

Univerzitet u Beogradu

Medicinski fakultet

Mirko V. Mićović

**PROCENA REZULTATA LEČENJA
MODIFIKOVANOM OPERATIVNOM
TEHNIKOM UNISUTURNIH I
KOMPLEKSNIH KRANIOSINOSTOZA**

doktorska disertacija

Beograd, 2016

University in Belgrade

Faculty of Medicine

Mirko V. Micovic

**EVALUATION OF MODIFIED
SURGICAL TECHNIQUE OUTCOMES IN
SINGLE-SUTURE AND COMPLEX
CRANIOSYNOSTOSIS**

doctoral dissertation

Belgrade, 2016.

Mentor:

Prof. Dr Miroslav Samardžić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Članovi komisije:

1. Prof. Dr Danica Grujičić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, predsednik komisije
2. Prof. Dr Danilo Radulović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. Dr Momčilo Đorđević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu u penziji

DATUM ODBRANE

Rezime

Uvod: Kraniosinostoze su oboljenja koja se karakterišu patološkom prevremenom fuzijom jedne ili više kranijalnih sutura usled čega dolazi do nastanka abnormalnog oblika lobanje, intrakranijalne hipertenzije i poremećaja neurokognitivnog razvoja obolele dece.

Cilj: Ova doktorska teza ima za cilj evaluaciju rezultata lečenja modifikovanim hirurškim tehnikama u tretmanu unisuturnih i kompleksnih kraniosinostoza, koja podrazumeva:

1. detaljan prikaz novih modifikovanih hirurških tehnika: trikvadratna proširena osteotomija (triple square extended osteotomies, TSEO), dinamička remodelacija sa plivajućim čelom (floating forehead dynamic remodeling, FFDR) i frontoorbitalna hiperkorektivna remodelacija (fronto-orbital hypercorrective remodeling, FOHR)
2. procenu estetskih rezultata hirurškog lečenja prema standardnim klasifikacijama
3. procenu morfološkog ishoda hirurškog lečenja
4. neurokognitivnu evaluaciju operisanih pacijenata

Materijal i metode: Ukupno 187 pacijenata sa prevremenim srastanjem jedne ili više kranijalnih sutura hirurški su lečeni u Klinici za neurohirurgiju KCS u Beogradu od januara 1999. do januara 2014. godine. Kod svih pacijenata sprovedena je adekvatna preoperativna neuroradiološka evaluacija, koja je podrazumevala nativni kraniogram i kompjuterizovanu tomografiju glave; magnetna rezonanca nije rutinski rađena i bila je razmatrana isključivo za sindromske slučajeve. Klinički parametri dobijeni su iz istorija bolesti i služili su za formiranje detaljnog upitnika. Kraniometrijske referentne vrednosti od interesa: preoperativni i postoperativni kranijalni indeks (CI), endokranijalni bifrontalni ugao (EBA) i modifikovani indeks za procenu simetrije kranijuma (modified cranial vault asymmetry index - mCVAI) korišćene su za morfološku procenu uspešnosti lečenja. Estetski rezultat lečenja evaluiran je Whitakerovom i Sloanovom klasifikacijom. Prisutni neurokognitivni poremećaj, zaostajanje u psihomotornom razvoju, kao i intelektualnom funkcionisanju, procenjivan je korišćenjem Razvojnog testa Čuturić, REVISK skale i testa NEPSY-II.

Rezultati: Podaci dobijeni nakon neuroradiološkog pregleda pokazali su normalizaciju i poboljšanje morfologije lobanje nakon operacije. Uspešno lečenje kraniosinostoza je u našoj seriji postignuto u 87,7% slučajeva prema Whitakerovoj i Sloanovoj klasifikaciji. Poređenjem preoperativnog i postoperativnog kranijalnog indeksa kod sagitalne sinostoze, uspešno lečenje je postignuto u 83,3% slučajeva. Kod metopične sinostoze korišćeno je poređenje preoperativnog ($115^\circ \pm 5,7$) i postoperativnog EBA ($134,8^\circ \pm 7,8$), koji je takođe pokazao visok stepen uspešnosti operativnog lečenja kod ovog tipa kraniosinostoze. U evaluaciji unilateralne koronalne sinostoze korišćen je mCVAI koji je takođe ukazao na uspešnost operativnog lečenja u visokom procentu od 80%. Uspešno lečenje sindromskih kraniosinostoza postignuto je u 60% slučajeva. Poređenje klasičnih i novih modifikovanih tehnika pokazalo je superiornost novih tehnika prema svim posmatranim parametrima. Superiornost modifikovanih tehnika ogleda se u poboljšanom estetskom ishodu lečenja, kraćem trajanju intervencije, manjem perioperativnom gubitku krvi, uz ostvarivanje neposrednih postoperativnih rezultata. Neuropsihološko ispitivanje pokazalo je da uprkos očuvanom intelektualnom funkcionisanju dece školskog uzrasta, kod određenog broja bolesnika postoje blaga do umerena odstupanja u neuropsihološkom funkcionisanju, uz veliku varijabilnost u profilu neuropsihološkog funkcionisanja ispitivane dece.

Zaključak: Naše modifikovane hirurške tehnike (TSEO; FFDR; FOHR) pokazale su se kao efikasne hirurške procedure u lečenju dece sa kraniosinostozom i mogu se bezbedno koristiti u prvim mesecima života, čak i kod dece telesne mase ispod 6kg. Značajno poboljšanje izgleda glave deteta očigledno je odmah posle operacije, a posle tretmana nema potrebe za nošenjem kranijalnih ortoza. Veoma dobri morfološki i estetski rezultati postignuti su u velikoj većini slučajeva, uz nizak morbiditet i mortalitet.

Ključne reči: diskranija, kraniosinostoza, kraniofacijalne malformacije, hirurška tehnika, ishod lečenja, neuropsihološka procena

Abstract

Introduction: The term craniosynostosis refers to premature fusion of one of more cranial sutures that can lead to severe craniofacial disfigurement, intracranial hypertension and abnormal neurocognitive development in affected children.

Aim: The present thesis has the intention to evaluate results of modified surgical techniques used in the treatment of unisutural and complex craniosynostosis that comprises of:

1. Detailed presentation of the new modified surgical techniques: triple square extended osteotomies (TSEO), floating forehead dynamic remodeling (FFDR) and fronto-orbital hypercorrective remodeling (FOHR) techniques
2. Estimation of the aesthetic results after surgical treatment according to standard classifications
3. Estimation of morphological outcome of surgical treatment
4. Neurocognitive evaluation of treated patients

Material and method: A total of 187 consecutive patients with premature fusion of one or more cranial sutures were surgically treated in Clinic of Neurosurgery KCS in Belgrade from January 1999 to January 2014. All patients underwent preoperative neuroradiological evaluation with plain cranial radiography and computerized tomography; magnetic resonance was not routinely performed and was considered strictly for syndromes. Clinical data were extracted from patient's medical history and comprehensive patient interview. Craniometrical referent points of interest: preoperative and postoperative cranial index (CI), endocranial bifrontal angle (EBA) and modified cranial vault asymmetry index (mCVAI) changes were used to estimate morphological outcome of surgery. Aesthetic outcome was assessed using Whitaker and Sloan classification. Presence of neurocognitive impairment, delay in psychomotor development and intellectual functioning were assessed with Cuturic developmental test, REVISK scale and NEPSY-II test.

Results: Neuroimaging data analysis showed uniform normalization or amelioration of calvarial morphology after surgery. Successful treatment of craniosynostosis in our study

was achieved in 87.7% of cases according to Whitaker's and Sloan's classification. Comparison of preoperative and postoperative cranial index in cases of sagittal synostosis showed successful treatment in 83.3%. In case of metopic synostosis, comparison of preoperative ($115^{\circ} \pm 5.7$) and postoperative EBA ($134.8^{\circ} \pm 7.8$) was used, that also showed high success rate for treatment of this type of craniosynostosis. In evaluation of the unilateral coronal synostosis mCVAI was used, and it showed successful treatment in 80% of cases. Successful treatment of syndromic synostosis was achieved in 60% of cases. Comparison of classical and new modified operative techniques showed superiority of the new techniques according to all parameters. Superiority of these techniques is evident in better aesthetic outcome, shorter intraoperative time, less blood loss, with immediate surgical results. Neuropsychological evaluation has shown that despite preserved intellectual functioning of the school-age children, in a certain number of children there are some mild to moderate deviations of neuropsychological functioning, with great variability in the profile of neuropsychological functioning of the examined children.

Conclusion: Our modified surgical operative techniques (TSEO, FFDR, FOHR) are efficient surgical options for children with craniosynostosis and can be safely applied in the first months of life in children even under weight of 6 kilos. Significant improvement of child's head is obvious immediately after the surgery and no orthotic helmets needed. Very good morphological and aesthetic surgical results were achieved in a majority of cases with low morbidity and mortality.

Keywords: discrania, craniosynostosis, craniofacial malformation, surgical technique, surgical outcome, neuropsychological evaluation

SADRŽAJ

1. UVOD

1.1 Istorijat pedijatrijske kraniofacijalne hirurgije	1
1.1.1. Hirurgija kraniosinostoza u neurohirurškoj klinici u Beogradu	5
1.2 Normalni razvoj lobanje	6
1.2.1. Kraniogeneza - embriologija lobanje	6
1.2.2. Biologija kranijalnih sutura	8
1.2.3. Rast lobanje	13
1.3 Kraniosinostoze	15
1.3.1. Etiopatogeneza	15
1.3.2. Genetska i biohemijska osnova kraniosinostoza	19
1.3.2.1. Receptori fibroblastnih faktora rasta (FGFR)	19
1.3.2.2. BMP/Noggin	21
1.3.2.3. MSX2	21
1.3.2.4. TGF- β	21
1.3.2.5. TWIST	21
1.3.3. Dijagnostika kraniosinostoza	23
1.3.3.1. Prenatalna dijagnostika	23
1.3.3.2. Klinički pregled u dijagnostici kraniosinostoze	24
1.3.3.3. Neurodijagnostika kraniosinostoza	27
1.3.4. Epidemiologija kraniosinostoza	30
1.3.5. Tipovi kraniosinostoza	31
1.3.5.1. Sagitalna sinostoza	32
1.3.5.2. Metopična sinostoza	34
1.3.5.3. Koronalna sinostoza	35
1.3.5.4. Lambdoidna sinostoza	38
1.3.5.5. Multisuturne (kompleksne) sinostoze	40
1.3.5.6. Kraniofacijalni sindromi	43
1.3.6. Funkcionalni aspekti kraniosinostoza	49
1.3.7. Neurohirurško lečenje kraniosinostoza	53
1.3.7.1. Razvoj hirurške tehnike u tretmanu kraniosinostoza	57
1.3.7.2. Standardne hirurške tehnike u tretmanu kraniosinostoza	60
1.3.7.3. Evaluacija rezultata neurohirurškog lečenja kraniosinostoza	74

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	78
-------------------------------	----

3. MATERIJAL I METODE	79
-----------------------------	----

4. REZULTATI	88
--------------------	----

4.1 Distribucija bolesnika sa kraniosinostozom prema polu	88
4.2 Pretretmanski faktori rizika	89

4.3 Udružene bolesti i anomalije.....	92
4.4 Neurološki/neurooftalmološki status i indirektni znaci intrakranijalne hipertenzije	93
4.5 Morfološka analiza hirurških rezultata	94
4.5.1. Tip kraniosinostoze	94
4.5.2. Vrsta operativne tehnike	96
4.6 Starost i telesna masa dece u vreme operacije.....	97
4.7 Perioperativni gubitak krvi, trajanje operacije i vreme provedeno u jedinici intenzivne nege	99
4.7.1. Perioperativni gubitak krvi	99
4.7.2. Trajanje operacije	104
4.7.3. Vreme provedeno u jedinici intenzivne nege	106
4.8 Komplikacije	107
4.9 Evaluacija hirurških rezultata	109
4.9.1. Sagitalna sinostoza	112
4.9.2. Metopična sinostoza	114
4.9.3. Unilateralna koronalna sinostoza	117
4.9.4. Bilateralna koronalna sinostoza	118
4.9.5. Multisuturne sinostoze	120
4.9.6. Sindromske kraniosinostoze	121
4.10 Komparacija rezultata klasičnih i modifikovanih hirurških tehnika.....	123
4.10.1. Komparacija klasičnih i modifikovanih tehnika u lečenju sagitalne sinostoze	124
4.10.2. Komparacija klasičnih i modifikovanih tehnika u lečenju metopične sinostoze	125
4.10.3. Komparacija klasičnih i modifikovanih tehnika u lečenju unilateralne koronalne sinostoze	126
4.10.4. Komparacija klasičnih i modifikovanih tehnika u lečenju bilateralne koronalne sinostoze	127
4.11 Procena kognitivnog funkcionisanja dece sa kraniosinostozom tretiranom operativno u ranom uzrastu	129
4.11.1 Rezultati psihološke procene	130
4.11.2 Rezultati neuropsihološke procene	130
4.12 Modifikovana hirurška tehnika u tretmanu unisuturnih i kompleksnih kraniosinostoza	132
4.12.1 Trikvadratna proširena osteotomija (TSEO) u tretmanu sagitalne sinostoze	132
4.12.2 Dinamička remodelacija sa plivajućim čelom (FFDR) u tretmanu metopične sinostoze	136
4.12.3 Frontoorbitalna hiperkorektivna remodelacija (FOHR) u tretmanu unikoralne sinostoze	138
4.12.4. Hirurška tehnika u tretmanu multisuturnih (kompleksnih) sinostoza..	141

5. DISKUSIJA	143
6. ZAKLJUČCI	157
7. LITERATURA	160

1. UVOD

1.1 ISTORIJAT PEDIJATRIJSKE KRANIOFACIJALNE HIRURGIJE

Kraniofacijalni deformiteti su oboljenja stara koliko i ljudski rod. Najstariji dokazi ove tvrdnje javljaju se u vidu nedavno otkrivenih fosilnih ostataka pračoveka od pre više od 500.000 godina (Sierra de Atapuerca, Španija) među kojima je otkrivena lobanja deteta sa kraniosinotičnim deformitetom.^(1,2)

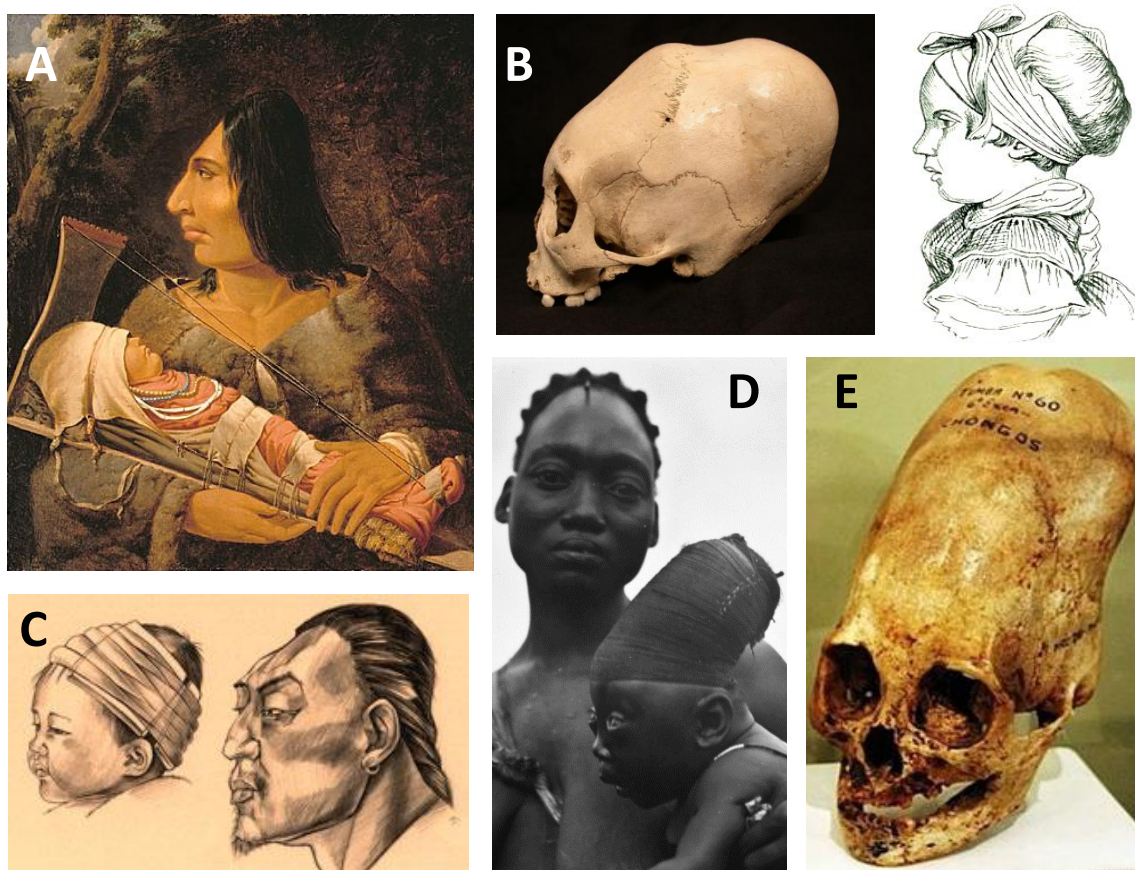
Mada prepoznatljivi klinički opisi kraniosinostoza datiraju još iz vremena Hipokrata i Galena, prvi istorijski navod kraniosinostoze potiče iz 75. godine n.e. iz zapisa Plutarha.⁽³⁾ Ističući savršenu atletsku figuru čuvenog Atinskog državnika i vojskovođe Perikla, istoričar ne propušta da zapazi i njegovu disproporcionalnu glavu zbog čega je isključivo prikazivan sa šlemom koji skriva deformisanu i veoma izduženu lobanju (slika 1.1).

Posledičnu vezu između fuzije sutura i oblika lobanje otkriva Vezalijus 1543. godine u *De Humani Corporis Fabrica* u jednom od najuticajnijih dela u istoriji medicine.⁽⁴⁾ Opisujući normalnu lobanju kao sferu sa blagim lateralnim ulegnućima i blago izduženu ka napred i pozadi, umetnik prikazuje i četiri abnormalna oblika lobanje koji odgovaraju deformitetima koji se tipično sreću kod kraniosinostoza.^(4,5)



Slika 1.1 Perikle (495-429 pre n.e.), mermerna bista, muzej u Vatikanu

Interesovanje za oblik lobanje prisutno je u svim kulturama. Estetski kriterijumi se menjaju tokom vekova i svaka epoha ima svoje standarde poželjnog izgleda. Vrlo je očigledno da je pojam lepog isključivo subjektivna kategorija, zavisna od individualne percepcije i još od Antičke Grčke poznato je da je lepota u oku posmatrača. Umetnost **namerne (artificijelne) deformacije lobanje** javlja se hiljadama godina pre prve hirurške korekcije izgleda lobanje, kao težnja čoveka da sebe učini boljim i da se izdigne iznad ostalih. Tehnike artificijelne deformacije kranijuma kod dece prisutne su u drevnim civilizacijama Sumera, Egipćana, Olmeka, Maja i Inka. Modifikacija lobanje vrši se radi poprivanja pretećeg izgleda i zastrašivanja neprijatelja (Huni), prikazivanja plemenske pripadnosti (Američki Indijanci) ili radi isticanja plemenitog porekla.^(6,7,8) Uobičajene metode za postizanje željenog oblika glave su zatezanje traka od tkanine oko glave ili dugotrajni pritisak glave deteta o kamenu ili drvenu ploču (slika 1.2).



Slika 1.2 Tehnike artificijelne modifikacije kranijuma: naprava za modifikaciju glave deteta kod američkih Indijanaca i konfiguracija lobanje odrasle osobe (A) i cirkumferencijalna deformacija lobanje postignuta pritezanjem i dugotrajnim nošenjem tekstilnih traka oko glave (B,C,D i E)

Prvu hiruršku intervenciju kod pacijenta sa kraniosinostozom izveo je američki hirurg **L.C. Lane** 1888. godine. Operacija je izvedena u A.C.E. (etar, hloroform, alkohol) anesteziji, pri čemu je načinjena bilateralna fronto-parijetalna osteotomija i rana suturirana metalnim kopčama. Ishod intervencije bio je katastrofalan, sa smrtnim ishodom 14 sati posle operacije.⁽⁹⁾

Prvu uspešnu intervenciju kod pacijenta sa kraniosinostozom izveo je **O.M. Lannelongue** 1890. godine. Operacija se sastojala iz dve strip kraniektomije, paralelne sa sagitalnom suturom i izvršena je kod deteta sa dolihocfalijom. Lannelongue je obavio ukupno 56 ovakvih intervencija sa smrtnim ishodom u samo jednom slučaju. Različite modifikacije njegovog pristupa i danas se koriste u endoskopski asistiranim operacijama kraniosinostoze.⁽¹⁰⁾



Slika 1.3 Levi Cooper Lane
(1828-1902)

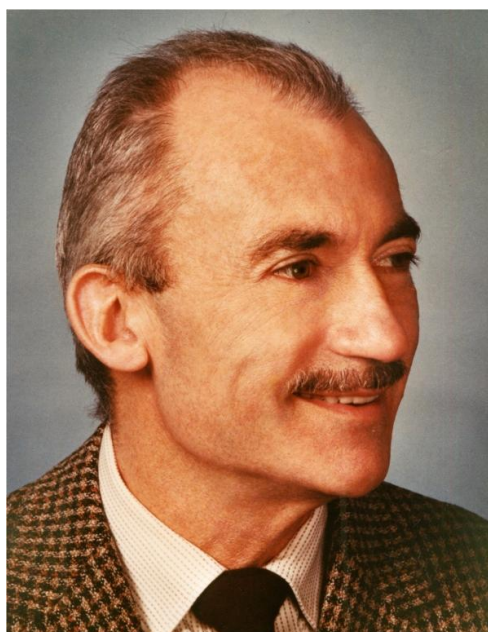


Slika 1.4 Odilon Marc Lannelongue
(1840-1911)

Međutim, ubrzo posle prvih operacija, hirurško lečenje kraniosinostoza krajem XIX veka pada u zaborav, prvenstveno zbog osude i oštrih kritika koje javno iznosi osnivač američke pedijatrije A. Jakobi⁽¹¹⁾.

Tridesetih godina XX veka interesovanje za hirurški tretman kraniosinostoza je obnovljeno i novo poglavlje pedijatrijske neurohirurgije formalno započinje 1954. godine objavljivanjem kapitalne monografije F.D. Ingrahama i D. Matsona *Neurosurgery of infancy and childhood* posle više od pola veka prekida.⁽¹²⁾

Pionir i otac kraniofacijalne hirurgije bio je francuski plastični hirurg **Paul Tessier**. Početak moderne kraniofacijalne hirurgije vezuje se upravo za njegov rad i publikaciju o inovativnim pristupima u lečenju Apertovog i Kruzonovog sindroma koju je objavio 1967. godine.⁽¹³⁾ Izvodeći operacije u kooperaciji sa neurohirurgom, Tessier pristupa kroz koronalnu inciziju poglavine i uz retrakciju frontalnih i temporalnih režnjeva, i uspešno izvodi totalne elektivne frontalne kraniotomije.⁽¹⁴⁾ Tessier se neumorno zalaže za multidisciplinarni timski pristup u rešavanju kraniofacijalnih deformiteta i insistira na apsolutnoj posvećenosti ovoj hirurškoj disciplini. Kombinovani intra i ekstrakranijalni pristup u korekciji kraniofacijalnih deformiteta postao je osnova moderne kraniofacijalne hirurgije.⁽¹⁵⁾ Operacije koje je Tessier vršio bile su mnogo ispred svog vremena. Neke od njih danas nije ni moguće izvesti usled brojnih medikolegalnih ograničenja. Iz njegovih pionirskih radova razvile su se sve današnje procedure (mono-blok tehnika, bandeau itd.) koje imaju za cilj korekciju postojećih urođenih ili stečenih deformiteta kostiju lobanje i lica.



Slika 1.5 Paul Tessier
(1917-2008)

Hoffman i Mohr⁽¹⁶⁾ unapređuju koncept suturektomije kranijalnog svoda i baze sa remodelacijom čela i gornjeg segmenta orbite kod unilateralne koronalne sinostoze koji dalje usavršavaju **Whitaker** i saradnici.⁽¹⁷⁾

Marchac i **Renier**⁽¹⁸⁾ konačno uvode inovativnu tehniku plutajućeg čela sa unifrontalnim ili bifrontalnim advancementom.

Pedijatrijska kraniofacijalna hirurgija je disciplina koja doživljava preporod sredinom XX veka i nastavlja da se ubrzano razvija i danas. Upotreba koštanih graftova, osteotomija i uređaja za fiksaciju, postali su standard u hirurgiji kraniosinostoza. Multidisciplinarni pristup je kamen temeljac savremene kraniofacijalne hirurgije, pri čemu je neurohirurg neizostavni član kraniofacijalnog tima.

1.1.1. Hirurgija kraniosinostoza u neurohirurškoj klinici u Beogradu

Prve hirurške intervencije u tretmanu kraniosinostoza u Srbiji izvodi **Slobodan Kostić** krajem tridesetih i četrdesetih godina prošlog veka po dolasku sa usavršavanja iz Stokholma. Tadašnja hirurška tehnika odgovarala je prostoj suturektomiji u cilju dekompresije intrakranijuma, bez remodelacije kalvarije.

Tokom osamdesetih godina prošlog veka **Ilija Nagulić** vrši dekompresivne suturektomije i kombinovane osteotomije kod dece sa deformitetima čela usled metopične i koronalne sinostoze.

Prve ekstenzivne kraniektomije sa remodelacijom frontalne kalvarije uvodi **Momčilo Đorđević** 1992. godine posle povratka iz Great Ormond Street bolnice u Londonu. Pored njega, neurohirurzi koji izvode najveći broj hirurških korekcija kraniofacijalnih deformiteta kod dece su lekari dečijeg odeljenja Neurohirurške klinike, **Stanimir Stanisavljević**, **Mirjana Nagulić** i **Igor Jovanović**.

Uvođenjem SonicWeld sistema za fiksaciju kosti resorptivnim osteosintetskim materijalom 2008. godine omogućena je rekonstrukcija kompleksnih kraniosinostoza prema savremenim standardima pedijatrijske neurohirurgije.

1.2 NORMALNI RAZVOJ LOBANJE

1.2.1. Kraniogeneza - embriologija lobanje

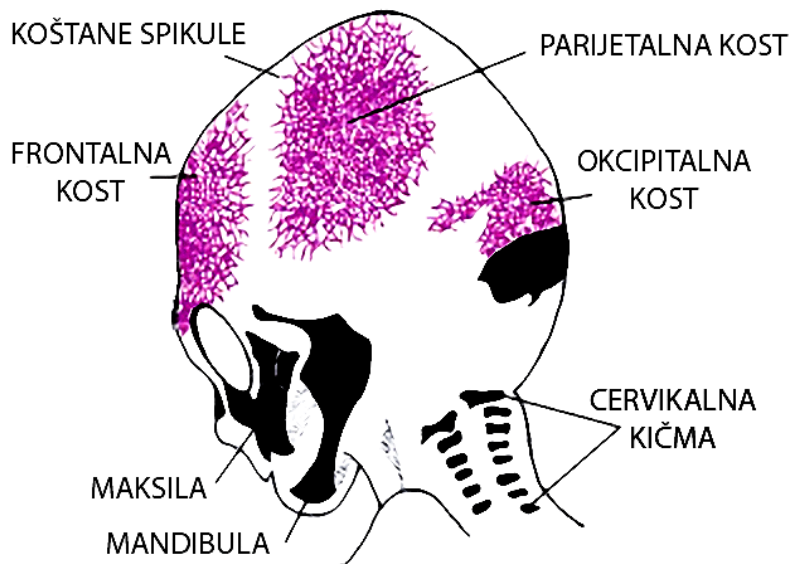
Lobanja embriona počinje da se razvija između 23. i 26. dana gestacije i sačinjena je od mezoderma i ektomezenhima koji vode poreklo od ćelija nervnog grebena.⁽¹⁹⁾ Neposredno pred zatvaranje nervne cevi, između 24. i 27. dana intrauternog života, nervna ploča pokazuje zadebljanje nepravilnog oblika na svom rostralnom kraju koje odgovara budućem mozgu. Meninge se formiraju istovremeno i debeo sloj mezenhima (primitivni meninks) okružuje primitivni mozak.

Od 41-og dana gestacije može se uočiti kako je primitivni meninks razdvojen na dva sloja: *pahimeninks* (tvrda moždana opna) i *leptomeninks* (paučinasta i meka moždana opna). Već sada jasno možemo identifikovati skeletogeni mezenhimni sloj između leptomeninksa i potkožnog tkiva. Od 57. dana gestacije, hrskavica i intramembranozna kost su formirani unutar skeletogenog sloja.

U ovom gestacionom stadijumu uočava se da je kranijum sačinjen iz dva tipa kostiju. Kranijum je termin koji označava lobanju bez mandibule i može se podeliti na dva dela: **neurokranijum** (svod lobanje) koji ispunjavaju mozak, moždanice i cerebrospinalna tečnost i **viscerokranijum** (skelet lica).⁽²⁰⁾ Neurokranijum se sastoji iz kostiju voda lobanje (kalvarija) intramembranoznog porekla i **hondrokranijuma** (kosti baze lobanje) koji je endohondralnog porekla.⁽²¹⁾ Većina kostiju kalvarije su ravne kosti nastale intramembranoznom osifikacijom izrazito vaskularizovane vezivnotkivne membrane i često se nazivaju dermalim kostima imajući u vidu njihovo zajedničko filogenetsko poreklo.⁽²²⁾

Membranozna kost lobanje vodi poreklo od ćelija nervnog grebena i paraaksijalnog mezoderma čiji mezenhim pokriva mozak i doživljava intramembranoznu osifikaciju. Rezultat intramembranozne osifikacije je nastanak membranoznih kostiju koje karakteriše prisustvo koštanih spikula (slika 1.6). Kost se razvija iz primarnog centra osifikacije u svim pravcima formirajući koštane spikule. Daljim rastom tokom fetalnog i postnatalnog života, membranozne kosti se uvećavaju apozicijom novih slojeva kosti sa

spoljašnje i simultanom resorpcijom osteoklasta sa unutrašnje strane. Kostí koje grade bazu lobanje formiraju se endohondralnom osifikacijom.⁽²³⁾



Slika 1.6 Kostí lobanje tromesečnog fetusa sadrže koštane spikule koje se šire iz primarnih osifikacionih centara (preuzeto iz Langman's Medical Embryology. Lippincott Williams & Wilkins. 2012)

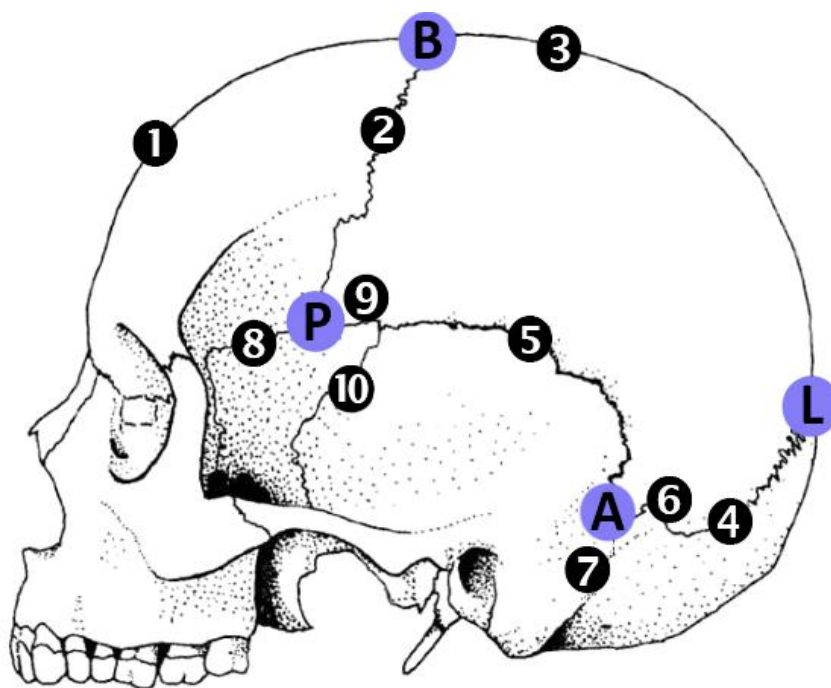
Svod lobanje (kalvarija) sačinjen je najvećim delom od frontalne kosti, manjim delom od parijetalnih kostiju i od delova okcipitalne kosti, skvamoznog segmenta temporalnih i velikih krila sfenoidne kosti.^(19,22) Hondrokranijum (baze lobanje) je formiran od delova sfenoidne, temporalne, okcipitalne i etmoidne kosti.

Rastom moždanih i malomoždanih hemisfera, kosti svoda lobanje bivaju potisnute ka gore širenjem meningi, čiji spoljašnji sloj ima osteogena svojstva i odgovoran je za formiranje tabulae internae kostiju kalvarije. Frontalna kost osifikuje unutar membrane iz dva centra osifikacije, po jedan lateralno od srednje linije do 18. nedelje gestacije. Parijetalna kost osifikuje iz jednog centra osifikacije do kraja 8. nedelje. Centri osifikacije frontalne i parijetalne kosti su frontalni i parijetalni tuberi.⁽²⁴⁾ Okcipitalna kost sadrži membranoznu i hrskavičavu komponentu koje osifikuju do 14. gestacione nedelje. Temporalna kost poseduje skvamozni i timpanični segment koji su membranoznog porekla i petrozni koji je porekla hrskavice; osifikacija temporalne započinje 8. nedelje gestacije iz jednog osifikacionog centra, dok hrskavičavi petrozni segment osifikuje između 16. i 17. nedelje fetalnog života.⁽²⁵⁾

1.2.2. Biologija kranijalnih sutura

Kranijalni šavovi (suture) su sinartroze koje u suštini predstavljaju zglobove u kojima su kosti rigidno vezane fibroznim tkivom (slika 1.7). Uloga kranijalnih sutura je dvostruka: daju fleksibilnost glavi deteta pri prolasku kroz porođajni kanal, a tokom intrauterinog i ranog perinatalnog života obezbeđuju održavanje distance između kostiju svoda lobanje.⁽²⁶⁾

Kalvarija odrasle osobe poseduje ukupno 15 sutura, od kojih su tri neparne (koronalna, sagitalna i lambdoidna), dok su kosti lica povezane kraniofacijalnim šavovima (tabela 1). Metopična sutura ne osifikuje i ostaje otvorena kod 10% odraslih osoba.⁽²⁷⁾



Slika 1.7 Ektokranijalne suture kalvarije i njihovi spojevi: sutura metopica (1), sutura coronalis (2), sutura saggitalis (3), sutura lambdoidea (4), sutura squamosa (5), sutura parietomastoidea (6), sutura occipitomastoidea (7), sutura frontosphenoidalis (8), sutura parietosphenoidalis (9), sutura sphenosquamosa (10), asterion (A), bregma (B), lambda (L), pterion (P)

U početku kranijalni šavovi su fleksibilni zglobovi između kostiju svoda lobanje i odvojeni su trakama fibroznog vezivnog tkiva koje ih sprečavaju da se razdvoje i omogućavaju oblikovanje lobanje tokom rasta. Mezenhim između kostiju stvara vlakna koja formiraju sindezmotične artikulacije, dok membranozni mezenhim koji prekriva

kosti formira periost. Morfogeneza šavova lobanje se može apstrahovati kao **kompleks kranijalnih sutura** koji je sačinjen od tvrde moždane opne koja čini njegovu osnovu, osteogenih ploča kostiju kalvarije, umetnutog mezenhima kranijalnih šavova i perikranijuma koji ga prekriva.^(28,29)

Tabela 1. Kranijalne i kraniofacijalne suture

SUTURA	LOKALIZACIJA
metopična (frontalna, interfrontalna)	između frontalnih kostiju
koronalna	između frontalne i parijetalnih kostiju
sagitalna	između parijetalnih kostiju
lambdoidna	između parijetalnih i okcipitalne kosti
skvamozna	između parijetalne i temporalne kosti
parietomastoidna	između parijetalne kosti i mastoidnog nastavka temporalne kosti
okcipitomastoidna	između okcipitalne kosti i mastoidnog nastavka temporalne kosti
sfenofrontalna	između frontalne i sfenoidne kosti
sfenoparijetalna	između parijetalne i sfenoidne kosti
sfenoskvamozna	između skvame temporalne kosti i sfenoidne kosti
sfenozigomatična	između sfenoidne kosti i zigoma
temporozigomatična	između temporalne i zigomatične kosti
frontonazalna	između frontalne i nosnih kostiju
frontozigomatična	između frontalne i zigomatične kosti
frontomaksilarna	između frontalne i maksile
frontolakrimalna	između frontalne i lakrimalne kosti
etmoidolakrimalna	između etmoidne i lakrimalne kosti
nazomaksilarna	između maksile i nosnih kostiju
zigomatikomaksilarna	između zigoma i maksile
intermaksilarna	između dve maksile
internazalna	između nosnih kostiju

Šavovi lobanje omogućavaju uniformni rast lobanje tokom razvoja mozga. Suture rastu perpendikularno u odnosu na njihov pravac tokom celog perioda rasta lobanje.

Istraživanja su pokazala da interakcija između tvrde moždane opne i šavova lobanje obezbeđuje ključne regulacione signale za razvoj kalvarije. Kranijalni šavovi funkcionišu kao signalni centri koštanog rasta i ostaju otvoreni tokom postnatalnog perioda kako bi omogućili širenje lobanje. Tvrda moždana opna se pojavljuje između 51. i 53. dana gestacije. Normalna dura mater kranijuma sadrži spoljašnji i unutrašnji sloj. Njen spoljašnji sloj je vrlo gusta fibrozna membrana čvrsto pričvršćena za tabulu internu kalvarije i predstavlja njen periost. Unutrašnji sloj dure se sastoji od manje gustog fibroznog veziva koje je sa unutrašnje strane ograničeno slojem ćelija mezotela koje su u direktnom kontaktu sa paučinastom moždanom opnom.

Lokalna interakcija između tvrde moždane opne i šavova lobanje utiče na razvoj i zatvaranje šavova. Tvrda moždana opna sekretuje veliku količinu rastvorljivih hemijskih efektora među kojima su peptidni faktori rasta i hemokini čime reguliše morfogenezu kalvarije.

Regulacija razvoja osteogenih kostiju kalvarije na mestu kontakta sa suturom postiže se delikatnim balansom između ćelijske proliferacije, diferencijacije, migracije i apoptoze koji su u suštini procesi koji održavaju stalni ekvilibrijum rasta i odvojenosti kostiju svoda lobanje. Uloga fibroblastnih receptora faktora rasta (FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, FGFR-4), transformišućih faktora rasta (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) i Efrin-eph signalizacija u morfogenezi sutura je potvrđena.⁽²⁸⁾ Fibroblastni receptori faktora rasta postaju operativni aktiviranjem tirozin kinaza signalnog puta. Efrini su membranski ligandi koji stupaju u reakciju sa eph receptorima (familija tirozin-kinaznih receptora). FGFR-1 imaju ulogu u stimulaciji diferencijacije osteoklasta, FGFR-2 u proliferaciji, FGFR-3 se ponašaju kao inhibitori proliferacije za vreme hondrogeneze, dok je ekspresija FGFR-4 visoka u moždanom tkivu, ali ne i u kraniofacijalnim suturama. TGF- β 1, TGF- β 2 i TGF- β 3 imaju važnu ulogu u rastu kostiju kalvarije i to prva dva u procesu zatvaranja kranijalnih šavova, dok je treći eksprimiran unutar otvorenih sutura⁽³⁰⁾. Značaj ovih medijatora je verifikovan brojnim molekularno-genetskim istraživanjima sindromskih kraniosinostoza (tabela 2).

Tabela 2. Funkcija gena u razvoju kranijalnih šavova

GEN	FUNKCIJA
FGFR 1, FGFR 2, FGFR 3	stimulacija diferencijacije osteoblasta proliferacija inhibicija proliferacije tokom hondrogeneze
MSX2	kraniofacijalni razvoj
TWIST1	moguća funkcija kao ushodni regulator FGFR
FIBRILLIN-1	stvaranje proteina koji učestvuju u formiranju mikrofibrila
TGFBR1, TGFBR2	uloga u zatvaranju kranijalnih šavova
EPHRIN A4	patogenetski mehanizmi nastanka kraniosinostoza
EFNB1	formiranje tkivnih granica
RAB23	negativni regulator transdukcije signala u biogenezi kranijalnih šavova
JAGGED1	učestvuje u mehanizmima održavanja granica između osteogenih i neosteogenih kompartmana koronalne suture

Fibrozna membrana koja formira svod lobanje nije osifikovana na uglovima parijetalne kosti gde formira šest fontanela: dve medijalne (prednju i zadnju) i dva para lateralnih (anterolateralne/sfenoidne i mastoidne/posterolateralne).⁽²²⁾ Prednja (bregmatična) fontanela se nalazi na spoju metopične, koronalne i sagitalne suture i romboidnog je oblika. Ona je najveća i njena veličina iznosi aproksimativno 4cm u anteroposteriornom i 2,5cm u transverzalnom meridijanu.⁽³¹⁾ Zadnja (lambdoidna) fontanela ima trouglasti oblik i nalazi se na spoju sagitalne i lambdoidne suture. Postnatalni rast kostiju dovodi do sužavanja sutura i nestanka fontanela. Zadnja fontanela se zatvara dva meseca posle rođenja, a prednja tokom druge godine života. Anterolateralna (sfenoidna) fontanela se zatvara tri meseca posle rođenja, dok posterolateralna (mastoidna) obliteriše tokom druge godine života.

Zatvaranje (fuzija) normalnih kranijalnih šavova je fiziološki proces koji se odigrava tokom perioda trajanja od nekoliko meseci do nekoliko desetina godina posle rođenja. Rast lobanje je najintenzivniji tokom prvih šest meseci života, da bi se okončao između 4. i 6. godine. S obzirom da mozak prestaje sa rastom pre završetka procesa širenja i zatvaranja kranijalnih šavova, očigledno je da rast i uvećavanje mozga nije isključivi

promoter rasta kostiju svoda lobanje.⁽³²⁾ Uzrok fuzije šavova još uvek nije precizno definisan, ali na njega utiču brojni hormonski, genetski, mehanički i lokalni faktori.

Tabela 3. Vreme zatvaranja kranijalnih sutura

SUTURA	POČETAK FUZIJE (godine starosti)
metopična (interfrontalna)	2
sagitalna	22
koronalna	24
lambdoidna	26
skvamozna	35-39
sfenofrontalna	22
sfenoparijetalna	29
sfenotemporalna	28-38
mastookcipitalna	26-30

Većina kranijalnih sutura se zatvori između 23. i 30. godine života (tabela 3), osim metopične koja se zatvara do treće godine,^(27,32) što je verovatno posledica njenog različitog embrionalnog porekla.⁽³³⁾ Međutim, fiziološka fuzija metopične suture može otpočeti već u uzrastu od 3 meseca i potpuno se završiti do 9 meseci, bez ikakvih kliničkih elemenata metopične sinostoze i bez indikacije za hirurškim lečenjem.⁽³⁴⁾

Embrionalno poreklo kranijalnih sutura nije jedinstveno. Dokazano je da koronalna sutura vodi poreklo od mezoderma i zbog svoje lokalizacije predstavlja važnu barijeru između parijetalne kosti (takođe mezodermalnog porekla) i frontalne kosti koja vodi poreklo od ćelija nervnog grebena⁽³⁵⁾ što verovatno utiče i na vreme zatvaranja sutura, kao i na interakciju između susednih kostiju.

Tokom fetalnog i ranog postnatalnog razvoja kalvarije postoji samo jednoslojna kortikalna (unilaminarna) tabula, ali se do šeste godine života formira središnji diploični sloj koji razdvaja kortikalnu tabulu na spoljašnju i unutrašnju laminu, tako da konačno formira trilaminarna kalvarija.

1.2.3. Rast lobanje

Koštano tkivo je sačinjeno od brojnih različitih ćelija uključujući osteoprogenitorne ćelije, preosteoblaste, osteocite i osteoklaste, kao i ekstracelularni koštani matriks. Osteoprogenitorne ćelije su multipotentne matične ćelije koje se diferenciraju u osteoblaste koji su odgovorni za sintezu komponenata koštanog matriksa. Osteoblasti se transformišu u osteocite, zrele koštane ćelije koje su najčešće u kortikalnom sloju kosti. Za razliku od osteoblasta i osteocita, osteoklasti potiču od monocita (makrofaga) čija je glavna funkcija resorpcija kosti i njeno razlaganje na osnovne mineralne sastojke. Procenjuje se da kod čoveka ceo skelet biva svakih 10 godina potpuno zamenjen procesima remodelacije.

Kranijalne suture tokom fetalnog i postnatalnog razvoja su mesta rasta na kojima dolazi do kontinuirane depozicije koštanog materijala uz istovremeno razdvajanje susednih kostiju. Ovakav obrazac rasta kostiju naziva se **razmeštanje** i uvek je praćen apozicionim rastom kosti koji se naziva **remodelacija** i koju predstavljaju resorpcija kosti na unutrašnjoj površini lobanje (aktivnost osteoklasta) i depozicija kosti na njenoj spoljnoj površini (aktivnost osteoblasta). Remodelacija kostiju je važan fiziološki mehanizam pomoću kojeg se menja i oblikuje svod lobanje sinhrono sa uvećanjem okcipito-frontalne cirkumferencije i nastavlja se i u periodu posle zatvaranja kranijalnih šavova.⁽³²⁾

Tokom perioda rasta, lobanja doživljava uglavnom koncentričnu ekspanziju i njen konačni oblik biva definisan u prvim godinama života. Tokom prve tri godine života, mozak prolazi kroz fazu intenzivnog rasta, pri čemu se njegov volumen povećava sa oko 330ml na 960ml.⁽³⁶⁾ Oblik svoda lobanje nije samo prosta posledica uvećanja i ekspanzije mozga, već je uslovljen i genetskim faktorima tipičnim za rasnu pripadnost. Tokom prve i druge godine života, rast kalvarije se najvećim delom odigrava putem osifikacije ivica kostiju (koje poseduju osteogeni sloj) na mestu njihovog kontakta i mehanizmima depozicije i resorpcije kosti na površini kosti. Rast kalvarije u širinu dešava se na sagitalnim, sfenofrontalnim, okcipitomastoidnim i petro-okcipitalnim spojevima, dok se rast svoda lobanje u visinu odigrava na mestu frontozigomatične i skvamozne suture, asterionu i pterionu. Tokom ovog perioda, fontanele se zatvaraju progresivnom osifikacijom okružujućih kostiju uz povremeno formiranje intrasuturnih kostiju

(Wormove kosti).⁽³¹⁾ Sfenoidna i zadnja fontanela osifikuju tokom 2. ili 3. meseca od rođenja, mastoidne fontanele se obično zatvaraju do kraja prve godine, dok prednja fontanela osifikuje tokom druge godine.

