. Elimination of phenolsulfonphthalein from the cerebrospinal fluid via capillaries in central nervous system in cats by active transport. *Neurosci Lett.* 2002; 321(1–2):123–5.
78. Vladić A, Klarica M, Bulat M. Dynamics of distribution of 3H-inulin between the cerebrospinal fluid compartments. *Brain Res.* 2009; 1248:127–35.
79. Bulat M, Lupret V, Orešković D, Klarica M. Transventricular and transpial absorption of cerebrospinal fluid into cerebral microvessels. *Coll Antropol.* 2008; 32 Suppl 1:43–50.
80. Hochwald GM, Sahar A. Effect of spinal fluid pressure on cerebrospinal fluid formation. *Exp Neurol.* 1971; 32(1):30–40.
81. Martins AN, Newby N, Doyle TF. Sources of error in measuring cerebrospinal fluid formation by ventriculocisternal perfusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1977; 40(7):645–50.
82. Orešković D, Klarica M, Lupret V, Vukić M. The character of the cerebrospinal fluid production. *Neurosci Res Commun.* 2000; 26(2):69–76.
83. Orešković D, Klarica M, Vukić M, Maraković J. Evaluation of ventriculo-cisternal perfusion model as a method to study cerebrospinal fluid formation. *Croat Med J.* 2003; 44(2):161–4.
84. Orešković D, Maraković J, Vukić M, Radoš M, Klarica M. Fluid perfusion as a method of cerebrospinal fluid formation rate--critical appraisal. *Coll Antropol.* 2008; 32 Suppl 1:133–7.
85. Radoš M, Orešković D, Radoš M, Jurjević I, Klarica M. Long lasting near-obstruction stenosis of mesencephalic aqueduct without development of hydrocephalus – case report. *Croat Med J.* 2014; 55(4):394–8.
86. Radoš M, Živko M, Periša A, Orešković D, Klarica M. No Arachnoid Granulations—No Problems: Number, Size, and Distribution of Arachnoid Granulations From Birth to 80 Years of Age. *Front Aging Neurosci.* 2021; 13.
87. Klarica M, Radoš M, Orešković D. The Movement of Cerebrospinal Fluid and Its Relationship with Substances Behavior in Cerebrospinal and Interstitial Fluid. *Neuroscience.* 2019; 414:28–48.

88. Bradley WG, Kortman KE, Burgoyne B. Flowing cerebrospinal fluid in normal and hydrocephalic states: appearance on MR images. *Radiology*. 1986; 159(3):611–6.
89. Feinberg DA, Mark AS. Human brain motion and cerebrospinal fluid circulation demonstrated with MR velocity imaging. *Radiology*. 1987; 163(3):793–9.
90. Ohara S, Nagai H, Matsumoto T, Banno T. MR imaging of CSF pulsatory flow and its relation to intracranial pressure. *J Neurosurg*. 1988; 69(5):675–82.
91. Greitz D, Franck A, Nordell B. On the Pulsatile Nature of Intracranial and Spinal CSF-Circulation Demonstrated by MR Imaging. *Acta Radiol*. 1993; 34(4):321–8.
92. Flórez YN, Moratal D, Forner J, Martí-Bonmatí L, Arana E, Guajardo-Hernández U, i sur. Semiautomatic Analysis of Phase Contrast Magnetic Resonance Imaging of Cerebrospinal Fluid Flow through the Aqueduct of Sylvius. *MAGMA*. 2006; 19(2):78–87.
93. Yamada S. Cerebrospinal fluid physiology: visualization of cerebrospinal fluid dynamics using the magnetic resonance imaging Time-Spatial Inversion Pulse method. *Croat Med J*. 2014; 55(4):337–46.
94. Luetmer PH, Huston J, Friedman JA, Dixon GR, Petersen RC, Jack CR, i sur. Measurement of Cerebrospinal Fluid Flow at the Cerebral Aqueduct by Use of Phase-contrast Magnetic Resonance Imaging: Technique Validation and Utility in Diagnosing Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2002; 50(3):534–43.
95. Lee JH, Lee HK, Kim JK, Kim HJ, Park JK, Choi CG. CSF Flow Quantification of the Cerebral Aqueduct in Normal Volunteers Using Phase Contrast Cine MR Imaging. *Korean J Radiol*. 2004; 5(2):81.
96. Barkhof F, Kouwenhoven M, Scheltens P, Sprenger M, Algra P, Valk J. Phase-contrast cine MR imaging of normal aqueductal CSF flow. *Acta Radiol*. 1994; 35(2):123–30.
97. Matsumae M, Kuroda K, Yatsushiro S, Hirayama A, Hayashi N, Takizawa K, i sur. Changing the Currently Held Concept of Cerebrospinal Fluid Dynamics Based on Shared Findings of Cerebrospinal Fluid Motion in the Cranial Cavity Using Various Types of Magnetic Resonance Imaging Techniques. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2019; 59(4):133–46.