Rast kostiju kalvarije⁽²¹⁾ je proporcionalan kombinovanom učinku rasta kranijalnih šavova (1), apozicije i depozicije (remodelacije) koštanog tkiva (2) i centrifugalnom izmeštanju moždanog tkiva tokom rasta (3). Kostii kalvarije novorođenčeta su unilaminarne i bez diploičnog sloja. Frontalni i parijetalni tuberi su prominentni sa najvećim latero-lateralnom dijametrom između parijetalnih tubera. Ukoliko je intrakranijumski pritisak visok, kao na primer kod hidrocefalusa, kostii kalvarije postaju tanke i proširene. U suprotnom, ukoliko je ekspanzivni potencijal mozga snižen, kao kod mikrocefalije, kalvarija ostaje malih dimenzija.

Kriva postnatalnog kranijalnog rasta nema linearan trend. Rast lobanje je najbrži tokom prvih meseci života. Intrakranijalni volumen dostiže 25% adultnog na rođenju, 50% do 6. meseca, 75% do druge godine i gotovo 95% do 10. godine života.⁽²¹⁾ Kraniofacijalna disproporcija na štetu lica je najveća tokom ranog fetalnog perioda. Proporcionalni odnos neurokranijuma i lica na rođenju iznosi 8:1, zatim 6:1 tokom druge godine, pa 4:1 tokom pete godine, da bi se konačno redukovao na 2,5:1 do 2:1 kod odrasle osobe.

Konačni oblik i veličina svoda lobanje primarno zavise od unutrašnjeg pritiska koji vrši mozak na tabulu internu neurokranijuma. Mozak tokom rasta vrši tenzioni pritisak na kranijalne suture i time sekundarno stimuliše kompenzatorni rast sutura. Okcipito-frontalna cirkumferencija je zbog merljivih relacija sa intrakranijalnim volumenom svog pouzdan indikator moždanog rasta.

1.3 KRANIOSINOSTOZE

Kraniosinostoze (sinostoze sutura, kranijalne/kraniofacijalne dizostoze) su oboljenja koja se karakterišu patološkom prevremenom fuzijom jedne ili više kranijumskih sutura usled čega dolazi do nastanka abnormalnog oblika lobanje. Kraniostenozom je deformitet lobanje prouzrokovan kraniosinostozom.⁽³⁷⁾

Kraniofacijalna morfologija čoveka je kompleksna i determinisana je genetskim, epigenetskim i mehaničkim faktorima, kao i faktorima okruženja. Brojne studije sprovede do sada pokazale su da postoje značajne nasledne komponente kraniofacijalnih dimenzija.

1.3.1. Etiopatogeneza

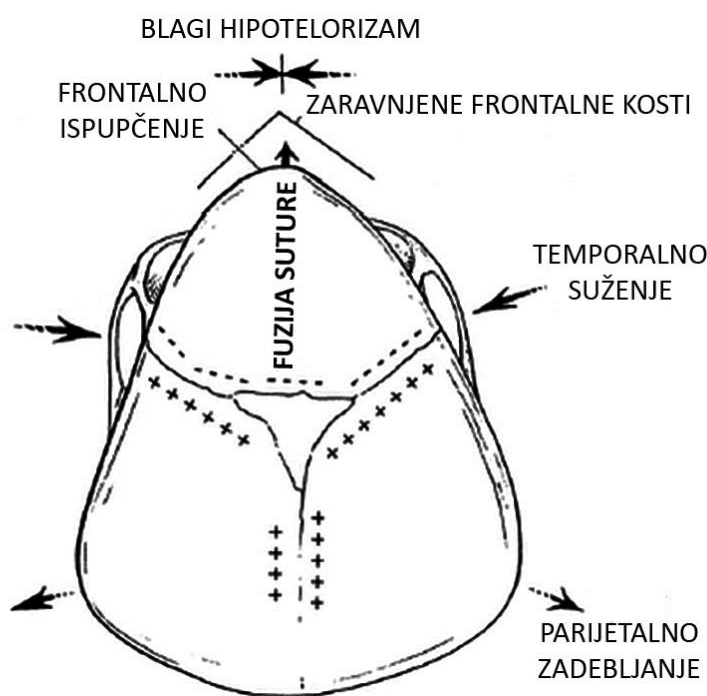
Sommering (1839) je prvi primetio da se rast kostiju lobanje odvija duž suturnih linija kalvarije i da njihovo prevremeno srastanje dovodi razvoja do abnormalnog oblika lobanje.⁽³⁸⁾

Virchow (1851) je utvrdio da deformacija lobanje nastaje tako što se posle premature fuzije suture njen dalji rast odvija u pravcu manjeg otpora paralelno sa okoštalom suturom, tako da dolazi do elongacije kalvarije u pravcu prematurno zatvorene suture.⁽³⁹⁾ Međutim, Virchow pogrešno pretpostavlja da je infekcija moždanica (malarija ili sifilis) prouzrokovatelj fuzije šavova.⁽⁴⁰⁾

Thoma (1918) tvrdi da je deformitet lobanje koji je prisutan kod kraniosinostoze posledica intrauterine kompresije.⁽⁴¹⁾ Ovaj patofiziološki mehanizam i dalje je osnova pojedinih modernih teorija i potvrđen je eksperimentalnim modelima.⁽⁴²⁾

Gunther (1931) sugerise da je fuzija kranijalnih sutura sekundarna posledica poremećenog razvoja baze lobanje. Ovu teoriju dalje razvija **Moss** (1959) koji daje biomehaničko objašnjenje za nastanak kraniosinostoza i predstavlja hipotezu da je ovo oboljenje posledica adherencije i postojanja tenzionih sila između abnormalne baze lobanje i kranijalnih sutura. Autor smatra da do prevremene fuzije sutura dolazi usled prisustva duralnih konekcija koje povlače koštane ploče i na taj način onemogućavaju

njihovo razmicanje pod pritiskom moždanog rasta.⁽⁴³⁾ Prema tome, redukovana dužina baze lobanje je primarni problem, dok je prerano zatvaranje kranijalnih sutura sekundarni fenomen u razvoju kraniosinostoze uz potencijalno smanjenje zapremine intrakranijuma, kao i cerebrospinalnog likvora. Ova teorija je najviše citirana u literaturi, ali do danas nije sasvim potvrđena konkretnim dokazima.



Slika 1.8 Model nastanka abnormalnog oblika lobanje kod kraniosinostoze: restrikcija rasta lobanje perpendikularno na zatvorenu suturu i dilatacija paralelno na nju na primeru metopične sinostoze ⁽⁴⁴⁾
zone redukovane depozicije kosti (---)
zone kompenzatorno pojačane depozicije kosti (++++)

Moss (1975) kao mehanizam nastanka sinostoza označava ograničeni potencijal moždanog rasta koji dovodi do prematurne fuzije kranijalnih sutura. Prema njegovoj **teoriji funkcionalnog matriksa** uvećavanje i razvoj organskog sistema je osnovna pokretačka sila koja dovodi do promene oblika organa tokom rasta i određuje njegovu konačnu formu.⁽⁴³⁾ Rast kraniofacijalnog skeleta ne diktira sama kost i hrskavica, već se on odigrava kao reakcija na funkcionalni matriks struktura koje ga okružuju (mišići, nervi, žlezde i meka tkiva, ali i funkcionalni volumen šupljina lobanje - orbite, usna i nosna duplja, neurokranijum itd.).⁽⁴⁵⁾ Funkcionalni matriks funkcioniše unutar genetskih odrednica i ograničenja ćelija i tkiva koji ga sačinjavaju. Rast kranijuma je povratnom

spregom međusobno uslovljen rastom i ekspanzijom mozga. Ipak, iako rast mozga jeste primarni pokretač i glavni remodelator oblika kalvarije, patološki proces koji dovodi do nastanka kraniosinostoze mora uključiti i disfunkcionalni rast kranijalnih šavova. Glavne kritike ove teorije odnose se na činjenicu da ona ne daje objašnjenje šta se tačno dešava tokom kraniofacijalnog rasta, a ne daje ni objašnjenje njegovog mehanizma. **Kyrkanidesa** i saradnici (2011) eksperimentalno potvrđuju bazične postulate teorije funkcionalnog matriksa dokazujući da je adekvatno nervno funkcionisanje neophodan preduslov sa pravilan razvoj sinohondroza baze lobanje i normalan postnatalni rast kraniofacijalnog skeleta.⁽⁴⁶⁾

Burke (1995) smatra da je tokom normalnog razvoja kalvarije neophodno dejstvo mehaničke sile kako bi se razdvojile koštane mikroskopikule koje premošćavaju lobanjske šavove. U ovom slučaju, teorijsko objašnjenje nastanka sinostoze bilo bi da deformitet nastaje usled postojanja prejakih koštanih mostova ili oslabljenih frakturnih sila unutar suture koje mogu biti prisutne kod redukovane intrauterine pokretljivosti ploda ili limitirane pokretljivosti njegove glave (pritisak glave deteta u karličnu kost majke, blizanačka trudnoća, abnormalnosti uterusa).^(43,47)

Fellows-Mayle⁽⁴⁸⁾ i saradnici su eksperimentalno dokazali da je fuzija i obliteracija kranijalne suture primarni momenat u mehanizmu nastanka kraniosinostoza koji zatim inicira niz posleđičnih estetskih i funkcionalnih događaja. Svi ovi događaji koji slede su rezultat restrikcije moždanog rasta u zoni uz formiranu koštanu stenozu. Širenje lobanje je ograničeno u pravcu vektora koji je perpendikularan (normalan) na zatvorenu suturu i sa kompenzatornim izbočenjem kosti koje je paralelno zatvorenoj suturi.⁽⁴⁹⁾

Delshaw i saradnici⁽⁵⁰⁾ su definisali četiri koncepta kojima se opisuju promene u ekspanziji svoda lobanje na račun ograničenog rasta na mestu obliterisane kranijalne suture:

1. kosti svoda lobanje koje su povezane prematurnom fuzijom kranijalne suture, ponašaju se kao jedna koštana ploča redukovano potencijala rasta
2. abnormalna asimetrična depozicija kosti odigrava se na obodu kranijalne suture sa depozicijom kosti koja je usmerena van koštane ploče
3. kranijalne suture u blizini fuzionisane suture ispoljavaju značajniju kompenzaciju u rastu nego kranijalne suture udaljene od nje

4. kranijalna sutura u blizini fuzionisane suture trpi pojačanu simetričnu depoziciju kosti duž obe svoje ivice

Navedeni patofiziološki događaji dovode do nastanka abnormalnog oblika glave kao i do potencijalnih funkcionalnih i organskih poremećaja. Tako, na primer, kraniofacijalna deformacija koja se javlja kod sindromskih kraniosinostoza, može dovesti do redukcije veličine orbite, koja sa svoje strane može dovesti do proptoze bulbusa, koja opet može imati za posledicu abrazuju ili iritaciju rožnjače. Isto tako, fuzija kranijalne suture ponekad ima za posledicu hroničnu intrakranijalnu hipertenziju koja može biti uzročnik trajnih poremećaja vida ili psihomotornog deficita.

Uočena je i uloga drugih negenetskih faktora rizika u etiopatogenezi nesindromskih kraniosinostoza među kojima se pominju pušenje cigareta tokom trudnoće, pripadnost beloj rasi, poodmakla starost majke, boravak trudnice tokom gestacije na visokoj nadmorskoj visini, upotreba lekova (nitrofurantoin, antiepileptici, varfarin), zanimanje očeva (radnici u poljoprivredi, šumski radnici), lečenje steriliteta, endokrinološka oboljenja (hipertireoza).^(43, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56)

I pored činjenice da se genetski defekt može verifikovati u oko 30% kompleksnih i sindromskih kraniosinostoza, etiološki faktori koji dovode do ekspresije nesindromske forme bolesti najčešće nisu poznati.⁽⁵⁷⁾ Pojedini autori definišu nesindromske sinostoze kao multifaktorijalne poremećaje kod kojih se sustiču uticaji izražene genetske komponente sa epigenetskim faktorima i faktorima okruženja za vreme prenatalnog perioda.⁽⁵⁸⁾

Nesindromske kraniosinostoze su mahom sporadične, ali pozitivna porodična istorija je prisutna u 2% sagitalnih i u do 10% metopičnih i koronalnih sinostoza. Ipak, uticaj genetskih faktora može se identifikovati samo u 2-5% slučajeva nesindromskih kraniosinostoza.^(59,60)

1.3.2. Genetska i biohemijska osnova kraniosinostoza

Moderna molekularna i citogenetička testiranja danas u ograničenom broju slučajeva omogućavaju identifikaciju genske varijante ili hromozomske mutacije koja dovodi do ekspresije kraniosinostoze.

Nediferentovani mezenhim kranijalnih šavova omogućava ekspanziju svoda lobanje koja adekvatno prati ubrzani moždani rast tokom prvih meseci života. Progenitori osteogeneze unutar mezenhima sutura prolaze kroz procese kondenzacije, proliferacije i osteogene diferencijacije, koji su potom praćeni mineralizacijom koja obezbeđuje povećanje kalvarije ⁽⁴⁴⁾. Nedavna istraživanja u oblasti molekularne genetike potvrđuju da je mehanizam pozitivne i negativne regulacije osteogeneze najvećim delom pod kontrolom genoma.

Transgenski pristupi korišćeni u eksperimentalnim životinjskim modelima opisuju nekoliko signalnih puteva i označavaju genske lokuse koji su uključeni u patofiziologiju abnormalnog rasta kostiju lobanje. Mutacije gena receptora fibroblastnih faktora rasta (FGFR), koštanog morfogenetičkog proteina (BMP/Noggin), TWIST i MSX2 utiču na depoziciju kosti i otvorenost kranijalnih sutura tako što:

- determinišu frekvenciju ćelijske proliferacije, apoptoza i diferencijacije osteogenih ćelija unutar suture
- utiču na parakrine signalne mehanizme tvrde moždane opne
- kontrolišu granični defekt između dve susedne kosti različitog embriološkog porekla

Paradoksalna je činjenica da u slučaju kraniosinostoza genetski identične mutacije mogu dovesti do potpuno različitih fenotipskih ekspresija.

1.3.2.1. Receptori fibroblastnih faktora rasta (FGFR)

Faktori rasta (GF) su polipeptidni molekuli koji regulišu procese ćelijskog rasta, proliferacije i maturacije/diferencijacije. **Receptori fibroblastnih faktora rasta (FGFR)** su proteini koji pripadaju porodici transmembranoznih tirozin kinaza i igraju ključnu ulogu u razvoju i oboljenjima kostiju. FGFR se selektivno vezuju za faktore rasta i

međusobno se razlikuju po specifičnom afinitetu ka odgovarajućem ligandu i propratnom kaskadnom ćelijskom signalizacijom.

FGFR geni daju instrukcije za sintezu FGFR proteina. Vezivanjem GF i FGFR proteina dolazi do aktivacije FGFR čime se pokreće kaskadna hemijska intracelularna reakcija specifična za svaki ćelijski tip. FGFR proteini se sastoje iz ekstracelularnog imunoglobulinu sličnom ligand-vezujućeg domena, transmembranarnog domena i dva intracelularna subdomena.⁽⁶¹⁾ Većina FGFR mutacija koje se javljaju kod kraniosinostoza odnose se na supstituciju samo jedne aminokiseline koja vodi do dimerizacije mutiranih receptora bez liganda i nekontrolisane ekscitativne aktivacije signalnih puteva koja potom sledi.⁽⁶²⁾ Ovakva tačkasta (missense) mutacija na ćelularnom nivou dovodi do pojačane proliferacije, diferencijacije i apoptoze osteoblasta unutar mezenhima kranijalne suture i kao krajnji rezultat stimuliše produkciju kosti.⁽⁶³⁾

Tačan mehanizam kojim mutacije FGFR gena dovode do premature sinostoze nije detaljno proučen. Rast i razvoj kranijalnih sutura zasnovan je koordinisanom transmisiji signala na između različitih komponenti FGFR sistema koji održavaju delikatan balans između proliferacije i diferencijacije osteogenih ćelija. Mutacija FGFR gena dovodi do defekta signalnog puta koji može izazvati poremećaj osteoblastne diferencijacije i apoptozu sa konsekventnim zatvaranjem sutura.⁽⁶⁴⁾

U većini sindromskih kraniosinostoza prisutna je neka od mutacija FGFR sistema. Mutacije FGFR-2 gena su najčešće udružene sa pojavom kraniosinostoza i prisutne su u sindromskim kraniosinostozama (Apert, Crouzon, Pfeiffer, Jackson-Weiss). S obzirom da je poodmakla starost oca jedan od dokazanih faktora rizika za pojavu Crouzonovog i Pfeifferovog sindroma, pretpostavlja se da kod starijih muškaraca dolazi do akumulacije mutacija germinativnih ćelija.⁽⁶⁵⁾ FGFR-1 mutacije se javljaju kod Pfeifferovog sindroma. Izolovana Pro250Arg (P250R) mutacija u FGFR-3 genu, gde je aminokiselina arginin zamenjena prolinom, uzročnik je Muenkeovog sindroma, ali se često sreće i kod nesindromskih kraniosinostoza.⁽⁶⁴⁾ FGFR-3 mutacije se sreću kod koštanih displazija, a prisutne su i kod Crouzonovog sindroma sa akantozom. Mutacije FGFR-4 gena nemaju značajnu ekspresiju kod kraniosinostoza.

1.3.2.2. BMP/Noggin

Koštani morfogenetički protein (BMP) i njegov antagonist **Noggin** utiču na prohodnost kranijalnih sutura putem ćelijske signalizacije. Laboratorijskim testiranjem potvrđeno je da Noggin inhibiše aktivnost BMP i sprečava postoperativnu resinostozu u životinjskom modelu.⁽⁶⁶⁾ Proučavanje signalnih puteva BMP/Noggin je za sada u ranoj eksperimentalnoj fazi, ali istraživači očekuju dokaze za njihov veoma značajan uticaj u biologiji kranijalnih šavova.⁽⁴⁴⁾

1.3.2.3. MSX2

MSX2 odnosno **MSX Homeobox 2** je proteinski transkripcioni faktor koji se produkuje u organizmu dejstvom MSX2 gena. Ovaj protein inhibiše ulazak ćelija u fazu maturacije i eksprimovan je u osteoblastima koji se brzo dele na osteogenim ivicama kranijalnih sutura. Mutacija MSX2 gena uzrokuje povećanje akumulacije osteogenih ćelija sa posledičnom fuzijom kranijalnih sutura i udružena je sa pojavom ekstremno retke autozomno-dominantne nesindromske kraniosinostoze poznate kao kraniosinostoza Bostonskog tipa.^(67,68)

1.3.2.4. TGF-β

Transformišući faktori rasta (TGF-β) su regulatorni multifunkcionalni peptidi koji kontrolišu proliferaciju, diferencijaciju i mnoge druge ćelijske funkcije. Eksperimentalno je dokazano da remećenje balansa između **TGF-β1** i **TGF-β3**, koji imaju funkciju medijatora signala između tvrde moždane opne i suture i **TGF-β2**, koji je stimulator osteogeneze, može biti direktno odgovorno za prematurnu fuziju kranijalne suture.^(61,64)

1.3.2.5. TWIST

TWIST-1 gen obezbeđuje instrukcije za lučenje TWIST-1 proteina (transkripcionog faktora) koji tokom embrionalnog razvoja igra esencijalnu ulogu u produkciji ćelija od

kojih će nastati kosti, mišići i druga tkiva glave i lica. TWIST-1 protein vršeći modulaciju FGFR-2 kontroliše osteogenu diferencijaciju u ćelijama mezenhima.⁽⁶¹⁾ Mutacija TWIST-1 gena dovodi do osteogenih ćelija koje proizvode kolagen i premature fuzije sutura.⁽⁶⁶⁾ Saethre-Chotzenov sindrom je jedini poznati kraniofacijalni sindrom udružen sa mutacijom TWIST-1 gena.⁽⁶⁹⁾

Tabela 4. Geni i genetske varijante udružene sa kraniosinostozom

TIP KRANIOSINOSTOZE	GEN	LOKUS	MUTACIJA
sagitalna sinostoza	FGFR-2	10q26	A344A K526E
	TWIST-1	7p21	S188L S201T
	IGF1R	15q26	R406H N857S
unikoronalna sinostoza	TWIST-1	7p21	A186T R39G DEL
	FGFR-2	10q26	A315S A337T
	FGFR-3	4p16	C749G P250R
	IGF1R	15q26	R595H P190S M446V
bikoronalna sinostoza	FGFR-2	10q26	A344A
	FGFR-3	4p16	P250R
metopična sinostoza	RUNX2	6p21	duplikacija gena
Sy Pfeiffer, Sy Jackson-Weiss	FGFR-1	8p11.2-p11.1	
Sy Apert, Sy Crouzon	FGFR-2	10q26	
Sy Pfeiffer, Sy Jackson-Weiss			
Sy Saethre-Chotzen			
Sy Antley-Bixler			
Sy Muenke	FGFR-3	4p16.3	
Sy Crouzon with acanthosis nigricans			
kraniosinostoza Bostonskog tipa	MSX2	5q35.2	P148H
Sy Saethre-Chotzen	TWIST	7p21	
Sy Carpenter	RAB 23		
Sy Baller-Gerold		8q24.3	
POR deficijencija/Antley-Bixler fenotip	POR		
Sy Shprintzen Goldberg	FBN 1		
Sy Hunter-McAlpine		17q23.1-q24.2 delecija	

1.3.3. Dijagnostika kraniosinostoza

1.3.3.1. Prenatalna dijagnostika

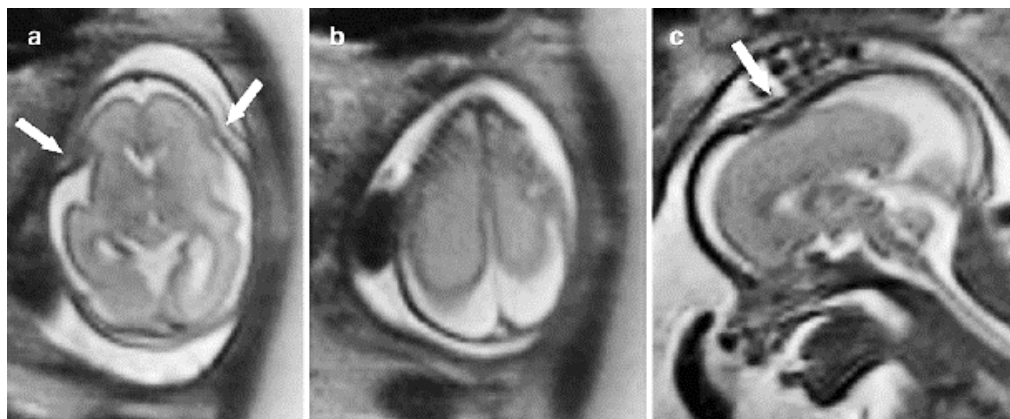
Prenatalna dijagnostika kraniosinostoza uglavnom je bazirana na molekularnoj analizi fetalne DNA i identifikaciji udruženih anomalija koja je izvodljiva u slučaju pojedinih sindromskih formi bolesti. Utvrđivanje prenatalne dijagnoze najčešće se vrši posredno verifikacijom udruženih anomalija i to najčešće uočavanjem anomalija udova, dok se genetsko testiranje može koristiti kod Apertovog, Crouzonovog, Pfeifferovog i Jackson-Weissovog sindroma.⁽⁷⁰⁾

Uzimanje uzorka fetalnih ćelija za DNA analizu moguće je obaviti amniocentezom, horiocentezom, kordocentezom ili uzorkovanjem fetalne DNA iz periferne krvi majke.⁽⁷¹⁾ S obzirom da su prve tri od navedenih metoda povezane sa rizikom od spontanog pobačaja i drugih komplikacija, smatra se da će analiza fetalne DNA iz majčine plazme (metoda koja još uvek nije uvedena u rutinsku kliničku praksu) postati standard u predstojećim godinama.

Prenatalna ultrazvučna dijagnostika kraniosinostoza u odsustvu pozitivne porodične anamneze i sindromske forme bolesti je nepouzdana, tako da deformitet u najvećem broju slučajeva ostaje neotkriven sve do porođaja. Interpretacija nalaza ultrazvučnog pregleda fetusa u slučaju suspektne kraniosinostoze je komplikovana, jer je deformitet kalvarije ponekad nemoguće razlikovati od normalne varijante.⁽⁷²⁾ Pouzdana ultrazvučna potvrda fuzije kranijalnih sutura je moguća tek u trećem trimestru trudnoće.⁽⁷⁰⁾ Kao novi i lako uočljivi ultrazvučni marker za identifikaciju fetalne kraniosinostoze predlaže se **znak zasenčenja mozga** koji je posledica nemogućnosti zvučnog talasa da prođe kroz kortikalnu kost i može se uočiti kao linija koja razdvaja zonu jasno definisane moždane anatomije od zone relativne senke.⁽⁷³⁾

MRI se može koristiti u antenatalnom skriningu u slučaju suspektne kraniosinostoze (slika 1.9). Suture kalvarije se ne mogu direktno vizualizovati prilikom MRI pregleda, tako da je ispitivanje fokusirano prevashodno na detekciju deformiteta lobanje ili zadebljanje kalvarije.⁽⁷²⁾ Pored toga, MRI pregled omogućava istovremeno sagledavanje udruženih anomalija mozga, unutrašnjih organa i ekstremiteta.

Kompjuterizovana tomografija (3D-CT) se takođe može koristiti u prenatalnoj dijagnostici kraniosinostoza ⁽⁷⁴⁾, ali zbog svog štetnog delovanja praktično nije redovno u upotrebi. Ova dijagnostička metoda može biti od velike pomoći pri sagledavanju kraniofacijalne koštane anatomije.



Slika 1.9 Prenatalni MRI mozga: bilateralna metopična sinostoza (a), trigonocefalija (b) i dolichocefalija (c)⁽⁷²⁾

1.3.3.2. Klinički pregled u dijagnostici kraniosinostoze

Klinički pregled je osnova u postavljanju dijagnoze kraniosinostoze. Preklapanje kostiju kalvarije je normalna pojava tokom prvih 2-3 dana života terminskog deteta i tokom prve 2-3 nedelje života kod prematurusa. Održavanje koštanog grebena nad kranijalnom suturom kod deteta sa abnormalnim oblikom lobanje, uvek treba da postavi sumnju na kraniosinostozu.

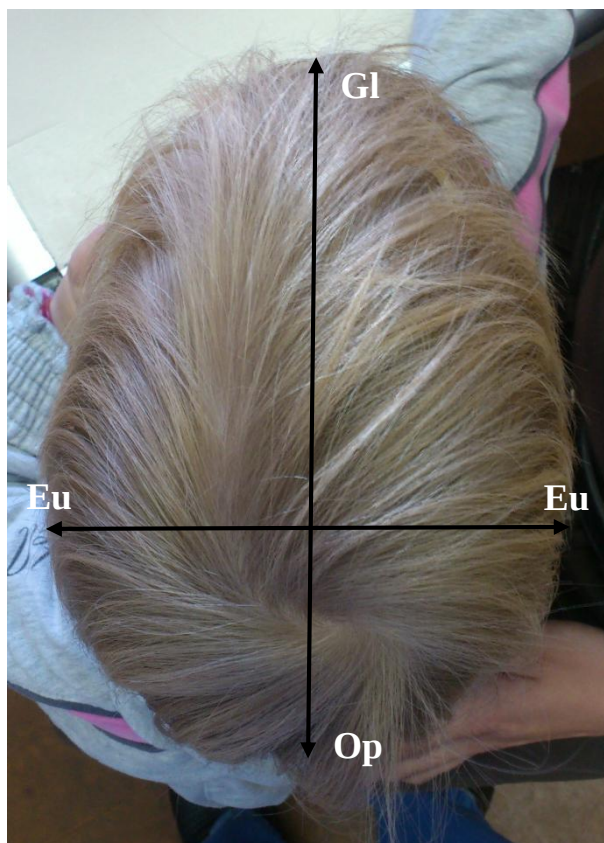
Vizualna inspekcija i palpacija još uvek su najefikasnija sredstva za potvrđivanje dijagnoze, a nedavna prospektivna multicentrična studija pokazala da obavljanje fizikalnog pregleda ostvaruje tačnost od 98% pri postavljanju dijagnoze unisuturne sinostoze bez potrebe za korišćenjem drugih dijagnostičkih modaliteta.⁽⁷⁵⁾ Vizualna inspekcija deteta se obavlja u nekoliko koraka:⁽⁷⁶⁾ (1) inspekcija glave deteta iz "ptičije perspektive" na pri čemu se procenjuje oblik čela, dužina i širina lobanje, horizontalna pozicija ušiju, kao i frontalna/okcipitalna simetrija, (2) inspekcija glave deteta od pozadi, pri čemu se utvrđuje visina baze lobanje, utvrđuje prisustvo eventualne mastoidne asimetrije i procenjuje vertikalna pozicija ušiju i (3) inspekcija glave deteta спреда, pri čemu se procenjuje pozicija i simetrija očiju, kao i pomeranje vrha nosa u stranu.

Merenje **kranijalnog (cefaličnog) indeksa, CI** omogućava nam morfološku procenu i numeričku ekspresiju oblika kranijuma.⁽⁷⁷⁾ Kranijalni indeks se izračunava kao količnik između maksimalne širine glave i njene maksimalne dužine pomnožen sa 100:

$$CI = \frac{\text{MAKSIMALNA ŠIRINA GLAVE (Eu – Eu)}}{\text{MAKSIMALNA DUŽINA GLAVE (Gl – Op)}} \times 100$$

MAKSIMALNA ŠIRINA GLAVE (Eu – Eu) - maksimalni *biparijetalni* dijametar glave izmeren između njenih najprominentnijih lateralnih tačaka (eurion, Eu)

MAKSIMALNA DUŽINA GLAVE (Gl – Op) - maksimalni *okcipitofrontalni* dijametar glave izmeren između najprominentnijih tačaka čela (glabella, Gl) i potiljka (opisthocranion, Op)



Slika 1.10 Merenje kranijalnog indeksa (CI)

Kompjuterizovana tomografija omogućava jednostavno merenje kranijalnog indeksa uz klinički prihvatljiva odstupanja.⁽⁷⁸⁾

Normalna vrednost kranijalnog indeksa varira u zavisnosti od rasne pripadnosti.⁽⁷⁹⁾ Morfologija kranijuma se može definisati numerički na osnovu vrednosti kranijalnog indeksa (tabela 5).^(77,80)

Tabela 5. Klasifikacija anatomskih kranijalnih tipova

KRANIJALNI TIP	KRANIJALNI INDEKS
ultradolichocefalija (ultradolihokranija)	< 64,9
hiperdolichocefalija (hiperdolihokranija)	65,0 - 69,9
dolichocefalija (dolihokranija)	70,0 - 74,9
mezocefalija (mezokranija)	75,0 - 79,9
brahicefalija (brahikranija)	80,0 - 84,9
hiperbrahicefalija (hiperbrahikranija)	85,0 - 89,5
ultrabrahicefalija (ultrabrahikranija)	> 90

Merenje obima glave (**okcipitofrontalna cirkumferencija, OFC**) u slučaju kraniosinostoze je od vitalnog značaja za detekciju udružene mikrocefalije i makrocefalije.⁽⁸¹⁾ Merenje se vrši neelastičnom trakom u visini glabele i opistokraniona tri puta uzastopno, pri čemu se za konačni rezultat uzima srednja izmerena vrednost. Vrednost OFC se uvećava tokom prve godine života od prosečnih 35cm do 47cm odnosno oko 1cm svakog meseca.⁽⁸²⁾ Međutim, rast lobanje nije ravnomeran, tako da OFC tokom prva tri meseca života napreduje za oko 2cm mesečno, od 3-6 meseca po 1cm mesečno, da bi se od 6-12 meseca rast iznosio 0,5cm mesečno.

Prilikom fizikalnog pregleda nesindromska kraniosinostoza zadovoljava sledeće kriterijume:

1. vizualno se može utvrditi jasan deformitet lobanje usled nesrazmernog dijametra lobanje na mestima gde suture nisu srasle
2. palpacijom se utvrđuje koštana prominencija (greben) nad suturom
3. blag pritisak na suturu ne dovodi do razmicanja kostiju
4. okcipitofrontalna cirkumferencija ne mora uvek biti smanjena, ali po pravilu pokazuje manju vrednost od očekivane za uzrast tj. ispod dve standardne devijacije (<2SD)

Klinički nalaz kod dece sa kraniosinostozom može uključivati i našikanost vena skalpa, napetu (zatvorenu) prednju fontanelu, pospanost, pojačanu razdražljivost i plač visokih tonova, loš apetit, projektilno povraćanje, proptozu sa parezom pogleda na gore i epileptične napade. Nalaz fuzije dve ili više kranijalnih sutura mora usmeriti dalje ispitivanje ka genetskom testiranju i verifikaciju prisustva intrakranijumske hipertenzije.

Sindromska kraniosinostoza se prezentuje kraniofacijalnim deformitetom, ali i udruženim deformitetima drugih delova tela. Klinički pregled u slučaju sindromske kraniosinostoze uključuje i vizualnu evaluaciju vrata (tortikolis) i kičmenog stuba, kao i prstiju šaka i stopala.⁽²⁶⁾

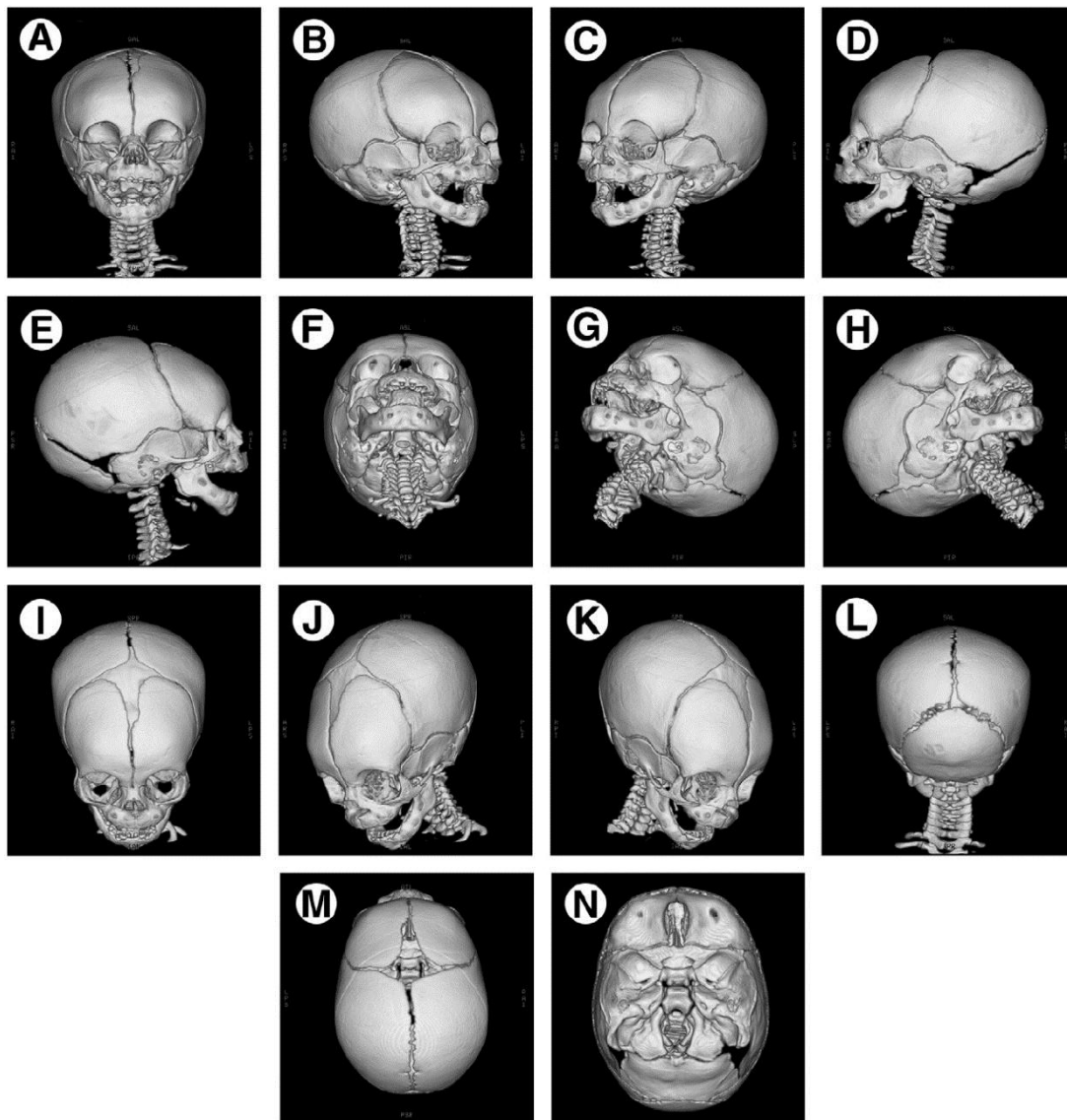
1.3.3.3. Neurodijagnostika kraniosinostoza

Rutinska radiografija lobanje i kompjuterizovana tomografija nisu preporučljivi i treba ih rezervisati za nejasne slučajeve, multisuturne sinostoze i sindromske sinostoze.

Nativna radiografija lobanje ostvaruje umerenu do visoku senzitivnost i specifičnost u dijagnostici kraniosinostoza.⁽⁸³⁾ Radiografski pregled u slučaju kraniosinostoze ukazuje na gubitak transparencije u centru suture i detaljnije sagledava prisutnu kraniofacijalnu deformaciju (slika 1.11). Osim toga, radiografija može pružiti i indirektni dokaz prisustva intrakranijalne hipertenzije u vidu copper beaten skull nalaza.



Slika 1.11 Nativna radiografija lobanje: fuzija koronalne suture u sklopu brahicefalije (slika levo) i copper beaten skull (slika desno)



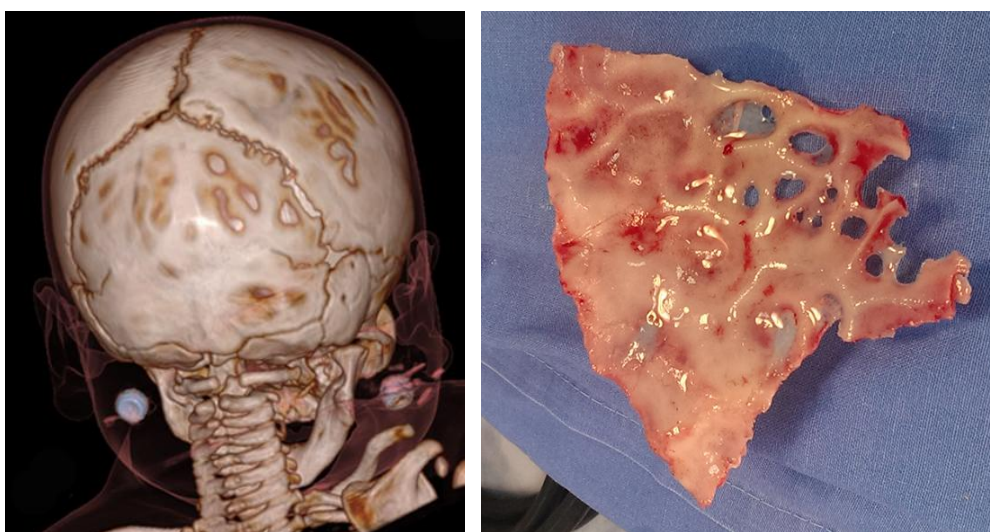
Slika 1.12 Standardne 3D-CT projekcije⁽⁴³⁾ koje se koriste u proceni otvorenosti odnosno fuzije kranijalnih šavova

Radiografska analiza putem 2D/3D kompjuterizovane tomografije endokranijuma je zlatni standard u dijagnostici kraniosinostoza i podrazumevani dijagnostički modalitet kod pacijenata planiranih za hirurško lečenje.⁽⁴³⁾ CT pregled je indikovao kod sve dece sa smanjenom OFC ili u prisustvu znakova povećanog intrakranijalnog pritiska. Savremeni pedijatrijski protokoli kompjuterizovane tomografije koji koriste multislajсну tehnologiju kako bi smanjili izlaganje pacijenta radijaciji, obezbeđuju sliku visoke rezolucije.⁽⁸⁴⁾

Skeniranje u visokoj rezoluciji jasno prikazuje fuziju sutura i omogućava analizu iz različitih uglova.⁽⁸⁵⁾ CT omogućava procenu veličine moždanih komora (hidrocefalus),

poremećaja mijelinacije, defekta korpusa kalozuma i eventualnih anomalija moždanog stabla. Pri preoperativnom CT pregledu kod većine pacijenata sa nesindromskom unisuturnom sinostozom postoji incidentalan nefiziološki nalaz koji u 6% slučajeva zahteva dalju evaluaciju.⁽⁸⁶⁾

Prošireni subarahnoidni prostori su čest nalaz kod kraniosinostoza koji se sreće u približno 70% slučajeva i koji se tumači fokalnim hidrodinamskim mehanizmima i poremećajima u resorpciji cerebrospinalnog likvora.^(87,88,89) Kost je istanjena uz povremeno vidljive kružne defekte koji se mogu uočiti na skautu ili 3D rekonstrukciji u vidu *digitalnih impresija*, *copper beaten skull* odnosno *thumb-printing* nalaza kao radiološki ekvivalent povišenog intrakranijalnog pritiska i posledica utiskivanja girusa u tabulu internu,^(43,90) ali i na aksijalnim presecima u vidu gubitka moždanih sulkusa i zaravnjenih subarahnoidnih cisterni. Osim toga, 3D-CT pruža značajnu pomoć u planiranju hirurške intervencije i omogućava precizno poređenje preoperativnog i postoperativnog nalaza.



Slika 1.13 Radiološki i klinički ekvivalenti intrakranijalne hipertenzije (thumb-printing)

Magnetna rezonanca (MRI) je dijagnostički modalitet koji je redovno rezervisan za sindromske kraniosinostoze, kao i za bolje sagledavanje pratećih endokranijalnih anomalija. Međutim, poslednja istraživanja teku u pravcu da MRI u potpunosti zameni kompjuterizovanu tomografiju u dijagnostici i tretmanu kraniosinostoza, kao i da MRI elastografija omogući neinvazivni monitoring intrakranijalnog pritiska.⁽⁹¹⁾ MRI-DTI fiber traktografija kod pacijenata sa sindromskom kraniosinostozom prikazuje normalnu

organizaciju nervnih vlakana, ali istovremeno i abnormalnu tkivnu mikrostrukturu puteva duboke bele mase.⁽⁹²⁾ Eksperimentalno na animalnom modelu je potvrđeno da se takav poremećeni mikrostrukturni integritet bele mase delimično koriguje posle hirurške korekcije kraniosinostoze.⁽⁹³⁾

Evocirani potencijali (ERP) su neinvazivna neuroimidžing metoda koja se može koristiti za elektrofiziološku procenu kortikalne moždane aktivnosti kod dece sa kraniosinostozom. Poređenje preoperativnog i postoperativnog ERP nalaza kod operisane dece je dijagnostički modalitet koji bi u budućnosti mogao da bude veoma koristan u evaluaciji efekata hirurškog lečenja na razvoj mozga.⁽⁹⁴⁾

Ultrazvučna dijagnostika kod kraniosinostoza je metoda koja je u fazi usavršavanja i za koja izaziva veliko interesovanje budući da ehosonografski pregled ne zahteva upotrebu jonizujućeg zračenja niti korišćenje sedacije. Standardno se koriste transdjuseri visoke frekvencije (tipično 7,5 MHz) uz gel kao kontaktni medijum. Međutim, potrebna je posebna obuka za tumačenje dobijenog nalaza, a pregled se može izvesti samo kod dece starosti do 13 meseci.⁽⁹⁵⁾ Dosadašnje studije upućuju na senzitivnost ehosonografije od 100% i specifičnost od 89% u potvrđivanju fuzije sutura.^(83,96)

Scintigrafija lobanje je jedna od metoda korišćenih u dijagnostici kraniosinostoza. Kranijumske suture preuzimaju vrlo malo izotopa tokom prvih nedelja života - kod prematurnog sranstjanja postoji pojačano preuzimanje, a kod potpuno sraslih sutura preuzimanja izotopa nema.⁽⁸⁷⁾ S obzirom na specifičnost scintigrafije od 66% u slučaju kraniosinostoza, ova metoda danas ima samo istorijski značaj.⁽⁹⁷⁾

Neurooftalmološki pregled (funduskopija) je nezaobilazna dijagnostička procedura kod dece sa kraniosinostozom.⁽⁹⁸⁾ Edem papile vidnog živca ponekad može biti jedini znak intrakranijalne hipertenzije.

1.3.4. Epidemiologija kraniosinostoza

Kraniosinostoze predstavljaju relativno retka oboljenja čija se incidencija procenjuje na 1:1800 do 1:2500 živorođene dece.^(43,90,99,100) Mogu se sresti u formi izolovanog defekta, ali i okviru više od 150 različitih sindroma.⁽⁹⁰⁾

Prematurna osifikacija može zahvatiti bilo koji kranijalni šav, ali se prerana fuzija najčešće zahvata *sagitalnu* suturu (45% unisuturnih kraniosinostoza, incidencija 1:5000 živorođenih), zatim *metopičnu* suturu (5-25% unisuturnih kraniosinostoza, incidencija u porastu - procenjuje se na 1:7000/1:15.000 živorođenih), unilateralno *koronalnu* suturu (20-25% unisuturnih kraniosinostoza, incidencija 1:10.000 živorođenih) i unilateralno *lambdoidnu* suturu (1-5% unisuturnih kraniosinostoza, incidencija 1:200.000 živorođene dece).^(38,61,100)

Studije više velikih centara za kraniofacijalnu hirurgiju objavljene poslednjih godina ukazuju na porast incidencije prematurne fuzije metopičnog šava, tako da je metopična sinostoza danas postala druga najčešća unisuturna kraniosinostoza sa incidencijom od 25%.^(101,102,103) Incidencija svih nesindromskih multisuturnih sinostoza prema do sada objavljenim studijama^(101,104,105) varira između 7% i 13%, što je verovatno posledica napretka u oblasti genetskih i molekularnih istraživanja, kao i preciznije klasifikacije različitih formi kraniosinostoza.

1.3.5. Tipovi kraniosinostoza

Kraniosinostoze se mogu podeliti na:⁽⁹⁰⁾

1. **nesindromske** koje se javljaju u više od 85% slučajeva i obično zahvataju samo jednu suturu (unisuturne ili proste kraniosinostoze)
2. **sindromske** koje se sreću u do 15% slučajeva i koje su po pravilu praćene fuzijom više sutura (kompleksne kraniosinostoze, kraniofacijalni sindromi)

Kraniosinostoze kod kojih dolazi do fuzije bar dve različite suture nose naziv **multisuturne sinostoze** i čine približno 20% svih nesindromskih kraniosinostoza.^(38,43) Međutim, multisuturne sinostoze se veoma često mogu sresti u okviru kraniofacijalnih sindroma.⁽¹⁰⁶⁾

Kraniosinostoze mogu da se podele i na:

1. **primarne** kod kojih dolazi do prematurne fuzije jedne ili više sutura

2. **sekundarne** kod kojih je biologija sutura normalna, a do progresivne fuzije sutura dolazi usled raznih metaboličkih poremećaja (hipertireoidizam, mukopolisaharidoze, rahitis), hematoloških bolesti, implantacije ventrikuloperitonealnog šanta ili u sklopu primarne mikrocefalije

Oblik kranijuma je karakterističan za svaki od tipova kraniosinostoze. Smatra se da svaka od suturnih sinostoza (npr. sagitalna, koronalna, lambdoidna) predstavlja zasebno oboljenje.⁽⁵⁸⁾

Pored klasifikovanih tipova, retko se mogu sresti i **neklasifikovane kraniosinostoze** čija incidencija iznosi ispod 5% svih sinostoza i kojima pripadaju dvosuturna bolest (prematura fuzija dve suture) i pojedine multisuturne sinostoze, čije hirurško lečenje zahteva individualni pristup sa češćom potrebom za sekundarnom intervencijom odnosno reoperacijom.⁽¹⁰⁷⁾

1.3.5.1. Sagitalna sinostoza

Sagitalna sinostoza (skafocefalija, dolichocefalija, dolihokranija) je najčešća unisuturna kraniosinostoza sa jasnom prevalancijom u muškoj populaciji (3,5 : 1).⁽¹⁰⁸⁾ Javlja se kod 0,2-1% novorođenčadi i u većini slučajeva se lako raspoznaje odmah na rođenju po tipičnom obliku lobanje.^(75,109)



Slika 1.14 Dolichocefalija (sagitalna sinostoza)

Klinička prezentacija kod dece odgovara uskoj dolichocefaličnoj lobanji (*δολιχος*, grčki - dugačak; *σκάφος* grčki - čun, brod) koja narušava vizualni aspekt pacijenta vrlo

prominentnim čelom i potiljkom, kao i malim i visoko postavljenim obrvama uz lice normalne širine neretko uz umereni hipertelorizam.⁽⁶¹⁾ Fuzija sagitalnog šava je vidljiva tako da se parijetalne kosti ne razmiču pri pritisku na suturu koja se može se palpirati u vidu koštanog grebena. Vrednost OFC je po pravilu u gornjim percentilima, dok je CI ispod normalne vrednosti ($CI < 75$).⁽⁵⁸⁾ Vene poglobine su izražene posebno kada dete plače.

U slučaju sagitalne sinostoze možemo razlikovati četiri dismorfološka obrasca⁽¹¹⁰⁾: bifrontalno ispupčenje, koronalnu konstrikciju, okcipitalnu protuberanciju i bitemporalnu protruziju. U zavisnosti od dismorfološkog obrasca, kalvarija poprima odgovarajući prepoznatljiv izgled koji je tipičan za fenotipski podtip pri čemu dominira frontalni aspekt, koronalna striktura lobanje, prominentan i izdužen okciput ili bitemporalno ispupčenje.

U sklopu sagitalne sinostoze mogu se sresti sledeći funkcionalni poremećaji:⁽¹¹¹⁾

1. komplikovan porođaj usled otežanog prolaska glave deteta sa fuzijom sagitalnog šava kroz porođajni kanal u jednoj trećini slučajeva
2. minimalni znaci povišenog intrakranijalnog pritiska (iritabilnost i čest plač, povraćanje bez uočljivog razloga, poremećaji spavanja), rani znaci cerebralne paralize i psihomotorna retardacija (retko) ukupno u jednoj trećini slučajeva
3. intrakranijalna hipertenzija (15mmHg) u 10-25% slučajeva
4. poremećaji učenja bez obzira na izvršeno hirurško lečenje
5. trend ka razvoju miopije (izdužena očna jabučica), kao i malokluzije u školskom dobu

3D-CT nalaz ukazuje na nestanak sagitalne suture sa formiranjem koštanog grebena nad njom uz parasuturnu sklerozu,⁽¹¹²⁾ abnormalni dolichocefalični oblik glave i posredne znake intrakranijalne hipertenzije u vidu digitalnih impresija,⁽⁹⁰⁾ ali i dijastaze još uvek otvorenih sutura.⁽¹¹¹⁾ Diferencijalna dijagnostika sagitalne sinostoze uključuje normalne dolichocefalične varijacije oblika lobanje bez sinostoze i dolichocefaliju prematurusa, kod koje je vrednost CI često ispod 70, ali nema sinostoze i posle 3-4 meseca dolazi do spontane normalizacije oblika glave.⁽¹¹³⁾

1.3.5.2. Metopična sinostoza

Metopična sinostoza (trigonocefalija) je druga najčešća unisuturna kraniosinostoza sa prevalancijom u muškoj populaciji od 3,3 : 1.⁽¹¹⁴⁾ Stepenn deformiteta može varirati od jedva naznačenog metopičnog zadebljanja do pojave koštanog grebena duž metopične suture sa izrazitom deformacijom kranijuma i lica.

Klinička prezentacija trigonocefalije može biti blaga, umerena i teška, prema čemu se tako mogu i definisati tri forme bolesti koje nose isti naziv.⁽¹¹⁵⁾ Prisutna diskranija odgovara manje ili više vidljivom koštanom grebenu koji se može palpirati u srednjoj liniji čela i tipično deformiše čelo u vidu trougla (*τρίγωνο*, grčki - trougao). U blagoj formi bolesti trouglasto (heel-shaped) čelo okružuju upale slepoočnice uz lak hipotelorizam. Prepoznavanje blagih formi trigonocefalije može biti problematično ukoliko roditelji deteta nisu sposobni da uoče problem i zainteresovani za njegovo rešavanje, posebno ako se ima u vidu da jedan broj dece sa blagim estetskim deficitom dobija simptome bolesti u vidu zaostajanja u psihomotornom razvoju, poremećaja ponašanja, ali i jasnim znacima intrakranijalne hipertenzije.⁽¹¹⁶⁾ U umerenoj i teškoj formi bolesti, deformitet čela u obliku brodske kobilice (keel-shaped) prate lateralna retruzija orbita i supraorbitalnih lukova uz bitemporalno suženje i jasan hipotelorizam sa smanjenom interpupilarnom distancom⁽⁴⁷⁾ dovodeći do tipične deformacije oblika orbite u vidu jajeta odnosno kišne kapi.⁽⁶¹⁾ Konačno, tipičan izraz lica kod bolesnika sa trigonocefalijom daje elevacija lateralnih kantusa.



Slika 1.15 Trigonocefalija (metopična sinostoza)

U sklopu metopične sinostoze sreću se sledeći funkcionalni poremećaji:⁽¹¹¹⁾

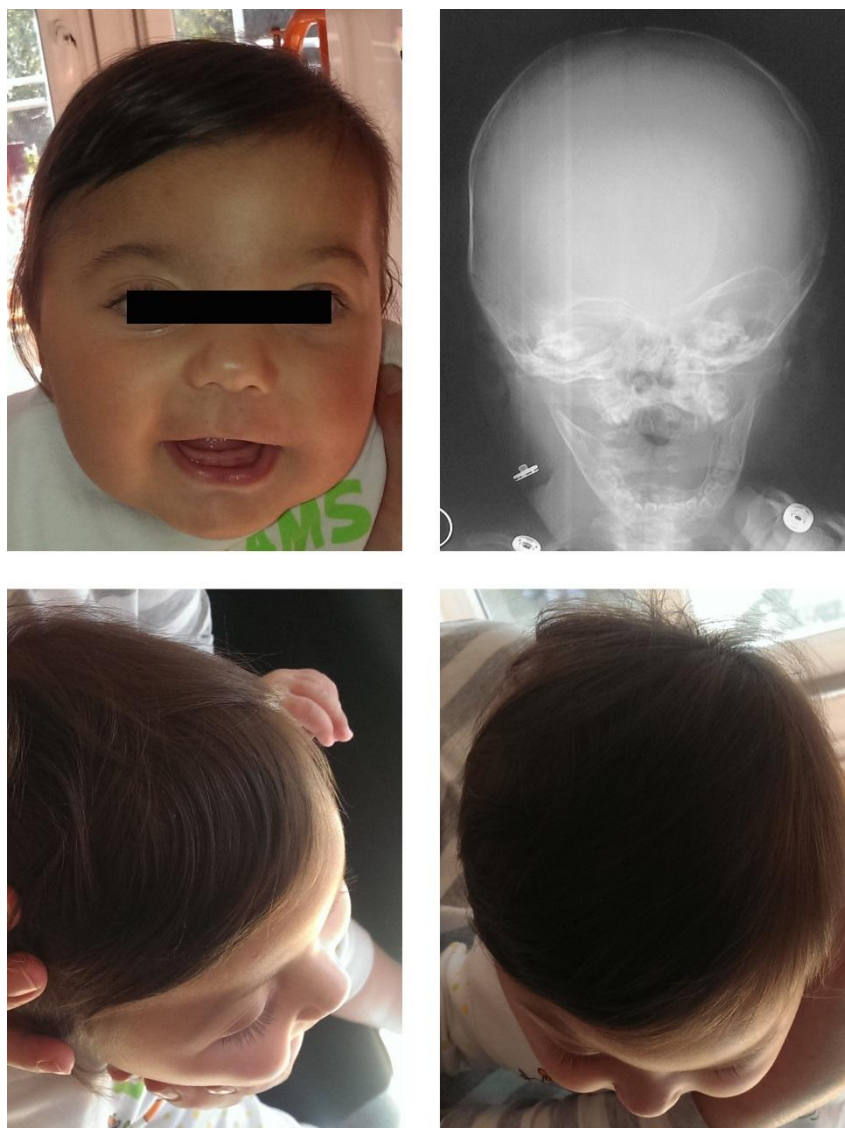
1. psihomotorna retardacija u 20-30% slučajeva bez obzira na izvršeno hirurško lečenje
2. intrakranijalna hipertenzija sa papiloedemom
3. potencijalni razvoj strabizma, astigmatizma i posledični poremećaj binokularnog vida usled hipotelorizma⁽¹¹⁷⁾
4. razvoji poremećaji, poremećaji učenja i ponašanja u više od 30% slučajeva bez obzira na hirurški status i stepen deformiteta
5. mentalna zaostalost u više od 10% slučajeva

3D-CT nalaz prikazuje frontalni srednjelinijski koštani greben nad obliterisanom metopičnom suturom sa supraorbitalnom i bitemporalnom retruzijom koju prati kompenzatorno povećanje biparijetalnog dijametra.^(38,61) Hipotelorizam deformisanih orbita jasno je uočljiv uz skraćenu prednju lobanjsku jamu i enostozu koja se pruža između frontalnih režnjeva.⁽¹¹²⁾ Udružena CHIARI tip 1 malformacija može biti prisutna u gotovo 30% slučajeva.⁽¹¹⁸⁾ Diferencijalna dijagnostika uključuje sindromske metopične sinostoze i Treacher-Collinsov sindrom.⁽¹¹⁹⁾

1.3.5.3. Koronalna sinostoza

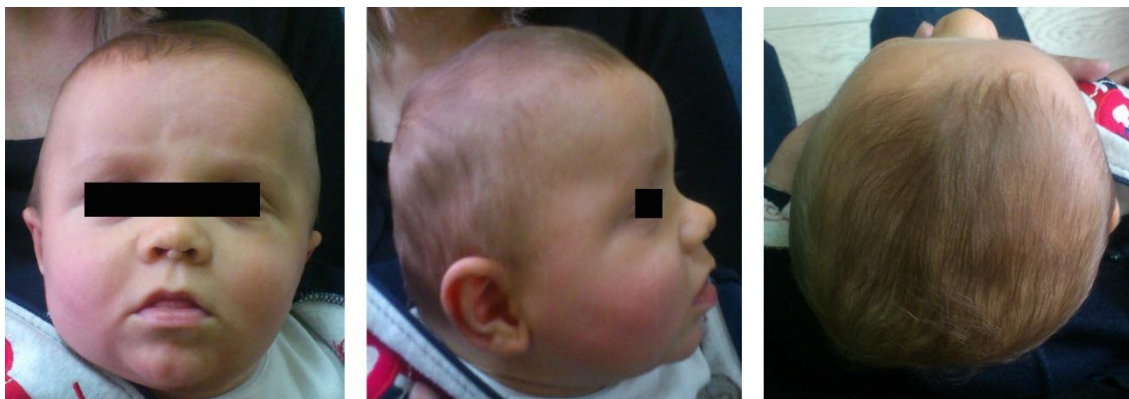
Unilateralna koronalna sinostoza (prednja ili frontalna plagiocefalija) je unilateralna prematurna fuzija jedne polovine koronalne suture usled čega nastaje tipičan plagiocefalični oblik lobanje (*πλάγιος*, grčki - kos). Progresivna frontalna plagiocefalija može biti posledica i fuzije frontosfenoidne ili frontozigomatične suture sa otvorenim koronalnim šavom.^(120,121)

Kliničkom prezentacijom unikoronalne sinostoze dominira groteskna asimetrija lica uz zaravnjenu frontalnu (čelo) i parijetalnu kost na zahvaćenoj strani, ispupčenu kontralateralnu frontalnu i ipsilateralnu temporalnu kost sa pomeranjem uveta unapred. Nosni greben devira na stranu zahvaćene suture, a ipsilateralna prednja lobanjska jama je skraćena. Ipsilateralna obrva je spuštena, a kontralateralna elevirana.



Slika 1.16 Prednja plagiocefalija (unikoronalna sinostoza desno)

Bikoronalna sinostoza (brahicefalija) je prematurna bilateralna fuzija koronalne suture zbog čega nastaje tipičan brahiocefalični oblik lobanje (*βραχύς*, grčki - kratak). Javlja se kao nesindromska kraniosinostoza, ali mnogo češće u sklopu kraniofacijalnih sindroma.⁽⁴¹⁾ Većina obolelih je ženskog pola (60-75%).^(58,122)



Slika 1.17 Brahicefalija (bikoronálna sinostoza)

Klinička prezentacija bikoronalne sinostoze odgovara brahiocefaličnoj lobanji sa izbočenom i zaravnjenom frontalnom kosti (akrocefalija), udubljenim supraorbitalnim lukovima uz proptozu ili egzoftalmus promenljivog stepena, ispupčenim verteksom koji je pomećen unapred i zadebljalom skvamom temporalnih kostiju. Biparijetalni dijametar je širok, a visina kranijalnog svoda je povećana.⁽¹²³⁾ Koštani greben nad koronalnom suturom nije previše naglašen, prednja lobanjska jama je skraćena, a okciput je zaravnjen. Vrednost OFC je najčešće u donjim percentilima, a $CI > 80$.⁽¹¹¹⁾

Funkcionalni poremećaji koji se sreću kod koronalne sinostoze su:⁽¹¹¹⁾

1. znaci povišenog intrakranijalnog pritiska
2. rani znaci cerebralne paralize
3. zastoje psihomotornog razvoja
4. egzoftalmus sa keratitisom usled nepotpunog zatvaranja očnih kapaka, gubitak oštine vida i defekti u vidnom polju usled intrakranijalne hipertenzije ili stenoze optičkog kanala. Strabizam sa ili bez ambliopije, astigmatizam, hipermetropija i gubitak binokularnog vida su posledica unilateralnog poremećaja razvoja orbite
5. malokluzija

3D-CT nalaz u slučaju bikoronalne sinostoze prikazuje abnormalni brahiocefalični oblik lobanje sa uspravnim i visokim čelom, plitkim orbitama i kratkom prednjom lobanjskom jamom. Patognomoničan znak je zakošenost orbita u AP projekciji i elevacija malih krila sfenoidne kosti u lateralnoj projekciji sa retrakcijom gornjeg i lateralnog zida orbite koja se opisuje kao bilateralni znak Arlekinovog oka, koji je u slučaju unikoronalne sinostoze prisutan samo na zahvaćenoj strani. Biparijetalni (transverzalni) dijametar

lobanje je povećan, a AP skraćen. 3D-CT pregled procenjuje i dijametar optičkog kanala, kao i anatomiju srednjeg i unutrašnjeg uha kod kraniofacijalnih dizostoza. Diferencijalna dijagnostika uključuje normalne brahicefalične varijacije oblika lobanje, pozicione (funkcionalne) deformitete lobanje, multisuturne sinostoze i kraniofacijalne sindrome.

1.3.5.4. Lambdoidna sinostoza

Unilateralna lambdoidna sinostoza (okcipitalna ili zadnja plagiocefalija) je unilateralna prematurna fuzija lambdoidne suture koja dovodi do tipične trapezoidne deformacije oblika lobanje. Prava okcipitalna plagiocefalija je jedna od najređih sinostoza koja se mnogo češće javlja kod dečaka i predstavlja manje od 5% izolovanih nesindromskih kraniosinostoza, za razliku od pozicione okcipitalne nesinostotične plagiocefalije koja je najčešći uzročnik abnormalnog oblika glave kod dece.⁽¹²⁴⁾

Klinička prezentacija unilambdoidne sinostoze odgovara trapezoidnoj lobanji sa okcipitalnim zaravnjenjem, ispupčenim mastoidom i pomeranjem uva unazad na dole na strani zatvorene suture uz prominentnu parijeto-okcipitalnu regiju i ispupčenu frontalnu kost na kontralateralnoj strani. Za razliku od grebena koji se obično sreće nad zatvorenom suturom kod metopične ili sagitalne sinostoze, u ovom slučaju češće se palpira indentacija (uvlačenje).⁽⁸⁷⁾ Visina verteksa je ipsilateralno smanjena uz vidljivu deformaciju zadnje baze lobanje.

Bilateralna lambdoidna (bilambdoidna) sinostoza je ekstremno retka forma kraniosinostoze koja se odlikuje brahiocefaličnim oblikom lobanje sa ravnim, često asimetričnim okciputom, kao i kompenzatornim širenjem zadnjih parijetalnih regija uz izdignut zadnji aspekt lobanje. Vrednost OFC je najčešće u donjim percentilima, a CI značajno iznad 80.⁽¹¹¹⁾ Prava bilambdoidna sinostoza predstavlja kalvarijalni marker rombencefalosinapse (retka kongenitalna anomalija cerebeluma praćena varijabilnom neurološkom disfunkcijom).⁽¹²⁴⁾

Funkcionalni poremećaji koji se sreću kod lambdoidne sinostoze su posledica intrakranijalne hipertenzije i anatomske deformacije u vidu poremećaja psihomotornog razvoja, kognitivnog i vizualnog deficita.⁽⁷⁵⁾

3D-CT nalaz u slučaju unilambdoidne sinostoze pokazuje potpunu ili parcijalnu fuziju lambdoidne suture uz parasuturnu sklerozu i kružne defekte kosti uz zatvorenu suturu koji su pokazatelj prisustva intrakranijalne hipertenzije. Fuzija suture je u 70% na desnoj strani. Aksijalni CT prikazuje pojačanu depoziciju kosti uz unutrašnju tabulu kosti, proširenje frontalnog subarahnoidnog prostora i angulaciju zadnje jame za više od 5-10° uz pomeranje unapred ipsilateralne petrozne kosti.^(87,112) Diferencijalna dijagnostika prvenstveno uključuje pozicionu okcipitalnu nesinostotičnu plagiocefaliju koja se odlikuje oblikom glave u vidu paralelograma sa ipsilateralnim ispupčenjem frontalne kosti i pomeranjem ipsilateralnog uva unapred, zatim multisuturne sinostoze i kraniofacijalne sindrome.⁽¹²⁴⁾



Slika 1.18 Deformaciona okcipitalna nesinostotična plagiocefalija

Poziciona (deformaciona, funkcionalna) okcipitalna nesinostotična plagiocefalija se javlja zbog smanjene pokretljivosti deteta (prematurusi, cerebralna paraliza, mentalna retardacija), abnormalnog stava (kongenitalni tortikolis), namernog postavljanja novorođenčeta u supinaciju zbog straha od SIDS ili delovanja intrauterinih faktora (anomalije uterusa).^(87,125) Pojedini autori ne prave razliku između prave plagiocefalije i pozicionog (lazy lambdoid) zaravnjivanja potiljka.⁽³⁸⁾ S obzirom da efikasnost nehirurških metoda (repozicioniranje deteta tokom spavanja, kranijalne ortoze) u tretmanu deformacione plagiocefalije drastično opada posle 9. meseca života usled zadebljanja kalvarije, hirurška remodelacija postaje moguća terapijska opcija, ali se izvodi retko, samo u odabranim slučajevima i u prisustvu teške deformacije.⁽¹²⁶⁾ Hirurška tehnika varira u zavisnosti od izbora hirurga i starosti deteta i može se izvesti kao "switch" kranioplastika, zadnji monoblok ili augmentacija zadnje kalvarije.⁽¹²⁷⁾

1.3.5.5. Multisuturne (kompleksne) sinostoze

Multisuturne (kompleksne) sinostoze su posledica fuzije dve ili više različitih sutura⁽¹¹¹⁾ i mogu da se podele na nesindromske multisuturne kraniosinostoze i multisuturne kraniosinostoze koje se sreću u okviru kraniofacijalnih sindroma.

Postoji više od 70 različitih tipova multisuturnih kraniosinostoza. Fuzija sutura se može odigrati u približno isto vreme ili se proces fuzije može odvijati različitim redom, kao što je to slučaj kod sindromskih multisuturnih kraniosinostoza. Često su praćene simptomatskom intrakranijalnom hipertenzijom koja ukoliko ostane nelečena vremenom dovodi do nastanka neuropsihološkog deficita. Pored intrakranijalne hipertenzije koja postaje problem već u prvim mesecima života, drugi patogenetski faktori od značaja su aktivni poremećaji dinamike cerebrospinalne tečnosti, venska hipertenzija i progresivna kranio-cerebralna disproporcija.⁽¹²⁸⁾

Klinička prezentacija multisuturnih sinostoza za razliku od unisuturnih formi može biti vrlo varijabilna (oblik glave može biti i normalan)⁽¹²⁹⁾ u zavisnosti od toga koje su suture pretrpele fuziju. Kod postepene i vremenski usklađene (harmonične) multisuturne sinostoze glava je normalnog oblika i tada je redukciju rasta lobanje je moguće dokazati samo praćenjem okcipitofrontalne cirkumferencije koja je u donjim percentilima i zaostaje u odnosu na inicijalnu vrednost i dužinu tela.⁽¹¹¹⁾

3D-CT kod dece sa multisuturnom sinostozom omogućava postavljanje tačne dijagnoze i precizno verifikuje fuziju kranijalnih sutura. Iako je kod velike većine bolesnika sa kraniosinostozom moguće postaviti dijagnozu i bez kompjuterizovane tomografije, ova metoda ipak ima veliki značaj u pojedinim slučajevima kada razrešava dijagnostičke dileme, omogućava uočavanje intrakranijalnih anomalija koje su praćene pojavom intrakranijalne hipertenzije sa pojavom digitalnih impresija i luckenschadel promena (kranio-lakunija), i konačno, 3D-CT softverska rekonstrukcija omogućava detaljno preoperativno planiranje hirurškog postupka i detaljnu evaluaciju postoperativnih rezultata.⁽¹³⁰⁾ Luckenschadel promene nisu u vezi sa intrakranijalnom hipertenzijom, već označavaju poremećaj osifikacije kalvarije koje se sreću najčešće kod Chiari tip 2 malformacije.⁽¹³¹⁾ U više od 90% slučajeva sindromskih kraniosinostoza prisutni su radiografski znaci povišenog intrakranijalnog pritiska (copper beaten skull, thumb-printing),⁽¹³²⁾ dok je progresivni hidrocefalus veoma čest pratilac bolesti.

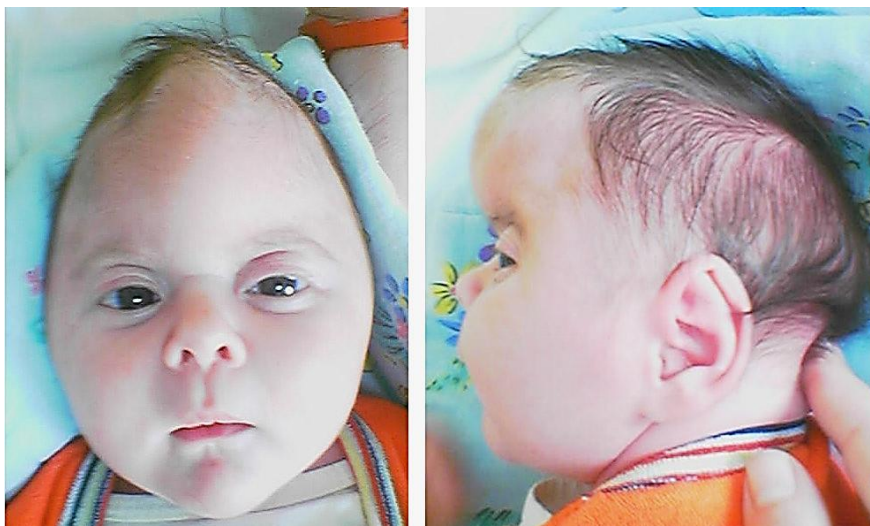
Diferencijalna-dijagnostika uglavnom uključuje razlikovanje nesindromskih od sindromskih multisuturnih sinostoza i precizno utvrđivanje koje su suture zatvorene.

Za razliku od unisuturnih sinostoza, kod kojih je samo u 2% slučajeva neophodna reoperacija i sekundarna hirurška korekcija, kod multisuturnih sinostoza u 24-45% slučajeva je potrebno više od jedne hirurške intervencije kako bi se postigla adekvatna korekcija deformiteta.⁽¹³³⁾ Morfološki ishod samo jedne hirurške korekcije u ovoj grupi pacijenata često je nezadovoljavajući, a ponekad ne uspeva ni da razreši intrakranijalnu hipertenziju.⁽¹³⁴⁾ Potreba za sekundarnom hirurškom procedurom je razumljiva s obzirom da kod kompleksnih sinostoza često postoji istovremeni deformitet i prednjeg i zadnjeg segmenta kalvarije, tako da se tada po pravilu izvodi dvoetapna hirurška korekcija.

Okultna progresivna multisuturna sinostoza je veoma retka forma nesindromske kraniosinostoze kod koje se dete rađa sa neznatnim deformitetom kalvarije i sa otvorenim suturama da bi potom tokom rane faze razvoja došlo do progresivne fuzije sutura i ograničenog rasta lobanje.⁽¹³⁵⁾ U ovoj grupi bolesnika česta je hipoplazija srednjeg masiva lica, hipertelorizam, a može se verifikovati i intrakranijalna hipertenzija sa promenama na očnom dnu kada hirurška ekspanzija kranijuma i remodelacija dovode do rezolucije simptoma, čak i u starijem dobu.^(129, 136)

Pansinostoza (pankraniosinostoza) nastaje kao posledica najmanje tri ili svih kranijalnih sutura.⁽¹³⁷⁾ Pansinostoze se sreću u sklopu pojedinih sindromskih kraniosinostoza ili u retkim poremećajima tipa cloverleaf deformiteta lobanje, posle teške kranio cerebralne traume, kod sinostoza metaboličkog porekla i kraniosinostoza koje nastaju posle implantacije šanta za derivaciju likvora.

Oksicefalija je varijanta multisuturne sinostoze kod koje je glava abnormalne visine (turicefalična) ili konusnog oblika sa zašiljenim verteksom koji predstavlja mesto prednje fontanele.⁽¹¹¹⁾ Osifikovana i ispupčena prednja (bregmatična) fontanela podseća na *šešir klovna*⁽¹³⁸⁾ odnosno na *glavu šećera*⁽¹³⁹⁾ i patognomoničan je znak oksicefalije. Paranasalni sinusi su slabo razvijeni, a orbite su plitke.⁽⁸⁷⁾ Smatra se da je oksicefalija nastaje kao rezultat progresije unisuturne sinostoze u kompleksnu odnosno nesindromske sinostoze u kraniofacijalni sindrom.⁽¹³⁸⁾ Sinonimi za oksicefaliju koji se uobičajeno koriste su turicefalija, akrocefalija i hipsicefalija.⁽³⁷⁾



Slika 1.19 Oksicefalija

Cloverleaf deformitet lobanje (Kleeblattschädel, trifilicefalija) nastaje usled premature fuzije sagitalne i lambdoidne suture pri čemu dolazi do disproporcionalnog ispupčenja frontalne i parasagitalne regije put napred i lateralnog ispupčenja temporalnih regija koji dovode do trilobularnog izgleda lobanje⁽¹⁴⁰⁾. Ovaj deformitet se javlja izolovano ili u sklopu različitih kraniofacijalnih sindroma (Crouzon, Apert, Pfeiffer, Carpenter).⁽¹⁴¹⁾ Klinička prezentacija svakog pacijenta je jedinstvena sa kljunastim nosom, nisko postavljenim ušima, visokim čelom, kratkim srednjim masivom lica, depresijom premaksilarnih regija i proptozom/egzoftalmusom.⁽¹¹¹⁾ Ukoliko se dete rodi živo, mogu biti prisutni i teška mentalna retardacija, sindaktilija šaka i stopala i ograničena pokretljivost zglobova⁽¹⁴²⁾.

Mercedes Benz tip kraniosinostoze je varijanta trisuturne sinostoze kod kojeg je prisutna fuzija zadnjeg dela sagitalne i obe lambdoidne suture kod kojeg prominentni koštani greben nad okoštanim suturama podseća na amblem ove automobilske marke.^(139,143) Tipične karakteristike su niska okcipitalna brazda, prednja turicefalija sa istaknutim čelom, umerena brahicefalija i sužen biparijetalni dijametar.⁽¹⁴⁴⁾

Z-obrazac tip kraniosinostoze je takođe varijanta trisuturne sinostoze kod koje dolazi do premature fuzije ipsilateralne koronalne, sagitalne i kontralateralne lambdoidne suture usled koje lobanja dobija bizaran oblik koji podseća na latinično slovo "Z".⁽¹⁴⁵⁾

Kliničke karakteristike bolesti odgovaraju znacima intrakranijalne hipertenzije i hernijaciji cerebelarnih tonzila.

Multisuturne sinostoze retko mogu nastati i **posle hirurške korekcije unisuturne kraniosinostoze**.⁽¹³⁷⁾ U ovoj grupi pacijenata inicijalna operacija daje veoma prihvatljiv estetski rezultat, da bi se posle više meseci ili godina došlo do pojave ograničenog rasta lobanje sa simptomima i znacima povećanog intrakranijalnog pritiska.⁽¹⁴⁶⁾ Patobiološki supstrat ove pojave nije poznat.

1.3.5.6. Kraniofacijalni sindromi

Kraniofacijalni sindromi (sindromske kraniosinostoze, faciokraniosinostoze) po definiciji podrazumevaju unisuturnu ili multisuturnu sinostozu udruženu sa anomalijom dela lobanje embriološki različitog porekla.⁽¹⁴⁷⁾ Nazivaju se još i *kraniofacijalne dizostoze* odnosno *kraniofacijalni dismorfični sindromi*. U 80-90% svih primarnih kraniosinostoza radi se o izolovanom morfološkom defektu, dok se u ostalim slučajevima radi o primarnoj kraniosinostozu u okviru više od 150 različitih sindroma.

Svaki od sindroma praćen je specifičnim anomalijama i definisanom genetskom mutacijom. Većina kraniofacijalnih sindroma ispoljava autozomno dominantni obrazac nasleđivanja, ali se kod polovine obolelih radi o sporadičnoj novoj mutaciji.^(61,111,148) Kod manjeg broja sindromskih kraniosinostoza utvrđen je recesivni obrazac nasleđivanja.^(149,150)

Klinička prezentacija kraniofacijalnih sindroma u najvećem broju slučajeva odgovara zajedničkim karakteristikama kao što su hipoplazija maksile, hipertelorizam i proptoza, ektrskanijalne anomalije, funkcionalni poremećaji (opstrukcija disajnog puta, otežano gutanje i žvakanje), deficiti senzornih organa, usporen psihomotorni razvoj, malokluzija i više ili manje izražen estetski deficit.^(38,111) Hidrocefalus je prisutan u 40% slučajeva i ponekad ima progresivan tok. Povećani intrakranijalni pritisak i njegove moguće posledice po mentalni razvoj i čulo vida su atrofija optičkih nerava (progresivni gubitak vida) i kompresija frontalnih režnjeva (mentalna retardacija).

CT i 3D-CT analiza sagledavaju fenotipsku ekspresiju kraniofacijalnog sindroma. Najčešće se radi o bikoronalnoj sinostozu sa ili bez fuzije drugih sutura,⁽¹⁴⁸⁾ a pored

fuzije kranijalnih sutura često je prisutna osifikacija sutura baze lobanje (frontosfenoidne i frontoetmoidne), tako da su baza lobanje i kosti lica zahvaćeni u varijabilnom procentu uz posledičnu hipoplaziju srednjeg masiva lica.⁽¹⁴⁷⁾ Abnormalnosti mozga koje se sreću kao prateći nalaz kraniofacijalnih sindroma su neprogresivna ventrikulomegalija, agenezija i istanjenost korpusa kalozuma, agenezija septuma peluciduma, holoprozencefalija, nedostatak temporomezijalne bele moždane mase, medijalna temporalna disgenezija, piramidna hipoplazija, venske malformacije i CHIARI tip 1 malformacija.^(38,151) Veličina okcipitofrontalne cirkumferencije je signifikantan prediktor intrakranijalnog volumena kod sindromskih i multisuturnih kraniosinostoza, tako da njenim merenjem u ovoj grupi pacijenata možemo utvrditi prisustvo rizika od poremećenog rasta lobanje.⁽¹⁵²⁾

Tabela 6. Najčešći kraniofacijalni sindromi i njihove karakteristike

SINDROM	TIP SINOSTOZE	GLAVNE KLINIČKE KARAKTERISTIKE	MUTACIJA
CROUZON	bikoralna	hipoplazija srednjeg masiva lica	FGFR-2
CROUZON-AN (CAN)	bikoralna	hipoplazija srednjeg masiva lica, Acanthosis nigricans	FGFR-3
APERT	bikoralna	hipoplazija srednjeg masiva lica, sindaktilija šaka i stopala	FGFR-2
SAETHRE-CHOTZEN	bikoralna	ptoza, niska linija kose	TWIST-1 FGFR-2
PHEIFFER	bikoralna	hipoplazija srednjeg masiva lica, tri podtipa	FGFR-1 FGFR-2
CARPENTER	bikoralna sagitalna	brahituricefalija, brahisindaktilija	RAB23
MUENKE	uni/bikoralna	asimetrična akrocefalija, gubitak sluha	FGFR-3 (P250R)
JACKSON-WEISS	bikoralna	akrocefalija, širok i medijalno deviran palac na nozi	FGFR-1 FGFR-2
ANTLEY-BIXLER	bikoralna bilambdoidna	brahicefalija, hipoplazija lica, radiohumeralna sinostoza	FGFR-2 POR

Rano prepoznavanje sindromske kraniosinostoze i njena precizna klasifikacija su od veoma velikog značaja za prognozu bolesti i pravovremeno planiranje hirurškog lečenja. Razlikovanje kraniofacijalnih sindroma omogućeno je prepoznavanjem karakterističnih kraniofacijalnih deformiteta sa ili bez udruženih ekstrakranijalnih anomalija. Prevencija sekundarnih oštećenja usled prisutnog funkcionalnog deficita (opstrukcija disajnog puta, senzorni i mentalni deficit) je neophodna i vrši se hirurškim ili nehirurškim procedurama.⁽¹¹¹⁾ Najčešći kraniofacijalni sindromi i njihove glavne karakteristike su zbirno prikazani u tabeli 6.

Crouzonov sindrom je najčešća faciokraniosinostoza sa incidencijom od 1:25.000 živorođene dece koja se odlikuje anomalijama kranijuma (brahicefalija, skafocefalija, trigonocefalija, trifilocefalija)⁽¹⁵³⁾ koje su uvek udružene sa anomalijama lica. Anomalije kranijuma su najčešće posledica premature bikoronalne fuzije, ali mogu srasti i sagitalna, metopična ili sve suture kranijuma (pansinostoza). Anomalije lica su posledica nerazvijenosti srednjeg masiva lica koja dovodi do retruzije lica, egzorbitizma (plitke orbite i proptoza), hipoplazije maksile i skraćenja nosa.



Slika 1.20 Crouzonov sindrom

Ovo oboljenje se karakteriše veoma varijabilnom ekspresijom (postoje i pacijenti klinički normalnog izgleda) i tipičnim odsustvom ekstrakranijalnih anomalija. Nasleđuje

se autozomno dominantno u 75% slučajeva, dok ostatak čine spontane mutacije. Zapažena je povećana prosečna starost očeva pri začeću⁽³⁸⁾. Najčešće se prematurna fuzija kranijalnih sutura dešava oko prve godine života, a tek kasnije se ispoljavaju retruzija srednjeg segmenta lica i egzorbitizam, tako da je dijagnoza bolesti teška neposredno po rođenju i tokom prve godine života.⁽¹⁵⁴⁾

Kliničkom slikom dominira hipertelorizam sa proptozom, promenljivi stepen hipoplazije maksile, nos sličan kljunu papagaja, kratka gornja usna, nepce oblika latiničnog slova "V", fuzija cervikalnih pršljenova, malokluzija i fuzija kranijalnih i facijalnih sutura.^(111,155) Ekspiratorna opstrukcija i okluzija venskih struktura vrata vode do respiratornih problema (disanje na usta), dok posledična abnormalna aktivnost pomoćne disajne muskulature dovodi do porasta intrakranijalnog pritiska.⁽¹²⁸⁾ Veoma su česte i malformacije ušnog kanala koje rezultuju oštećenjem sluha (konduktivna gluvoća). Postoji i forma Crouzonovog sindroma koji je praćena crnom akantozom (Acanthosis nigricans) i nastaje usled specifične mutacije FGFR-3 gena.⁽¹⁵⁶⁾

Apertov sindrom (akrocefalosindaktilija tip 1) je kraniofacijalna malformacija sa incidencijom od 1:100/160.000 živorođene dece koja se lako prepoznaje po udruženoj sindaktiliji gotovo svih prstiju šaka i stopala. Sindaktilija može biti u vidu potpune fuzije prstiju ili samo u vidu dobro definisanih prstiju spojenih kožom.

Većinom je zastupljena sporadična forma bolesti (95%) kao posledica nove mutacije koja nosi rizik od pojave kod potomaka od 50%,⁽¹¹¹⁾ ali postoji i hereditarni oblik sa autozomno dominantnim obrascem nasleđivanja.⁽¹⁵³⁾ Povećana je prosečna starost očeva pri začeću.⁽³⁸⁾

Kraniofacijalni defekt kod ove faciokraniosinostoze sastoji se iz karakteristične bikoronalne sinostoze koja dovodi do asimetrične brahicefalije (turicefalija) i praćena je retruzijom lica različitog stepena⁽¹⁵⁷⁾. Orbite su plitke, ali ne tako kao kod Crouzonovog sindroma. Za razliku od Crouzonovog sindroma prisutni su otvoreni zagrižaj, elevirani alveolarni lukovi hipoplastične maksile, abnormalno široko lice i čelo i otvorena prednja fontanela tokom prvih meseci života. Oštećenje sluha je često sa gubitkom sluha u 30% slučajeva.⁽¹⁵⁸⁾

Hidrocefalus je često prisutan i javlja se zbog pritiska na duralne venske sinuse i dodatno doprinosi bizarnom obliku glave.⁽¹⁵⁹⁾ Uz usporen psihomotorni razvoj, mentalnu retardaciju (češća je nego kod Crouzonovog sindroma) i hiperaktivnost, često je prisutna

opstruktivna apnea tokom sna koja je uslovljena retruzijom lica.⁽¹⁶⁰⁾ Tipični su poremećaji u razvoju zuba uz zadebljale gingive, a prateće anomalije su i stenoza/aplazija pilorusa i ektopični anus.



Slika 1.21 Preoperativni (gornji red) i postoperativni (donji red) klinički nalaz kod pacijenta sa Apertovim sindromom

Saethre-Chotzenov sindrom (akrocefalosindaktilija tip 3) odlikuje bikoronalna sinostoza (brahicefalija), hipoplazijom maksile, ptozom i anomalijama ušnih školjki. Sindaktilija je obično parcijalnog tipa sa kratkim distalnim falangama i širokim palčevima šaka i stopala.^(111,161) Postoje sporadična i hereditarna forma sa autozomno dominantnim nasleđivanjem.⁽³⁸⁾ Mentalna retardacija je vrlo često prisutna.



Slika 1.22 Saethre-Chotzenov sindrom

Pfeifferov sindrom (akrocefalosindaktilija tip 5) predstavlja tešku kraniofacijalnu malformaciju udruženu sa anomalijama šaka i stopala. Odlikuju je brahicefalija, retruzija srednjeg facijalnog masiva, maksilarna hipoplazija, hipertelorizam i deformiteti palčeva šaka i stopala (sindaktilija).⁽¹⁶²⁾ Postoje sporadična i hereditarna forma koja se nasleđuje autozomno dominantno.

Carpenterov sindrom je kraniofacijalna malformacija koju odlikuju brahicefalija, lateralno pomeranje medijalnih kantusa, brahidaktilija prstiju šaka, sindaktilija prstiju stopala i hipogenitalizam.^(38, 153)

Muenkeov sindrom je faciokraniosinostoza sa incidencijom od približno 1:30.000 novorođenčadi koja se sreće kod 8% pacijenata sa kraniosinostozom⁽¹³⁹⁾. Bikoronalna sinostoza je najdoslednija karakteristika oboljenja koju prate gubitak sluha, usporen

psihomotorni razvoj i anomalije prstiju (brahidaktilija/klinodaktilija). Takođe je prisutna poodmakla starost očeva pri začeću.⁽¹⁶³⁾

Jackson-Weissov sindrom odlikuje hipertelorizam, proptoza, hipoplazija srednjeg masiva lica i akrocefalija koji su praćeni deformitetima stopala u vidu širokog i medijalno deviranog palca na nozi sa parcijalnom kutanom sindaktilijom drugog/trećeg prsta i širokim i kratkim metatarzalnim kostima.^(135,164,165) Obrazac nasleđivanja je autozomno dominantan.

Antley-Bixlerov sindrom karakterišu brahicefalija, hipoplazija srednjeg masiva lica, "kruškast" nos sa stenozom/atrezijom hoana, bilateralna radiohumeralna sinostoza, spontani prelomi dugih kostiju i kontrakture zglobova.⁽¹⁶⁶⁾ Nasleđuje se autozomno recesivno.

1.3.6. Funkcionalni aspekti kraniosinostoza

Funkcionalni poremećaji su generalno manje izraženi kod unisuturnih nego kod sindromskih sinostoza. Kompenzatorni rast normalnih sutura kod većine unisuturnih kraniosinostoza dovoljan je da obezbedi normalni rast i razvoj mozga bez porasta intrakranijalnog pritiska.⁽³³⁾ Međutim, u 10-15% unisuturnih i u oko 50% multisuturnih (sindromskih) sinostoza dolazi do nastanka progresivne intrakranijalne hipertenzije zbog diskrepancije između moždanog rasta i zapremine intrakranijalnog prostora.^(41,167)

Intrakranijalna hipertenzija kod kraniosinostoza se može javiti usled:^(128,168)

1. ograničenog rasta kalvarije usled premature fuzije sutura lobanje koja dovodi do kraniocerebralne disproporcije
2. hidrocefalusa koji je prisutan kod 10% dece sa sindromskom kraniosinostozom
3. venske hipertenzije koja je posledica anatomskih anomalija venskog drenažnog sistema glave i konstrukcije u nivou jugularnih foramina u okviru sindroma, pri čemu je značajno da venska hipertenzija može izostati u prisustvu ekstenzivnih venskih kolateralna (emisarne vene) na bazi lobanje, koji mogu obezbediti adekvatnu vensku drenažu^(169,170)

4. opstrukcije gornjih disajnih puteva koja je uzrokovana retruzijom lica, atrezijom hoana i čestim traheo-laringealnim anomalijama kod sindromskih kraniosinostoza i koja se karakteriše skokovima intrakranijalnog pritiska tokom REM faze spavanja i snom indukovanom apnejom

Intrakranijalna hipertenzija kod dece sa kraniosinostozom može biti samo povremeno ispoljena i teško se otkriva u odsustvu tipičnih simptoma i znakova. Klinički simptomi povišenog intrakranijalnog pritiska mogu biti vrlo diskretni ili čak odsutni u slučaju unisuturnih formi, dok je teška intrakranijalna hipertenzija relativno čest nalaz kod multisuturnih sinostoza.⁽¹⁷¹⁾

Prisustvo papiloedema je vrlo značajan pokazatelj povišenog intrakranijalnog pritiska, ali istovremeno njegovo odsustvo ne znači i odsustvo intrakranijalne hipertenzije. Edem papile vidnog živca je kod kraniosinostoza veoma pouzdan indikator intrakranijalne hipertenzije posle osme godine života, ali je njegova senzitivnost niska kod mlađe dece i iznosi samo 22%.⁽¹⁷²⁾ Ipak, zakasnelo prepoznavanje kraniosinostoze sa edemom papile optičkog živca vodi u nepopravljivu atrofiju živca i teško oštećenje vida.

Značajan porast intrakranijalnog pritiska otkriven je i kod dece kod koje je dijagnoza kraniosinostoze utvrđena posle prve godine života. Iako povišen intrakranijumski pritisak može biti posledica različitih etioloških činilaca, pretpostavka da kraniosinostoza stvara uslove za nastanak intrakranijumske hipertenzije u ovoj starosnoj grupi čini se prilično verovatna. Do danas nije pronađena zadovoljavajuća neinvazivna tehnika za merenje ICP, tako da se u slučaju sumnje na intrakranijalnu hipertenziju obavlja direktno merenje i monitoring intrakranijalnog pritiska.