98. Orešković D, Klarica M, Vukić M. Does the secretion and circulation of the cerebrospinal fluid really exist? *Med Hypotheses*. 2001; 56(5):622–4.
99. Orešković D, Klarica M, Vukić M. The formation and circulation of cerebrospinal fluid inside the cat brain ventricles: a fact or an illusion? *Neurosci Lett*. 2002; 327(2):103–6.
100. Vladić A, Strikić N, Jurčić D, Zmajević M, Klarica M, Bulat M. Homeostatic role of the active transport in elimination of [3H]benzylpenicillin out of the cerebrospinal fluid system. *Life Sci*. 2000; 67(19):2375–85.
101. Bedussi B, Almasian M, de Vos J, VanBavel E, Bakker EN. Paravascular spaces at the brain surface: Low resistance pathways for cerebrospinal fluid flow. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018; 38(4):719–26.
102. Mestre H, Tithof J, Du T, Song W, Peng W, Sweeney AM, i sur. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension. *Nat Commun*. 2018; 9(1):4878.
103. Horie T, Kajihara N, Matsumae M, Obara M, Hayashi N, Hirayama A, i sur. Magnetic Resonance Imaging Technique for Visualization of Irregular Cerebrospinal Fluid Motion in the Ventricular System and Subarachnoid Space. *World Neurosurg*. 2017; 97:523–31.
104. Martins AN, Wiley JK, Myers PW. Dynamics of the cerebrospinal fluid and the spinal dura mater. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1972; 35(4):468–73.
105. Klarica M, Radoš M, Erceg G, Petošić A, Jurjević I, Orešković D. The Influence of Body Position on Cerebrospinal Fluid Pressure Gradient and Movement in Cats with Normal and Impaired Craniospinal Communication. *PLoS One*. 2014; 9(4):e95229.
106. Orešković D, Maraković J, Varda R, Radoš M, Jurjević I, Klarica M. New Insight into the Mechanism of Mannitol Effects on Cerebrospinal Fluid Pressure Decrease and Craniospinal Fluid Redistribution. *Neuroscience*. 2018; 392:164–71.
107. von Holstein-Rathlou S, Petersen NC, Nedergaard M. Voluntary running enhances glymphatic influx in awake behaving, young mice. *Neurosci Lett*. 2018; 662:253–8.
108. Tarumi T, Yamabe T, Fukuie M, Zhu DC, Zhang R, Ogoh S, i sur. Brain blood and cerebrospinal fluid flow dynamics during rhythmic handgrip exercise in young healthy men and women. *J Physiol*. 2021; 599(6):1799–813.