Dosadašnje studije nisu sa sigurnošću potvrdile da kod dece sa kraniosinostozom postoji smanjeni kranijalni volumen i da zbog toga nastaje porast intrakranijumskog pritiska i direktni ili indirektni konstriktivni efekat na mozak u razvoju. Međutim, kod kraniosinostoza, korelacija između intrakranijalnog pritiska i intrakranijalnog volumena nije potvrđena.^(173,174) Veliki broj dece sa kraniosinostozom poseduje normalan volumen lobanje, koji je u nekim formama sindromskih kraniosinostoza, čak i povećan.^(175,176) Takođe, nema definitivnih dokaza da je kod dece sa nesindromskom kraniosinostozom volumen lobanje manji nego kod normalne dece (izuzev kod dečaka starijih od 7 meseci sa metopičnom sinostozom).⁽¹⁷⁷⁾

Deca sa kraniosinostozom se češće rađaju sa manjim kranijalnim volumenom nego njihovi zdravi vršnjaci, a maksimalna razlika u zapremini lobanje između zdrave dece i one sa kraniosinostozom je na rođenju.^(178,179) Ukoliko bilo koji konstriktivni efekat smanjenog volumena lobanje na mozak postoji, on je najveći na rođenju i ispoljava se tokom prvih šest meseci života. S druge strane, intrakranijalna hipertenzija može biti prisutna iako je kranijalni volumen normalan,⁽¹⁸⁰⁾ ponekad i posle hirurške ekspanzije kranijuma.⁽¹⁸¹⁾ Dugoročne posledice hronične asimptomatske i intermitentne intrakranijumske hipertenzije nisu predvidive.

Radiografski znaci digitalnih impresija često se interpretiraju kao znaci povišenog intrakranijalnog pritiska. Mada su pojedine studije demonstrirale izvestan stepen korelacije ovih nalaza sa povišenim intrakranijalnim pritiskom, smatra se da je njihova senzitivnost niska i ne preporučuju se kao pouzdana dijagnostička metoda.⁽¹⁸²⁾ U nedavno objavljenim studijama, ističe se značajna dijagnostička pouzdanost vizuelnih evociranih potencijala (VEP) u ranom otkrivanju neuropatije optičkog živca, i to kod starije dece sa kraniosinostozom.⁽¹⁸³⁾ MRI pregled endokranijuma povremeno može prikazati promene koje su u pozitivnoj korelaciji sa intrakranijalnom hipertenzijom, kao što su distalna stenoza transversalnog sinusa (MRV) ili praznu selu (posledica hronične intrakranijalne hipertenzije).⁽¹³⁶⁾

Problemi sa disanjem su retki kod nesindromskih sinostoza. Međutim, većina dece sa sindromskom formom bolesti ima retruziju lica i prateće anomalije nepca (rascep), nazofarinksa (atrezija hoana), traheje i larinksa, koje mogu rezultovati u opstrukciji gornjih disajnih puteva. Snom indukovana apneja može biti posledica takve opstrukcije ili nezrelosti moždanog stabla⁽¹⁸⁴⁾ uz činjenicu da je njeno prisustvo marker povišenog rizika od intrakranijalne hipertenzije kod bolesnika sa sindromskom kraniosinostozom.⁽¹⁸⁵⁾

Optička neuropatija kod kraniosinostoza je prouzrokovana kraniocerebralnom disproporcijom, hipoperfuzijom mozga, hidrocefalusom i opstruktivnom apnejom u toku sna.⁽¹⁸³⁾ Atrofija optikusa kod ove grupe bolesnika je posledica (1) intrakranijalne hipertenzije sa papiloedemom, (2) uvrtnja i istezanja optičkog živca zbog abnormalnog rasta mozga i kranijuma, (3) suženja optičkih kanala (kompresivna optička neuropatija) ili (4) komplikacija kraniofacijalne hirurgije.⁽¹⁸⁵⁾ Ambliopija se javlja usled strabizma, koji postoji kod 40% nesindromskih unisuturnih kraniosinostoza,⁽¹⁶⁸⁾ astigmatizma,

anizometrije i ametrije. Oštećenja rožnjače se mogu javiti usled hroničnog keratitisa zbog egzoftalmusa ili kao posledica kraniofacijalne hirurgije.

Poremećaj moždanog razvoja i psihomotornu disfunkciju kod kraniosinostoza pokušavaju da objasne tri hipoteze:^(61,171,186,187)

1. prolongiran porast intrakranijalnog pritiska prouzrokovan sinostozom vremenom dovodi do hipovaskularnosti i konsekvantne hipoplazije moždanog tkiva
2. rast kortikalnog i subkortikalnog tkiva je lokalno ograničen sinostozom koja dovodi do sekundarne deformacije mozga i preusmeravanja njegovog rasta ka nezahvaćenim regijama intrakranijuma
3. kraniosinostoza i anomalije mozga zajedno su rezultat neuropatološkog poremećaja koji počinje još tokom ranog embriološkog razvoja

Sasvim je realno očekivati da ograničeni rast mozga, lokalizovane zove povišenog intrakranijalnog pritiska i posledični poremećaj cerebralnog protoka krvi imaju značajno učešće u nastanku mentalne disfunkcije kod bolesnika sa kraniosinostozom. Međutim, mehanizam kojim prematurna fuzija sutura utiče na usporeni psihomotorni razvoj ili korelira sa njim, nije detaljno proučen. Rizik od razvoja poremećaja moždanog razvoja i intelektualnog deficita prisutan je kod multisuturnih nesindromskih i sindromskih kraniosinostoza,^(188,189) ali i kod unisuturnih formi.⁽¹⁹⁰⁾

Mentalni razvoj deteta sa kraniosinostozom nije poremećen samo usled restrikcije rasta mozga i intrakranijalne hipertenzije. Kod dece sa kraniosinostozom psihosocijalni distres usled neobičnog izgleda i kraniofacijalne deformacije može prisutan u do 40% slučajeva.⁽¹⁸³⁾ Abnormalna konfiguracija lica i lobanje može veoma nepovoljno uticati na socijalnu integraciju, ostvarivanje kontakta i uspostavljanje odnosa sa vršnjacima, uspeh u školi, kao i na socijalnu efikasnost.⁽¹⁹¹⁾

1.3.7. Neurohirurško lečenje kraniosinostoza

Deformitet lobanje ima najčešće samo kozmetički značaj tako da se u većini sinostoza kraniosinostoza primenjuju konzervativne mere lečenja kao što su promena položaja deteta tokom spavanja ili nošenje korektivnih ortoza i traka. Međutim, spontana korekcija kranijalnog deformiteta kod deteta sa prematurnom fuzijom sutura se nikada ne dešava.

Najvažnije kontroverzno pitanje je da li je hirurško lečenje kraniosinostoza estetska ili funkcionalna procedura. Pretpostavlja se da je lokalna deformacija kranijuma indukuje neurološki poremećaj time što ometa rast i funkcionisanje mozga⁽¹⁹²⁾, što posebno dolazi do izražaja kod multisuturnih sinostoza, gde je kompresivni efekat na mozak značajno veći.⁽¹⁰⁰⁾ Preoperativne SPECT studije pokazuju da kod više od dve trećine dece sa kraniosinostozom postoji poremećaj cerebralne perfuzije, dok PET skeniranje potvrđuje snižen metabolizam glikoze u mozgu.⁽¹⁹³⁾ Nedavne ^{99m}Tc-ECD SPECT studije kod bolesnika sa kraniosinostozom potvrđuju značajno postoperativno poboljšanje defekata cerebralne perfuzije, kao i njenu normalizaciju posle hirurške dekompresije.⁽¹⁹⁴⁾ Međutim, hirurško lečenje kraniosinostoze može se izvesti i kod odraslih osoba, pri čemu je indikacija za izvođenjem operacije korekcija kozmetičkog defekta, koja tada zahteva mnogo složenije ili višestruke hirurške postupke i angažovanje multidisciplinarnog tima.^(136,195)

Kod većine unisuturnih sinostoza glavni razlog za hirurško lečenje je estetska korekcija deformiteta i prevencija potencijalnog funkcionalnog deficita. Međutim, kod jednog broja dece sa izolovanom fuzijom kranijalne suture prisutna je minimalna klinička simptomatologija povišenog intrakranijalnog pritiska, kao i neuroradiološki ekvivalenti intrakranijalne hipertenzije u vidu digitalnih impresija.⁽¹⁶⁷⁾ Osim toga, dugotrajnim praćenjem dece sa metopičnom i sagitalnom sinostozom potvrđeno je prisustvo neurokognitivnog deficita,⁽¹⁹⁶⁾ kao i disfunkcija okulogira kod dece sa unikoronarnom sinostozom.^(197,198)

Ulogu hirurškog lečenja ne samo u svrhu estetskog, već i funkcionalnog poboljšanja, mnogo je lakše proceniti u slučaju kraniofacijalnih sindroma nego u slučaju unisuturnih sinostoza. U ovom slučaju estetska korekcija prisutnog deformiteta je uvek neophodna uz istovremenu indikaciju za prevenciju i ublažavanje funkcionalnog deficita koji je

najčešće posledica povišenog intrakranijalnog pritiska. Kompjuterizovani dizajn može obezbediti pouzdanu platformu za optimizaciju hirurške efikasnosti i preciznosti.^(199,200) Hirurško lečenje u ovoj grupi bolesnika treba uvek da bude individualno prilagođeno fenotipskim karakteristikama pacijenta, a ne njegovom genotipu. Takođe, prevencija neurokognitivnog propadanja u ovoj grupi bolesnika treba da bude fokusirana na rešavanje hronične intrakranijalne hipertenzije i snom indukovane apneje. Ukoliko se posmatra estetski ishod i rizik od izvođenja sekundarne intervencije kako bi se rešila morfološka hirurška komplikacija ili dodatno korigovao kranijalni deformitet, idealno vreme za izvođenje kranijalne rekonstrukcije kod dece sa sindromskom kraniosinostozom bi bilo u vremenu između šest i devet meseci, naravno ukoliko bolesnik već u ranom postnatalnom periodu nije ugrožen teškom intrakranijalnom hipertenzijom.⁽²⁰¹⁾ Lečenje dece sa kraniofacijalnim sindromom je uvek u nadležnosti specijalnog kraniofacijalnog tima koji je posvećen ovom problemu.

Prevremeno zatvaranje fontanele bez drugih elemenata kraniosinostoze ne zahteva operativno lečenje. Pojava blagog koštanog zadebljanja nad metopičnom ili sagitalnom suturom bez znakova deformiteta lobanje i bez drugih kliničkih i radiografskih znakova prevremeno srasle suture, ne predstavlja kraniosinostozu niti zahteva hirurški tretman (normalne varijante). Izduženi oblik lobanje koji se javlja kod prematurusa, mora se razlikovati od sagitalne sinostoze.⁽¹³⁰⁾ Sekundarna kraniosinostoz, koja nije posledica prisustva patološkog koštanog procesa u nivou zahvaćenih sutura, javlja se i kod mikrocefalije i takođe ne zahteva hirurško lečenje.⁽²⁰²⁾

Danas postoje dve hirurške opcije koje se primenjuju u tretmanu kraniosinostoza i to su tradicionalna hirurška remodelacija kalvarije i endoskopska hirurgija. *Tradicionalna hirurška tehnika* podrazumeva resekciju kosti (osteotomija), oslobađanje (dekompresija) intrakranijuma, preusmeravanje koštanog rasta i remodelaciju kalvarije. *Endoskopska tehnika* se koristi kod dece mlađe od tri meseca i podrazumeva minimalno invazivnu strip kraniektomiju i postoperativnu korekciju oblika lobanje nošenjem korektivnih ortoza tokom više meseci.

Hirurško lečenje kraniosinostoza ima za cilj prevenciju, korekciju i eliminaciju lokalnih kompresivnih efekata, poremećaja perfuzije mozga i promena u moždanom metabolizmu.

Osnovni principi kraniofacijalne hirurgije (Tessier) su:^(15,203)

1. veliki koštani segmenti kalvarije i lica mogu se mobilisati u subperiostalnoj ravni, zatim odvojiti od periosta i tako devaskularizovanu kost možemo postaviti u novu poziciju bez rizika od odbacivanja
2. koštani zidovi orbita se mogu repositionirati intrakranijalnim i ekstrakranijalnim pristupom slobodno i bez opasnosti po gubitak vida, jer pozicija optičkih foramena ostaje očuvana i nepromenjena
3. osteotomije i repozicija kostiju lica daju bolje rezultate nego korišćenje samo koštanih graftova
4. uvek treba načiniti korekciju maksimalno mogućeg broja deformiteta u okviru iste hirurške intervencije

Iako predstavlja ekstenzivnu proceduru, imajući u vidu ostvareni benefit, hirurško lečenje kraniosinostoza se generalno smatra za bezbedan postupak prihvatljivog rizika ukoliko se obavlja u odgovarajućoj visokospecijalizovanoj ustanovi. Ekstenzivnost i vrsta hirurškog lečenja zavisi od tipa i stepena uočenog kraniofacijalnog deformiteta. Neophodna je detaljna evaluacija svakog pojedinačnog bolesnika u pogledu postavljanja funkcionalnih indikacija i evidentiranja prisustva fiksiranog ili progresivnog deformiteta.

Indikacije za neurohirurško lečenje kraniosinostoza su:^(38,204)

1. korekcija kraniofacijalnog deformiteta
2. prevencija progresije kraniofacijalnog deformiteta
3. normalizacija intrakranijalnog pritiska
4. prevencija funkcionalnih poremećaja uslovljenih ograničenim rastom mozga i intrakranijalnom hipertenzijom
5. stvaranje optimalnih uslova za rast mozga u ranom postnatalnom periodu

Klinički potvrđeni deformitet lobanje uz ograničeni rast mozga i intrakranijumska hipertenzija jesu primarna indikacija za hirurško lečenje. Hirurško lečenje treba preduzeti u prisustvu unisuturne sinostoze praćene usporenim/ometenim psihomotornim razvojem, multisuturnih sinostoza, sindromskih sinostoza sa intrakranijalnom hipertenzijom, kod progresivnih kraniofacijalnih estetskih deformiteta, kompresivnih optičkih neuropatija, kao i u pojedinim slučajevima pozicionih kraniosinostoza. Apsolutna kontraindikacija za

neurohiruršku intervenciju je mikrocefalija kod koje se šavovi lobanje sekundarno zatvaraju, jer izostaje normalan razvoj i ekspanzija mozga.⁽²⁰²⁾

Anesteziološko osoblje treba da bude obučeno za zahtevnu preoperativnu pripremu, zbog mogućih prisustva različitih idiosinkrazija, rizika od venskog embolizma, hipotermije, poremećaja elektrolita, poteškoća pri intubaciji, značajnog perioperativnog gubitka krvi i intrakranijumske hipertenzije kod operacija sa redukcijom visine/dužine lobanje (posebno su joj podložna deca starija od godinu dana sa redukcijom dimenzija kalvarije za više 1,5 cm).⁽²⁰⁵⁾

Operativno lečenje je neophodno samo u 20% slučajeva kraniosinostoza i savetuje se u prvoj godini života. Međutim, preporuka za termin izvođenja hirurške intervencije varira od 3 do 36 meseci.^(38,43,87,88,100,153) Kod teških kraniofacijalnih deformacija sa intrakranijumskom hipertenzijom neophodan je što raniji hirurški tretman. Uz to dokazano je da deca kod koje je hirurška korekcija načinjena u uzrastu starijem od godinu dana imaju povećanu incidenciju zastoja u kognitivnom razvoju u odnosu na decu operisanu do navršene prve godine života.⁽¹⁹³⁾

Remodelacija kalvarije mlađeg deteta je zahtevnija od operacije starijeg. Hirurško lečenje u uzrastu ispod 6 meseci je praćeno povećanim rizikom od perioperativnih komplikacija i restenozom (reosifikacijom) uz veći procenat neuspelih hirurških korekcija i reoperacija.⁽²⁰⁶⁾ Operacije kod dece u starijem uzrastu praćene su komplikovanijim rekonstruktivnim procedurama i proporcionalno većim perioperativnim gubitkom krvi, kao i većim rizikom od formiranja perzistentnih koštanih defekata. Korišćenje fragmenata kosti (ulomaka) koji zaostaju prilikom hirurške osteotomije, omogućava popunjavanje rekonstruktivnih defekata kalvarije stimulacijom osteogeneze, što se ne može postići aplikacijom koštanog praha (piljevine).⁽²⁰⁷⁾ Plasiranje subgalealne (epikranijalne) drenaže smanjuje postoperativni edem lica, redukuje rizik od formiranja postoperativnog seroma i značajno skraćuje boravak pacijenta u bolnici.⁽²⁰⁸⁾

SonicWeld sistem za kraniofacijalnu osteosintezu koristi kombinaciju ultrazvučne tehnologije i resorptivne implante kojima se vrši stabilna fiksacija osteotomisane kosti. Budući da se prilikom fiksacije koristi osteosintetski materijal koji se spontano resorbuje posle 12-14 meseci od operacije, nema potrebe za sekundarnom operacijom u cilju uklanjanja implanta.⁽²⁰⁹⁾ Endokortikalna resorptivna fiksacija je efikasna tehnika koja se koristi prilikom kraniofacijalne rekonstrukcije i eliminiše iregularnosti konture kostiju

lica i čela koje mogu nastati posle ektokortikalne fiksacije.⁽²¹⁰⁾ Međutim, ektokortikalna resorptivna fiksacija ne remeti kozmetički ishod ukoliko se primenjuje za osteosintezu iza linije kose.

Sindromske sinostoze čine jednu trećinu operisanih slučajeva.⁽¹¹¹⁾ Savremeno lečenje faciokraniosinostoza u načelu podrazumeva timski rad neurohirurga, maksilofacijalnog i plastičnog hirurga. Strukturni poremećaj u ovoj grupi bolesnika u suštini je dislokacija čela i retruzija srednjeg segmenta lica, tako da se njihovo hirurško lečenje sastoji u sekvencijalnom ili istovremenom pomeranju čela (isto kao u lečenju izolovanih kraniosinostoza) i srednjeg masiva lica (osteotomije LE FORT I, II, III) ka napred.

Postoperativne komplikacije hirurgije kraniosinostoza su retke i uključuju infekciju, hemoragiju, razvoj hidrocefalusa, likvorne fistule usled rascepa dure, pojavu epileptičnih napada, leziju venskih krvnih sudova i sinusa sa konsekvativnom trombozom, težak edem konjunktiva, kao i restenozu.

1.3.7.1. Razvoj hirurške tehnike u tretmanu kraniosinostoza

Hirurško lečenje kraniosinostoza ponovo je otkriveno posle višedecenijskog prekida i počinje naglo da se razvija tridesetih godina prošlog veka. **Faber** i **Towne** utvrđuju koncept da rana profilaktička linearna sinostektomija kod bolesnika sa kraniosinostozom obezbeđuje očuvanje neuroloških funkcija i poboljšava kozmetički ishod, pri tome tvrdeći da se negativni efekti sinostoza mogu uveliko sprečiti pravovremenom hirurškom intervencijom u mlađem uzrastu.⁽²¹¹⁾ Tokom četrdesetih godina prošlog veka strip kraniektomije i suturektomije se ustaljuju kao široko prihvaćene hirurške tehnike u tretmanu kraniosinostoza koje daju odlične funkcionalne i estetske rezultate ukoliko se primene kod dece starosti do dva meseca.⁽²¹²⁾

Simmons i **Peyton** predlažu postavljanje folija načinjenih od tantala duž ivica presečene kosti posle strip kraniektomije kako bi se minimalizovala reosifikacija kosti, što su pokušali i **Matson** i **Ingraham** pomoću polietilenskog filma, ali su obe tehnike ubrzo odbačene kao neuspešne.⁽²¹²⁾ Strip kraniotomija uskoro biva široko popularizovana i zamenjena jednostavnom kraniosinostektomijom koja se sastojala u uklanjanju trake

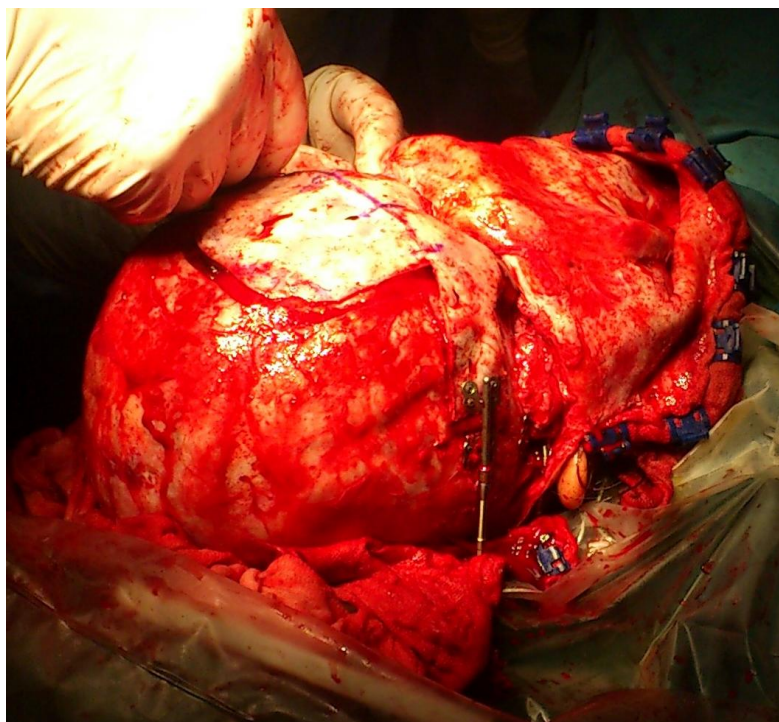
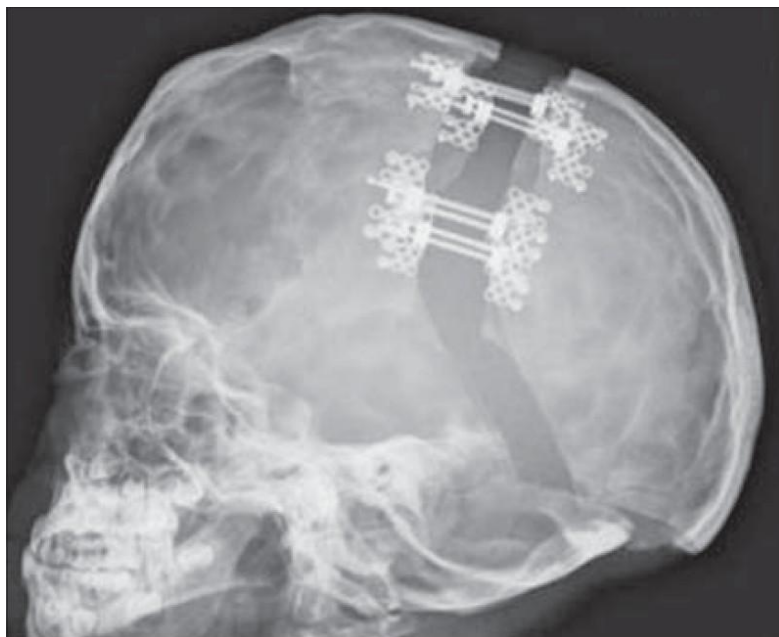
kosti širine 1cm nad zatvorenom suturom uz proširivanje kraniektomije duž normalnih sutura i sa ekscizijom perikranijuma u cilju sprečavanja reosifikacije. Usled razvoja anestezije i usavršavanja hirurške tehnike, krajem pedesetih godina prošlog veka hirurgija kraniosinostoza je postala bezbedna i široko prihvaćena.

Početak šezdesetih, pa sve do devedesetih godina prošlog veka limiti proste suturektomije i strip kraniektomije u tretmanu kraniosinostoze starije dece su bili prepoznati. Dok ove tehnike kod pacijenata starosti do nekoliko meseci daju veoma dobre rezultate, brza reosifikacija sa brzim premošćavanjem artificalno stvorene suture koja se javlja kod starije dece daje nepovoljne rezultate i iziskuje potrebu za višestrukim ekstenzivnim remodelacijama kranijuma koje ispoljavaju ograničenu efikasnost. Kako bi se sprečio nastanak neurološke disfunkcije i sekundarne kompenzatorne promene kalvarije udaljene od mesta premature fuzije suture, uvode se nove tehnike kojima se postiže promptna intraoperativna korekcija deformiteta kranijuma.

Jimenez i Barone početkom devedesetih godina prošlog veka uvode novu tehniku *endoskopske suturektomije* koja se sastoji iz proste strip kraniektomije koja se izvodi u prvim mesecima života, posle čega se oblik kalvarije kontroliše višemesečnim nošenjem korektivne kacige.⁽²¹³⁾ Ova tehnika se može primeniti i kod bolesnika sa multisuturnom nesindromskom sinostozom⁽²¹⁴⁾, nosi manje troškove u odnosu na otvorenu hirurgiju⁽²¹⁵⁾ i praćena je manjim perioperativnim gubitkom krvi, kraćim trajanjem operacije, brzim otpuštanjem iz bolnice, vrlo retkim komplikacijama, kao i odličnim funkcionalnim i kozmetičkim rezultatima zbog čega je dobro prihvaćena u nekim hirurškim centrima. Međutim, tehnika endoskopske strip kraniektomije praćena upotrebom korektivne kranijalne ortoze u isto vreme doživljava i oštre kritike bivajući ocenjena kao nazadna i upoređena sa postupcima artificalne deformacije kranijuma koji su se primenjivali hiljadama godina ranije tokom istorije.⁽²¹⁶⁾

Distrakcija kranijalnog svoda podrazumeva primenu tehnike **distrakcione osteogeneze** koja je bazirana na kontrolisanom okoštavanju segmenata kosti prethodno razdvojenih hirurškom osteotomijom. Ova tehnika je po prvi put primenjena u tretmanu kraniosinostoza u univerzitetskoj bolnici Sahlgrenska u Geteborgu 1997. godine.⁽²¹⁷⁾ Po izvođenju osteotomije, aparat za unutrašnju distrakciju fiksira se za kost sa obe strane linije osteotomije (slika 1.23). Sa distrakcijom započinje se nedelju dana posle implantacije distraktora pomeranjem koštanih segmenata za 0,5mm dnevno. Maturacija

kalusa se završava posle dva do tri meseca posle čega se aparat uklanja u kratkoj hirurškoj intervenciji u opštoj anesteziji.⁽²¹⁸⁾



Slika 1.23 Aparat za unutrašnju distrakciju

1.3.7.2. Standardne hirurške tehnike u tretmanu kraniosinostoza

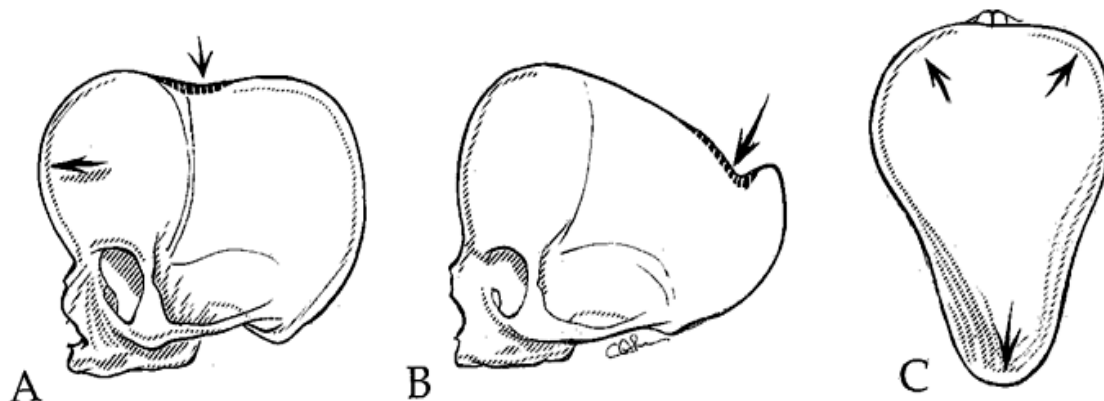
Tokom proteklih nešto više od sto dvadeset pet godina od prve hirurški tretirane kraniosinostoze, uveden je i primenjen veoma veliki broj različitih hirurških tehnika u cilju postizanja optimalnih rezultata.

Standardna hirurška tehnika se može podeliti na postupke koji se primenjuju kod dece starosti do godinu dana i postupke kod dece starije od tri godine.

SAGITALNA SINOSTOZA

Tipične patoanatomske karakteristike sagitalne sinostoze su (slika 1.24)⁽²¹⁹⁾:

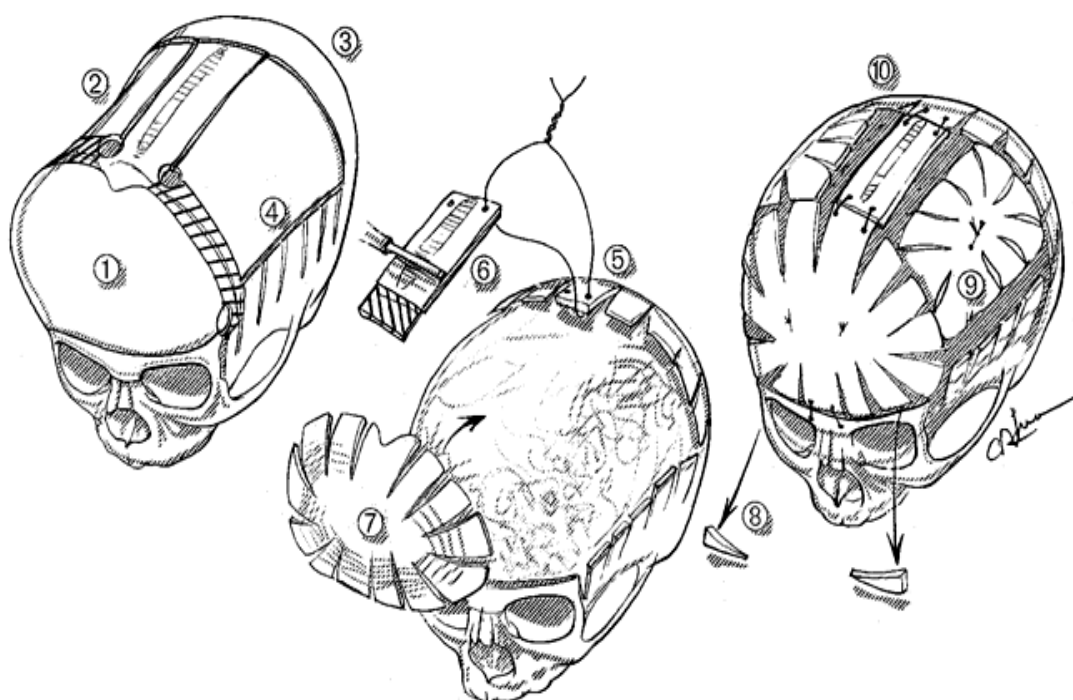
1. smanjenje bitemporoparijetalne distance
2. ispupčenje sagitalne suture (ridging)
3. frontalno i okcipitalno ispupčenje



Slika 1.24 Patoanatomske karakteristike sagitalne sinostoze (Youmans JR: Neurological Surgery. WB Saunders Co, Philadelphia, Vol. 2, 1996.): prednja kompenzacija (A), zadnja kompenzacija (B) i golf-tee (postolje za lopticu za golf) deformitet (C)

Principi operativne tehnike kod dece starosti do godinu dana (slika 1.25)⁽²¹⁹⁾:

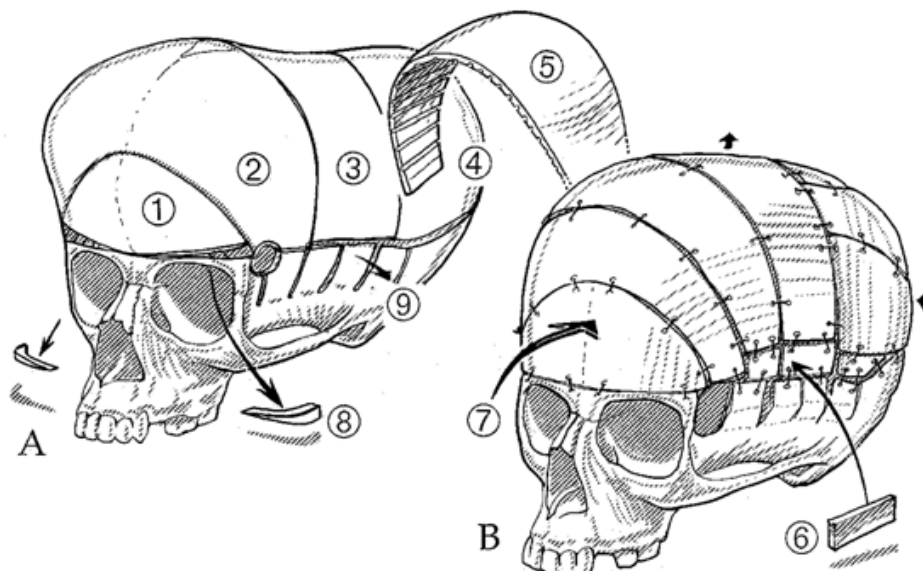
1. adekvatan položaj pacijenta na operacionom stolu (modifikovana pronacija)
2. bifrontalna kraniotomija i obostrana parijetookcipitalna kraniotomija (1-4)
3. redukcija dužine lobanje skraćanjem dimenzija parijetalne kosti (5-8)
4. fiksacija parijetalnih koštanih graftova za duru (9,10)



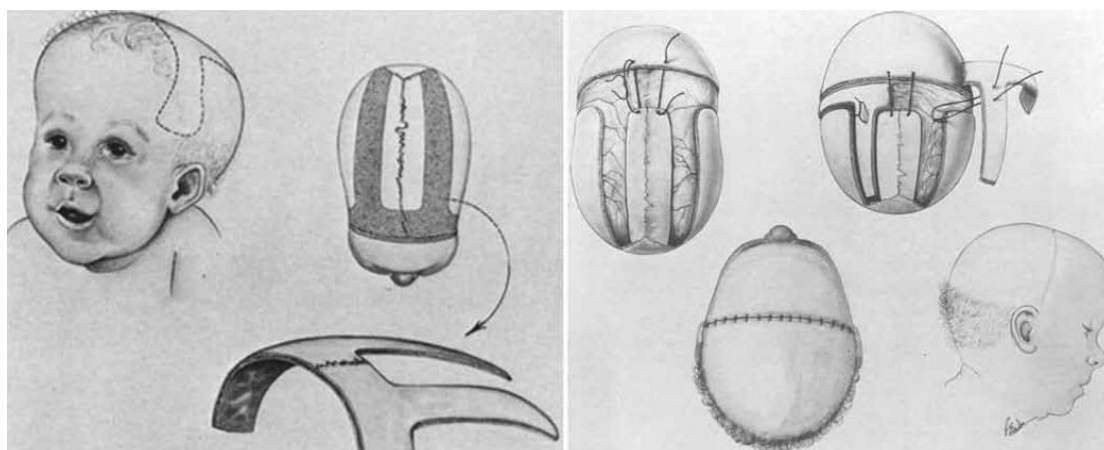
Slika 1.25 Principi operativne tehnike kod dece sa sagitalnom sinostozom starosti do godinu dana (Youmans JR: Neurological Surgery. WB Saunders Co, Philadelphia, Vol. 2, 1996.)

Principi operativne tehnike kod dece starije od 3 godine (slika 1.26)⁽²¹⁹⁾:

1. formiranje serijskih bifrontalnih, bifrontoparijetalnih, biparijetalnih i okcipitalnih koštanih graftova (1-4)
2. endokranijalni kerf (zasecanje) parijetalne kosti i stvaranje preloma po tipu zelene grančice (5)
3. remodelacija kalvarije uz redukciju AP distance (6-8)
4. formiranje prečaga na temporalnoj kosti i njihovo zalomljivanje ka spolja (9,10)



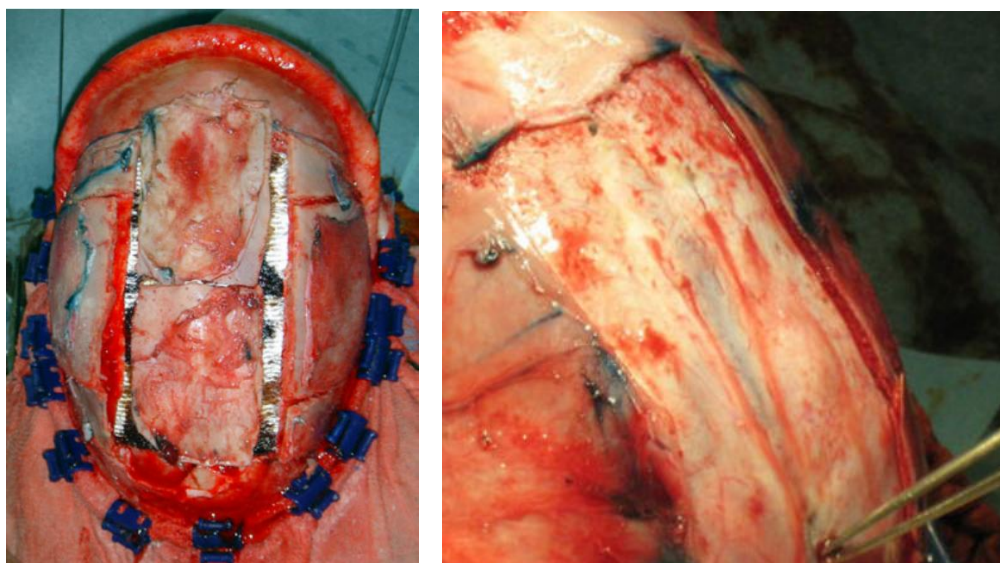
Slika 1.26 Principi operativne tehnike kod dece sa sagitalnom sinostozom starije od tri godine (Youmans JR: Neurological Surgery. WB Saunders Co, Philadelphia, Vol. 2, 1996.)



Slika 1.27 Ilustracija hirurške tehnike π procedure koja podrazumeva ekstenzivnu biparijetalnu osteotomiju sa remodelacijom koštanog flapa u cilju skraćenja anteroposteriornog dijametra lobanje (Goodrich JT. Pediatric Neurosurgery. 2ed. Thieme Medical Publishers. 2008.)

π procedura je hirurška tehnika uvedena krajem sedamdesetih godina prošlog veka (slika 1.17) sa idejom da se korekcija skafocefaliije izvede ekstenzivnom biparijetalnom osteotomijom oblika grčkog slova " π " uz bikoronalnu, sagitalnu i lambdoidnu suturektomiju.⁽¹⁹³⁾

Renier-ova "H" tehnika je varijanta π procedure koja podrazumeva korekciju skafocefalije kod deteta sa sagitalnom sinostozom izvođenjem retrokoronalne i prelambdoidne osteotomije.^(220,221) Elevacija i odvajanja koštanog fragmenta od dure nad gornjim sagitalnim sinusom širine 4cm vrši se u cilju dekonstrukcije sinusa i eliminacije potencijalnih efekata venske hipertenzije (slika 1.28).

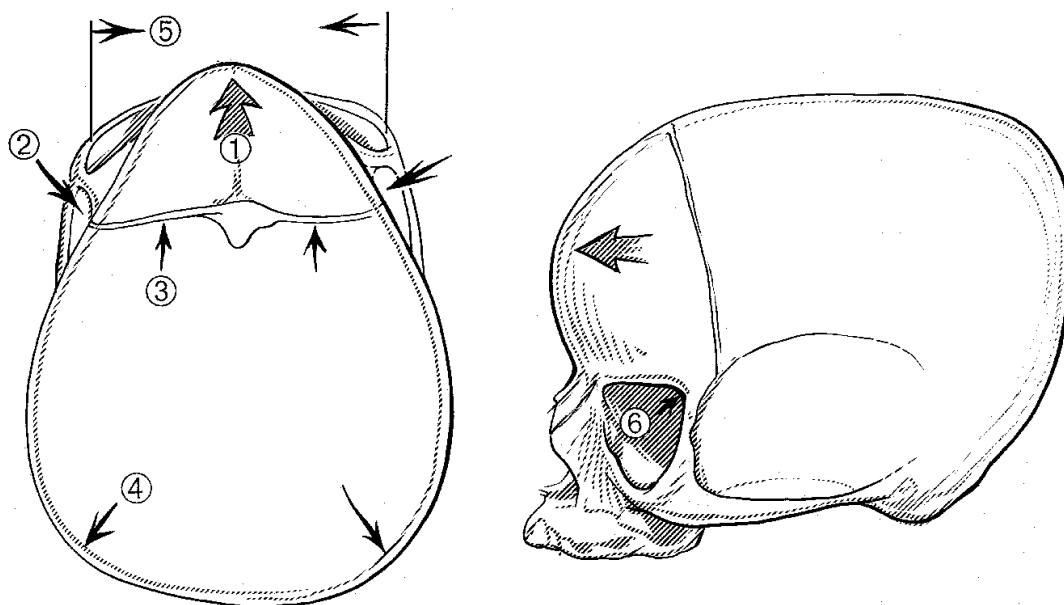


Slika 1.28 Renier-ova "H" tehnika⁽²²¹⁾

METOPICNA SINOSTOZA

Tipične patoanatomske karakteristike metopične sinostoze su (slika 1.29)⁽²¹⁹⁾:

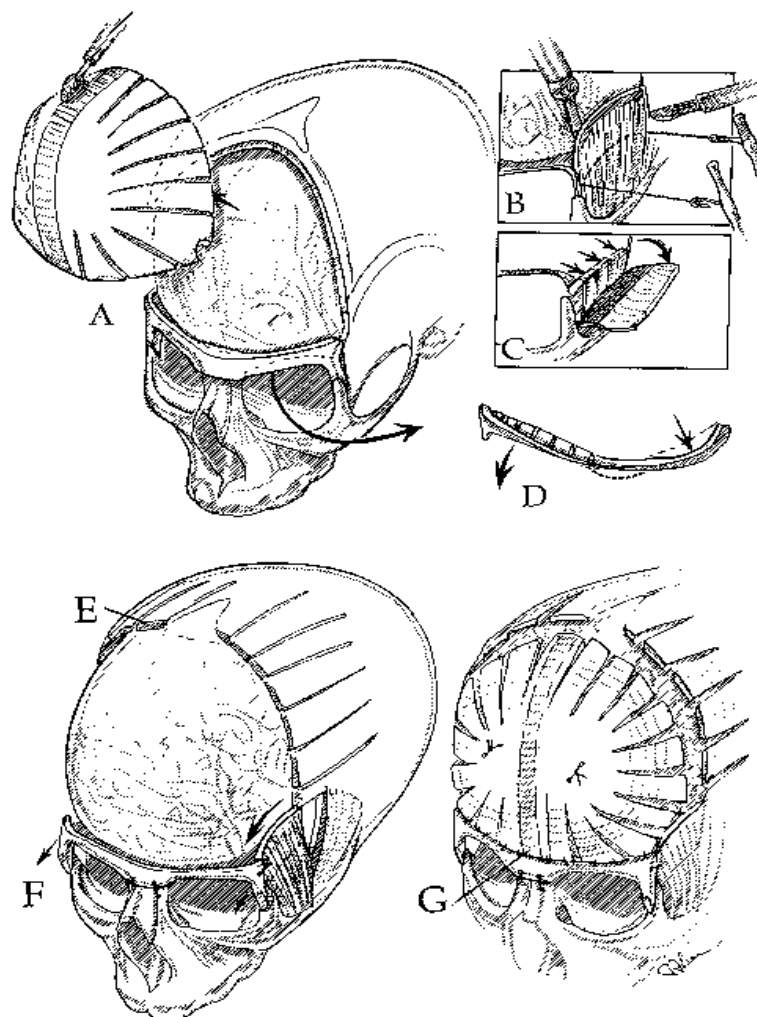
1. ispupčenje metopične suture u vidu grebena (ridging)
2. smanjena bitemporalna distanca
3. pomeranje otvorene koronalne suture unapred
4. kompenzatorno ispupčenje parijeto-okcipitalne regije
5. sužena bizigomatična distanca
6. pomeranje superolateralne ivice obe orbite unazad uz zaravnjivanje supraorbitalnih grebena i hipotelorizam



Slika 1.29 Patoanatomske karakteristike metopične sinostoze (Youmans JR: Neurological Surgery. WB Saunders Co, Philadelphia, Vol. 2, 1996.)

Principi operativne tehnike kod dece sa metopičnom sinostozom starosti do godinu dana (slika 1.30)⁽²¹⁹⁾:

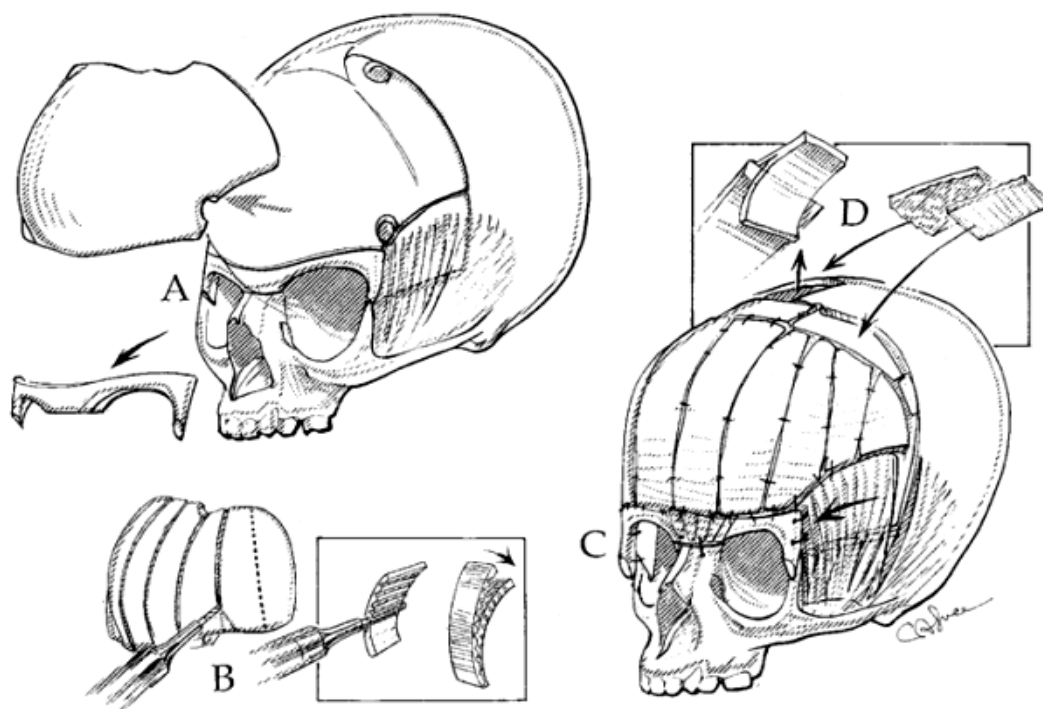
1. cik-cak ili talasasta bikoronalna incizija kože koja minimalizuje incizionu alopeciju poglavine i daje bolji kozmetički rezultat
2. poravnavanje metopičnog grebena high-speed drilom i formiranje vertikalnih prečaga (barrel staves) na kosti pomoću kraniotoma ili GIGLI testere (A)
3. elevacija utisnute temporalne kosti (B,C)
4. zasecanje (kerfing) unutrašnje strane supraorbitalnog luka (D)
5. formiranje prednje fontanela (E)
6. uklanjanje i refiksacija supraorbitalnih lukova (F)
7. fiksiranje slobodne kosti za frontalnu duru (G)



Slika 1.30 Principi operativne tehnike kod dece sa metopičnom sinostozom starosti do godinu dana (Youmans JR: Neurological Surgery. WB Saunders Co, Philadelphia, Vol. 2, 1996.)