109. Daouk J, Bouzerar R, Baledent O. Heart rate and respiration influence on macroscopic blood and CSF flows. *Acta Radiol.* 2017; 58(8):977–82.
110. Takizawa K, Matsumae M, Sunohara S, Yatsushiro S, Kuroda K. Characterization of cardiac- and respiratory-driven cerebrospinal fluid motion based on asynchronous phase-contrast magnetic resonance imaging in volunteers. *Fluids Barriers CNS.* 2017; 14(1):25.
111. Fultz NE, Bonmassar G, Setsompop K, Stickgold RA, Rosen BR, Polimeni JR, et al. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science.* 2019; 366(6465):628–31.
112. Tuura RO, Volk C, Callaghan F, Jaramillo V, Huber R. Sleep-related and diurnal effects on brain diffusivity and cerebrospinal fluid flow. *Neuroimage.* 2021; 241:118420.
113. Yildiz S, Thyagaraj S, Jin N, Zhong X, Heidari Pahlavian S, Martin BA, et al. Quantifying the influence of respiration and cardiac pulsations on cerebrospinal fluid dynamics using real-time phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2017; 46(2):431–9.
114. Chen L, Beckett A, Verma A, Feinberg DA. Dynamics of respiratory and cardiac CSF motion revealed with real-time simultaneous multi-slice EPI velocity phase contrast imaging. *Neuroimage.* 2015; 122:281–7.
115. Spijkerman JM, Geurts LJ, Siero JCW, Hendrikse J, Luijten PR, Zwanenburg JJM. Phase contrast MRI measurements of net cerebrospinal fluid flow through the cerebral aqueduct are confounded by respiration. *J Magn Reson Imaging.* 2019; 49(2):433–44.
116. Pollay M. The function and structure of the cerebrospinal fluid outflow system. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2010; 7(1):9.
117. Chodobski A, Szmydynger-Chodobska J, McKinley MJ. Cerebrospinal fluid formation and absorption in dehydrated sheep. *Am J Physiol.* 1998; 275(2):F235-8.
118. Vela AR, Carey ME, Thompson BM. Further data on the acute effect of intravenous steroids on canine CSF secretion and absorption. *J Neurosurg.* 1979; 50(4):477–82.
119. Lorenzo AV, Hammerstad JP, Cutler RWP. Cerebrospinal fluid formation and absorption and transport of iodide and sulfate from the spinal subarachnoid space. *J Neurol Sci.* 1970; 10(3):247–58.

120. le Gros Clark WE. On the Pacchionian Bodies. *J Anat.* 1920; 55(Pt 1):40–8.
121. Papaiconomou C, Bozanovic-Sosic R, Zakharov A, Johnston M. Does neonatal cerebrospinal fluid absorption occur via arachnoid projections or extracranial lymphatics? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 283(4):R869–76.
122. Fox RJ, Walji AH, Mielke B, Petruk KC, Aronyk KE. Anatomic Details of Intradural Channels in the Parasagittal Dura: A Possible Pathway for Flow of Cerebrospinal Fluid. *Neurosurgery.* 1996; 39(1):84–91.
123. Osaka K, Matsumoto S, Yasuda M. [The development of cerebro-spinal fluid pathway in human embryos (author's transl)]. *No Shinkei Geka.* 1977; 5(10):1047–55.
124. Osaka K, Handa H, Matsumoto S, Yasuda M. Development of the Cerebrospinal Fluid Pathway in the Normal and Abnormal Human Embryos. *Pediatr Neurosurg.* 1980; 6(1):26–38.
125. Johanson CE. Choroid Plexus–Cerebrospinal Fluid Circulatory Dynamics: Impact on Brain Growth, Metabolism, and Repair. U: Conn PM, ur. *Neuroscience in Medicine.* Totowa, NJ: Humana Press; 2008. Str. 173–200.
126. Grossman CB, Potts DG. Arachnoid Granulations: Radiology and Anatomy. *Radiology.* 1974; 113(1):95–100.
127. Leach JL, Jones B v, Tomsick TA, Stewart CA, Balko MG. Normal appearance of arachnoid granulations on contrast-enhanced CT and MR of the brain: differentiation from dural sinus disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996; 17(8):1523–32.
128. Liang L, Korogi Y, Sugahara T, Ikushima I, Shigematsu Y, Takahashi M, i sur. Normal structures in the intracranial dural sinuses: delineation with 3D contrast-enhanced magnetization prepared rapid acquisition gradient-echo imaging sequence. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002; 23(10):1739–46.
129. Orešković D, Klarica M. Development of hydrocephalus and classical hypothesis of cerebrospinal fluid hydrodynamics: Facts and illusions. *Prog Neurobiol.* 2011; 94(3):238–58.
130. Bulat M, Klarica M. Recent insights into a new hydrodynamics of the cerebrospinal fluid. *Brain Res Rev.* 2011; 65(2):99–112.