Principi operativne tehnike kod dece starije od tri godine (slika 1.31)⁽²¹⁹⁾:

1. obrada odignute frontalne kosti (A) high-speed drilom (endokranijalni kerf)
2. formiranje letvica u cilju lakše remodelacije kosti (B)
3. oblikovanje temporalnog kompozitnog mioosealnog flapa (šav mišića i kosti) radi sprečavanja nastanka šupljine ispod temporalnog mišića (C)
4. graft kosti (njenim cepanjem dletom na dve polovine) u cilju popunjavanja nastalih defekta lobanje (D)

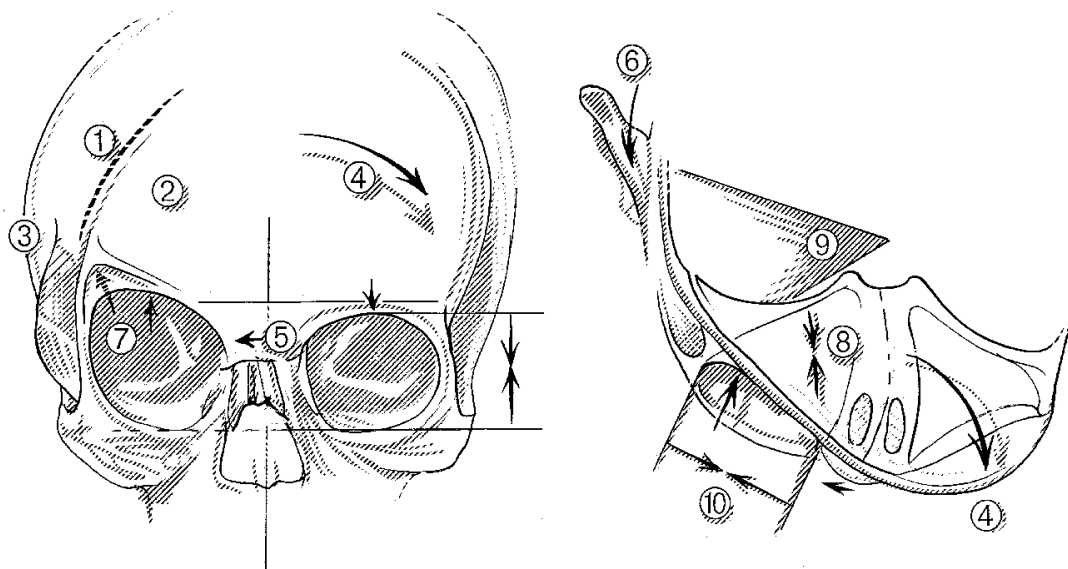


Slika 1.31 Principi operativne tehnike kod dece sa sagitalnom sinostozom starije od tri godine (Youmans JR: Neurological Surgery. WB Saunders Co, Philadelphia, Vol. 2, 1996.)

UNIKORONALNA SINOSTOZA

Tipične patoanatomske karakteristike unikoronalne sinostoze su (slika 1.32)⁽²¹⁹⁾:

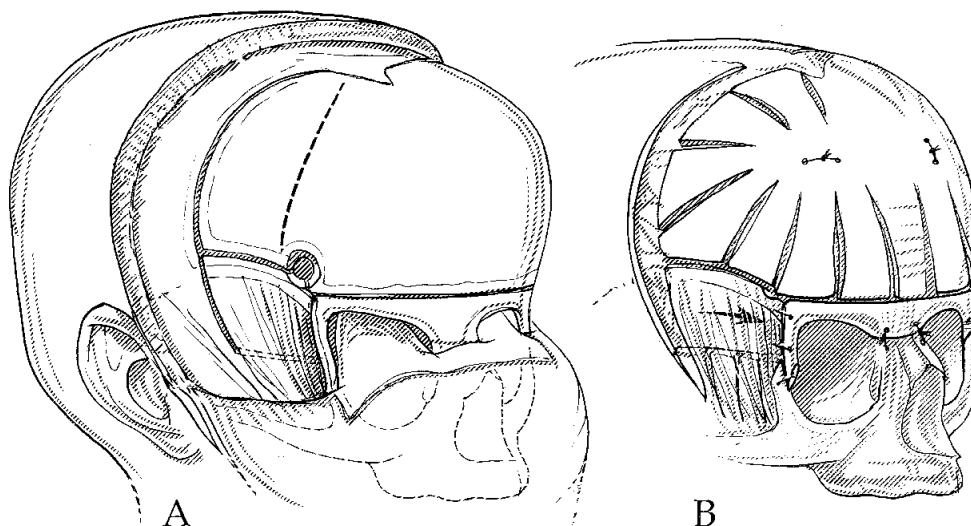
1. ispupčenje jedne polovine srasle suture (ridging)
2. zaravnjenost ipsilateralne frontalne i parijetalne kosti
3. ispupčenje ipsilateralne temporalne kosti
4. ispupčenje kontralateralne frontalne kosti
5. devijacija nosnog grebena ipsilateralno
6. pomeranje ipsilateralnog uva unapred
7. Arlekinov znak - radiografski nalaz podizanja ipsilateralnih velikih krila sfenoidne kosti koje dovodi do elevacije ipsilateralnog supraorbitalnog grebena
8. skraćivanje ipsilateralne prednje lobanjske jame
9. smanjenje ipsilateralnog sfenopetroznog ugla
10. suženje ipsilateralne mediolateralne dimenzije orbite



Slika 1.32 Patoanatomske karakteristike unikoronalne sinostoze (Youmans JR: Neurological Surgery. WB Saunders Co, Philadelphia, Vol. 2, 1996.)

Principi operativne tehnike kod dece sa unikoronalnom sinostozom starosti do godinu dana (slika 1.33)⁽²¹⁹⁾:

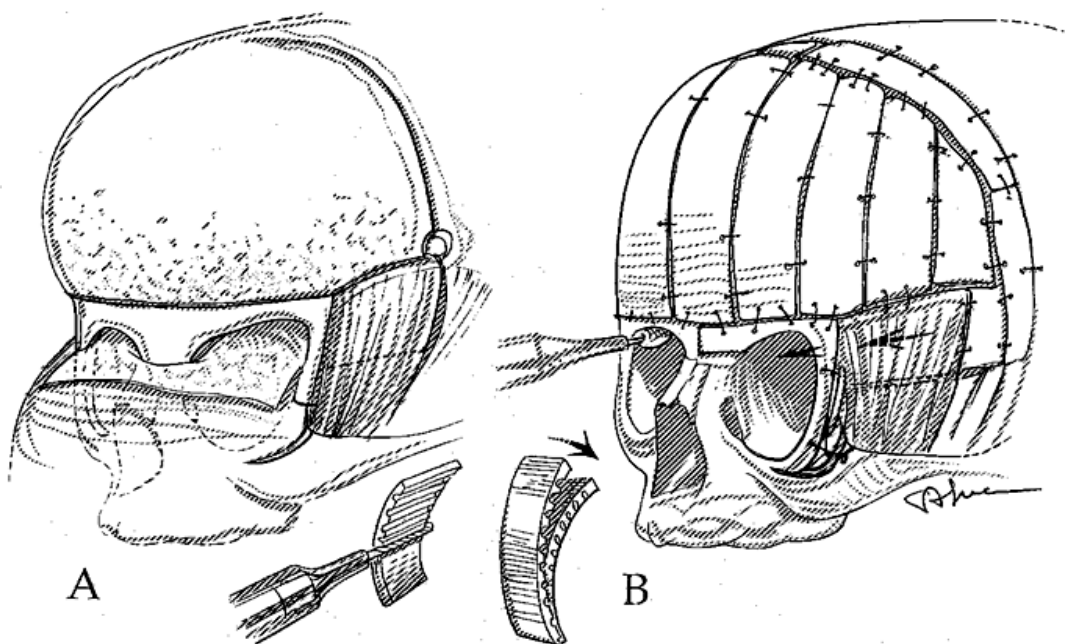
1. postavljanje trepanškog otvora iza temporalne linije (A)
2. endokranijalni kerf - obrada unutrašnje površine kosti high-speed drilom (zasecanje) u cilju lakšeg savijanja i oblikovanja kosti
3. formiranje kompozitnog mioosealnog flapa temporalnog mišića (B)



Slika 1.33 Principi operativne tehnike kod dece sa unikoronalnom sinostozom starosti do godinu dana (Youmans JR: Neurological Surgery. WB Saunders Co, Philadelphia, Vol. 2, 1996.)

Principi operativne tehnike kod dece starije od tri godine (slika 1.34)⁽²¹⁹⁾:

1. unilateralna elevacija orbitalnog luka (razlika između tretmana dece do godinu dana)
2. postavljanje trepanškog otvora temporalno pozadi (A)
3. osteotomija do tela zigoma sa graftovima parijetalne kosti u cilju popunjavanja nastalog defekta (B)
4. formiranje kompozitnog mioosealnog flapa - postiže se istovremenom resekcijom temporalnog mišića i skvame temporalne kosti i njihovim fiksiranjem za gornju ivicu orbite pomerenu unapred

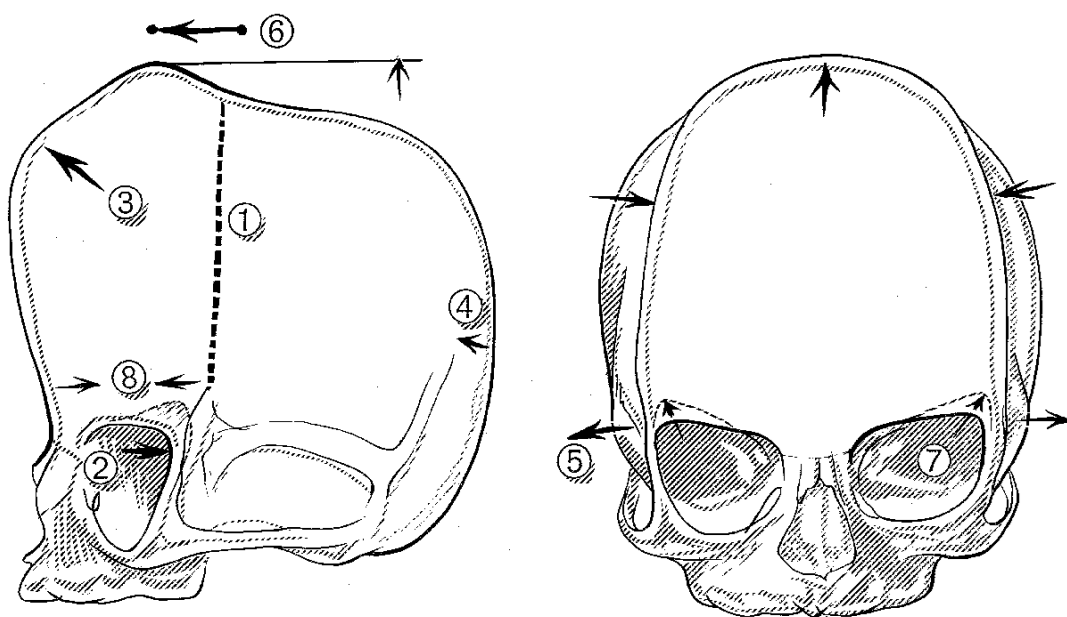


Slika 1.34 Principi operativne tehnike kod dece sa unikoronarnom sinostozom starije od tri godine (Youmans JR: Neurological Surgery. WB Saunders Co, Philadelphia, Vol. 2, 1996.)

BIKORONALNA SINOSTOZA

Tipične patoanatomske karakteristike bikoronalne sinostoze su (slika 1.35)⁽²¹⁹⁾:

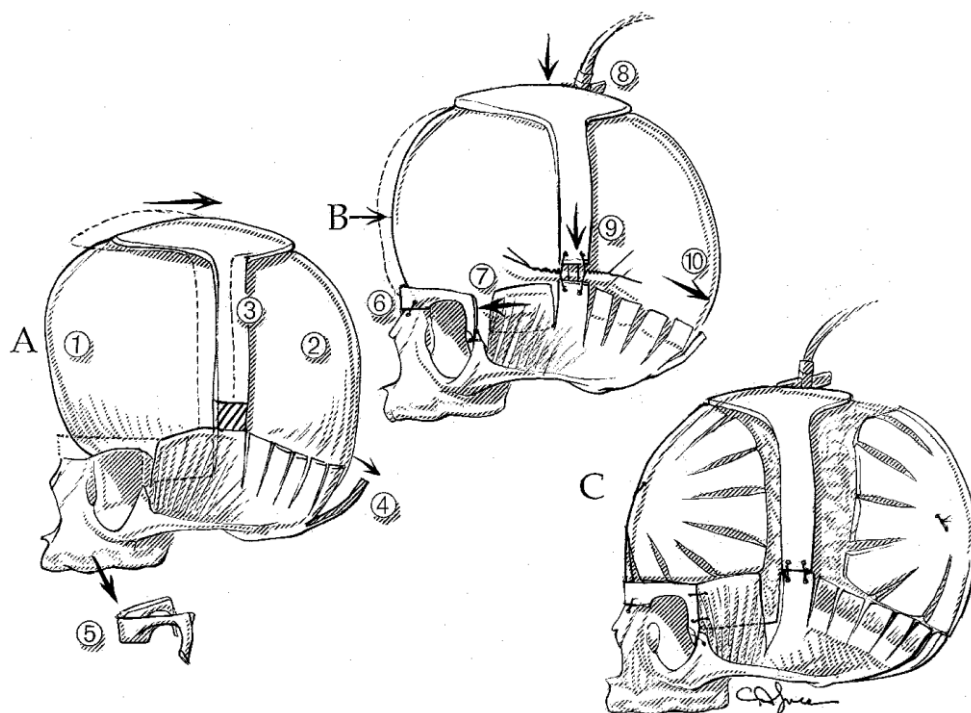
1. prematurno srasla cela koronalna sutura
2. udubljeni supraorbitalni lukovi
3. izbočena i zaravnjena frontalna kost (akrocefalija)
4. zaravnjen okciput
5. izbočene skvame temporalnih kostiju
6. ispupčen vrh temena (verteks) i pomeren unapred
7. obostrani Arlekinov znak
8. skraćena prednja lobanjska jama



Slika 1.35 Patoanatomske karakteristike bikoronalne sinostoze (Youmans JR: Neurological Surgery. WB Saunders Co, Philadelphia, Vol. 2, 1996.)

Principi operativne tehnike kod dece sa unikoronálnom sinostozom starosti do godinu dana (slika 1.36)⁽²¹⁹⁾:

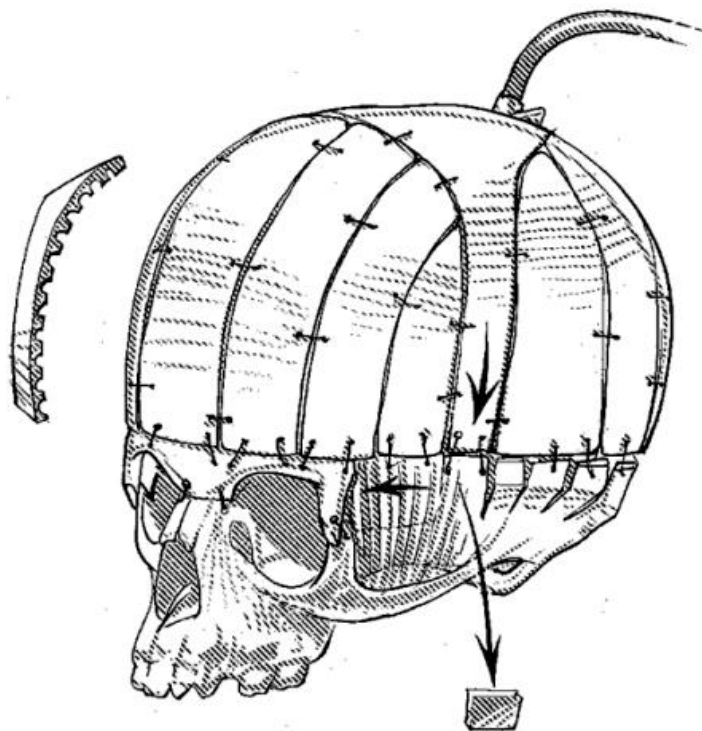
1. postavljanje pacijenta u položaj modifikovane pronacije - istovremeno korišćenje fiksatora za bradu i vrat (Philadelphia collar) koristi se za istovremeni AP-PA pristup za koji prethodno treba isključiti prisustvo udruženih anomalija kao što su npr. nestabilna cervikalna kičma ili Chiari tip 1 malformacija
2. istovremena bifrontalna/biparijetookcipitalna kraniotomija sa suprapariostalnom disekcijom flapa (od supraorbitalnih lukova do foramina magnuma); između kraniotomija ukloni se parijetalni koštani segment (sa ispupčenim verteksom) i načini nivelacija (redukcija) visine kalvarije
3. isecanje i pomeranje supraorbitalnih lukova put unapred (A)
4. formiranje vertikalnih prečaga parijetookcipitalne kosti
5. formiranje neokoronalne suture u vidu defekta kosti širine 1 cm na mestu normalne suture (B)
6. obavezan je postoperativni monitoring intrakranijalnog pritiska koji može biti povišen zbog smanjivanja intrakranijalnog volumena usled nagle redukcije visine lobanje (C)



Slika 1.36 Principi operativne tehnike kod dece sa unikoronálnom sinostozom starosti do godinu dana (Youmans JR: Neurological Surgery. WB Saunders Co, Philadelphia, Vol. 2, 1996.)

Principi operativne tehnike kod dece starije od tri godine (slika 1.37)⁽²¹⁹⁾:

1. cik-cak ili talasasta koronalna incizija kože posle koje sledi suprapariostalna disekcija flapa kao kod prethodno opisane tehnike
2. endokranijalni kerf frontalne, parijetalne i okcipitalne kosti
3. formiranje vertikalnih prečaga u okcipitalnoj regiji
4. isecanje i podizanje supraorbitalnih lukova
5. fiksiranje temporalnog miosealnog flapa za gornju ivicu orbite
6. redukcija visine kalvarije postiže se isecanjem fragmenta parijetalne kosti čime se koriguje oblik lobanje u vidu kupole (turret) i mozak istovremeno usmerava ka novoformiranoj okcipitalnoj regiji da bi je popunio
7. obavezan je monitoring intrakranijalnog pritiska - što je dete starije, to je duži period akomodacije na novu (redukovanu) visinu kalvarije



Slika 1.37 Principi operativne tehnike kod dece sa bikoronalnom sinostozom starije od tri godine (Youmans JR: Neurological Surgery. WB Saunders Co, Philadelphia, Vol. 2, 1996.)

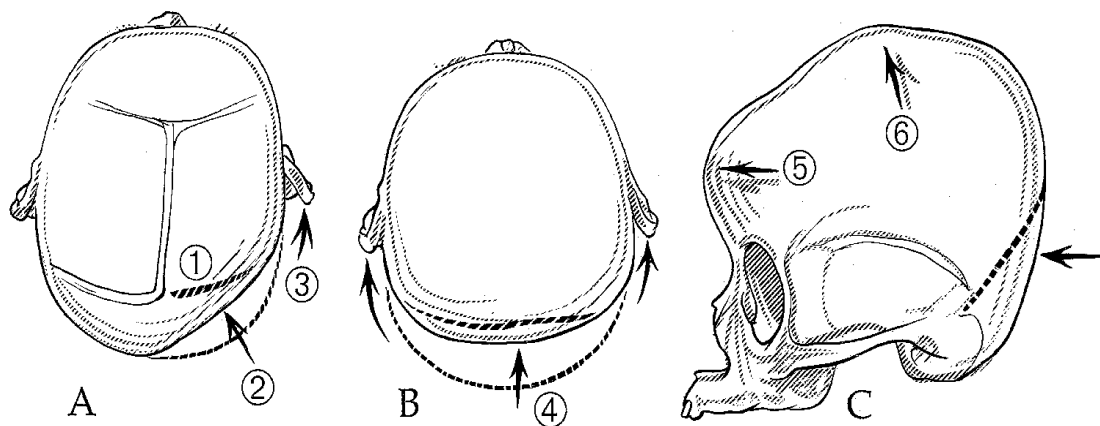
LAMBDOIDNA SINOSTOZA

Tipične patoanatomske karakteristike unilateralne lambdoidne sinostoze su (slika 1.38)⁽²¹⁹⁾:

1. unilateralna fuzija suture
2. zaravnjen okciput
3. uvo pomerenom unazad i na dole

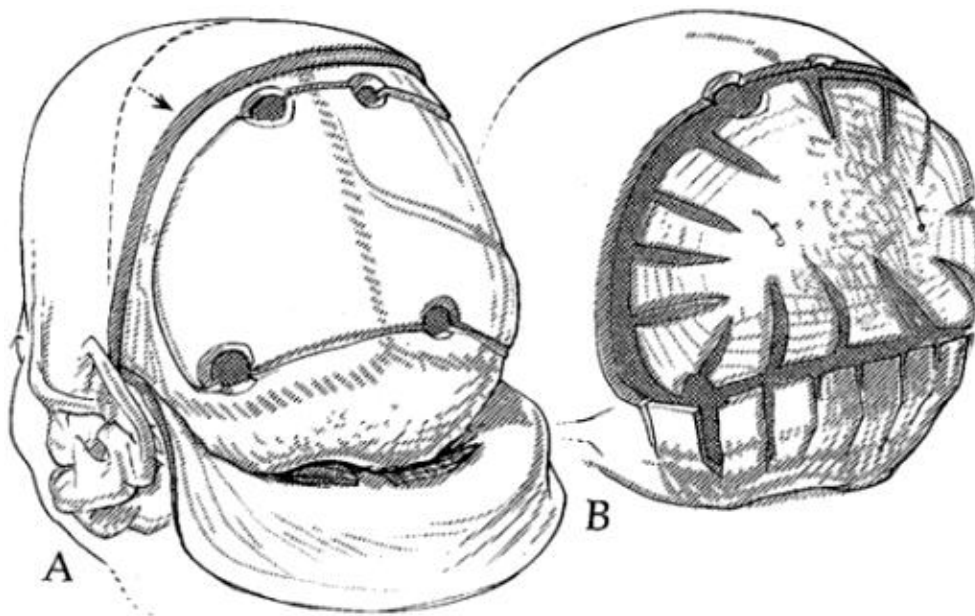
Tipične patoanatomske karakteristike bilateralne lambdoidne sinostoze su (slika 1.38)⁽²¹⁹⁾:

4. bilateralna lambdoidna fuzija uz zaravnjen okciput
5. ispupčenje frontalne kosti
6. elevacija verteksa



Slika 1.38 Patoanatomske karakteristike lambdoidne sinostoze (Youmans JR: Neurological Surgery. WB Saunders Co, Philadelphia, Vol. 2, 1996.)

Osnovni principi operativne tehnike koja se koristi u tretmanu lambdoidne sinostoze su biparijeto-okcipitalna kraniotomija i individualna hirurška tehnika i remodelacija kalvarije (slika 1.39)⁽²¹⁹⁾.



Slika 1.39 Principi operativne tehnike kod dece sa lambdoidnom sinostozom (Youmans JR: Neurological Surgery. WB Saunders Co, Philadelphia, Vol. 2, 1996.)

SINDROMSKE KRANIOSINOSTOZE

Hirurške tehnike koje se koriste u tretmanu sindromskih kraniosinostoza ne razlikuju se suštinski od prethodno opisanih, osim u stepenu neophodne remodelacije i rekonstrukcije kalvarije. Pored reparacionih procedura kranijuma neophodne su rekonstruktivne hirurške korekcije lica i ekstremiteta.

1.3.7.3. Evaluacija rezultata neurohirurškog lečenja kraniosinostoza

Objektivna evaluacija rezultata hirurškog lečenja kraniosinostoze je neophodna kako bi se procenila uspešnost korekcije njenih morfoloških karakteristika, kao i da bi se svakom pacijentu ponaosob pružila mogućnost za optimalni funkcionalni i neurokognitivni razvoj. Metode evaluacije uspešnosti hirurškog lečenja u kraniofacijalnoj hirurgiji se mogu podeliti na metode subjektivne evaluacije i na metode bazirane na objektivnom merenju odgovarajućih parametara.

Jedna od prvih metoda subjektivne evaluacije rezultata kraniofacijalne hirurgije je **Zide-Alpert skala deformiteta (ZADS)**.⁽⁶¹⁾ Ovaj metod zasnivao se na kvantitativnoj proceni kraniofacijalnog deformiteta od strane grupe posmatrača koji je stepen prisutnog deformiteta rangirao numerički od (1) normalan do (5) težak deformitet.

Tabela 7. Sloanova klasifikacija hirurških rezultata posle kraniofacijalne rekonstrukcije

SLOANOVA KLASIFIKACIJA	
KLASA 1	dobra ili odlična korekcija, nema vidljivih ili palpabilnih iregularnosti
KLASA 2	dobra ili odlična korekcija, bez vidljivih, ali sa palpabilnim iregularnostima (hirurška žica, pločice ili iregularnost kosti), nije potrebna reoperacija
KLASA 3	dobra ili odlična korekcija, sa vidljivim iregularnostima (prominentna iregularnost hirurškog materijala ili kosti), nije potrebna reoperacija
KLASA 4	dobra ili odlična korekcija, sa vidljivim ili palpabilnim iregularnostima, potrebna je reoperacija (na primer uklanjanje hirurškog materijala)
KLASA 5	nezadovoljavajuća hirurška korekcija, ali koja ne zahteva reoperaciju
KLASA 6	nezadovoljavajuća hirurška korekcija, potrebna je reoperacija
KLASA 7	nezadovoljavajuća hirurška korekcija, potrebna je reoperacija na koju familija bolesnika ne pristaje

Sloanov klasifikacioni sistem je razvijen u cilju brze analize hirurških rezultata i čine ga sedam klasa.⁽²²²⁾ Pacijenti sa vrlo uspešnom hirurškom korekcijom deformiteta, bez vidljivih ili palpabilnih iregularnosti, svrstani su u klasu 1. Adekvatna korekcija sa minimalnim vidljivim ili palpabilnim iregularnostima postignuta je kod pacijenata klasa 2-4. Kod pacijenta koji pripadaju klasi 5 korekcija nije adekvatna, ali ipak nije takvog stepena da zahteva reoperaciju (primeri: asimetrija obrvnih lukova posle korekcije unikoronalne sinostoze; laka asimetrija čela). Kod pacijenta koji pripadaju klasi 6-7 nije postignuta zadovoljavajuća korekcija deformiteta i indicovana je reoperacija.

Ishod hirurškog lečenja kraniosinostoza može se proceniti i **Whitakerovom klasifikacijom** i to najranije posle perioda od 12-24 meseca posle inicijalne hirurške intervencije.⁽²²³⁾ Rezultat hirurškog tretmana je *odličan* i bez potrebe za revizijom (I), *zadovoljavajući* sa neophodnom revizijom mekih tkiva (II), *nezadovoljavajući* uz prisutne koštane iregularnosti koje zahtevaju implantaciju koštanog grafta/alotransplantata (III) ili *neprihvatljiv* uz neophodnu ponovljenu kraniotomiju ili fronto-orbitalnu remodelaciju.

Tabela 8. Whitakerova klasifikacija hirurških rezultata posle kraniofacijalne rekonstrukcije

WHITAKEROVA KLASIFIKACIJA	
KATEGORIJA 1	odličan rezultat nema potrebe za hirurškom revizijom
KATEGORIJA 2	zadovoljavajući rezultat preporučuje se manja revizija mekih tkiva ili kosti
KATEGORIJA 3	nezadovoljavajući rezultat indikovana hirurška revizija manje ekstenzivna od primarne (alternativne osteotomije; graftovanje kosti)
KATEGORIJA 4	neprihvatljiv rezultat indikovana hirurška rekonstrukcija istog ili ekstenzivnijeg karaktera od primarne

Sekundarna hirurška reparacija u godinama posle prve intervencije obavlja se u cilju korekcije preostalih deformiteta i potrebna je kod manje od 10% dece (Whitaker II-IV).

Najviša stopa revizija beleži se u slučaju bikoronalne sinostoze. U retkim slučajevima kada je neophodno ponovo izvesti kompletnu hiruršku rekonstrukciju (Whitaker IV), optimalno vreme reoperacije sa rekonstrukcijom rezidualnog deformiteta je između treće i pete godine starosti, jer se najveći deo rasta mozga završava do treće godine života, dok oko pete godine započinju interpersonalne interakcije u detinjstvu.⁽¹²³⁾ Revizije mekih tkiva uglavnom podrazumevaju korekciju simetrije obrva i kantusa ili estetsku reparaciju hirurškog ožiljka. Većina autora savetuje dugotrajno praćenje bolesnika operisanih (do 12. godine života), čak i posle korekcije unisuturne nesindromske sinostoze, zbog potencijalne restenoze, ali i razvoja progresivne multisuturne sinostoze.⁽¹³⁵⁾

Međutim, subjektivna evaluacija uvek pati od pristrasnosti posmatrača. Gledišta osoba koje vrše procenu hirurškog rezultata mogu biti sasvim različita i rezidualni deformitet može biti precenjen ili potcenjen.⁽⁶¹⁾ Individualno mišljenje posmatrača je uvek zasnovano na ličnom neobjektivnom utisku, tako da i u ovom slučaju važi parafraza Platonove teze da je lepota u oku posmatrača ("Beauty is in the eye of the beholder") i stoga je potpuno objektivna analiza rezultata hirurškog lečenja putem posmatranja cilj koji je veoma teško postići.⁽²¹⁶⁾

Metoda **direktne antropometrije** je idealna objektivna metoda za neposredno upoređivanje preoperativnih i postoperativnih kraniofacijalnih deformiteta. Direktno antropometrijsko merenje, kao npr. izračunavanje kranijalnog indeksa pomoću kalipera, najčešće je primenjivana kvantitativna evaluaciona metoda. Prednosti direktne antropometrije se odnose na izbegavanje upotrebe štetnog jonizujućeg zračenja u proceni rezultata lečenja i na postojanje velike baze normativnih rezultata merenja koja omogućava komparativnu analizu.⁽²²⁴⁾ Najvažniji nedostatak direktne antropometrije je što zahteva veoma iskusnog ispitivača kako bi lokalizacija anatomskih orijentira bila precizna i što ova metoda zahteva pacijenta koji sarađuje, što je vrlo teško ostvarljivo kod pregleda i merenja male dece⁽²²⁵⁾

Metoda **indirektne antropometrije** zasnovana na trodimenzionalnoj fotografiji je jedan od naprednih alata za evaluaciju postoperativnih rezultata.^(225,226) Prednost *digitalne trodimenzionalne fotografije* u odnosu na direktnu antropometriju prevashodno se odnosi na veoma brzo vreme merenja, što eliminiše potrebu da se ispitanik ne pomera tokom merenja i predstavlja veliku prednost kod rada sa malom decu i istovremeno omogućava ponavljanje merenja samo korišćenjem slike, bez potrebe za prisustvom pacijenta.

Tehnika *laserskog skeniranja* je jedna od naprednih metoda evaluacije koja omogućava detaljnu vizualnu evaluaciju morfoloških karakteristika ispitanika koja se bazira na proceni estetskih aspekta mekih tkiva umesto fokusiranja isključivo na koštano tkivo.⁽²²⁷⁾ Sistemi za lasersko skeniranje zahtevaju korišćenje veoma skupe opreme i softvera, isto kao i metoda digitalne trodimenzionalne fotografije, ali nemaju brzinu merenja koja može da joj parira, s obzirom da je vreme skeniranja duže od jedne sekunde (čak i kod aparata najnovije generacije) što je ponekad teško izvodljivo kod merenja male dece. Osim toga, ove dve metode su dostupne istraživačima tek odnedavno, tako da nema dostupnih velikih baza podataka za komparativnu analizu, niti je za sada moguće izvođenje retrospektivnih studija.⁽⁶¹⁾

Kraniofacijalna **nativna radiografija** i **kompjuterizovana tomografija** su metode objektivne evaluacije rezultata hirurškog lečenja koje podrazumevaju upotrebu jonizujućeg zračenja, ali koje su u isto vreme superiorne u odnosu na sve druge alternativne. One omogućavaju brzu, preciznu i neposrednu procenu hirurške korekcije kraniofacijalnog deformiteta i u rutinskoj su upotrebi u svim relevantnim neurohirurškim centrima u svetu. Dok radiokranimetrijska merenja izvršena dvodimenzionalnom radiografijom lobanje usled distorzije slike pokazuju značajnu grešku i odstupanje od rezultata dobijenih direktnom kranijometrijom,^(179,228) indirektna antropometrijska merenja standardnih kranijometrijskih dimenzija koja su obavljena multislajsnom kompjuterizovanom tomografijom (MSCT) daju pouzdane rezultate ukoliko se skeniranje vrši sa debljinom slajseva manjom od 5mm.⁽²²⁹⁾ Nedavna komparativna analiza kranijometrijskih merenja upotrebom kalipera, kompjuterizovane tomografije i trodimenzionalne fotogrametrije ukazuju na manju preciznost merenja kaliperima u odnosu na druge dve metode.⁽²³⁰⁾

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Hirurško lečenje kraniosinostoza ima za cilj estetsku korekciju deformiteta lobanje, odgovarajuću dekompresiju intrakranijuma i obezbeđivanje preduslova za funkcionalni oporavak i adekvatan psihomotorni razvoj bolesnika. Korekcijom kraniofacijalnog deformiteta postižu se trajni hirurški rezultati.

Ciljevi doktorske disertacije su:

1. Detaljan prikaz nove modifikovane hirurške tehnike radi korekcije kraniofacijalnog deformiteta i remodelacije kalvarije koja se primenjuje u reparaciji unisuturnih (sagitalne, metopične, koronalne) i kompleksnih sinostoza
2. Utvrđivanje razlika u rezultatima hirurškog lečenja u zavisnosti od primenjene hirurške tehnike prema standardnim klasifikacijama
3. Poređenje preoperativnog i postoperativnog kranijalnog (cefaličnog) indeksa, ugla čela i postoperativne frontalne simetrije
4. Neurokognitivna procena operisanih pacijenata uz evaluaciju eventualnog zastoja u psihomotornom razvoju i poremećaja intelektualnog funkcionisanja

3. MATERIJAL I METODE

Istraživanje obuhvata sve konsektivne pacijente sa kraniosinostozom koji su operisani u Klinici za neurohirurgiju KCS u periodu od 15 godina i to od januara 1999. godine do januara 2014. godine. Period praćenja ovih pacijenata bio je od 12 meseci do 15 godina. Svi pacijenti su analizirani retrospektivno. Detaljni podaci o bolesnicima dobijeni su podrobnom analizom istorija bolesti i nalaza propratne neuroradiološke dijagnostike. Analizirani su anamnestički i klinički podaci, kao i rezultati kontrolnih pregleda.

U ovoj retrospektivnoj kohortnoj kliničkoj studiji, statističkom analizom su određeni pretretmanski i tretmanski faktori koji su uticali na ishod lečenja ispitanika kraniosinostozom. Ishod kod ovih ispitanika je procenjivan direktnim antropometrijskim merenjima, neuroradiološkim nalazom (multislajсна kompjuterizovana tomografija lobanje sa trodimenzionalnom rekonstrukcijom) i pomoću Sloanove i Whitakerove klasifikacije za procenu hirurških rezultata posle načinjene rekonstrukcije i remodelacije kraniosinostoze.

Direktna antropometrijska merenja obavljena su pomoću neelastične plastične trake.

Spiralna kompjuterizovana tomografija obavljena je od baze lobanje do verteksa na aparatu Siemens SOMATOM Definition AS 128-slice Computed Tomography System (Siemens AG, Muenchen, Germany). Svi pacijenti su skenirani u supinaciji u aksijalnoj ravni. Kod velike većine dece nije korišćena ni opšta anestezija niti sedacija prilikom izvođenja snimanja.

Tehnički parametri skeniranja su uključivali mod brzog skeniranja, širu kolimaciju, brzo vreme rotacije (0,5 sekundi) i parametre ekspozicije 80-100kV i 60-150mA. Za rekonstrukciju kosti korišćen je algoritam skeniranja visoke prostorne rezolucije. Dobijena slika je potom rekonstruisana sa presecima od 1mm. Set rekonstruisanih multiplanarnih rekonstrukcija (MPR) je potom prosleđen radnoj stanici gde je korišćenjem tehnike volumenskog renderinga (VRT) generisan trodimenzionalni model. MPR je zatim konvertovan u standardni DICOM format i snimljen na digitalni optički disk. Osim VRT modela u pojedinim slučajevima korišćen je i InVesalius medicinski

softver za 3D rekonstrukciju kojim su dobijene DICOM datoteke obrađene na računaru pod Windows 7 x64 operativnim sistemom.

Kod pacijenata su prikupljeni i analizirani sledeći parametri:

1. klinički podaci (prenatalna istorija bolesti, porodična anamneza, anamneza trudnoće, peripartalni tok, prisustvo genetskih faktora, prisustvo udruženih kongenitalnih anomalija, neurološki nalaz, neurooftalmološki nalaz, tip kraniosinostoze, starost deteta u vreme operacije, težina u vreme operacije)
2. preoperativne i postoperativne kranimetrijske referentne vrednosti:
 - a. obim glave (okcipito-frontalna cirkumferencija - OFC)
 - b. preoperativni i postoperativni kranijalni indeks kod pacijenata sa sagitalnom sinostozom
 - c. preoperativni i postoperativni endokranijalni bifrontalni ugao (EBA) kod pacijenata sa metopičnom sinostozom
 - d. preoperativni i postoperativni modifikovani indeks za procenu simetrije kranijuma (modified cranial vault asymetry index – mCVAI) kod bolesnika sa unikoronarnom sinostozom
3. nalazi preoperativne i postoperativne neurodijagnostike (radiografija lobanje, kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonanca)
4. podaci o hirurškoj intervenciji (tip hirurške tehnike, dužina trajanja operacije, perioperativni gubitak krvi, buđenje iz anestezije, dužina boravka u intenzivnoj nezi, prisustvo komplikacija i reoperacija)
5. prisustvo neurokognitivne disfunkcije i poremećaja psihomotornog razvoja kod tretiranih bolesnika

Procena perioperativnog gubitka krvi vršena je indirektno, na osnovu količine nadoknađene krvi u perioperativnom periodu (tokom i u danima nakon operacije). Obzirom na veliku razliku u uzrastu operisane dece, i samim tim i u volumenu krvi, i različitog uticaja gubitka iste količine krvi kod dece različitog uzrasta, poređenje perioperativnog gubitka krvi izražen je u procentu ukupnog volumena krvi deteta. Da bi se izračunao očekivani volumen krvi za svako dete u našoj studiji korišćena je tabela 9.

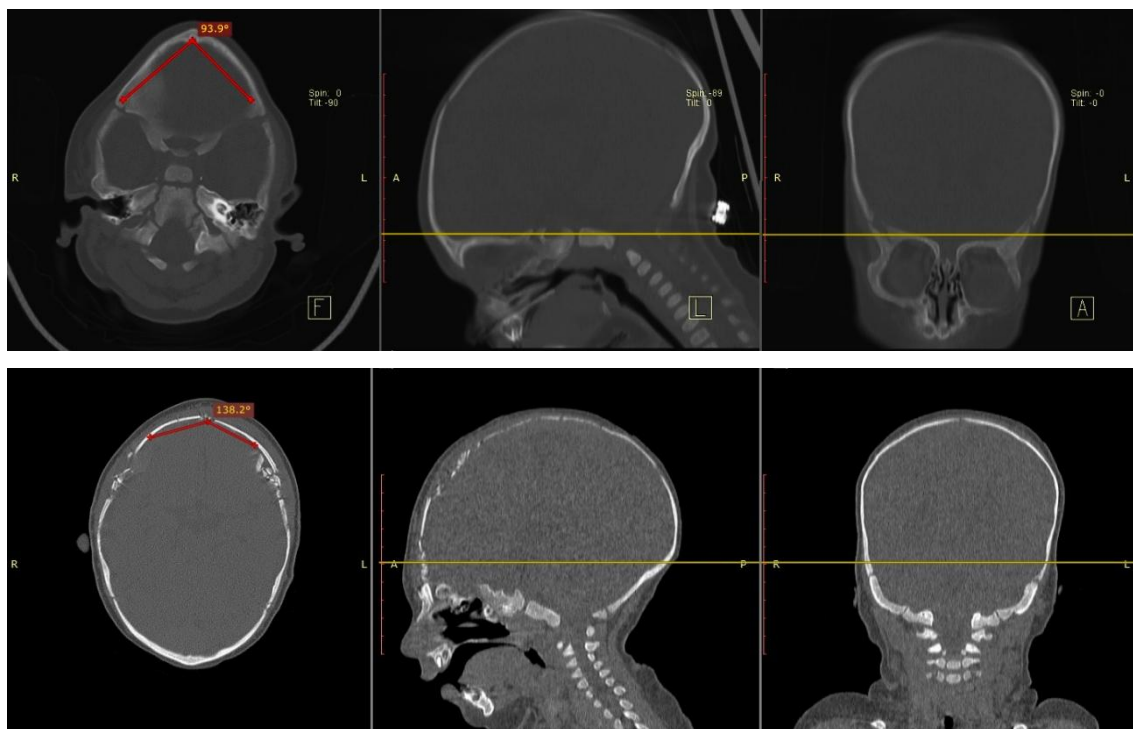
Tabela 9. Računanje prosečnog volumena krvi deteta po starosnim grupama u odnosu na telesnu masu ⁽²³¹⁾

UZRAST DETETA	PROSEČNI VOLUMEN KRVI (ml/kg)
0-1 dan	81,9 ±8.6
2-30 dana	84,4 ±7.5
1-2 meseca	79,4 ±6,9
3-6 meseci	76,6 ±9,0
7-12 meseci	82,4 ±10,4
13-24 meseca	86,1±9.7
2-3 godine	♂ 80,5 ±8,7 ♀ 79,0±7,3
4-6 godina	♂ 76,7 ±6,3 ♀ 77,4 ±4,3
7-10 godina	♂ 79,6 ±7,1 ♀ 72,7 ±6,2
11-14 godina	♂ 74,4 ±5,2 ♀ 68,3 ±3,5

Procena uspešnosti lečenja obavljena je poređenjem referentnih kranimetrijskih merenja pre i nakon operativnog lečenja, kao i poređenjem sa normalnim antropometrijskim parametrima. Te je tako za procenu uspešnosti lečenja kod pacijenata sa sagitalnom sinostozom i multisuturnom sinostozom korišćen preoperativni i postoperativni kranijalni indeks, kod pacijenata sa metopičnom sinostozom preoperativni i postoperativni endokranijalni bifrontalni ugao, a kod pacijenata sa unikoronarnom sinostozom preoperativni i postoperativni modifikovani indeks za procenu simetrije kranijuma (modified cranial vault asymmetry index - mCVAI).

Endokranijalni bifrontalni ugao (EBA) predstavlja jedan od parametara za procenu težine metopične sinostoze. To je ugao čeonke kosti u aksijalnoj ravni u nivou gornjeg aspekta kriste gali. Meri se sa endokranijalne strane čeonke kosti, tako što je teme ugla metopična sutura, a krajnje tačke krakova ugla su lateralna granica *aditus orbitae*.⁽²³²⁾ Kod osoba koje nemaju kraniosinostozu ovaj ugao varira 134°-160°, dok je

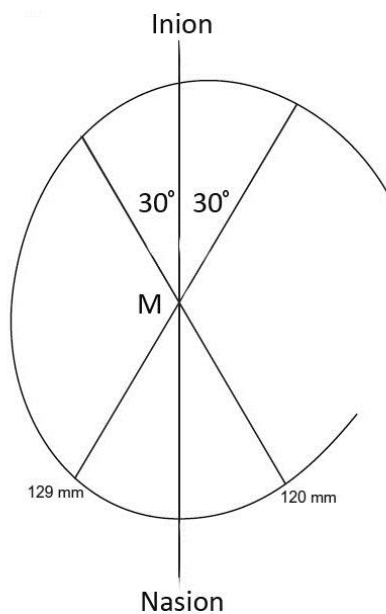
kod metopične sinostoze ovaj ugao značajno manji. Merenje u našoj studiji obavljeno je softverom za prikazivanje i obradu digitalnih medicinskih slika RadiAnt DICOM Viewer v. 2.2.3.



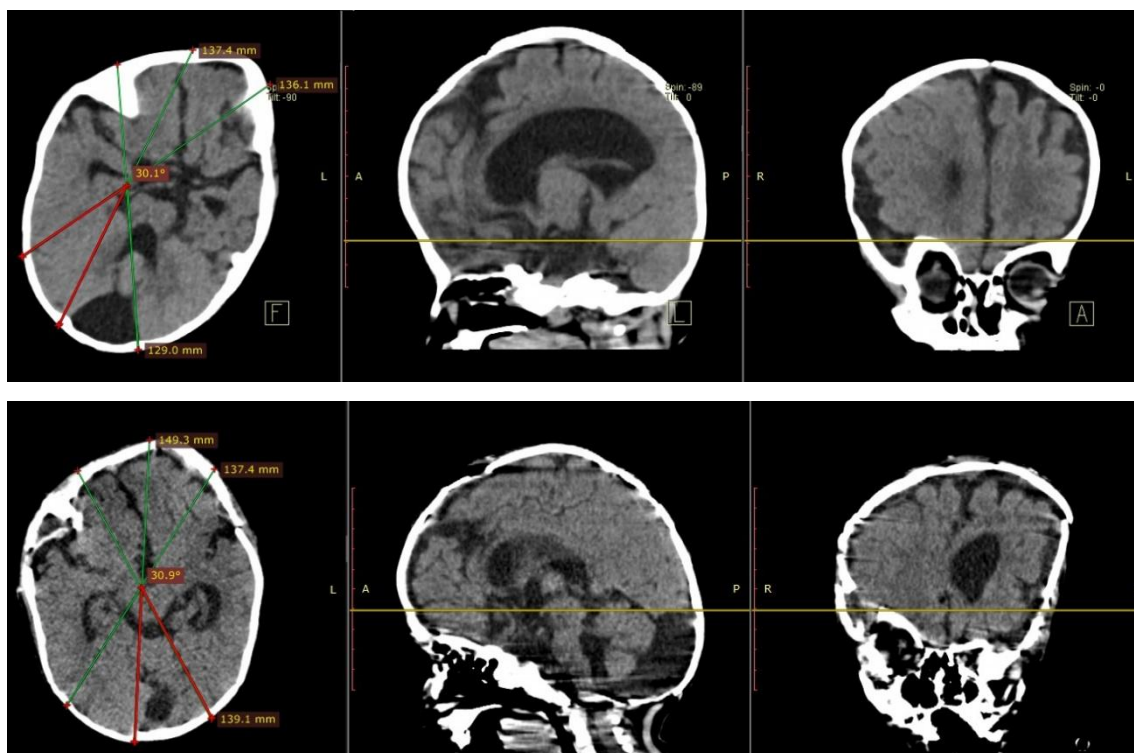
Slika 3.1. Merenje endokranijalnog bifrontalnog ugla (EBA) u RadiAnt DICOM Viewer-u kod pacijenta sa metopičnom sinostozom. Na snimku MSCT endokranijuma za prikaz kostiju lobanje u tri ravni (aksijalnoj, sagitalnoj i koronalnoj), u gornjem redu se uočava preoperativno izmeren EBA - 93,9°, a u donjem postoperativno izmeren EBA - 138,2°.

Modifikovani indeks za merenje asimetrije kalvarije (mCVAI-modified cranial vault asymmetry index)⁽²³³⁾ je korišćen za procenu uspešnosti lečenja unilateralne koronalne sinostoze. U originalnoj metodi je korišćena elastična plastična traka da bi se preslikao oblik lobanje. Kao orijentacione tačke za visinu postavljanja elastične trake koriste se *nasion* i *inion*. Kada se oblik spoljašnje površine lobanje preslika na papir dobija se nepravilna elipsa. Potom se odredi sredina linije koja spaja nasion i inion, ta tačka će biti teme ugla, od kojeg se povuku kraci ugla na po 30° sa svake strane ove linije. Izmeri se distanca jedne i druge linije, i te vrednosti se koriste za računanje ovog pokazatelja asimetrije pomoću formule:

$$\text{CVAI} = \frac{\text{dužina kraće dijagonale} - \text{dužina duže dijagonale}}{\text{dužina kraće dijagonale}} \times 100\%$$



Slika 3.2. Šema za računanje mCVAI⁽²²³⁾



Slika 3.3. Merenje mCVAI u RadiAnt DICOM Viewer-u kod pacijenta sa unilateralnom koronalnom sinostozom. Na MSCT-u endokranijuma u tri ravni (aksijalnoj, sagitalnoj, koronalnoj), u gornjem redu prikazano je preoperativno merenje dužina dijagonala, pomoću kojih je dobijen CVAI 5,50%, a u donjem postoperativno merenje, pomoću kojih je dobijen CVAI 1,23%

U idealnim uslovima simetriju bi označavao CVAI od 0%, međutim smatra se da je značajna asimetrija glave kada je CVAI >3,5%. U našoj studiji, koristili smo modifikaciju originalnog metoda time što je CVAI meren direktno u RadiAnt DICOM Viewer-u.

Takođe, uspešnost lečenja je procenjivana i pomoću dve klasifikacije za procenu ishoda operativnog lečenja kraniosinostoza - Sloanove klasifikacije (tabela 7) i Whitakerove klasifikacija (tabela 8), pri čemu su klasa I i II prema ovim klasifikacijama, smatrane uspešnim operativnim lečenjem u našoj studiji.

Prilikom kontrolnog pregleda izvršena je i evaluacija psihomotornog razvoja ispitanika i procena njihovog neuropsihološkog funkcionisanja. Ovaj deo ispitivanja je obavljen u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu u Beogradu. U grupi dece predškolskog uzrasta izvršena je samo psihološka procena, dok je u grupi dece školskog uzrasta, pored psihološke, primenjena i neuropsihološka procena. Psihološka procena je obuhvatala procenu psihomotornog razvoja dece predškolskog uzrasta primenom Razvojnog testa Čturić – RTČ⁽²³⁴⁾ i procenu intelektualnog funkcionisanja dece školskog uzrasta primenom REVISK skale.⁽²³⁵⁾ Neuropsihološka procena školske dece izvršena je primenom baterije testova NEPSY-II.⁽²³⁶⁾

Razvojni test Čturić je najpoznatiji i najčešće korišćen instrument za procenu psihomotornog razvoja odojčadi, male dece i predškolske dece. Njime se ispituje razvoj psihomotorike, okulomotorike, emocionalnosti, govora, slušno-motoričkih reakcija, komunikacije i društvenosti kao i verbalnog izražavanja znanja. Primenjuje se i kod zdrave dece, kao i kod dece sa razvojnim poteškoćama. RTČ je namenjen za određivanje razvojnog nivoa male i predškolske dece, kao i toku razvoja pojedinih ponašanja s ciljem prepoznavanja usporenja i atipičnosti razvoja. Iako se ne radi o neuropsihološkom testu, on može usmeriti obradu u pravcu primene opsežnijih baterija neuropsiholoških testova, kakva je na primer NEPSY baterija testova. Neujednačen razvoj pojedinih područja koja se procenjuju pomoću RTČ može biti znak specifičnih deficita uzrokovanih organskom disfunkcijom. Test takođe pruža mogućnost procene nivoa razvoja, odnosno odstupanja u razvoju, koja često prate različita neurološka oštećenja. Test daje veću sigurnost prognoze razvoja na osnovu rezultata testa kod starije dece. Test se sastoji od dva dela, u zavisnosti od uzrasta deteta. Prvi deo testa (RTČ-M) namenjen je ispitivanju dece od jednog meseca do dve godine starosti; sastoji se od 15 subtestova sa po deset zadataka kojima se ispituje razvoj motorike, okulomotorike, emocionalnosti, govora, slušno-

motoričkih reakcija i društvenosti. Na osnovu rezultata se utvrđuje koeficijent psihomotornog razvoja deteta. Ukoliko se razvoj deteta odvija disharmonično, koriste se posebni koeficijenti razvoja motorike, okulomotorike i komunikacije. Drugi deo testa (RTC-P) namenjen je utvrđivanju psihomotornog razvoja dece uzrasta od dve do osam godina. Sastoji se od 7 subtestova sa po 6 zadataka. Postignut rezultat izražava se koeficijentom mentalnog razvoja deteta.

REVISK je revidirana skala za procenu inteligencije dece po principima Vekslera. Ovo je najpoznatiji obuhvatni test za procenu intelektualnog funkcionisanja, koji se sastoji od 6 verbalnih i 5 neverbalnih skala, ukupno 11 subtestova. Postignuće na testu se izražava u vidu verbalnog, manipulativnog i totalnog koeficijenta inteligencije (IQ).

Osim verbalnog i manipulativnog IQ, može se dobiti raspored subtestova ili takozvani profil postignuća na skali za merenje inteligencije tj. raspored odstupanja sposobnosti na pojedinačnim subtestovima. Šest verbalnih subskala u ovom testu su: informacije, ponavljanje serije brojeva, rečnik, aritmetika, razumevanje i sličnosti. Pet neverbalnih subskala ovog testa su: nedovršene slike, strip, slaganje kocki, slaganje figure, šifra.

NEPSY II je sveobuhvatni test namenjen za neuropsihološku procenu dece uzrasta do 16 godina. Uključuje niz subtestova usmerenih na ispitivanje određenih područja razvoja:

1. pažnje i egzekutivnih funkcija
2. govora i jezičkih sposobnosti
3. senzomotornih funkcija
4. vizualnospacijalnih sposobnosti
5. pamćenja i učenja

Područje pažnja/egzekutivne funkcije je značajno za procenu dece sa deficitom pažnje, hiperaktivnim poremećajem i poremećajem učenja, kao i dece koja su pretrpela moždanu leziju različite etiologije. Obuhvata subtestove za ispitivanje vizuelne i auditivne pažnje, kao i izvršnih funkcija - sposobnost planiranja, opažanja i rešavanja problema, sposobnost održavanja i menjanja kognitivnog seta, upotrebe organizovanih strategija izvršenja zahteva, kontrole impulsa i sl.

Područje govor i jezičke sposobnosti obuhvata subtestove važne za utvrđivanje različitih poremećaja razumevanja govora i govorne ekspresije, deficit fonološkog procesovanja, kao i teškoće u usvajanju veštine čitanja.

Područje senzomotorne funkcije obuhvata testove koji su dobri pokazatelji normalnog razvoja, ali i odstupanja koja su posledica organskog oštećenja mozga, a uključuje ispitivanje spretnosti prstiju, oponašanja položaja prstiju, sposobnost imitacije niza ritmičkih pokreta prstiju, kao i testove vizuomotorne preciznosti.

Područje vizuospacijalne sposobnosti uključuje ispitivanje vizuomotorne integracije, sposobnost slaganja kocki prema modelu, razumevanje vizuospacijalnih odnosa.

Područje pamćenje i učenje sastoji se od subtestova kojima se ispituju pamćenje lica, pamćenje imena, narativno pamćenje, pamćenje liste reči, kao i vizuelno pamćenje.

Izbor subtestova zavisi od uzrasta deteta i razloga upućivanja na neuropsihološku procenu. U našem istraživanju smo izabrali sledeće subtestove: test auditivne pažnje i test inhibicije iz područja pažnja/egzekutivne funkcije; test brzog imenovanja i test razumevanja instrukcija iz područja govor i jezičke sposobnosti; test vizuomotorne preciznosti iz područja senzomotorne funkcije; test kopiranje dizajna i test geometrijske slagalice iz područja vizuospacijalnih sposobnosti; i test narativne memorije, test pamćenja liste reči i test pamćenja lica iz područja učenja i pamćenja.

Dobijeni rezultati tumačeni su kvantitativno i kvalitativno. Parametri dobijeni testom porede se sa normiranim vrednostima prema uzrasnoj grupi deteta. Na osnovu njih se izračunavaju skalirani skorovi koji predstavljaju postignuće deteta u odnosu na postignuća njegovih vršnjaka.

Tabela 10. Percentili i kvalitativni opis skaliranih skorova

SKALIRANI SKOR	RANG PERCENTILA	KVALITATIVNI OPIS
13-19	>75	iznad očekivanog nivoa
8-12	26-75	očekivani nivo
6-7	11-25	granični nivo
4-5	3-10	ispod očekivanog nivoa
1-3	≤ 2	daleko ispod očekivanog nivoa

U cilju statističke obrade podataka formiran je upitnik, da bi potom relevantni parametri dobijeni iz upitnika poslužili za formiranje kompjuterizovane baze podataka čiji su elementi potom obrađeni na računaru.

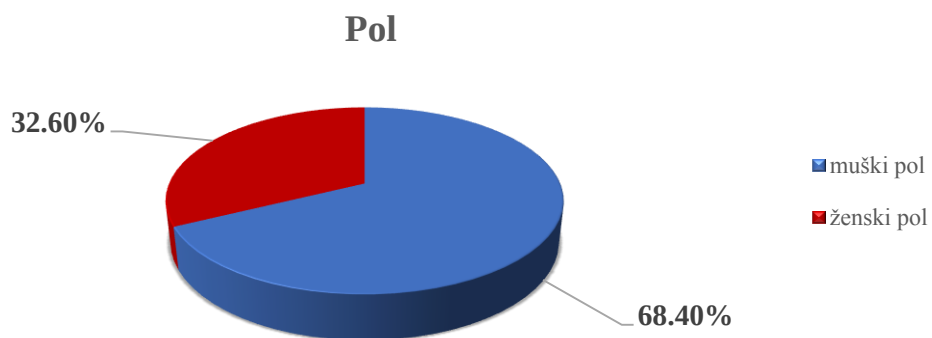
Od metoda inferencijalne statistike korišćene su metode za procenu značajnosti razlike i to: Student-ov t-test, Mann-Whitney test (test sume rangova), ANOVA, Kuskal-Wallis-ova analiza za numeričke varijable u zavisnosti od normalnosti raspodela, kao i hi kvadrat (χ^2) test i Fišerov test tačne verovatnoće u zavisnosti od numeričkih ograničenja. Celokupna statistička analiza podataka izvršena je na računaru pomoću SPSS v22 softverskog paketa.

4. REZULTATI

U Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije u periodu od 01. januara 1999. godine do 01. januara 2014. godine lečeno je ukupno 187 bolesnika sa prematurnom fuzijom jedne ili više kranijalnih sutura čiji su nalazi dokumentovani u istoriji bolesti i bili dostupni analizi za potrebe ove studije.

4.1 DISTRIBUCIJA BOLESNIKA SA KRANIOSINOSTOZOM PREMA POLU

Analiziranjem prikupljenih podataka uočeno je da je 128 (68,4%) dece muškog pola, a 59 (32,6%) ženskog pola. Poređenjem učestalosti među polovima, dobijena je visoko statistički značajna razlika među polovima ($\chi^2=25,460$, $p<0,001$). Kraniosinostoze su u statistički značajno većem procentu češće kod dece muškog pola u našoj seriji (grafikon 1, tabela 11).



Grafikon 1. Raspodela operisane dece prema polu

Tabela 11. Poređenje učestalosti među polovima u odnosu na tip kraniosinostoze

VRSTA KRANIOSINOSTOZE	MUŠKI POL	ŽENSKI POL	UKUPNO
Sagitalna sinostoza	56 (77,8%)	16 (22,2%)	72 (100,0%)
Metopična sinostoza	44 (74,5%)	15 (25,5%)	59 (100,0%)
Koronalna sinostoza	12 (42,9%)	16 (47,1%)	28 (100,0%)
unilateralna	7 (43,8%)	9 (46,2%)	16 (100,0%)
bilateralna	5 (41,7%)	7 (48,3%)	12 (100,0%)
Multisuturna sinostoza	16 (57,1%)	12 (42,9%)	28 (100,0%)

U našoj seriji pacijenata sagitalna sinostoza je češća kod dečaka (77,8%) kao i metopična sinostoza (74,5%), dok je distribucija prema polu kod koronalne sinostoze simetrična. Bilateralna koronalna sinostoza u našoj seriji ima neočekivano visoku incidenciju od 42,8% svih pacijenata sa prematurnom fuzijom koronalne suture.

4.2 PRETRETMAJSKI FAKTORI RIZIKA

Ispitivani su i različiti faktora rizika u našoj grupi ispitanika: godine starosti roditelja, stepen obrazovanja roditelja, dužina gestacije, prethodni prekidi trudnoće, način završetka trudnoće (prirodni porođaj, porođaj carskim rezom, korišćenje forcepsa ili vakuum ekstraktora), uzimanje lekova u trudnoći, pojava problema u perinatalnom periodu od strane majke ili ploda, težina na rođenju).

Prosečna starost očeva dece operisane zbog kraniosinostoze u našoj grupi je 29,5 $\pm$ 5,5 godina, a majki 26 $\pm$ 4,8 godina.

Najveći broj roditelja dece sa kraniosinostozom u našoj grupi imao je srednji stepen obrazovanja (74,9% očeva i 87,2% majki). Podaci su prikazani u tabeli 12. Poređenjem procenta pojedinačnih grupa stepena obrazovanja roditelja sa podacima Republičkog zavoda za statistiku Srbije, dobijena je statistički značajna razlika, uočeno je da statistički značajno više visoko obrazovanih roditelja u našoj studiji nego u opštoj populaciji, što bi

značilo da se stepen obrazovanja pokazao kao faktor rizika za nastanak kraniosinostoze u našoj studiji.

U našoj studiji, 87,2% dece imalo je normalnu dužinu gestacije (između 38 i 40 nedelja), 9,1% je prevremeno rođeno, a u 3,2% nakon termina. Prilikom prikupljanja podataka, 94,1% majki nije navelo probleme u trudnoći. Takođe, 82,4% dece je rođeno vaginalnim putem, bez komplikacija. Prosečna težina dece na rođenju, u našoj grupi bila je $3182,5 \pm 584,4g$.

U perinatalnom periodu, 16 (8,6%) dece je imalo asfiksiju prilikom porođaja, 1,1% intrakranijalno krvarenje, 0,5% infekciju u porodilištu i 0,5% je moralo ostati u inkubatoru duže od nedelju dana.

Najveći broj dece je rođen iz trudnoće nastale prirodnim putem (98,9%).

Preko 90% majki su nepušači, nisu unosile kofein, niti bolovale od hroničnih bolesti (tabela 12).

Tabela 12. Učestalost faktora rizika u našoj studiji

FAKTORI RIZIKA		N (%)
Stepen obrazovanja oca	neobrazovan	1 (0,5%)
	osnovno obrazovanje	5 (2,7%)
	srednje obrazovanje	140 (74,9%)
	više obrazovanje	10 (5,3%)
	visoko obrazovanje	31 (16,6%)
Stepen obrazovanja majke	neobrazovan	1 (0,5%)
	osnovno obrazovanje	2 (1,1%)
	srednje obrazovanje	163 (87,2%)
	više obrazovanje	7 (3,7%)
	visoko obrazovanje	14 (7,5%)
Dužina gestacije	porođaj u terminu	164 (87,7%)
	prevremeni porođaj	17 (9,1%)
	prenesena trudnoća	6 (3,2%)
Prethodni prekidi trudnoće	ne	170 (90,9%)
	1	15 (8%)
	2 i više	2 (1,1%)
Porođaj	vaginalni porođaj bez komplikacija	154 (82,4%)
	elektivni porođaj carskim rezom	20 (10,7%)
	hitan porođaj carskim rezom	8 (4,3%)
	porođaj forcepsom	1 (0,5%)
	porođaj vakum ekstraktorom	4 (2,1%)

Problemi u trudnoći	održavana lekovima	7 (3,7%)
	kontrakcije u toku trudnoće	4 (2,1%)
	nije bilo problema u trudnoći	176 (94,1%)
Problemi u perinatalnom periodu	asfiksija pri porođaju	16 (8,6%)
	intrakranijalno krvarenje	2 (1,1%)
	infekcija novorođenčeta u porodilištu	1 (0,5%)
	duži boravak u inkubatoru	1 (0,5%)
	nije bilo problema	167 (89,3%)
Blizanačka trudnoća	da	3 (1,6%)
	ne	184 (98,4%)
Lečenje steriliteta	da	2 (1,1%)
	ne	185 (98,9%)
InVivo fertilizacija	da	1 (0,5%)
	ne	186 (99,5%)
Unos kofeina majke tokom trudnoće	bez unosa kofeina	170 (90,9%)
	1 šoljica kafe dnevno	12 (6,4%)
	2 šoljica kafe dnevno	3 (1,6%)
	3 šoljica kafe dnevno	2 (1,1%)
Pušačke navike majke tokom trudnoće	bez cigareta	181 (96,8%)
	povremeno, ređe od 1 nedeljno	3 (1,7%)
	svakodnevno manje od pola kutije dnevno	1 (0,5%)
	pola kutije dnevno	1 (0,5%)
	1 kutija dnevno	1 (0,5%)
Korišćenje lekova u trudnoći	bez lekova	169 (90,4%)
	gluformin	2 (1,1%)
	dodatni vitamini*	6 (3,2%)
	kalcijum	2 (1,1%)
	levotiroksin	1 (0,5%)
	utrogestan (progesteron)	5 (4,7%)
	gynipral (heksopranilsulfat)	2 (1,1%)
Hronične bolesti majke	bez hroničnih bolesti	179 (95,7%)
	dijabetes	4 (2,2%)
	senzomotorna polineuropatija	1 (0,5%)
	hipotireoza	2 (1,1%)
	infekcija u trudnoći lečena antibioticima	1 (0,5%)
Članovi porodice sa kraniosinostozom	ne	184 (94,4%)
	brat sa kraniosinostozom	1 (0,5%)
	brat od strica sa kraniosinostozom	2 (1,1%)

*ne odnosi se na unos gvožđa i folne kiseline

4.3 UDRUŽENE BOLESTI I ANOMALIJE

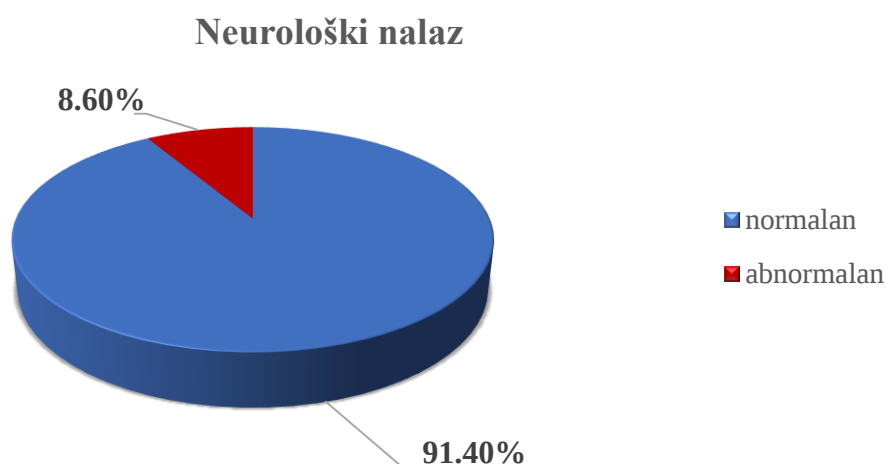
U našoj grupi dece sa kraniosinostozom javile su se različite bolesti i anomalije, pri čemu je najčešća bolest epilepsija (2,8% slučajeva), a najčešća anomalija ventrikularni septalni defekt (1,6% slučajeva). Tabela 13 prikazuje učestalost svih bolesti i anomalija koje su uočene kod dece ispitivane u našoj studiji.

Tabela 13. Učestalost bolesti i anomalija kod dece sa kraniosinostozom u našoj studiji

ANOMALIJA/BOLEST	N (%)
Rascep gornje usne	1 (0,5%)
Valvularna mana	1 (0,5%)
Atrijalni septalni defekt	2 (1,1%)
Ventrikularni septalni defekt	3 (1,6%)
Oštećenje kranijalnih nerava	1 (0,5%)
Hiperbilirubinemija	1 (0,5%)
Hemangiom kože	2 (1,1%)
Epilepsija	5 (2,8%)
Pes equinovarus	1 (0,5%)
Rascep usne i nepca	2 (1,1%)
Rascep nepca	2 (1,1%)
Spina bifida occulta	1 (0,5%)

4.4 NEUROLOŠKI/NEUROOFTALMOLOŠKI STATUS I INDIREKTNI ZNACI INTRAKRANIJALNE HIPERTENZIJE

U najvećem broju slučajeva (91,4%) prilikom hospitalizacije u našoj klinici nisu utvrđeni grubi neurološki ispadi kod dece sa dijagnostikovanom kraniosinostozom (grafikon 2).



Grafikon 2. Neurološki nalaz dece sa kraniosinostozom u našoj studiji

Međutim, manji procenat dece sa kraniosinostozom imao je u neurološkom nalazu, strabizam, hipotoniju, hipertoniju, hemiparezu ili oslabljen vid, što je i prikazano u tabeli 14.

Tabela 14. Neurološki ispadi i neurooftalmološki nalaz kod dece sa kraniosinostozom u našoj studiji

NEUROLOŠKI ISPAD		N (%)
Hipotonija		1 (0,5%)
Hipertonija		5 (2,7%)
Hemipareza		2 (1,1%)
NEUROOFTALMOLOŠKI NALAZ		N (%)
Uredan		179 (95,7%)
Edem papile		6 (3,3%)
Ablacija retine		1 (0,5%)
Atrofija optičkog nerva		3 (1,6%)
Strabizam		6 (3,2%)

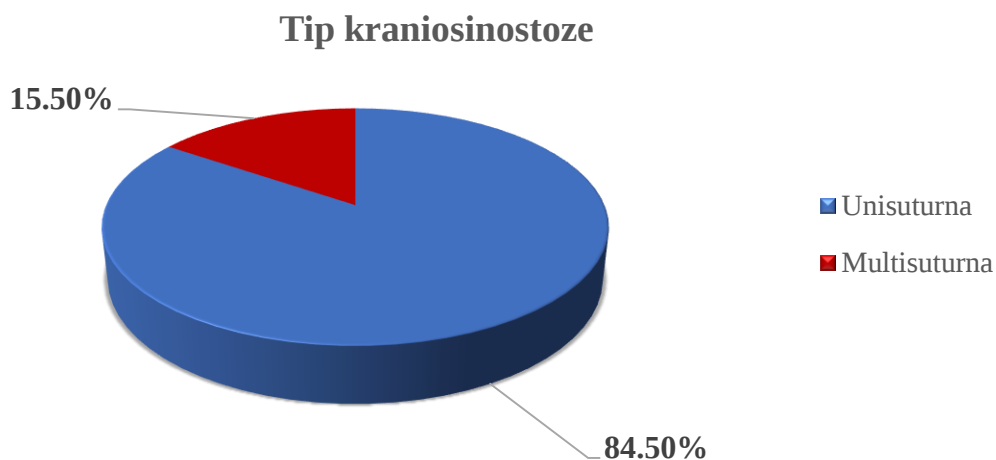
Nativni RTG snimak lobanje kod 178 (92%) operisane dece je pokazao digitalne impresije, a CT i/ili MRI endokranijuma su ukazali, pored prevremeno srasle suture i abnormalnog oblika lobanje, i na postojanje „zastojnog likvora“ - proširenja subarahnoidnih prostora kod 178 (95,2%) operisane dece, i to najčešće nad čeonim režnjevima velikomoždanih hemisfera.

4.5 MORFOLOŠKA ANALIZA HIRURŠKIH REZULTATA

4.5.1 Tip kraniosinostoze

Deca sa samo jednom prevremeno sraslom suturom (unisuturnom kraniosinostozom) su bila najbrojnija - 84,5% dece (grafikon 3). Najviše je bilo dece sa sagitalnom

sinostozom - 72 (38,5%), potom sa metopičnom sinostozom - 59 (31,6%), zatim sa koronalnom sinostozom - 28 (15%) (Tabela 15).



Grafikon 3. Učestalost pojave unisuturne i multisuturne kraniosinostoze

Tabela 15. Učestalost unisuturnih kraniosinostoza prema prevremeno srasloj suturi

PREVREMENO SRASLA SUTURA	N(%)
Sagitalna sinostoza	72 (38,5%)
Metopična sinostoza	59 (31,5%)
Koronalna sinostoza	28 (15,0%)
unilateralna	13 (6,9%)
bilateralna	15 (8,0%)

Varijante multisuturnih kraniosinostoza, koje su se javile u našoj grupi ispitanika u 15 % slučajeva, prikazane su u tabeli 16.

Tabela 16. Varijante multisuturnih kraniosinostoza u našoj grupi ispitanika

SRASLA SUTURA	N (%)
Koronalna i sagitalna	1 (0,5%)
Koronalna i lamboidna	1 (0,5%)
Metopična, koronalna i sagitalna	11 (5,9%)
Koronalna, sagitalna, i lamboidna	5 (2,7%)
Metopična, koronalna, sagitalna i lamboidna	10 (5,3%)

U našoj seriji, obuhvaćena su i deca sa sindromskom kraniosinostozom. Najčešći sindrom, udružen sa kraniosinostozom, Crouzonov sindrom, javio se kod 6 dece u našoj grupi. Pored ovog sindroma, u našoj grupi je bilo i dece sa Apertovim, Saethre-Chotzenovim, Moebiusovim, DiGeorgeovim sindromom (tabela 17).



Grafikon 4. Kraniosinostoze udružene sa sindromima u našoj seriji

Tabela 17. Učestalost pojedinih sindroma udruženih sa kraniosinostozom u našoj seriji

SINDROM	N (%)
Sy Apert	1 (0,5%)
Sy Crouzon	6 (3,2%)
Sy Saethre-Chotzen	1 (0,5%)
Sy Moebius	1 (0,5%)
Sy DiGeorge	1 (0,5%)

4.5.2 Vrsta operativne tehnike

U našoj studiji su korišćene različite operativne tehnike za lečenje kraniosinostoze. U tretmanu metopične sinostoze, korišćene su metopična suturektomija, multiple suturektomije sa frontalnom dekompresijom i nova dinamička remodelacija sa plivajućim čelom (FFDR tehnika). Kod sagitalne sinostoze korišćene su sagitalna strip suturektomija, Pi-procedura i nova modifikovana trikvadratna proširena osteotomija (TSEO tehnika). U slučaju unikoronarne sinostoze, korišćene su strip suturektomija,

kombinovana koronalna suturektomija sa frontalnom dekompresijom i frontoorbitalna hiperkorektivna remodelacija (FOHR tehnika). Kod manjeg broja dece, zbog postojanja multisuturne kraniosinostoze, načinjena je remodelacija i prednjeg i zadnjeg segmenta kalvarije (tabela 18).

Tabela 18. Primenjivane operativne tehnike u lečenju kraniosinostoze u našoj grupi ispitanika

OPERATIVNA TEHNIKA	N (%)
Strip-suturektomija	57 (30,5%)
Pi-procedura	39 (20,9%)
FOHR	35 (18,6%)
FFDR	26 (13,9%)
TSEO	11 (5,9%)
Remodelacija prednjeg i zadnjeg segmenta	19 (10,2%)

4.6 STAROST I TELESNA MASA DECE U VREME OPERACIJE

Najmlađe operisano dete u našoj grupi bilo je staro mesec i po dana, a najstarije je imalo 8 godina (aritmetička sredina je $6,7 \pm 9$ meseci). Tokom statističke analize, sva deca su podeljena u 4 grupe. Prvu grupu čine deca koja su u vreme operacije imala manje od 3 meseca (N=49 tj. 26,2%), drugu grupu čine deca uzrasta od 3-6 meseci (N=89 tj. 43,3%), treću grupu čine deca uzrasta od 6-12 meseci (N=46 tj. 24,6%) i četvrtu grupu čine deca starija od godinu dana u vreme operacije (N=11 tj. 5,9%).

Procena uspešnosti operativnog lečenja vršena je pomoću Whitaker i Sloan klasifikacije. Korišćen je χ^2 test (tablice kontingencije 4x2). Tako da je u našoj studiji zabeležen uspeh operativnog lečenja (Whitaker skor I i II): kod dece operisane sa manje od 3 meseca starosti u 85,7% slučajeva, u grupi dece 3-6 meseci starosti u 88,9% slučajeva, u grupi dece 6-12 meseci starosti u 84,8% slučajeva i u grupi dece starije od

godinu dana u 100% slučajeva ($\chi^2=2,191$, $DF=3$, $p=0,534$). Nije uočena statistički značajna razlika među grupama (tabela 19).

Tabela 19. Poređenje uspešnosti lečenja prema Whitakerovoj skali među starosnim grupama

STAROSNE GRUPE	WHITAKER SCALE N (%)		UKUPNO N (%)
	I - II	III - IV	
< 3 meseca starosti	42 (85,7%)	7 (14,3%)	49 (100%)
3-6 meseci starosti	72 (88,9%)	9 (11,1%)	81 (100%)
6-12 meseci starosti	39 (84,8%)	7 (15,2%)	46 (100%)
> godinu dana starosti	11 (100%)	0 (0,0%)	11 (100%)
UKUPNO N (%)	164 (87,7%)	23 (12,3%)	187 (100%)

Uspešnost operativnog lečenja u različitim starosnim grupama procenjivana je i u odnosu na Sloanovu klasifikaciju. Uspehom operativnog lečenja smatrane su klase I i II. Korišćen je χ^2 test (tablice kontingencije 4x2). Tako da je u našoj studiji zabeležen uspeh operativnog lečenja (Sloan I i II): kod dece operisane sa manje od 3 meseca starosti u 87,8% slučajeva, u grupi dece 3-6 meseci starosti u 85,2% slučajeva, u grupi dece 6-12 meseci starosti u 84,8% slučajeva i u grupi dece starije od godinu dana u 100% slučajeva ($\chi^2=2,033$, $DF=3$, $p=0,566$). Nije uočena statistički značajna razlika među grupama (tabela 20).

Tabela 20. Poređenje uspešnosti lečenja prema Sloan klasifikaciji među starosnim grupama

STAROSNE GRUPE	SLOAN SCALE N (%)		UKUPNO N (%)
	I - II	III - VII	
< 3 meseca starosti	43 (87,8%)	6 (12,2%)	49 (100,0%)
3-6 meseci starosti	69 (85,2%)	12 (14,8%)	81 (100,0%)
6-12 meseci starosti	39 (84,8%)	7 (15,2%)	46 (100,0%)
> godinu dana starosti	11 (100,0%)	0 (0,0%)	11 (100,0%)
UKUPNO N (%)	164 (87,7%)	25 (12,3%)	187 (100,0%)

Nakon statističke analize, poređenjem uspešnosti lečenja prema Whitakerovoj i Sloanovoj klasifikaciji, nije utvrđena statistički značajna razlika među starosnim

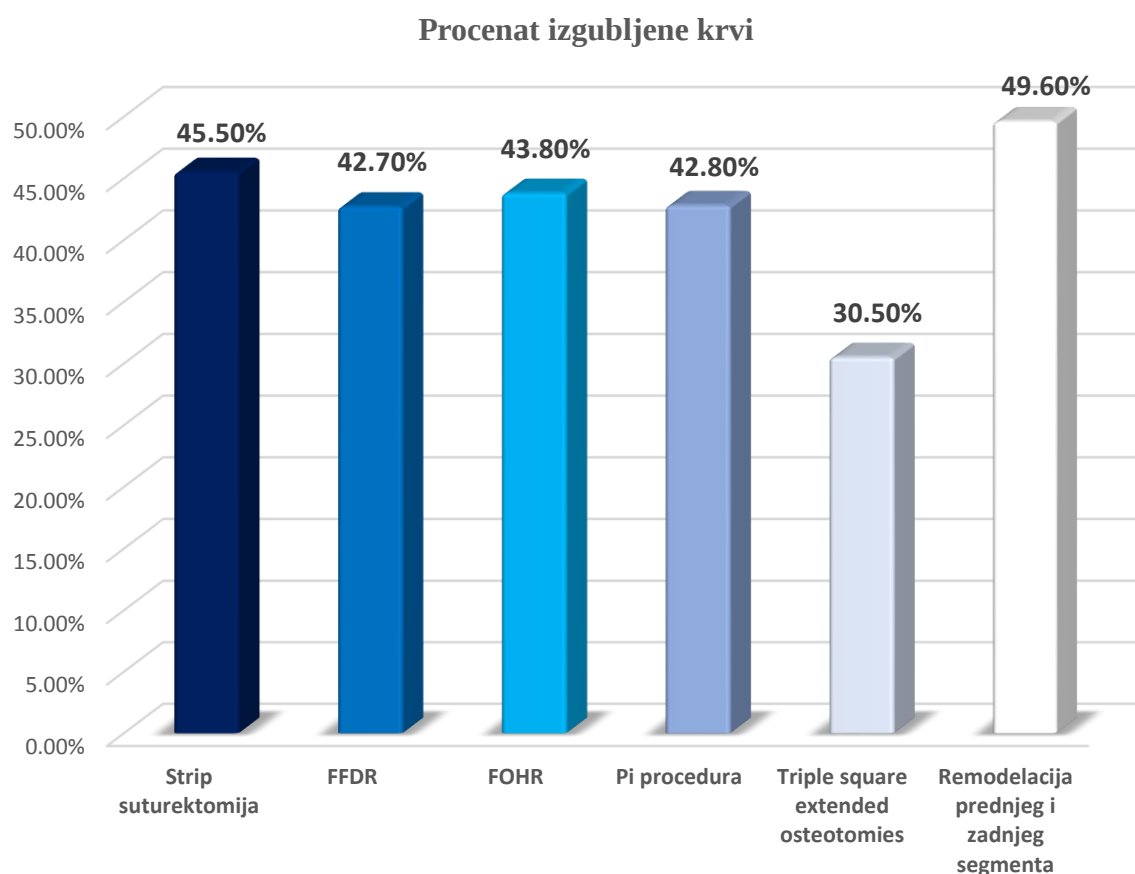
grupama, te se može zaključiti da starost deteta u vreme operativnog lečenja nije uticala na uspešnost operativnog lečenja u našoj seriji.

4.7 PERIOPERATIVNI GUBITAK KRVI, TRAJANJE OPERACIJE I VREME PROVEDENO U JEDINICI INTENZIVNE NEGE

4.7.1 Perioperativni gubitak krvi

Gubitak krvi dece operisane zbog kraniosinostoze procenjivan je indirektno, na osnovu krvi koja je nadoknađena tokom i nakon operacije (da bi dete imalo normalne parametre analiza krvi).

Pored toga što je vršena procena nadoknade krvi u perioperativnom periodu, poredene su i operativne tehnike međusobno prema nadoknađenoj krvi i izražene u procentima izgubljene krvi od očekivanog ukupnog volumena krvi deteta. Te je tako dobijeno da je prosečan gubitak krvi kod strip suturektomije $45,5\% \pm 27,7$, kod remodelacije prednjeg i zadnjeg segmenta kalvarije $49,6\% \pm 23,7$, kod remodelacije prednjeg segmenta pomoću FOHR tehnike $43,8\% \pm 19,5$, kod Pi procedure $42,8\% \pm 15,6$, kod remodelacije prednjeg segmenta pomoću FFDR tehnike $42,7\% \pm 20,3$ i kod TSEO tehnike $30,5\% \pm 11,8$. Da bi se u uporedio procenat nadoknađene (izgubljene) krvi među različitim operativnim tehnikama korišćena je jednofaktorska ANOVA, jer procenat nadoknađene krvi ima normalnu raspodelu. Među svim operativnim tehnikama nije dobijena statistički značajna razlika u procentu nadoknađene krvi ($p=0,329$), ali je poređenjem tehnike u kojoj je bio najveći gubitak krvi (remodelacija prednjeg i zadnjeg segmenta kalvarije), sa onom u kojoj je bio najmanji gubitak krvi (TSEO tehnika), dobijena je statistički značajna razlika ($p=0,019$). Dakle, kod tehnike trikvadratne proširene osteotomije (TSEO) evidentan je značajno manji gubitak krvi nego kod drugih remodelacionih tehnika koje se koriste u operativnom lečenju kraniosinostoze.



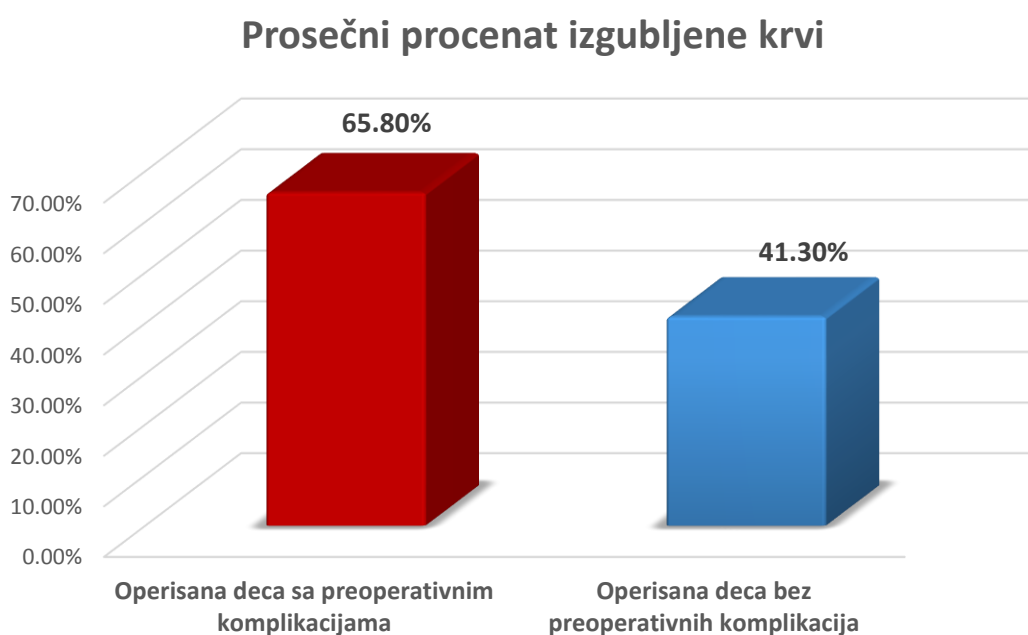
Grafikon 5. Prosečan procenat nadoknađene (izgubljene) krvi kod različitih operativnih tehnika korišćenih u našoj seriji

Analizom prikupljenih podataka, dobijen je manji procenat izgubljene krvi kod dece kod kojih je prema Whitakerovoj klasifikaciji operativno lečenje procenjeno kao uspešno – Whitaker I i II ($42,9\% \pm 21,2$), u odnosu na decu kod kojih nije postignut ovaj Whitaker skor ($49,1\% \pm 26,7$), ali njihovim poređenjem nije dobijena statistički značajna razlika. Korišćen je Mann-Whitneyev test, zbog toga što procenat izgubljene krvi nema normalnu raspodelu (Mann-Whitney U, $P=0,431$, $P>0,05$).

Dobijen je i manji procenat izgubljene krvi kod dece kod kojih je prema Sloanovoj klasifikaciji operativno lečenje procenjeno kao uspešno - Sloan klasa I i II ($42,1\% \pm 20$), u odnosu na decu kod kojih nije postignut ovaj Sloan skor ($54,0\% \pm 30,9$), ali ni njihovim poređenjem nije dobijena statistički značajna razlika. Korišćen je Mann-Whitney-ev test, zbog toga što procenat izgubljene krvi nema normalnu raspodelu (Mann-Whitney U, $p=0,150$, $p>0,05$).

Kada smo uporedili procenat izgubljene krvi starih (Strip suturektomija, Pi procedura) i novih operativnih tehnika (FOHR, FFDR, remodelacija prednjeg i zadnjeg segmenta, TSEO), dobijen je manji prosečan procenat izgubljene krvi kod novih tehnika $43\% \pm 20,4$, u odnosu na stare $44,4\% \pm 23,9$. Korišćen je Mann Whitneyev test jer podaci nemaju normalnu raspodelu, ali nije utvrđena statistički značajna razlika (Mann-Whitney U, $p=0,894$, $p>0,05$).

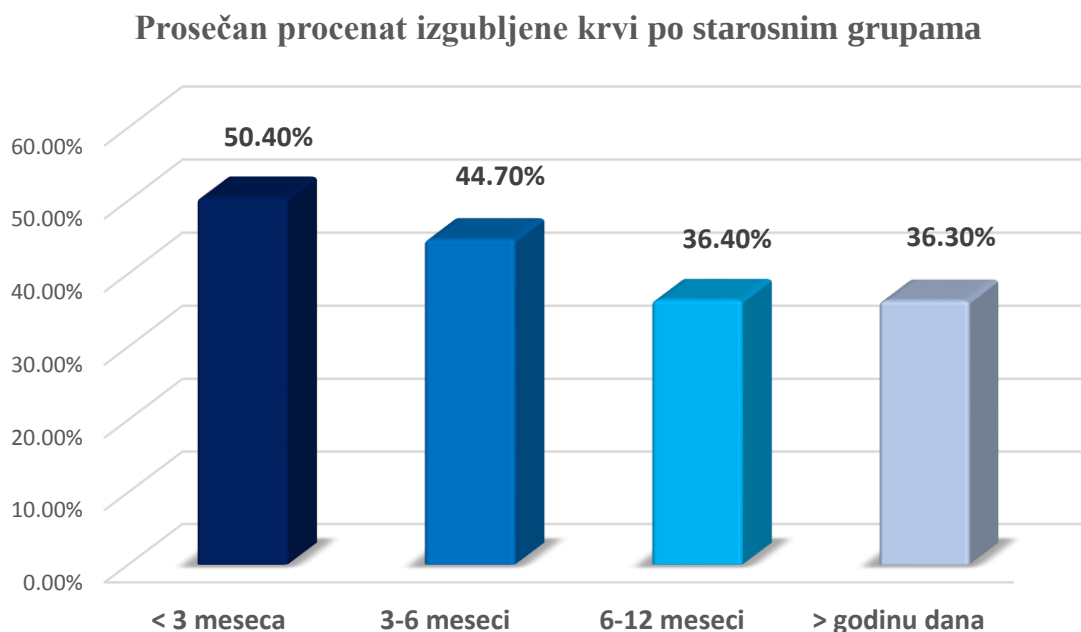
Kod operisane dece koja su imala komplikacije u perioperativnom periodu prosečan procenat nadoknađene krvi je $65,8\% \pm 31$, a kod dece koja nisu imala komplikacije $41,3\% \pm 19,4$. Za njihovo poređenje korišćen je Mann-Whitneyev test jer varijabla nema normalnu raspodelu, nađena statistički značajna razlika (Mann-Whitney U, $p=0,002$). Procenat izgubljene krvi je statički značajano povezan sa nastankom perioperativnih komplikacija.



Grafikon 6. Prosečan procenat nadoknađene (izgubljene) krvi kod dece sa i bez perioperativnim komplikacijama

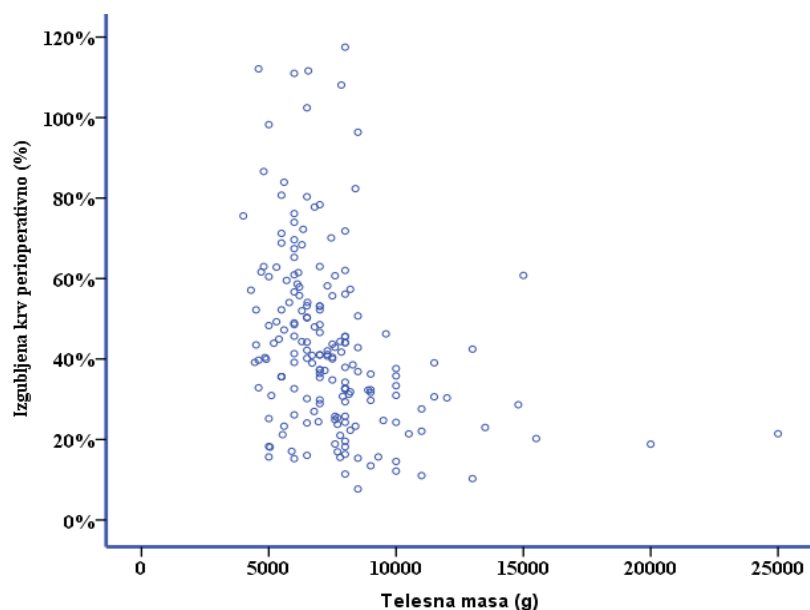
Prosečni procenat izgubljene krvi u grupi dece starosti do 3 meseca je $50,4\% \pm 22,5$, u grupi dece starosti 3-6 meseci je $44,7\% \pm 23,2$, u grupi dece starosti 6-12 meseci $36,4\% \pm 17,7$, a u grupi dece starije od godinu dana je $36,3\% \pm 17,2$. Za poređenje procenata izgubljene krvi među starosnim grupama korišćena je jednofaktorska ANOVA

i nađena je statistička značajna razlika između starosnih grupa ($p=0,011$). Naknadnim poređenjem t-testom nađeno je da je procenat gubitka krvi statistički značajno veći kod dece mlađe od 3 meseca u odnosu na decu starosti od 6-12 meseci ($p=0,01$), kao i kod dece starosti od 3-6 meseci u odnosu na 6-12 meseci ($p=0,038$).