131. Orešković D, Radoš M, Klarica M. The recent state of a hundred years old classic hypothesis of the cerebrospinal fluid physiology. *Croat Med J.* 2017; 58(6):381–3.
132. Orešković D, Radoš M, Klarica M. Role of choroid plexus in cerebrospinal fluid hydrodynamics. *Neuroscience.* 2017; 354:69–87.
133. Orešković D, Radoš M, Klarica M. New Concepts of Cerebrospinal Fluid Physiology and Development of Hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg.* 2017; 52(6):417–25.
134. Yamada S, Kelly E. Cerebrospinal Fluid Dynamics and the Pathophysiology of Hydrocephalus: New Concepts. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI.* 2016; 37(2):84–91.
135. Maraković J, Orešković D, Radoš M, Vukić M, Jurjević I, Chudy D, i sur. Effect of osmolarity on CSF volume during ventriculo-aqueductal and ventriculo-cisternal perfusions in cats. *Neurosci Lett.* 2010; 484(2):93–7.
136. Klarica M, Orešković D, Božić B, Vukić M, Butković V, Bulat M. New experimental model of acute aqueductal blockage in cats: Effects on cerebrospinal fluid pressure and the size of brain ventricles. *Neuroscience.* 2009; 158(4):1397–405.
137. Brinker T, Stopa E, Morrison J, Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS.* 2014; 11(1):10.
138. Davson H, Hollingsworth G, Segal MB. The mechanism of drainage of the cerebrospinal fluid. *Brain.* 1970; 93(4):665–78.
139. Battal B, Kocaoglu M, Bulakbasi N, Husmen G, Tuba Sanal H, Tayfun C. Cerebrospinal fluid flow imaging by using phase-contrast MR technique. *Br J Radiol.* 2011; 84(1004):758–65.
140. Condon BR, Wyper DJ, Patterson J, Grant R. Quantifying intracranial CSF volume using MRI. *J Nucl Med.* 1988; 29(1):132–3.
141. Chazen JL, Dyke JP, Holt RW, Horky L, Pauplis RA, Hesterman JY, i sur. Automated segmentation of MR imaging to determine normative central nervous system cerebrospinal fluid volumes in healthy volunteers. *Clin Imaging.* 2017; 43:132–5.
142. Hodel J, Silvera J, Bekaert O, Rahmouni A, Bastuji-Garin S, Vignaud A, i sur. Intracranial cerebrospinal fluid spaces imaging using a pulse-triggered three-

- dimensional turbo spin echo MR sequence with variable flip-angle distribution. *Eur Radiol.* 2011; 21(2):402–10.
143. Lebret A, Kenmochi Y, Hodel J, Rahmouni A, Decq P, Petit É. Volumetric relief map for intracranial cerebrospinal fluid distribution analysis. *Comput Med Imaging Graph.* 2015; 44:26–40.
 144. Kruggel F. MRI-based volumetry of head compartments: Normative values of healthy adults. *Neuroimage.* 2006; 30(1):1–11.
 145. Kohn MI, Tanna NK, Herman GT, Resnick SM, Mozley PD, Gur RE, i sur. Analysis of brain and cerebrospinal fluid volumes with MR imaging. Part I. Methods, reliability, and validation. *Radiology.* 1991; 178(1):115–22.
 146. Edsbagge M, Starck G, Zetterberg H, Ziegelitz D, Wikkelso C. Spinal cerebrospinal fluid volume in healthy elderly individuals. *Clinical Anatomy.* 2011; 24(6):733–40.
 147. Hodel J, Lebret A, Petit E, Leclerc X, Zins M, Vignaud A, i sur. Imaging of the entire cerebrospinal fluid volume with a multistation 3D SPACE MR sequence: feasibility study in patients with hydrocephalus. *Eur Radiol.* 2013; 23(6):1450–8.
 148. Lebret A, Hodel J, Rahmouni A, Decq P, Petit E. Cerebrospinal fluid volume analysis for hydrocephalus diagnosis and clinical research. *Comput Med Imaging Graph.* 2013; 37(3):224–33.
 149. Hogan QH, Prost R, Kulier A, Taylor ML, Liu S, Mark L. Magnetic Resonance Imaging of Cerebrospinal Fluid Volume and the Influence of Body Habitus and Abdominal Pressure. *Anesthesiology.* 1996; 84(6):1341–9.
 150. Magnaes B. Body position and cerebrospinal fluid pressure. Part 2: clinical studies on orthostatic pressure and the hydrostatic indifferent point. *J Neurosurg.* 1976; 44(6):698–705.
 151. Magnæs B. Body position and cerebrospinal fluid pressure. Part 1: Clinical studies on the effect of rapid postural changes. *J Neurosurg.* 1976; 44(6):687–97.
 152. O’Connell JEA. The vascular factor in intracranial pressure and the maintenance of the cerebrospinal fluid circulation. *Brain.* 1943; 66(3):204–28.

153. von Storch TJC. Factors producing lumbar cerebrospinal fluid pressure in man in the erect posture. *Arch Neurol Psychiatry*. 1937; 38(6):1158–75.
154. Loman J. Effects of alterations in posture on the cerebrospinal fluid pressure. *Arch Neurol Psychiatry*. 1935; 33(6):1279–95.
155. Masserman JH. Cerebrospinal hydrodynamics. *Arch Neurol Psychiatry*. 1934; 32(3):523–33.
156. Bradley KC. Cerebrospinal fluid pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1970; 33(3):387–97.
157. Fox JL, McCullough DC, Green RC. Effect of cerebrospinal fluid shunts on intracranial pressure and on cerebrospinal fluid dynamics: 2. A new technique of pressure measurements: results and concepts 3. A concept of hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973; 36(2):302–12.
158. Portnoy HD, Schulte RR, Fox JL, Croissant PD, Tripp L. Anti-siphon and reversible occlusion valves for shunting in hydrocephalus and preventing post-shunt subdural hematomas. *J Neurosurg*. 1973; 38(6):729–38.
159. McCullough DC, Fox JL. Negative intracranial pressure hydrocephalus in adults with shunts and its relationship to the production of subdural hematoma. *J Neurosurg*. 1974; 40(3):372–5.
160. Antes S, Tschan CA, Heckelmann M, Breuskin D, Oertel J. Telemetric Intracranial Pressure Monitoring with the Raumedic Neurovent P-tel. *World Neurosurg*. 2016; 91:133–48.
161. Chapman PH, Cosman ER, Arnold MA. The Relationship between Ventricular Fluid Pressure and Body Position in Normal Subjects and Subjects with Shunts: A Telemetric Study. *Neurosurgery*. 1990; 26(2):181–9.
162. Alperin N, Lee SH, Sivaramakrishnan A, Hushek SG. Quantifying the effect of posture on intracranial physiology in humans by MRI flow studies. *J Magn Reson Imaging*. 2005; 22(5):591–6.
163. Alperin N, Hushek SG, Lee SH, Sivaramakrishnan A, Lichtor T. MRI study of cerebral blood flow and CSF flow dynamics in an upright posture: the effect of posture on the intracranial compliance and pressure. *Acta Neurochir Suppl*. 2005; 177–81.