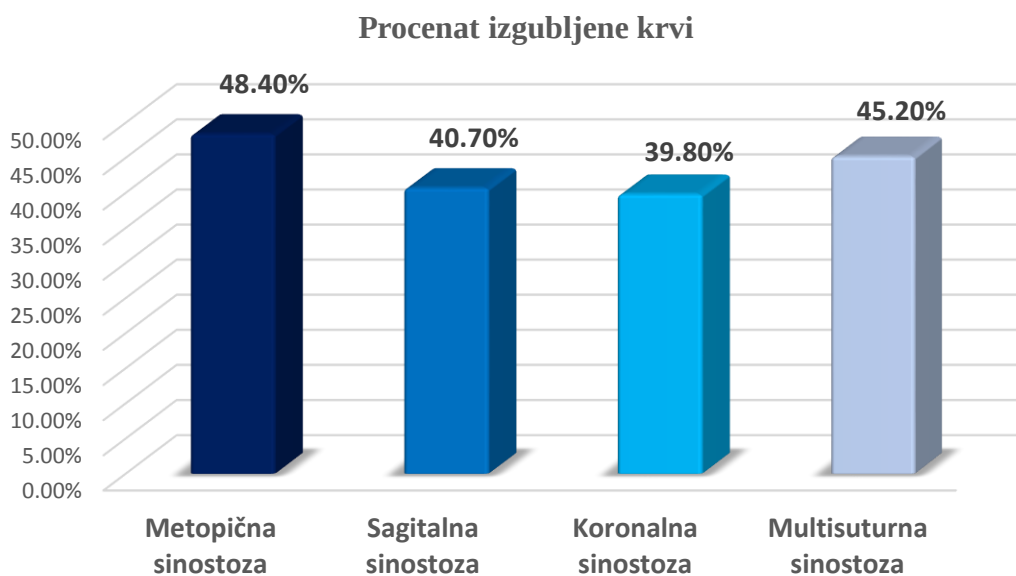
Grafikon 7. Poređenje prosečnog procenta izgubljene krvi po starosnim grupama

Poređenjem procenta izgubljene krvi sa težinom deteta u vreme operacije nađena je značajna negativna osrednja korelacija (korišćen je Spearmanov koeficijent, jer podaci nemaju normalnu raspodelu), odnosno što je dete teže manji je procenat izgubljene krvi ($r = -0.380$, $p < 0,001$).



Grafikon 8. Poređenje prosečnog procenta izgubljene krvi po starosnim grupama korišćenjem Spearmanovog koeficijenta

Najveći procenat izgubljene krvi u našoj grupi nađen je kod operacija metopične sinostoze i iznosio je $48,4\% \pm 22,1$, a najmanji kod operacija koronalne sinostoze $39,8\% \pm 22$ (grafikon 9). Poređenjem procenata izgubljene krvi sa tipom kraniosinostoze (sagitalna sinostoza $40,7 \pm 21,7$, metopična sinostoza $48,4 \pm 22,1$, koronalna sinostoza $39,8\% \pm 22$, multisuturna sinostoza $45,2 \pm 21$) nije nađena statistički značajna razlika (jednofaktorska ANOVA, $p=0,170$).

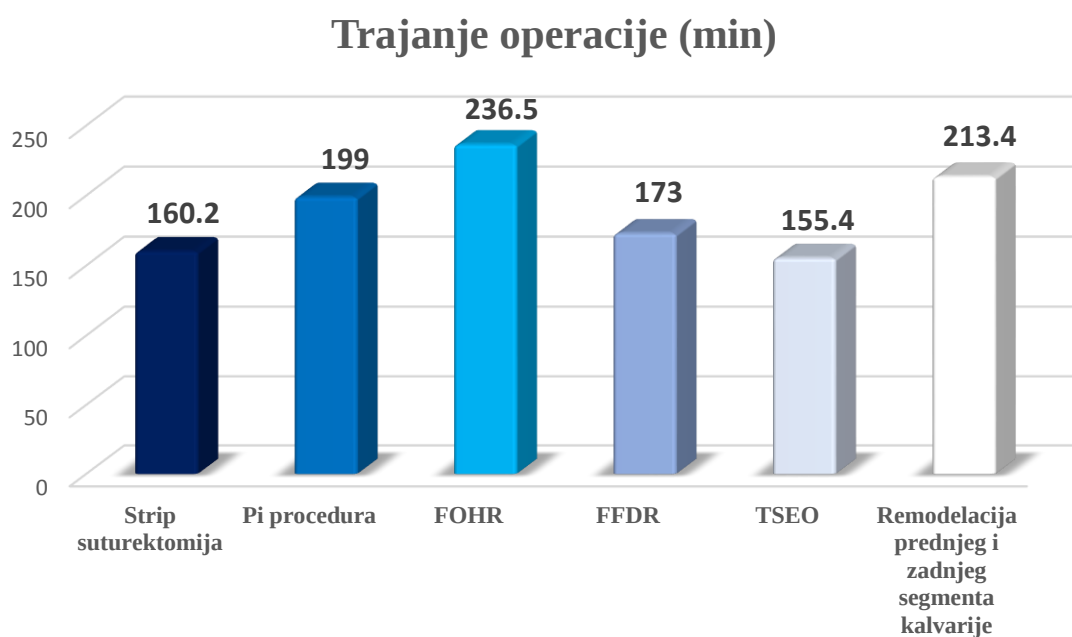


Grafikon 9. Procenat izgubljene krvi prema tipu kraniosinostoze

Kada su ovi univarijabilni prediktori gubitka krvi stavljeni u multivarijantnu analizu nađeno je da su procenat nadoknađene krvi od ukupnog volumena deteta ($B=-0,334$, $p<0,001$) i težina deteta u vreme operacije ($-0,248$, $p=0,003$) nezavisni prediktori pojave komplikacija.

4.7.2 Trajanje operacije

Kada smo uporedili prosečno vreme trajanja operacije u zavisnosti od primenjene operativne tehnike dobijeno je da je najkraće prosečno vreme operacije kod TSOE tehnike $155,4\text{min} \pm 49,8$, a najduže kod remodelacije prednjeg segmenta pomoću FOHR $236,5\text{min} \pm 62,1$ (grafikon 10). Za poređenje vrste operacije sa prosečnim trajanjem operacije korišćen je Kruskal-Wallisov test, jer podaci nemaju normalnu raspodelu. Nađena je statistički značajna razlika među operacijama (Strip suturektomija $160,2\text{min} \pm 58,1$, Pi procedura $199\text{min} \pm 45,4$, frontoorbitalna hiperkorektivna remodelacija FOHR $236,5\text{min} \pm 62,1$, remodelacija prednjeg i zadnjeg segmenta $213,4\text{min} \pm 68,2$, trikvadratna proširena osteotomija TSEO $155,4\text{min} \pm 49,8$ i dinamička remodelacija sa plivajućim čelom FFDR $173\text{min} \pm 56,1$. Kruskal Wallisov test, $p<0,001$). Kod tehnike triple square extended osteotomies je značajno kraće prosečno vreme trajanja operacije.

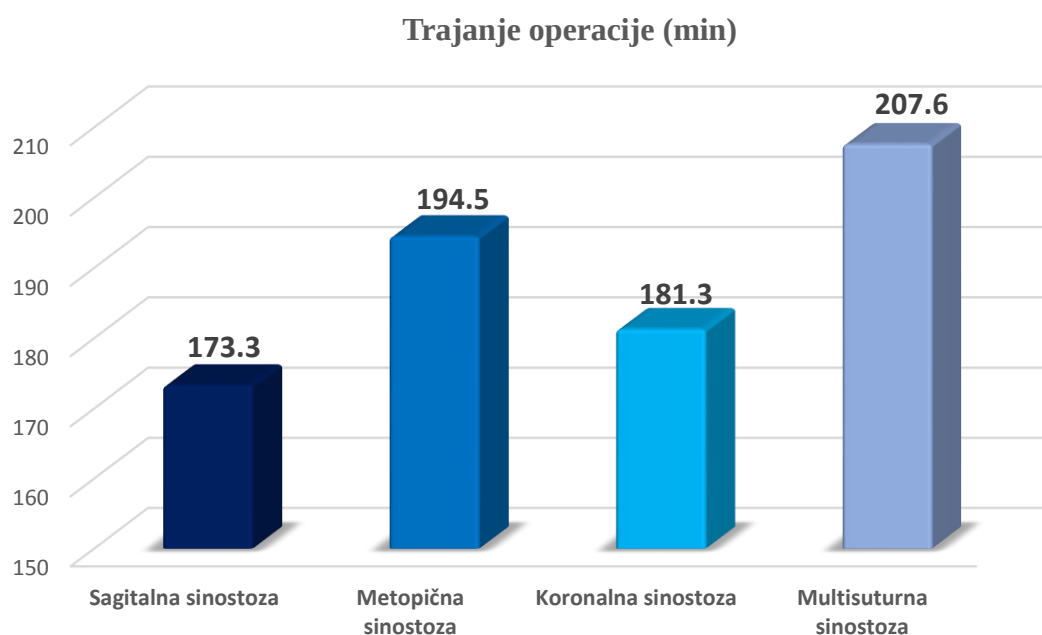


Grafikon 10. Trajanje operacije u zavisnosti od primenjene operativne tehnike

Vršeno je poređenje prosečnog trajanja operacije u zavisnosti od toga da li je primenjena neka od klasičnih operativnih tehnika (strip suturektomija, Pi procedura) ili neka od modifikovanih tehnika (FFDR, FOHR, TSEO, remodelacija prednjeg i zadnjeg segmenta kalvarije). Korišćen je Mann-Whitneyev test jer podaci nemaju normalnu raspodelu, i nađeno je da zbirno gledano, modifikovane tehnike zahtevaju statistički značajno više vremena nego klasične (klasične tehnike $175,9\text{min} \pm 56,4$ vs. modifikovane $197,6\text{min} \pm 66,4$, $p=0,031$).

Kada smo uporedili prosečno vreme trajanja operacije u zavisnosti od tipa kraniosinostoze dobili smo da su najkraće trajale operacije sagitalne sinostoze $173,3\text{min} \pm 54,6$, a najduže kod multisuturne sinostoze $207,6\text{min} \pm 62,5$ (grafikon 11). Za poređenje prosečnog vremena trajanja operacije u zavisnosti od tipa kraniosinostoze korišćen je Kruskal-Wallisov test jer podaci nemaju normalnu raspodelu, i dobijena je statistički značajna razlika između različitih tipova kraniosinostoza (sagitalna sinostoza $173,3\text{min} \pm 54,6$, metopična sinostoza $194,5\text{min} \pm 63,1$, koronalna sinostoza $181,3\text{min} \pm 72,4$ i multisuturna sinostoza $207,6\text{min} \pm 62,5$, $p=0,027$).

Naknadnim testiranjem nađeno je da je operacija multisuturne sinostoze statistički značajno duže trajala nego kod sagitalne sinostoze (Mann Whitney, $p=0,011$) i koronalne sinostoze (Mann Whitney, $p=0,039$).



Grafikon 11. Trajanje operacije u zavisnosti od tipa kraniosinostoze

Pacijenti koji spadaju u kategoriju I i II po Whitakerovoj klasifikaciji imala su duže prosečno vreme trajanja operacije ($189,4\text{min} \pm 60,4$), u odnosu one u kategoriji III i IV po Whitakerovoj klasifikaciji ($166\text{min} \pm 72,4$). Za poređenje ovih vrednosti korišćen je Mann-Whitneyev test jer podaci nemaju normalnu raspodelu, nije nađena statistička značajnost (Mann-Whitney test, $p=0,058$).

Takođe, pacijenti koji spadaju u kategoriju I i II po Sloanovoj klasifikaciji, imala su duže prosečno vreme trajanja operacije ($190\text{min} \pm 60,3$), u odnosu one u kategoriji III - VII po Sloanovoj klasifikaciji ($170,4\text{min} \pm 73,2$). Za poređenje ovih vrednosti korišćen je Mann-Whitneyev test jer podaci nemaju normalnu raspodelu, nije nađena statistička značajnost (Mann-Whitney test, $p=0,116$).

4.7.3 Vreme provedeno u jedinici intenzivne nege

Prosečno vreme koje su deca provela u intenzivnoj nezi nakon operacije je $18\text{h} \pm 2$. Razmatrano je da li vreme provedeno u intenzivnoj nezi utiče na uspeh operativnog lečenja prema Whitakerovoj i Sloanovoj klasifikaciji. Prosečno vreme provedeno u intenzivnoj nezi kod dece sa Whitaker I-II skorom je $18\text{h} \pm 2,4$, u odnosu na decu sa Whitaker III-IV skorom koja su provela u intenzivnoj nezi nakon operacije prosečno $18,7\text{h} \pm 1,5$. Poređenjem prosečnog vremena provedenog u intenzivnoj nezi u ove dve grupe, nije nađena statistički značajna razlika (Mann-Whitney, $p=0,164$), odnosno vreme provedeno u intenzivnoj nezi nakon operacije nije uticalo na uspešnost prema Whitakerovoj klasifikaciji.

Prosečno vreme provedeno u intenzivnoj nezi kod dece ocenjene klasom I i II po Sloanovoj klasifikaciji je $17,9\text{h} \pm 2,3$, a dece ocenjene klasom III-VII po Sloanovoj klasifikaciji $19\text{h} \pm 1,8$. Poređenjem prosečnog vremena provedenog u intenzivnoj nezi u ove dve grupe, nađena je statistički značajna razlika (Mann-Whitney, $p=0,047$), odnosno deca ocenjena klasom I i II po Sloan klasifikaciji provela su značajno manje vremena u intenzivnoj nezi nakon operacije.

4.8 KOMPLIKACIJE

Tabela 21. Procenat komplikacija u našoj seriji, prema vrsti operativne tehnike

Operativna tehnika	Infekcija rane	Epiduralni hematom	Respiratorna infekcija	Likvoreja	Epi	Sepsa	Urinarna infekcija	Bez komplikacija
Strip suturektomija	2 (3,5%)	2 (3,5%)	2 (3,5%)	0	0	0	0	51 (89,5%)
Pi procedura	1 (2,6%)	0	0	1 (2,6%)	0	0	0	37 (94,9%)
FFDR	0	0	1 (3,8%)	0	0	1 (3,8%)	0	24 (92,3%)
FOHR	0	0	1 (2,9%)	0	0	0	0	33 (97,1%)
TSEO	0	0		0	0	0	0	11 (100,0%)
Remodelacija prednjeg i zadnjeg segmenta	1 (5,3%)	0	1 (5,3%)	0	1 (5,3%)	0	1 (5,3%)	15 (78,9%)

Kod dece operisane korišćenjem klasičnih operativnih tehnika (strip suturektomija, Pi procedura) komplikacije su se javile u 8 slučajeva (8,9%), a kod modifikovanih tehnika (TSEO, FFDR, FOHR, remodelacija prednjeg i zadnjeg segmenta lobanje) komplikacije su se javile u 7 slučajeva (7,3%). Nije nađena statistički značajna razlika između pojave komplikacija i primene klasičnih vs. modifikovanih operativnih tehnika lečenja ($\chi^2 = 0,160$, $DF=1$, $p=0,689$).

Kada se uporede tipovi kraniosinostoze sa procentom nastalih komplikacija nakon operativnog lečenja, dobija se da je najmanji procenat komplikacija nakon lečenja koronalne sinostoze (3,6%), a najveći procenat komplikacija kod multisuturne sinostoze (17,2%). Statističko poređenje nije moguće izvršiti zbog malih učestalosti.

Tabela 22. Procenat komplikacija u našoj seriji, prema tipu kraniosinostoze

Sinostoza	Infekcija rane	Epiduralni hematom	Respiratorna infekcija	Likvoreja	Epi	Sepsa	Urinarna infekcija	Bez komplikacija
Sagitalna	3 (4,2%)	2 (2,8%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)	0	0	0	65 (90,3%)
Metopična	0	0	3 (5,2%)	0	0	0	0	55 (94,8%)
Koronalna	0	0	0	0	0	1 (3,6%)	0	27 (96,4%)
Multisuturna	2 (6,9%)	0	1 (3,4%)	0	1 (3,4%)	0	1 (3,4%)	24 (85,7%)

Tabela 23. Procenat komplikacija u našoj seriji, prema uspešnosti operativnog lečenja (Sloan klasifikacija)

	SLOAN KLASIFIKACIJA N (%)		UKUPNO N (%)
	I - II	III - VII	
Sa komplikacijama	13 (86,7%)	2 (13,3%)	15 (100,0%)
Bez komplikacija	149 (87,1%)	22 (12,9%)	171 (100,0%)
Ukupno	162 (87,1%)	24 (12,9%)	186 (100,0%)

Na tabeli 23 uočava se da su se komplikacije javile u 13 slučajeva (86,7%) uspešno operisane dece prema Sloanovoj klasifikaciji (Sloan I i II), a 149 (87,1%) nije imalo komplikacije. Poređenjem učestalosti pojave komplikacija u odnosu na uspešnost operativnog lečenja procenjen Sloan klasifikacijom, nije nađena statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0,003$, $DF=1$, $p=0,959$).

Tabela 24. Procenat komplikacija u našoj seriji, prema uspešnosti operativnog lečenja (Whitakerova klasifikacija)

	WHITAKER KLASIFIKACIJA N(%)		UKUPNO N (%)
	I - II	III - IV	
Sa komplikacijama	15 (100,0%)	0 (0,0%)	15 (100,0%)
Bez komplikacija	149 (87,1%)	22 (12,9%)	171 (100,0%)
Ukupno	164 (88,2%)	22 (11,8%)	186 (100,0%)

Komplikacije javile kod 15 slučajeva uspešno operisane dece prema Whitakervoj klasifikaciji (Whitaker I i II), a 149 (87,1%) nije imalo komplikacije. Poređenjem učestalosti pojave komplikacija u odnosu na uspešnost operativnog lečenja procenjen Whitakerovom klasifikacijom, nije nađena statistički značajna razlika ($\chi^2 = 2,189$, $DF=1$, $p=0,139$).

Tabela 25. Komplikacije pri buđenju iz anestezije

BUĐENJE IZ ANESTEZIJE	N(%)
Uredno	173 (92,5%)
Produženo buđenje	3 (1,6%)
Bronhospazam	8 (4,3%)
Cijanoza	2 (1,1%)
Smrt	1 (0,5%)

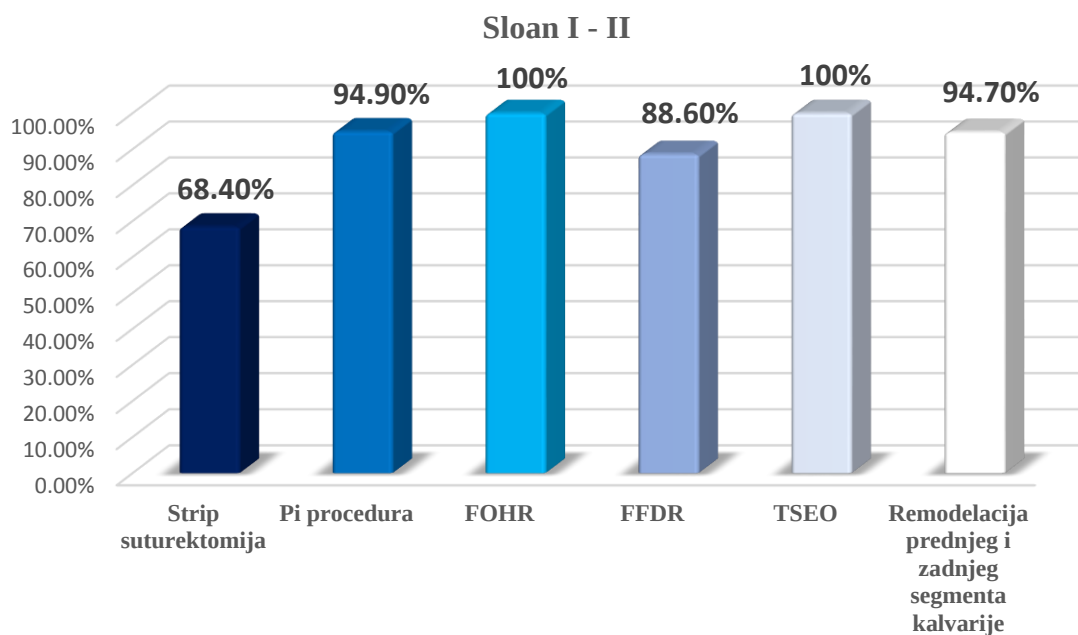
U našoj seriji jedno dete je umrlo 2001. g. tokom operacije kraniosinostoze. Dete je bilo uzrasta 6 meseci u vreme operacije, telesna masa je bila 7850g u vreme operacije, što bi značilo da je prosečni ukupni volumen krvi kod ovog deteta je procenjen na 601,31ml. Rađena je remodelacija prednjeg segmenta bez fronto-orbitalne augmentacije, operacija je trajala 5 sati, detetu tokom operacije nadoknađeno 650ml krvi, ali dete nije preživelo teško nekontrolisano krvarenje iz venskih sinusa.

4.9 EVALUACIJA HIRURŠKIH REZULTATA

Posmatrali smo uspešnost operativnog lečenja u zavisnosti od primenjene pojedinačne tehnike prema Sloanovoj i Whitakerovoj klasifikaciji.

Najuspešnije operativne tehnike prema Sloanovoj klasifikaciji su frontoorbitalna hiperkorektivna remodelacija (FOHR) i trikvadratna proširena osteotomija (TSEO), sa uspešnim rezultatima lečenja u 100% slučajeva.

Dalja statistička analiza nije bila moguća među pojedinačnim tehnikama zbog malog uzorka.

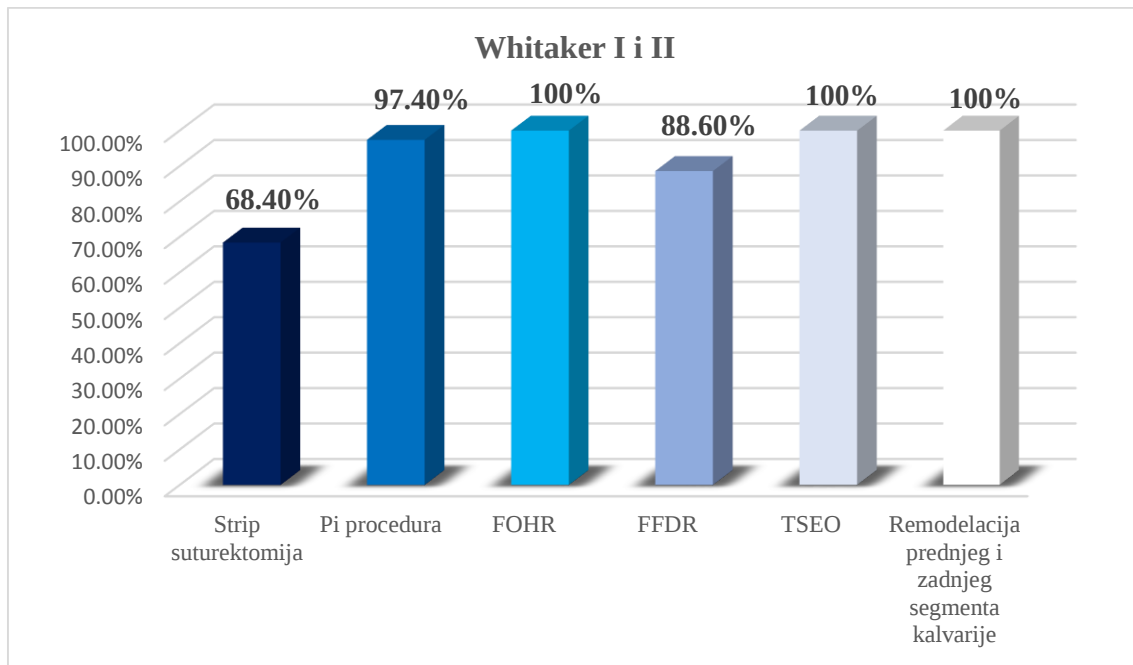


Grafikon 12. Poređenje procenata uspešnosti operativnog lečenja prema Sloanovoj klasifikaciji za svaku od primenjenih operativnih tehnika

Tabela 26. Poređenje procenata uspešnosti operativnog lečenja prema Sloanovoj klasifikaciji za svaku od primenjenih operativnih tehnika

OPERATIVNA TEHNIKA	SLOAN KLASIFIKACIJA N(%)		UKUPNO N (%)
	I - II	III - VII	
Strip suturektomija	39 (68,4%)	18 (31,6%)	57 (100,0%)
Pi procedura	37 (94,9%)	2 (5,1%)	39 (100,0%)
FOHR	26 (100,0%)	0 (0,0%)	26 (100,0%)
FFDR	31 (88,6%)	4 (11,4%)	35 (100,0%)
TSEO	11 (100,0%)	0 (0,0%)	11 (100,0%)
Remodelacija prednjeg i zadnjeg segmenta kalvarije	18 (94,7%)	1 (5,3%)	19 (100,0%)
UKUPNO	162 (86,6%)	25 (13,4%)	187 (100,0%)

Posmatrano prema Whitakerovoj klasifikaciji podjednako uspešne su bile FOHR, TSEO i remodelacija prednjeg i zadnjeg segmenta kalvarije, sa uspešnim lečenjem u 100% slučajeva (grafikon 13 i tabela 16). Dalja statistička analiza nije bila moguća među pojedinačnim tehnikama zbog malog uzorka.



Grafikon 13. Poređenje procenata uspešnosti operativnog lečenja prema Whitakerovoj klasifikaciji za svaku od primenjenih operativnih tehnika

Tabela 27. Poređenje procenata uspešnosti operativnog lečenja prema Whitakerovoj klasifikaciji za svaku od primenjenih operativnim tehnika

OPERATIVNA TEHNIKA	WHITAKER KLASIFIKACIJA N(%)		UKUPNO N (%)
	I - II	III - IV	
Strip suturektomija	39 (68,4%)	18 (31,6%)	57 (100,0%)
Pi procedura	38 (97,4%)	1 (2,6%)	39 (100,0%)
FOHR	26 (100,0%)	0 (0,0%)	26 (100,0%)
FFDR	31 (88,6%)	4 (11,4%)	35 (100,0%)
TSEO	11 (100,0%)	0 (0,0%)	11 (100,0%)
Remodelacija prednjeg i zadnjeg segmenta kalvarije	19 (100,0%)	0 (0,0%)	19 (100,0%)
UKUPNO	164 (87,7%)	23 (12,3%)	187 (100,0%)

Merenjem OFC-a (okcipito-frontalne cirkumferencije) dece prilikom kontrolnog pregleda, u 173 (93%) slučajeva OFC je bio u granicama normalnih vrednosti za uzrast, u 11 (5,9%) je zaostajao u odnosu na očekivane vrednosti za uzrast, a u 2 (1,1%) je prednjačio.

4.9.1 Sagitalna sinostoza

Uspešnost operativnog lečenja sagitalne sinostoze je procenjivana Sloanovom i Whitakerovom klasifikacijom kao i poređenjem kranijalnog indeksa (CI) pre i posle operacije.

Najpre je razmatrana uspešnost lečenja sagitalne sinostoze na osnovu Sloanove klasifikacije, pri čemu je uspešnim operativnim lečenjem smatrana kategorija I i II. Uspešno lečenje postignuto je kod 59 (81,9%) dece operisane zbog sagitalne sinostoze. A posmatrano prema operativnoj tehnici koja je korišćena, uspešno lečenje je postignuto kod 16 (57,1%) pacijenata kod kojih je rađena strip suturektomija, kod 32 (97,0%) pacijenata kod kojih je rađena Pi procedura, a kod dece kod kojih je rađena triple square extendend osteotomies tehnika u svih 11 (100%) slučajeva (tabela 28). Statističkom analizom utvrđena je statistički značajna razlika ($\chi^2=18,672$, DF2, $p<0,001$), dakle uspešnost operativnog lečenja triple square extended osteotomies tehnikom je statistički značajno veća nego drugim tehnikama koje se koriste u lečenju ove kraniosinostoze.

Tabela 28. Poređenje uspešnosti operativnog lečenja dece sa sagitalnom sinostozom, u zavisnosti od primenjene operativne tehnike, a prema Sloanovoj klasifikaciji

OPERATIVNA TEHNIKA	SLOAN KLASIFIKACIJA N (%)		UKUPNO N (%)
	I - II	III - VII	
Strip-suturektomija	16 (57,1%)	12 (42,9%)	28 (100,0%)
Pi-procedura	32 (97,0%)	1 (3,0%)	33 (100,0%)
TSEO	11 (100,0%)	0 (0,0%)	11 (100,0%)
UKUPNO	59 (81,9%)	13 (18,1%)	72 (100,0%)

Potom je razmatrana uspešnost lečenja sagitalne sinostoze na osnovu Whitakerove klasifikacije, pri čemu se uspešnim operativnim lečenjem smatra klasa I i II po Whitakeru. Uspešno lečenje postignuto je kod 63 (87,5%) dece operisane zbog sagitalne sinostoze. A posmatrano prema operativnoj tehnici koja je korišćena, uspešno lečenje je postignuto kod 19 (67,9%) pacijenata kod kojih je rađena strip suturektomija, kod 33 (100,0%) pacijenata kod kojih je rađena Pi procedura, a kod 11 (100,0%) dece kod kojih je rađena triple square extended osteotomies tehnika (tabela 29). Dalju statističku analizu nije bilo moguće uraditi zbog malih učestalosti.

Tabela 29. Poređenje uspešnosti operativnog lečenja dece sa sagitalnom sinostozom, u zavisnosti od primenjene operativne tehnike, a prema Whitakerovoj klasifikaciji

OPERATIVNA TEHNIKA	WHITAKER KLASIFIKACIJA N (%)		UKUPNO N (%)
	I - II	III - IV	
Strip-suturektomija	19 (67,9%)	9 (32,1%)	28 (100,0%)
Pi-procedura	33 (100,0%)	0 (0,0%)	33 (100,0%)
TSEO	11 (100,0%)	0 (0,0%)	11 (100,0%)
UKUPNO	63 (87,5%)	9 (18,3%)	72 (100,0%)

Za procenu uspešnosti lečenja sagitalne sinostoze korišćen je i kranijalni indeks. Deca koja su uspešno lečena, nakon operacije imaju korigovan kranijalni indeks, od dolichocefaličnog do mezokranije (CI 75-80). U našoj studiji, nakon operacije 60 pacijenata (83,3%) imalo je normalan kranijalni indeks nakon operacije. Poređenjem tri operativne tehnike koje su korišćene kod dece sa sagitalnom sinostozom, prema CI, dobija se da je normalan kranijalni indeks nakon operacije imalo 19 (67,9%) dece operisane strip-suturektomijom, 31 (93,9%) dece operisane Pi procedurom i kod 10 (90,9%) dece operisane TSEO tehnikom (tabela 30). Dalja statistička analiza nije moguća zbog malih učestalosti među varijablama.

Tabela 30. Uspešno lečena deca sa sagitalnom sinostozom prema kranijalnom indeksu - CI

OPERATIVNA TEHNIKA	KRANIJALNI INDEKS - CI		UKUPNO N (%)
	N (%)		
	normalan	abnormalan	
Strip-suturektomija	19 (67,9%)	9 (32,1%)	28 (100,0%)
Pi-procedura	31 (93,9%)	2 (6,1%)	33 (100,0%)
TSEO	10 (90,9%)	1 (9,1%)	11 (100,0%)
UKUPNO	60 (83,3%)	12 (16,7%)	72 (100,0%)

Poređenjem kranijalnog indeksa pre i posle operacije kod strip tehnike nije nađena statistički značajna razlika korišćenjem t-testa za zavisne uzorke (preoperativni CI 76,6 $\pm$ 9,1 vs. postoperativni CI 77,2 $\pm$ 3,3, $p=0,281$). Kada se posmatra procenat dece sa normalnim kranijalnim indeksom nakon operacije strip suturektomija tehnikom nađena je statistički značajna razlika, korišćenjem McNemarovog testa za zavisne uzroke (preoperativno normalan CI imalo je 5 (8,8%) pacijenata, a postoperativno 19 (67,9%) pacijenata, $p<0,001$). Kada se posmatra procenat dece sa normalnim kranijalnim indeksom nakon operacije Pi procedurom nađena je statistički značajna razlika, korišćenjem McNemarovog testa za zavisne uzroke (preoperativno normalan CI nije imao nijedan pacijent, a postoperativno 31 (93,9%) pacijenata, $p<0,001$). Kada se posmatra procenat dece sa normalnim kranijalnim indeksom nakon operacije TSEO tehnikom nađena je statistički značajna razlika, korišćenjem McNemarovog testa za zavisne uzroke (preoperativno normalan CI nije imao nijedan pacijent, a postoperativno 10 (90,9%) pacijenata, $p<0,001$).

4.9.2 Metopična sinostoza

Uspešnost operativnog lečenja metopične sinostoze je procenjivana Sloanovom i Whitakerovom klasifikacijom, kao i poređenjem endokranijalnog bifrontalnog ugla (EBA) pre i posle operacije.

Najpre je razmatrana uspešnost lečenja metopične sinostoze na osnovu Whitakerove klasifikacije. Uspešno operativno lečenje metopične sinostoze je postignuto u 82,7%

operisane dece prema Whitakerovoj klasifikaciji. Kada se posmatra uspešnost operativnog lečenja u zavisnosti od primenjene tehnike, najniži procenat uspešnosti je kod pacijenata kod kojih je rađena strip-suturektomija - 9 (56,3%). Dok je najviši procenat postignut kod dece kod kojih je rađena remodelacija prednjeg segmenta FOHR - 14 (100,0%) (tabela 31). Dalju statističku procenu nije bilo moguće izvršiti zbog malih učestalosti.

Tabela 31. Poređenje uspešnosti operativnog lečenja dece sa metopičnom sinostozom, u zavisnosti od primenjene operativne tehnike, a prema Whitakerovoj klasifikaciji

OPERATIVNA TEHNIKA	WHITAKER KLASIFIKACIJA		UKUPNO
	WHITAKER I - II	WHITAKER III-IV	
Strip-suturektomija	9 (56,3%)	7 (43,8%)	16 (100,0%)
FFDR	25 (89,3%)	3 (10,7%)	28 (100,0%)
FOHR	14 (100,0%)	0 (0,0%)	14 (100,0%)
UKUPNO	48 (82,7%)	10 (16,9%)	58 (100,0%)

Potom se razmatra uspešnost lečenja metopične sinostoze na osnovu Sloanove klasifikacije. Uspešno operativno lečenje metopične sinostoze je postignuto u 86,4% operisane dece prema Sloanovoj klasifikaciji. Kada se posmatra uspešnost operativnog lečenja u zavisnosti od primenjene tehnike, najniži procenat uspešnosti je kod pacijenata kod kojih je rađena strip-suturektomija - 12 (75,0%). Dok je najviši procenat postignut kod dece kod kojih je rađena remodelacija prednjeg segmenta FOHR - 14 (100,0%) (tabela 32).

Tabela 32. Poređenje uspešnosti operativnog lečenja dece sa metopičnom sinostozom, u zavisnosti od primenjene operativne tehnike, a prema Sloanovoj klasifikaciji

OPERATIVNA TEHNIKA	SLOAN KLASIFIKACIJA		UKUPNO
	SLOAN I - II	SLOAN III-VII	
Strip-suturektomija	12 (75,0%)	4 (25,0%)	16 (100,0%)
FFDR	25 (89,3%)	3 (10,7%)	28 (100,0%)
FOHR	14 (100,0%)	0 (0,0%)	14 (100,0%)
UKUPNO	51 (87,9%)	7 (12,1%)	58 (100,0%)

Na kraju, načinjena je procena uspešnosti operativnog lečenja metopične sinostoze poređenjem preoperativno i postoperativno merenog endokranijalnog bifrontalnog ugla (EBA). Preoperativno, prosečna vrednost EBA iznosila je $115^{\circ} \pm 5,7$, a postoperativno $134,8^{\circ} \pm 7,8$. Za statističku procenu je korišćen t-test za zavisne uzorke, i dobijena je statistički značajna razlika (t-test za zavisne uzroke, $p < 0.001$), odnosno nakon operativnog lečenja je došlo do značajnog povećanja endokranijalnog bifrontalnog ugla (EBA).

Potom je analizirana uspešnost operativnog lečenja prema korišćenoj operativnoj tehnici. Za procenu uspešnosti lečenja metopične sinostoze strip-suturektomijom u odnosu na EBA korišćen je Wilcoxonov test za zavisne uzorke, jer podaci nemaju normalnu raspodelu. Prosečan preoperativni EBA je bio $114,4^{\circ}$, a nakon operacije ovom tehnikom $129,9^{\circ}$, dobijena je statistički značajna razlika (Wilcoxonov test za zavisne uzorke, $p < 0,001$).

Za procenu uspešnosti lečenja metopične sinostoze modifikovanom tehnikom za remodelaciju prednjeg segmenta kalvarije - FOHR u odnosu na EBA korišćen je takođe Wilcoxonov test za zavisne uzorke. Prosečan preoperativni EBA je bio $113,4^{\circ}$, a nakon operacije ovom tehnikom 138° , dobijena je statistički značajna razlika (Wilcoxonov test za zavisne uzorke, $p = 0,001$).

Za procenu uspešnosti lečenja metopične sinostoze modifikovanom tehnikom za remodelaciju prednjeg segmenta kalvarije - FFDR u odnosu na EBA korišćen je takođe Wilcoxonov test za zavisne uzorke. Prosečan preoperativni EBA je bio $115,2^{\circ}$, a nakon operacije ovom tehnikom $138,8^{\circ}$, dobijena je statistički značajna razlika (Wilcoxonov test za zavisne uzorke, $p = 0,001$).

4.9.3. Unilateralna koronalna sinostoza

Ukupno je u našoj seriji bilo šesnaestoro dece koja su mala unilateralnu koronalnu sinostozu.

Uspešnost lečenja dece sa unilateralnom koronalnom sinostozom procenjivana je na osnovu Sloanove i Whitakerove klasifikacije, kao i mCVAI (modified cranial vault asymmetry index).

I prema Sloanovoj i prema Whitakerovoj klasifikaciji bilo je 15 (93,8%) uspešno lečenih pacijenata, od toga 14 dece je lečeno FOHR tehnikom i to sa 100% uspehom lečenja. U grupi dece operisane tehnikom strip-suturektomije samo je 1 (50%) uspešno lečene dece. Dalja statistička analiza se ne može sprovesti zbog male učestalosti.

Tabela 33. Poređenje uspešnosti operativnih tehnika u lečenju unilateralne koronalne sinostoze prema Sloanovoj i Whitakerovoj klasifikaciji

OPERATIVNA TEHNIKA	SLOAN & WHITAKER KLASIFIKACIJA N (%)		UKUPNO N (%)
	Uspešno lečenje	Neuspešno lečenje	
Strip-suturektomija	1 (50,0%)	1 (50,0%)	2 (100%)
FFDR	4 (100,0%)	0 (0,0%)	4 (100%)
FOHR	10 (100,0%)	0 (0,0%)	10 (100%)
UKUPNO	15 (93,8%)	1 (6,2%)	16 (100%)

Pre operacije nijedno dete nije imalo normalan mCVAI, dok je nakon operacije u 12 (80%) slučajeva asimetrija korigovana do normalne vrednosti mCVAI (tabela 34). Za statističku analizu korišćen je McNemarov test. Dobijena je statistički značajna razlika među grupama pre i posle operacije (McNemarov test, $p=0,001$), što je pokazatelj značajne uspešnosti operativnog lečenja dece sa ovim tipom kraniosinostoze.

Takođe, mereno matematički pre operacije ova deca su imala prosečan mCVAI $6,9\% \pm 1,7$, a posle operacije $2,4\% \pm 1,2$. Korišćen je t-test za zavisne uzorke, i dobijena je statistički značajna razlika (t-test za zavisne uzorke, $p<0,001$), dakle postoji značajan procenat uspešno lečene dece posmatrano u odnosu na mCVAI.

Tabela 34. Procena uspešnosti operativnog lečenja kod unisuturne koronalne sinostoze poređenjem mCVAI (modified cranial vault asymmetry index)

mCVAI preoperativno	mCVAI postoperativno	
	Simetrija čela (mCVAI<3,5%)	Asimetrija čela mCVAI>3.5%
Simetrija čela mCVAI<3.5%	0	0
Asimetrija čela mCVAI>3.5%	12	3

4.9.4. Bilateralna koronalna sinostoza

Uspešno operativno lečenje bilateralne koronalne sinostoze je procenjivano Sloanovom i Whitakerovom klasifikacijom kao i poređenjem kranijalnog indeksa (CI).

Najpre je razmatrana uspešnost lečenja bilateralne koronalne sinostoze na osnovu Whitakerove i Sloanove klasifikacije. Uspešno operativno lečenje bilateralne koronalne sinostoze je postignuto u 83,3% operisane dece prema Whitakerovoj i Sloanovoj klasifikaciji. Kada se posmatra uspešnost operativnog lečenja u zavisnosti od primenjene tehnike, najniži procenat uspešnosti je kod pacijenata kod kojih je rađena strip-suturektomija - 8 (80,0%). Dok je najviši procenat postignut kod dece kod kojih je rađena tehnika FFDR - 1 (100,0%) i tehnika FOHR - 1 (100,0%), što je i prikazano na tabeli 35. Dalju statističku procenu nije bilo moguće izvršiti zbog malih učestalosti.

Tabela 35. Poređenje uspešnosti operativnog lečenja dece sa bilateralnom koronalnom sinostozom, u zavisnosti od primenjene operativne tehnike prema Sloanovoj i Whitakerovoj klasifikaciji

OPERATIVNA TEHNIKA	WHITAKER & SLOAN KLASIFIKACIJA		UKUPNO
	Uspešno lečenje	Neuspešno lečenje	
Strip-suturektomija	8 (80,0%)	2 (20,0%)	10 (100,0%)
FFDR	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
FOHR	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
UKUPNO	10 (83,3%)	2 (26,7%)	12 (100,0%)

Potom je razmatrana uspešnost lečenja bilateralne koronalne sinostoze na osnovu kranijalnog indeksa. Pre operacije nijedan bolesnik nije imao normalne vrednosti kranijalnog indeksa (CI), dok je nakon operacije normalan CI zabeležen kod 9 (75%) pacijenata. Korišćen je McNemarov test za zavisne uzroke i dobijena je statistički značana razlika (McNemarov test, $p=0.004$). Tabela 36 prikazuje uspešnost lečenja dece sa bilateralnom koronalnom sinostozom u zavisnosti od primenjene operativne tehnike prema vrednosti kranijalnog indeksa, međutim dalju statističku procenu nije bilo moguće izvršiti zbog malih učestalosti.

Tabela 36. Poređenje uspešnosti operativnog lečenja dece sa bilateralnom koronalnom sinostozom, u zavisnosti od primenjene operativne tehnike prema vrednosti kranijalnog indeksa

OPERATIVNA TEHNIKA	KRANIJALNI INDEKS (CI)		UKUPNO
	normalan	abnormalan	
Strip-suturektomija	7 (70,0%)	3 (30,0%)	10 (100,0%)
FFDR	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
FOHR	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
UKUPNO	9 (75,0%)	3 (25,0%)	12 (100,0%)

4.9.5 Multisuturne sinostoze

U našem istraživanju multisuturnu sinostozu je imalo 28 pacijenata (tabela 37), od toga je samo kod 7 pacijenata utvrđeno postojanje nekog sindroma. Pored njih, bilo je i tri pacijenta sa unisuturnom sindromskom kraniosinostozom.

Tabela 37. Multisuturne sinostoze u našoj seriji

SRASLA SUTURA	N (%)
Koronalna i sagitalna	1 (0,5%)
Koronalna i lambdoidna	1 (0,5%)
Metopična, koronalna i sagitalna	11 (5,9%)
Koronalna, sagitalna, i lambdoidna	5 (2,7%)
Metopična, koronalna, sagitalna i lambdoidna	10 (5,3%)

Uspešnost lečenja je procenjena na osnovu Sloanove i Whitakerove klasifikacije, kao i na osnovu kranijalnog indeksa (CI). U našoj seriji je 20 (71,4%) pacijenata uspešno operisano zbog multisuturne kraniosinostoze. Najviše pacijenata je operisano tehnikom remodelacije i prednjeg i zadnjeg segmenta kalvarije (61,1%). Uspešnost lečenja pojedinačnih operativnih tehnika je prema Sloanovoj i Whitakerovoj klasifikaciji je prikazana u tabeli 38. Kod multisuturnih sinostoza statističko poređenje različitih operativnih tehnika prema Sloanovoj i Whitakerovoj klasifikaciji nije moguće izvršiti zbog malih učestalosti.

Tabela 38. Uspešnost operativnog lečenja multisuturne sinostoze prema Sloanovoj i Whitakerovoj klasifikaciji

OPERATIVNA TEHNIKA	SLOAN & WHITAKER KLASIFIKACIJA		UKUPNO
	Uspešno lečenje	Neuspešno lečenje	
Strip-suturektomija	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
Pi procedura	6 (100,0%)	0 (0,0%)	6 (100,0%)
FFDR	2 (100,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)
FOHR	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Remodelacija prednjeg i zadnjeg segmenta	11(61,1%)	7(38,9%)	18 (100,00%)
UKUPNO	20 (71,4%)	8 (28,6%)	28 (100,0%)

Kada posmatramo kranijalni indeks kao merilo uspešnosti operativnog lečenja uočavamo da pre operacije nijedan pacijent nije imao normalan CI, a nakon operacije ima njih 18 (64,2%). Korišćen je McNemarov test i dobijena je statistički značajna razlika (McNemar test, $p < 0,001$).

Tabela 39. Uspešnost operativnog lečenja multisuturne sinostoze prema kranijalnom indeksu

CI preoperativno	CI postoperativno	
	Normalan	Abnormalan
Normalan	0	0
Abnormalan	18	10

4.9.6. Sindromske kraniosinostoze

U našoj seriji bilo je desetero dece sa sindromskom kraniosinostozom. Uspešno operativno lečenje sindromskih kraniosinostoza je procenjivano Sloanovom i Whitakerovom klasifikacijom kao i poređenjem kranijalnog indeksa (CI).