164. Poca MA, Sahuquillo J, Topczewski T, Lastra R, Font ML, Corral E. Posture-induced Changes in Intracranial Pressure: A Comparative Study in Patients with and without a Cerebrospinal Fluid Block at the Craniovertebral Junction. *Neurosurgery*. 2006; 58(5):899–906.
165. Rosner MJ, Coley IB. Cerebral perfusion pressure, intracranial pressure, and head elevation. *J Neurosurg*. 1986; 65(5):636–41.
166. Magnaes B. Movement of cerebrospinal fluid within the craniospinal space when sitting up and lying down. *Surg Neurol*. 1978; 10(1):45–9.
167. Gehlen M, Kurtcuoglu V, Schmid Daners M. Is posture-related craniospinal compliance shift caused by jugular vein collapse? A theoretical analysis. *Fluids Barriers CNS*. 2017; 14(1):5.
168. Gergel e L, Manet R. Postural Regulation of Intracranial Pressure: A Critical Review of the Literature. *Acta Neurochir Suppl*. 2021; 339–42.
169. Kenning JA, Toutant SM, Saunders RL. Upright patient positioning in the management of intracranial hypertension. *Surg Neurol*. 1981; 15(2):148–52.
170. Yokoyama Y, Yamada Y, Kosugi K, Yamada M, Narita K, Nakahara T, i sur. Effect of gravity on brain structure as indicated on upright computed tomography. *Sci Rep*. 2021; 11(1):392.
171. Jurjevi c I, Rado s M, Ore skovi c J, Priji c R, Tvrde c A, Klarica M. Physical characteristics in the new model of the cerebrospinal fluid system. *Coll Antropol*. 2011; 35 Suppl 1:51–6.
172. Tunturi AR. Elasticity of the spinal cord, pia, and denticulate ligament in the dog. *J Neurosurg*. 1978; 48(6):975–9.
173. Tunturi AR. Elasticity of the spinal cord dura in the dog. *J Neurosurg*. 1977; 47(3):391–6.
174. Lee RR, Abraham RA, Quinn CB. Dynamic Physiologic Changes in Lumbar CSF Volume Quantitatively Measured By Three-Dimensional Fast Spin-Echo MRI. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001; 26(10):1172–8.

175. Zarzur E. Mechanical properties of the human lumbar dura mater. *Arq Neuropsiquiatr.* 1996; 54(3):455–60.
176. Hirasawa Y, Bashir WA, Smith FW, Magnusson ML, Pope MH, Takahashi K. Postural Changes of the Dural Sac in the Lumbar Spines of Asymptomatic Individuals Using Positional Stand-Up Magnetic Resonance Imaging. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007; 32(4):E136–40.
177. Ishida S, Miyati T, Ohno N, Hiratsuka S, Alperin N, Mase M, i sur. MRI-based assessment of acute effect of head-down tilt position on intracranial hemodynamics and hydrodynamics. *J Magn Reson Imaging.* 2018; 47(2):565–71.
178. Manjón JV, Coupé P. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Front Neuroinform.* 2016; 10.
179. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, i sur. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage.* 2006; 31(3):1116–28.
180. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, i sur. Whole Brain Segmentation. *Neuron.* 2002; 33(3):341–55.
181. Alperin N, Bagci AM, Lee SH, Lam BL. Automated Quantitation of Spinal CSF Volume and Measurement of Craniospinal CSF Redistribution following Lumbar Withdrawal in Idiopathic Intracranial Hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016; 37(10):1957–63.
182. Fellhauer I, Zöllner FG, Schröder J, Degen C, Kong L, Essig M, i sur. Comparison of automated brain segmentation using a brain phantom and patients with early Alzheimer’s dementia or mild cognitive impairment. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2015; 233(3):299–305.
183. Eberhardt K, Ganslandt O, Stadlbauer A. Functional and quantitative magnetic resonance myelography of symptomatic stenoses of the lumbar spine. *Neuroradiology.* 2014; 56(12):1069–78.
184. Hintze J. PASS 11. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA. www.ncss.com; 2011.
185. Brown H PR. *Applied Mixed Models in Medicine.* 2.izd. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2006; 215–270.

186. Liu H, Wu T. Sample Size Calculation and Power Analysis of Time-Averaged Difference. *JMASM*. 2005; 4(2):434–45.
187. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: Applications in CSF volume depletion. *Neurology*. 2001; 56(12):1746–8.
188. Kellie G. An Account of the Appearances Observed in the Dissection of Two of Three Individuals Presumed to Have Perished in the Storm of the 3d, and Whose Bodies Were Discovered in the Vicinity of Leith on the Morning of the 4th, November 1821; with Some Reflections on the Pathology of the Brain: Part I. *Trans Med Chir Soc Edinb*. 1824; 1:84–122.
189. Monro Alexander. Observations on structure and functions of the nervous system. *Lond Med J*. 1783; 4(2):113–35.
190. Magnæs B. Clinical Studies of Cranial and Spinal Compliance and the Craniospinal Flow of Cerebrospinal Fluid. *Br J Neurosurg*. 1989; 3(6):659–68.
191. Orešković D, Klarica M. A new look at cerebrospinal fluid movement. *Fluids Barriers CNS*. 2014; 11(1):16.
192. Kosugi K, Yamada Y, Yamada M, Yokoyama Y, Fujiwara H, Yoshida K, i sur. Posture-induced changes in the vessels of the head and neck: evaluation using conventional supine CT and upright CT. *Sci Rep*. 2020; 10(1):16623.
193. Nikić I, Radoš M, Frobe A, Vukić M, Orešković D, Klarica M. The effects of lumboperitoneal and ventriculoperitoneal shunts on the cranial and spinal cerebrospinal fluid volume in a patient with idiopathic intracranial hypertension. *Croat Med J*. 2016; 57(3):293–7.
194. Kuzman T, Jurjević I, Mandac I, Radoš M, Orešković D, Jednačak H, i sur. The Effect of Body Position on Intraocular and CSF Pressures in the Lateral Ventricle, and in Cortical and Lumbar Subarachnoid Spaces in Cats. *Acta Neurochir Suppl*. 2012; 357–61.
195. Klarica M, Kuzman T, Jurjević I, Radoš M, Tvrdeić A, Orešković D. The Effect of Body Position on Intraocular and Intracranial Pressure in Rabbits. *Acta Neurochir Suppl*. 2016; 279–82.

196. Orešković D, Radoš M, Klarica M. A contribution to the understanding of ocular and cerebrospinal fluid dynamics in astronauts during long-lasting spaceflight. *Croat Med J*. 2021; 62(4):420–1.
197. Andresen M, Hadi A, Petersen LG, Juhler M. Effect of postural changes on ICP in healthy and ill subjects. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015; 157(1):109–13.
198. Ertl P, Hermann E, Heissler H, Krauss J. Telemetric Intracranial Pressure Recording via a Shunt System Integrated Sensor: A Safety and Feasibility Study. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2017;78(06):572–5.
199. Norager NH, Olsen MH, Pedersen SH, Riedel CS, Czosnyka M, Juhler M. Reference values for intracranial pressure and lumbar cerebrospinal fluid pressure: a systematic review. *Fluids Barriers CNS*. 2021; 18(1):19.
200. Petersen LG, Petersen JCG, Andresen M, Secher NH, Juhler M. Postural influence on intracranial and cerebral perfusion pressure in ambulatory neurosurgical patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016; 310(1):R100–4.
201. Qvarlander S, Sundström N, Malm J, Eklund A. Postural effects on intracranial pressure: modeling and clinical evaluation. *J Appl Physiol*. 2013; 115(10):1474–80.
202. Rot S, Dweek M, Gutowski P, Goelz L, Meier U, Lemcke J. Comparative investigation of different telemetric methods for measuring intracranial pressure: a prospective pilot study. *Fluids Barriers CNS*. 2020; 17(1):63.
203. Eklund A, Jóhannesson G, Johansson E, Holmlund P, Qvarlander S, Ambarki K, i sur. The pressure difference between eye and brain changes with posture. *Ann Neurol*. 2016; 80(2):269–76.
204. Holmlund P, Eklund A, Koskinen LOD, Johansson E, Sundström N, Malm J, i sur. Venous collapse regulates intracranial pressure in upright body positions. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018; 314(3):R377–85.
205. Holmlund P, Johansson E, Qvarlander S, Wåhlin A, Ambarki K, Koskinen LOD, i sur. Human jugular vein collapse in the upright posture: implications for postural intracranial pressure regulation. *Fluids Barriers CNS*. 2017; 14(1):17.

206. Tsutsumi S, Ono H, Ishii H. Arachnoid granulations bulging into the transverse sinus, sigmoid sinus, straight sinus, and confluens sinuum: a magnetic resonance imaging study. *Surg Radiol Anat.* 2021; 43(8):1311–8.
207. Klarica M, Radoš M, Erceg G, Jurjević I, Petošić A, Virag Z, i sur. Cerebrospinal fluid micro-volume changes inside the spinal space affect intracranial pressure in different body positions of animals and phantom. *Front Mol Neurosci.* 2022; 15.
208. Alperin N, Lam BL, Tain RW, Ranganathan S, Letzing M, Bloom M, i sur. Evidence for Altered Spinal Canal Compliance and Cerebral Venous Drainage in Untreated Idiopathic Intracranial Hypertension. *Acta Neurochir Suppl.* 2012; 201–5.
209. Alperin N, Burman R, Lee SH. Role of the spinal canal compliance in regulating posture-related cerebrospinal fluid hydrodynamics in humans. *J Magn Reson Imaging.* 2021; 54(1):206–14.
210. Burman R, Alperin N, Lee SH, Ertl-Wagner B. Patient-specific cranio-spinal compliance distribution using lumped-parameter model: its relation with ICP over a wide age range. *Fluids Barriers CNS.* 2018; 15(1):29.
211. Tain RW, Bagci AM, Lam BL, Sklar EM, Ertl-Wagner B, Alperin N. Determination of cranio-spinal canal compliance distribution by MRI: Methodology and early application in idiopathic intracranial hypertension. *J Magn Reson Imaging.* 2011; 34(6):1397–404.
212. Klarica M, Varda R, Vukić M, Orešković D, Radoš M, Bulat M. Spinal contribution to CSF pressure lowering effect of mannitol in cats. *Acta Neurochir Suppl.* 2005; 95:407–10.

11. ŽIVOTOPIS

Ines Strbačko (r. Nikić) rođena je 29. ožujka 1987. u Zagrebu, gdje je završila osnovnu školu te VII. gimnaziju s odličnim uspjehom. Godine 2005. upisala je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, a tijekom studija bila je demonstrator pri izvođenju vježbi predmeta Klinička propedeutika te je aktivno sudjelovala u radu Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatske CroMSIC.

Diplomirala je 2011. te je iste godine započela s pripravničkim stažem u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo Zagreb. Nakon polaganja državnog ispita početkom 2013. radila je u primarnoj zdravstvenoj zaštiti kao liječnik u ambulanti obiteljske medicine u Zagrebu do kraja 2015., kada je započela sa specijalizacijom iz kliničke radiologije u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh“ u Zagrebu.

Poslijediplomski studij iz područja Neuroznanosti upisala je krajem 2014. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom prof. dr. sc. Milana Radoša. Tijekom poslijediplomskog studija, kao i specijalizacije, sudjelovala je u izradi nekoliko radova objavljenih u domaćim i stranim časopisima te na domaćim i međunarodnim kongresima i skupovima iz područja neuroznanosti i kliničke radiologije. Član je Hrvatskog društva za neuroznanost i Hrvatskog društva radiologa te aktivno govori engleski, njemački i francuski jezik.