Najpre je razmatrana uspešnost lečenja na osnovu poređenja preoperativno i postoperativno izmerenog kranijalnog indeksa. Kod sindromskih kraniosinostoza u našoj seriji nijedno dete pre operacije nije imalo normalan kranijalni indeks (CI), dok je posle operacije 6 imalo normalan kranijalni indeks (tabela 40). Poređenjem preoperativnog i postoperativnog CI, dobijena je statistički značajna razlika (McNemar test, $p = 0,016$), dakle prisutan je statistički značajan uspeh operativnog lečenja kod sindromskih kraniosinostoza posmatrano na osnovu CI.

Tabela 40. Poređenje učestalosti preoperativnog i postoperativnog CI kod sindromskih kraniosinostoza

CI PREOPERATIVNO	CI POSTOPERATIVNO	
	normalan	abnormalan
normalan	0	0
abnormalan	6	4

Potom je načinjeno poređenje uspešnosti operativnog lečenja sindromskih i nesindromskih kraniosinostoza prema Whitakerovoj i Sloanovoj klasifikaciji. Uspešno operativno lečenje sindromske kraniosinostoze je postignuto kod 6 (60,0%) operisane dece, prema Whitakerovoj i Sloanovoj klasifikaciji. Statističku analizu nije bilo moguće izvesti zbog male učestalosti.

Tabela 41. Uspešno operativno lečenje sindromskih kraniosinostoza prema Sloanovoj i Whitakerovoj klasifikaciji

SINDROM	SLOAN i WHITAKER KLASIFIKACIJA		UKUPNO
	Uspešno lečenje	Neuspešno lečenje	
Sy Crouzon	3 (50,0%)	3 (50,0%)	6 (100,0%)
Sy Apert	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Sy Saethre-Chotzen	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Sy Moebius	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
Sy DiGeorge	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,00%)
UKUPNO	6 (60,0%)	4 (40,0%)	10 (100,0%)

4.10 KOMPARACIJA REZULTATA KLASIČNIH I MODIFIKOVANIH HIRURŠKIH TEHNIKA

Vršeno je poređenje uspešnosti operativnog lečenja u našoj studiji u zavisnosti od toga da li je primenjena neka od klasičnih operativnih tehnika (strip suturektomija, Pi procedura) ili neka od novih modifikovanih tehnika (remodelacija prednjeg segmenta - FFDR i FOHR, trikvadratna proširena osteotomija - TSEO, remodelacija prednjeg i zadnjeg segmenta lobanje). Najpre je vršeno poređenje uspešnosti operativnog lečenja starih i novih tehnika procenjenoj prema Whitakerovoj klasifikaciji (tabela 42). Korišćen je Pearsonov χ^2 test i uočena je statistički značajna razlika u uspešnosti između starih i novih tehnika prema Whitakerovoj klasifikaciji ($\chi^2 = 10,266$, DF = 1, p = 0,001). Dakle, nove operativne tehnike su statistički značajno uspešnije u lečenju kraniosinostoza, prema Whitakerovoj klasifikaciji.

Tabela 42. Poređenje starih vs. novih operativnih tehnika prema Whitakerovoj klasifikaciji

OPERATIVNA TEHNIKA	WHITAKER KLASIFIKACIJA		UKUPNO N (%)
	N (%)		
	WHITAKER I I II	WHITAKER III-IV	
Klasične tehnike	77 (80,2%)	19 (19,8%)	96 (100,0%)
Modifikovane tehnike	87 (95,6%)	4 (4,4%)	91 (100,0%)
UKUPNO	164 (87,7%)	23 (12,3%)	187 (100,0%)

Isto tako, vršeno je poređenje uspešnosti operativnog lečenja primenom starih i novih tehnika procenjenoj prema Sloanovoj klasifikaciji (tabela 43). Korišćen je Pearsonov χ^2 test i uočena je statistički značajna razlika u uspešnosti između starih i novih tehnika prema Sloanovoj klasifikaciji ($\chi^2=9,490$, DF=1, p=0,002). Dakle, nove operativne tehnike su statistički značajno uspešnije u lečenju kraniosinostoza, i prema Sloanovoj klasifikaciji.

Tabela 43. Poređenje starih vs. novih operativnih tehnika prema Sloanovoj klasifikaciji

OPERATIVNA TEHNIKA	SLOAN KLASIFIKACIJA N (%)		UKUPNO N (%)
	SLOAN I I II	SLOAN III-VII	
Klasične tehnike	76 (79,2%)	20 (20,8%)	96 (100,0%)
Modifikovane tehnike	86 (94,5%)	5 (5,5%)	91 (100,0%)
UKUPNO	162 (86,6%)	25 (13,4%)	187 (100,0%)

4.10.1 Komparacija klasičnih i modifikovanih tehnika u lečenju sagitalne sinostoze

Lečenje sagitalne sinostoze klasičnim tehnikama bilo je uspešno u 85% slučajeva, a modifikovanom TSEO tehnikom kod sve operisane dece. Da bi se utvrdila značajnost razlike uspešnosti operativnog lečenja klasičnih i modifikovanih tehnika u lečenju sagitalne sinostoze korišćen je Fisherov test tačne verovatnoće, ali nije uočena statistički značajna razlika prema Sloanovoj i Whitakerovoj klasifikaciji (Fisherov test tačne verovatnoće, $p=0,341$).

Tabela 44. Poređenje uspešnosti operativnog lečenja sagitalne sinostoze, u zavisnosti da li je primenjena klasična ili modifikovana tehnika prema Sloanovoj i Whitakerovoj klasifikaciji

OPERATIVNA TEHNIKA	SLOAN & WHITAKER KLASIFIKACIJA N (%)		UKUPNO N (%)
	Uspešno lečenje	Neuspešno lečenje	
Klasične tehnike	48 (85,0%)	13 (15,0%)	61 (100,0%)
TSEO tehnika	11 (100,0%)	0 (0,0%)	11 (100,0%)
UKUPNO	59 (81,9%)	13 (18,1%)	72 (100,0%)

Poređenje među klasičnim i modifikovanim tehnikama je vršeno i prema kranijalnom indeksu.

Međutim ovde dolazimo do situacije da nema statističkog testa koji bi poredio ove vrednosti već se možemo samo izjasniti da je kod triple square extended osteotomies

tehnike bilo najviše dece sa normalnim kranijalnim indeksom nakon operacije (n=11, 100,0%), tj. da se pokazala kao najuspešnija tehnika u lečenju sagitalne sinostoze u našoj seriji.

4.10.2 Komparacija klasičnih i modifikovanih tehnika u lečenju metopične sinostoze

Vršeno je i poređenje prema Whitakerovoj klasifikaciji. Kada su tehnike grupisane (tabela 45) na klasične (strip-suturektomija) i modifikovane (remodelacija prednjeg segmenta - FFDR i FOHR) korišćen je Fisherov test tačne verovatnoće i dobijena je statistički značajna razlika, odnosno značajno veći broj dece je uspešno operisan korišćenjem modifikovanih tehnika u odnosu na strip-suturektomiju (Fisherov test tačne verovatnoće, $p=0,002$).

Tabela 45. Poređenje uspešnosti operativnog lečenja metopične sinostoze, u zavisnosti da li je primenjena klasična ili modifikovana tehnika prema Whitakerovoj klasifikaciji

OPERATIVNA TEHNIKA	WHITAKER KLASIFIKACIJA		UKUPNO N (%)
	N (%)		
	WHITAKER I-II	WHITAKER III-IV	
Klasične tehnike (strip-suturektomija)	9 (56.3%)	7 (43,8%)	16 (100,0%)
Modifikovane tehnike (FFDR i FOHR)	39 (92.8%)	3 (7,1%)	42 (100,0%)
UKUPNO	48 (82,7%)	10 (16,9%)	58 (100,0%)

A potom je vršeno poređenje prema Sloanovoj klasifikaciji, takođe korišćenjem Fisherovog testa tačne verovatnoće, ali ni ovde nije dobijena statistički značajna razlika (Fisherov test tačne verovatnoće, $p=0,078$).

Tabela 46. Poređenje uspešnosti operativnog lečenja dece sa metopičnom sinostozom, u zavisnosti da li je primenjena klasična ili modifikovana tehnika prema Sloanovoj klasifikaciji

OPERATIVNA TEHNIKA	SLOAN KLASIFIKACIJA		UKUPNO N (%)
	N (%)		
	SLOAN I-II	SLOAN III-IV	
Klasične tehnike (strip-suturektomija)	12 (75,0%)	4 (25,0%)	16 (100,0%)
Modifikovane tehnike (FFDR i FOHR)	39 (92.8%)	3 (7,1%)	42 (100,0%)
UKUPNO	51 (87,9%)	7 (12,1%)	58 (100,0%)

Poređenjem uspešnosti klasičnih i modifikovanih tehnika u lečenju metopične sinostoze dobijena je statistički značajna razlika prema endokranijalnom bifrontalnom uglu (EBA). Prosečni postoperativni EBA kod klasičnih tehnika je bio $114,9^{\circ} \pm 6$, a $137,1^{\circ} \pm 6,6$ kod modifikovanih tehnika (general linear model, $p < 0,001$).

4.10.3 Komparacija klasičnih i modifikovanih tehnika u lečenju unilateralne koronalne sinostoze

Kod unilateralne koronalne sinostoze, uspešno lečenje je sprovedeno kod 50% pacijenata strip suturektomijom, a u 100% slučajeva modifikovanim tehnikama prednje remodelacije FFDR i FOHR. Za statističko poređenje uspešnosti različitih operativnih tehnika u odnosu na Whitakerovu i Sloanovu klasifikaciju koristili smo Fisherov test tačne verovatnoće, iako je u našoj seriji svako dete operisano modifikovanom tehnikom imalo odličan rezultat lečenja, nije dobijena statistički značajna razlika. (Fisherov test tačne verovatnoće, $p = 0,125$).

Tabela 47. Poređenje klasičnih i modifikovanih tehnika u lečenju unilateralne koronalne sinostoze po Sloanovoj i Whitakerovoj klasifikaciji

OPERATIVNA TEHNIKA	SLOAN & WHITAKER KLASIFIKACIJA		UKUPNO N (%)
	Uspešno lečenje	Neuspešno lečenje	
Klasična tehnika (strip-suturektomija)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	2 (100,0%)
Modifikovane tehnike (FFDR i FOHR)	14 (100,0%)	0 (0,0%)	14 (100,0%)
UKUPNO	15 (93,8%)	1 (6,3%)	16 (100,0%)

4.10.4 Komparacija klasičnih i modifikovanih tehnika u lečenju bilateralne koronalne sinostoze

Kod bilateralne koronalne sinostoze, uspešno lečenje je sprovedeno kod 83,3% pacijenata strip suturektomijom, a u 100% slučajeva modifikovanim tehnikama prednje remodelacije FFDR i FOHR. Za statističko poređenje uspešnosti različitih operativnih tehnika u odnosu na Whitakerovu i Sloanovu klasifikaciju smo koristili Fisherov test tačne verovatnoće, iako je u našoj seriji svako dete operisano modifikovanom tehnikom imalo odličan rezultat lečenja, nije dobijena statistički značajna razlika. (Fisherov test tačne verovatnoće, $p=0,175$).

Tabela 48. Poređenje uspešnosti operativnog lečenja dece sa bilateralnom koronalnom sinostozom u zavisnosti da li je primenjena klasična ili modifikovana operativna tehnika prema Sloanovoj i Whitakerovoj klasifikaciji

OPERATIVNA TEHNIKA	WHITAKER & SLOAN KLASIFIKACIJA N (%)		UKUPNO N (%)
	Uspešno lečenje	Neuspešno lečenje	
Klasične tehnike (strip-suturektomija)	8 (80,0%)	2 (20,0%)	10 (100,0%)
Modifikovane tehnike (FFDR i FOHR)	2 (100,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)
UKUPNO	10 (83,3%)	2 (26,7%)	12 (100,0%)

Poređenje uspešnosti lečenja prema kranijalnom indeksu za klasične i modifikovane tehnike nije moguće uraditi zbog male učestalosti u našoj studiji.

4.11 PROCENA KOGNITIVNOG FUNKCIONISANJA DECE SA KRANIOSINOSTOZOM TRETIRANOM OPERATIVNO U RANOM UZRASTU

Procena kognitivnog funkcionisanja izvršena je u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu u Beogradu. Neuropsihološko testiranje je obavila Dr Dragana Vučinić, dečiji neurolog. Psihološko testiranje je obavila gospođa Gordana Mijalković, psiholog.

Obzirom da je ispitivanjem obuhvaćen mali broj dece, nije moguće sprovesti metode inferencijalne statistike.

Ispitivanjem je obuhvaćeno 24 dece, 18 dečaka i 6 devojčica, koja su u vreme procene kognitivnog funkcionisanja bila uzrasta od godinu dana do 12 godina, a koja su prema uzrastu podeljena u dve grupe.

U grupi dece predškolskog uzrasta izvršena je samo psihološka procena, dok je u grupi dece školskog uzrasta, pored psihološke, primenjena i neuropsihološka procena.

Psihološka procena ja obuhvatala:

1. Procenu psihomotornog razvoja dece predškolskog uzrasta primenom Razvojnog testa Čuturić – RTC⁽²³⁴⁾
2. Procenu intelektualnog funkcionisanja dece školskog uzrasta primenom REVISK-ove skale⁽²³⁵⁾

Neuropsihološka procena je podrazumevala razvojnu neuropsihološku procenu školske dece primenom baterije testova NEPSY-II.⁽²³⁶⁾

Sva deca školskog uzrasta krenula su na vreme u školu i pohađaju nastavu po redovnom programu. Sva deca školskog uzrasta imala su nesindromsku kraniosinostozu, dok je u podgrupi dece predškolskog uzrasta bilo i dece sa sindromskim kraniosinostozama. Parametri dobijeni testovima su poređeni sa normalnim vrednostima prema uzrasnoj grupi deteta.

4.11.1 Rezultati psihološke procene

U grupi predškolske dece koeficijent mentalnog razvoja kreće se u širokom rasponu vrednosti od umne nedovoljnosti (<70), sve do vrednosti visokog proseka i iznad prosečnih sposobnosti (≥ 110). Sva deca čija su postignuća bila unutar umne nedovoljnosti, pripadaju podgrupi dece sa sindromskom kraniosinostozom, dok sva deca sa nesindromskom kraniosinostozom, funkcionišu na nivou prosečnog (čak i iznadprosečnog) intelektualnog funkcionisanja.

U grupi školske dece sva deca imaju očuvano intelektualno funkcionisanje ($IQ > 70$). Većina ispitivane dece (62,5%) je u kategoriji prosečnog intelektualnog funkcionisanja, ali i intelektualno funkcionisanje nivoa visokog proseka ima ne tako mali procenat (20,8%) ispitivane dece. Evidentira se prisustvo diskrepancije postignuća na štetu neverbalnih sposobnosti, prvenstveno usled usporenog sazrevanja vizualno-konstrukcionih sposobnosti. Kod manjeg broja dece prisutna je diskrepancija na štetu verbalnih sposobnosti, uzrokovana prvenstveno sniženim opsegom pažnje i slabije kratkoročne memorije.

4.11.2 Rezultati neuropsihološke procene

Uprkos očuvanom intelektualnom funkcionisanju dece školskog uzrasta, neuropsihološka procena ukazuje da kod određenog broja dece postoje određena, blaga do umerena odstupanja neuropsihološkog funkcionisanja.

Postoji velika varijabilnost u profilu neuropsihološkog funkcionisanja svakog deteta. U najvećem broju slučajeva slabija postignuća registrovana su u oblasti senzomotornih sposobnosti - slabije razvijene funkcije fine motorike i koordinacije. Slabija postignuća registrovana su i oblasti pažnje i egzekutivnog funkcionisanja (sužen verbalni raspon pažnje, problem na nivou verbalne radne memorije, sporija brzina obrade informacija, problem inhibitorne kontrole i kognitivne fleksibilnosti).

Najbolje rezultate ostvarili su u oblastima:

1. vizuospacijalnih sposobnosti što ukazuje na očuvanu sposobnost prostorne organizacije i očuvanu vizuomotornu integraciju
2. testu razumevanja složenog usmenog govora koji je veoma osetljiv na suptilne poremećaje lingvističkih sposobnosti. Osim toga, test zahteva očuvano neposredno pamćenje i sintaksičku sposobnost.
3. pamćenje priče – što ukazuje na očuvanost ne samo receptivnog, već i ekspresivnog govora
4. sposobnost samostalne interpretacije, spontane artikulacije, lakoće verbalnog izražavanja

Dakle, kraniosinostoza ranog uzrasta u najvećem broju slučajeva nije praćena javljanjem umne nedovoljnosti ili mentalnom deterioracijom u daljem razvoju.

4.12 MODIFIKOVANA HIRURŠKA TEHNIKA U TRETMANU UNISUTURNIH I KOMPLEKSNIH KRANIOSINOSTOZA

Hirurška tehnika koja se primenjuje u savremenom lečenju kraniostenozu se tokom vremena neprekidno menja i usavršava. Od pionirskih hirurških poduhvata sa kraja 19. veka, do danas je objavljeno i uvedeno više stotina hirurških pristupa i modifikacija.

Promenu u shvatanju, razmišljanju i pristupu hirurškom problemu moguće je uočiti i pratiti i tokom relativno kratkog vremenskog perioda od petnaest godina. Tokom tog perioda, u Klinici za neurohirurgiju KCS u Beogradu, razvijene su nove modifikovane operativne tehnike prilagođene specifičnim tehničkim okolnostima i socio-ekonomskim zahtevima i uslovima rada. Bazični princip kojim smo vođeni je izvođenje hirurškog lečenja kod dece u najranijem mogućem uzrastu i ekstenzivna kranijalna remodelacija zasebno prilagođena svakom pacijentu. Preoperativni hirurški plan je pri tome dobra polazna osnova svake rekonstrukcije kranijuma uz njegovu preciznu korekciju u zavisnosti od lokalnog intraoperativnog nalaza.

4.12.1 Trikvadratna proširena osteotomija (TSEO) u tretmanu sagitalne sinostoze

Balansirana anestezija sa monitoringom srčane radnje, krvnog pritiska, produkcije urina, kapnometrijom i oksimetrijom je uobičajena za sve operacije kraniosinostoza. Endotrahealna intubacija pomoću armiranog tubusa se koristi kod svakog pacijenta. Vaskularni pristup je obezbeđen postavljanjem dve periferne venske linije. Centralni venski kateter nije standardna opcija, ali je uvek na raspolaganju ukoliko pristup putem perifernih vena nije adekvatan.

Dete u zavisnosti od uzrasta se postavlja u pronaciju sa glavom pozicioniranom u silikonskoj kaloti ili u uzglavlju operativnog stola. Sistem za grejanje pacijenta toplim

vazduhom se uključuje i prekriva njegovo telo. Glava deteta se brije na operacionom stolu po uvođenju u opštu anesteziju i koža se hirurški priprema antiseptičnim rastvorom (KODAN Forte).

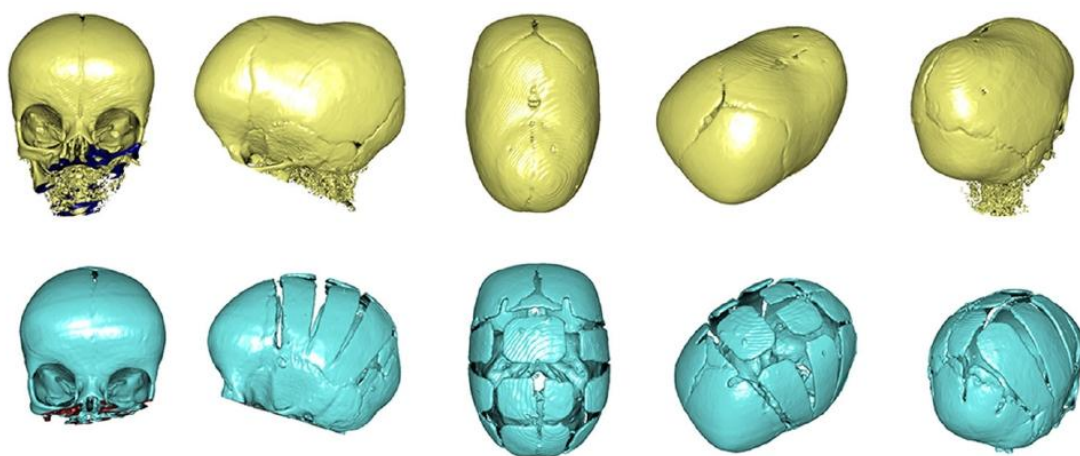
Perioperativna antibiotska profilaksa je obavezna i ostvaruje se intravenskom administracijom cefalosporina koja započinje odmah na početku hirurške intervencije. Antibiotici se redovno nastavljaju i u postoperativnom toku.

Glava pacijenta se blago elevira i retroflektira kako bi se obezbedio adekvatan pristup operativnom polju. Formira se bikoronalna talasasta incizija od jednog do drugog zigomatičnog luka na razdaljini od oko 2,5cm iza koronalne suture. Subgalealni flap se podiže put nazad kako bi se omogućila vizualizacija kalvarije od koronalne do lambdoidne suture. Na ovaj način se prikažu deo frontalne, cela parijetalna i deo okcipitalne kosti. Zatim se načini incizija perikranijuma duž cele sagitalne suture sa pomoćnim incizijama nad koronalnim i lambdoidnim šavom. Formirani subperiostalni flap se odiže lateralno i posteriorno u tri odnosno četiri fragmenta. Koža i periostalni flap se potom prekriju gazom natopljenom fiziološkim rastvorom koja redukuje intraoperativni gubitak krvi i sprečava kontakt sa kožom. Disekcija temporalnog mišića se načini oštrim instrumentom i mišić se podiže preko periostalnog flapa. Vrlo pažljiva hemostaza mekih tkiva i kosti je od krucijalnog značaja i obavlja se bipolarnom dijatermijom i hirurškim voskom.

Monopolarnom dijatermijom se na kosti obeleže granice planirane osteotomije u vidu širokog biparijetalnog koštanog flapa. Otvori na kosti se formiraju high-speed drilom sa obe strane sagitalne linije. Planirana kraniotomija započinje 2-2,5cm od sagitalne suture, paralelno sa njom i u rasponu od koronalnog do lambdoidnog šava. Dura se odvaja od kosti i kraniotomom se oblikuje koštani flap. Ukoliko je greben na sagitalnom suturom naznačen, poravnava se i ublažava dijamantskom frezom. Zatim se formiraju tri fragmenta kosti koja su centrirana nad gornjim sagitalnim sinusom bez njihovog odvajanja od dure, a u cilju sprečavanja potencijalnog teško kontrolisanog krvarenja iz sinusa. Fragmenti kosti su odvojeni sa četiri osteotomije širine 1cm koje se načine korišćenjem Luer ili Kerrison rondžera. Osteotomija preko srednje linije uz pomoć kraniotoma se ne preporučuje, jer može biti praćena katastrofalnom lezijom vaskularnih elemenata. Interosealne osteotomije treba izvesti nad najprominentnijim tačkama stenotične deformacije. Procenat skraćanja anteroposteriorne dimenzije kranijuma se

određuje količinom uklonjene kosti. Promptno povećanje latero-lateralnog dijametra lobanje posle serije prethodno opisanih postupaka je evidentno.

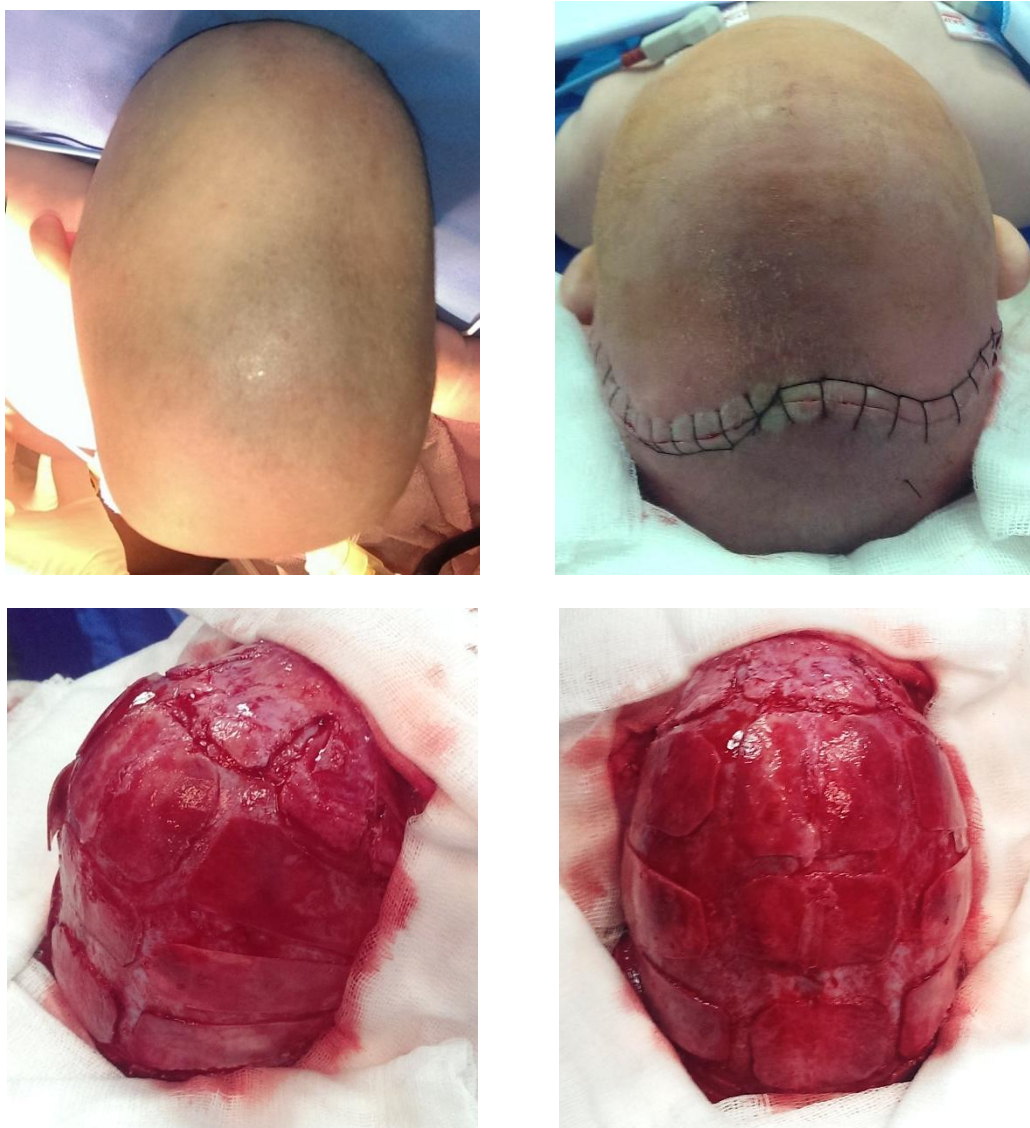
U prisustvu značajnog frontalnog ispupčenja ili deformacije okciputa po tipu kobilice, formiraju se dve ili više produžene osteotomije oblika latiničnog slova "V" sa obe strane srednje linije, koje su paralelne sa sagitalnim šavom i koje se nastavljaju ka čelu u prvom slučaju odnosno ka potiljku u drugom. Potom se načine široke parijetalne osteotomije iza koronalnog i ispred lambdoidnog šava koje sada predstavljaju neokoronalnu i neolamboidnu suturu.



Slika 4.1 Preoperativni (gornji red) i neposredni postoperativni (donji red) oblik kalvarije kod pacijenta sa sagitalnom sinostozom operisanog TSEO tehnikom

Osteotomija parijetalne kosti se načini kraniotomom u vidu tri paralelne prečage. Zatim se osteotomije prošire i oblikuju u vidu latiničnog slova "V" pri čemu kod dece uzrasta ispod šest meseci tipično nema potrebe za izvođenjem preloma po tipu zelene grančice. Granice kosti se oslobađaju oštih ivica i zaobljavaju korišćenjem makaza za kost. Produžene "V" osteotomije, neokoronalna i neolambdoidna sutura su načinjene u cilju sprečavanja brze reosifikacije i sekundarne restenoze (slika 4.1 i 4.2).

Lobanja zauzima prirodni i dekomprimovani oblik za manje od pola sata po oslobađanju srasle suture. Perikranijum se na kraju hirurškog postupka prevlači preko remodelirane kosti i suturira resorptivnim šavovima. Fiksacija kosti nije potrebna. Meka tkiva poglavine se zatvaraju u dva sloja. Subgalealna drenaža je poželjna, ali nije uvek neophodna.

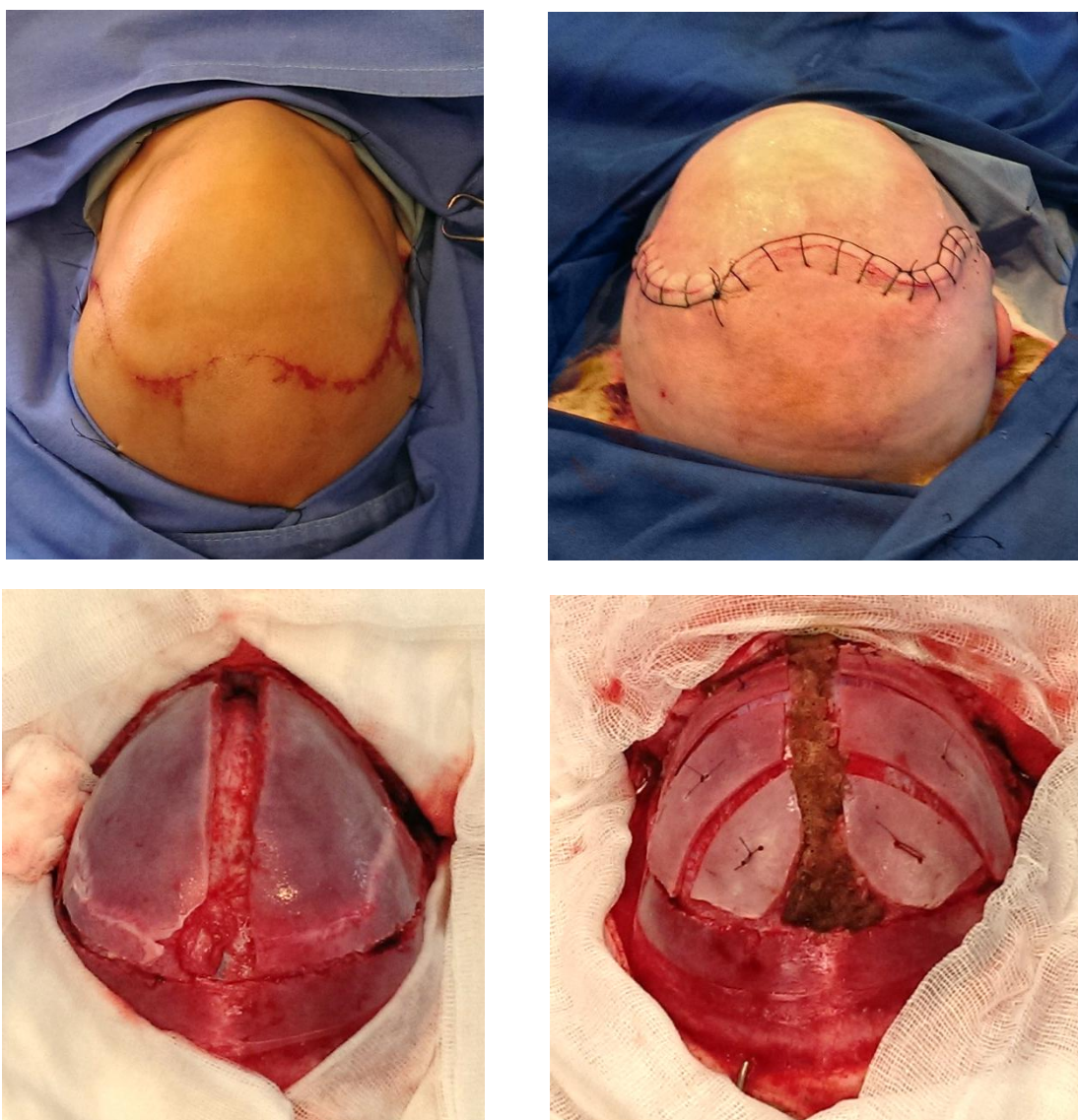


Slika 4.2 Fotografije pacijenta neposredno pre i posle operacije (gornji red), gde se jasno uočava korekcija deformiteta odmah nakon operacije. Dve fotografije u donjem redu prikazuju intraoperativni nalaz remodelacije lobanje TSEO tehnikom

Pacijent se ekstubira na operativnom stolu i transportuje u jedinicu intenzivne nege, gde će biti praćen tokom prva 24 sata od intervencije. Iako je kontrolisana transfuzija krvi obavljena intraoperativno, kod gotovo svakog pacijenta je i u postoperativnom toku neophodno ordinirati dodatnu količinu krvi. Intravenska ili rektalna analgezija se nastavlja zajedno sa antibioticima tokom sledećih 72 sata.

4.12.2 Dinamička remodelacija sa plivajućim čelom (FFDR) u tretmanu metopične sinostoze

Opšti principi balansirane anestezije, zagrevanje pacijenta tokom operacije i antibiotska profilaksa se podrazumevaju i izvode se kao i kod svih drugih hirurških tehnika korišćenih u tretmanu kraniosinostoza.

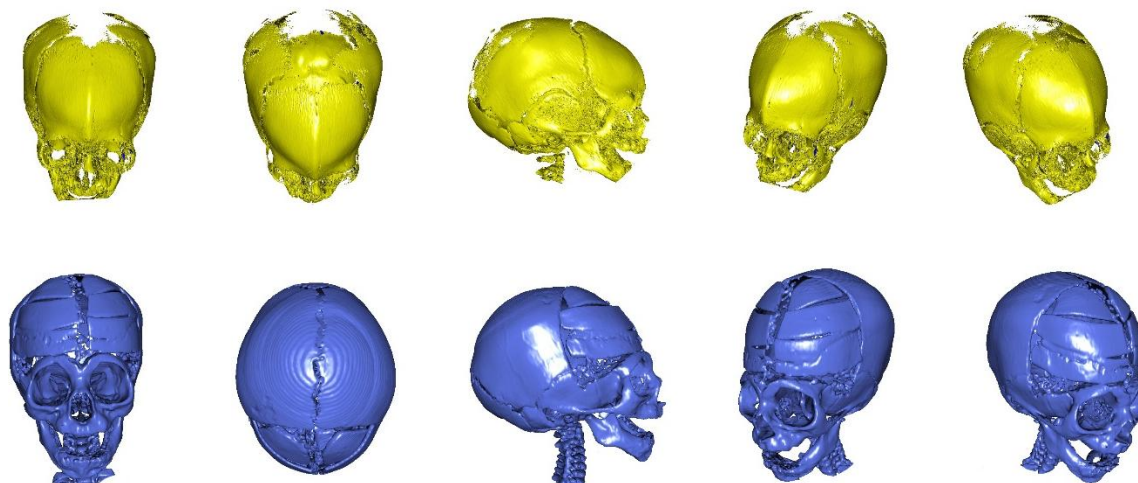


Slika 4.3. Fotografije pacijenta neposredno pre i posle operacije (gornji red), gde se jasno uočava korekcija deformiteta odmah nakon operacije. Dve fotografije u donjem redu prikazuju intraoperativni nalaz remodelacije lobanje FFDR tehnikom - rotacija ("switch") frontalne kosti i resekcija metopičnog grebena uz višestruke frontalne osteotomije

Dete se postavlja u supinaciju sa glavom u silikonskoj kaloti ili u uzglavlju operativnog stola. Posle antiseptičke obrade hirurškog bolja formira se bikoronalna talasasta incizija od jednog do drugog zigomatičnog luka na razdaljini od oko 2,5cm iza koronalne suture. Subgalealni flap se podiže put napred tako da se prikaže cela frontalna kost i delovi temporalne i parijetalne kosti. Načini se incizija perikranijuma duž cele metopične suture sa pomoćnim incizijama nad koronalnim šavom. Formirani subperiostalni flap se odiže anteriorno i posteriorno u vidu četiri fragmenta. Disekcija temporalnog mišića se načini oštrim instrumentom, a minuciozna hemostaza obavi bipolarnom dijatermijom i hirurškim voskom.

Monopolarnom dijatermijom se na kosti obeleže granice planirane osteotomije ispred ili iza koronalne suture u zavisnosti o konfiguracije kranijuma i izraženosti deformiteta. Osteotomija se izvodi kraniotomom pri čemu se formiraju dva nezavisna fragmenta frontalne i delova temporalne/parijetalne kosti. Greben nad metopičnom suturom se ublažava dijamantskom frezom ili potpuno uklanja ukoliko narušava kozmetski ishod. Prostim rotiranjem i premeštanjem koštanih fragmenata sa jedne na drugu stranu postiže se adekvatna korekcija u manjem broju slučajeva, dok je najčešće potrebno izvršiti dodatne frontalne osteotomije kako bi se oblik kosti prilagodio obliku dekomprimovanog mozga. Prilagođavanje i remodelacija kosti je individualna, zavisi od stepena izraženosti deformiteta i procenjuje se za svakog pacijenta ponaosob. Estetski rezultat je direktno proporcionalan iskustvu, veštini i proceni hirurga (slika 4.3 i 4.4).

Po završetku frontalne rekonstrukcije pristupa se fiksaciji koštanih fragmenata za duru kako bi se obezbedila njihova pokretljivost i spontana remodelacija tokom postoperativnog perioda. Interfrontalni razmak koji je širine oko 1cm popunjava se fragmentima koštanog tkiva koji su pomešani sa tečnim hemostatikom. Iako je efekat remodelacije očigledan i može se uočiti odmah po završetku operacije, rast mozga tokom vremena i porast njegovog volumena dovode do daljeg napredovanja čela put napred i do potpune eliminacije diskranije.



Slika 4.4 Preoperativni (gornji red) i neposredni postoperativni (donji red) oblik kalvarije kod pacijenta sa metopičnom sinostozom operisanog FFDR tehnikom

U slučaju kada je metopična sinostoza praćena i deformacijom orbita, izvodi se i frontoorbitalna augmentacija (fronto-orbital advancement - FOA), koja podrazumeva uklanjanje frontalne kosti koja čini gornji zid orbita i formiranje koštane trake (bandeau) načinjene od supraorbitalnih lukova i dela temporalne kosti. Bandeau se potom remodelira i njegov oblik menja kako bi bio što približniji normalnom. Pomoću resorptivnog osteosintetskog materijala fragmenti kosti se međusobno spajaju postižući na taj način stabilnu konstrukciju.

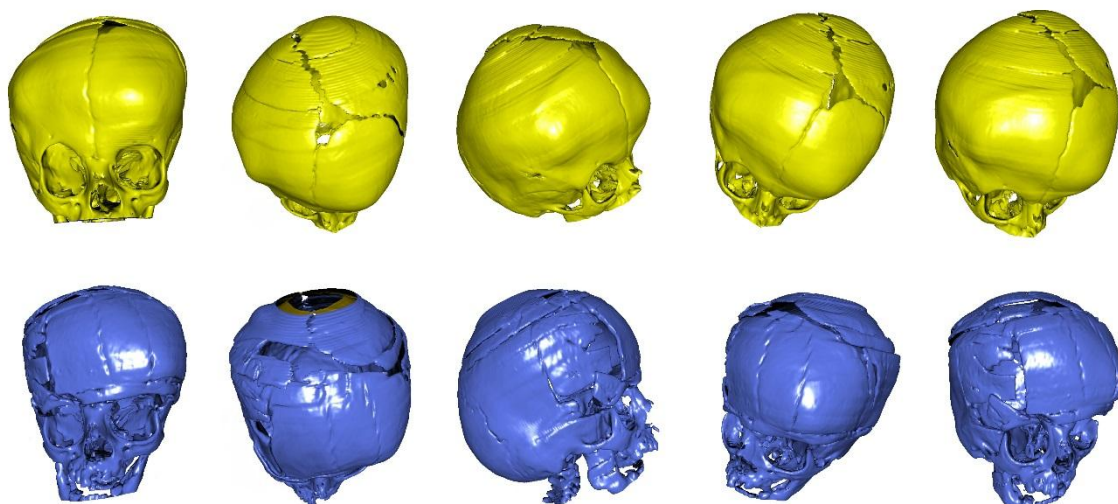
Na kraju hirurškog postupka perikranijum se prevlači preko remodelirane kosti i suturira resorptivnim šavovima. Meka tkiva poglavine se zatvaraju u dva sloja. Subgalealna drenaža je gotovo uvek neophodna.

4.12.3 Frontoorbitalna hiperkorektivna remodelacija (FOHR) u tretmanu unikoronarne sinostoze

Kao i kod prethodno opisanih tehnika važe isti principi balansirane anestezije, zagrevanja pacijenta tokom operacije i antibiotske profilakse. Osnovna ideja za uvođenje

FOHR tehnike počiva na zapažanju da hiperkorekcija unikoronalne sinostoze snižava stopu postoperativnog relapsa i signifikantno redukuje potrebu za reoperacijom.⁽²³⁸⁾

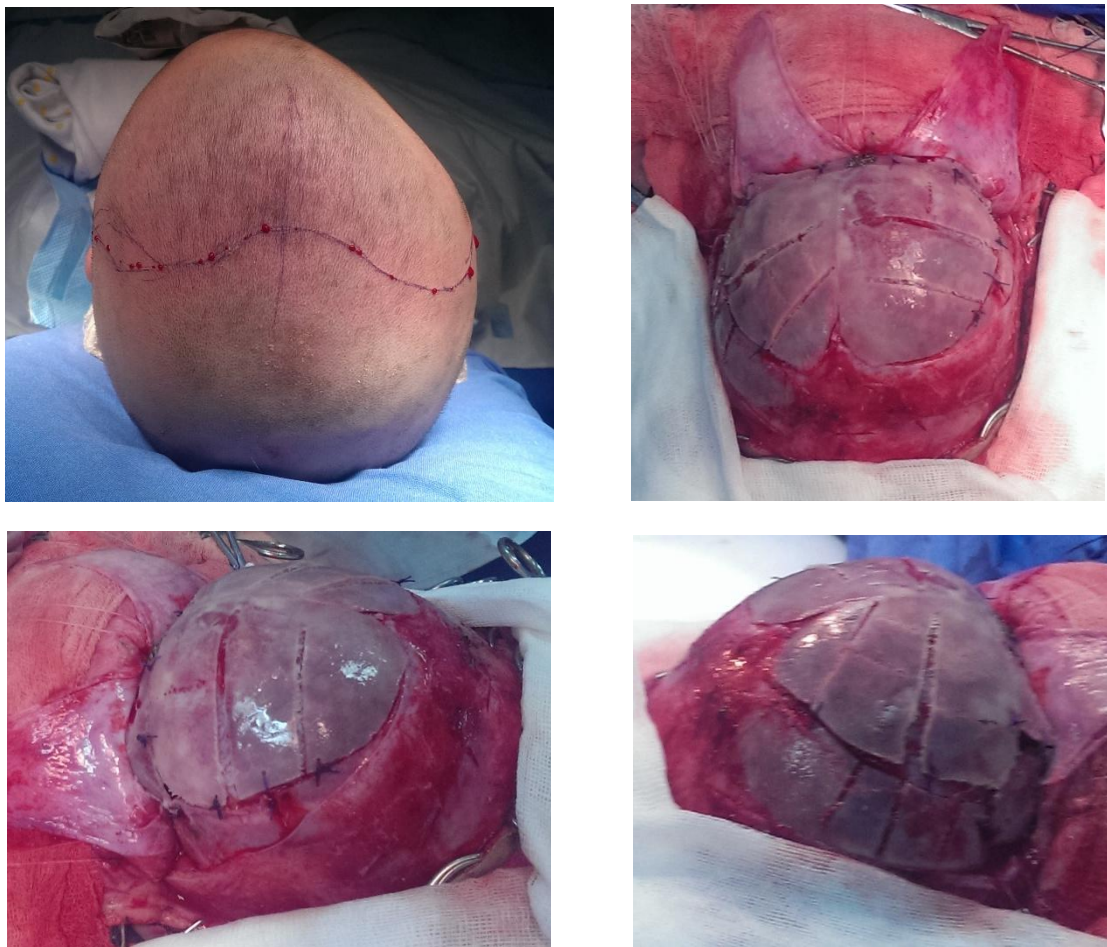
Pacijent se postavlja u supinaciju sa glavom u silikonskoj kaloti ili u uzglavlju operativnog stola. Posle antiseptičke obrade hirurškog bolja načini se bikoronalna talasasta incizija od jednog do drugog zigomatičnog luka na razdaljini od oko 2,5cm iza koronalne suture. Subgalealni flap se podiže put napred tako da se prikaže cela frontalna kost i delovi temporalne i parijetalne kosti. Zatim se načini incizija perikranijuma koji se odigne put napred preko subgalealnog flapa i suspendira, posle čega se natopljenom gazom obezbedi od sušenja i dodira sa kožom.



Slika 4.5 Preoperativni (gornji red) i neposredni postoperativni (donji red) oblik kalvarije kod pacijenta sa unilateralnom koronalnom sinostozom operisanog FOHR tehnikom

Pristupi se bifrontalnoj kraniotomiji koja se planira monopolarnom dijatermijom iscrtaiva granice osteotomije na kosti. Potom se načini frontalni advancement uz hiperkorekciju supraorbitalnog luka na strani prematurno zatvorene koronalne suture. U prisustvu frontotorbitalne deformacije blažeg stepena može se izvesti unilateralna frontalna kraniotomija uz unilateralni frontalni advancement. Bandeau se preoblikuje endokranijalnim kerfom i fiksira za temporalnu kost resorptivnim osteosintetskim materijalom. Pozicija frontoorbitalne bandeau trake je hiperkorigovana na strani deformiteta, u očekivanju da tokom 6-8 meseci posle intervencije dođe do normalizacije i ujednačavanja kraniofacijalne simetrije. Rekonstrukcija kranijuma se, za razliku od

originalne tehnike, nastavlja izvođenjem frontotemporalnih osteotomija individualno prilagođenih stepenu uočenog deformiteta i, ukoliko je to potrebno, produženim frontoparijetalnim "V" osteotomijama u cilju postizanja preciznije korekcije. Smatramo da ovakav hirurški postupak prilagođen svakom bolesniku ponaosob obezbeđuje bolju kozmetisku korekciju deformiteta. Praznine između remodelirane kosti se zatim popunjavaju smesom dobijenom od koštanih ulomaka, piljevine i tečnog hemostatika.



Slika 4.6 Slika gore levo prikazuje pacijenta sa unilateralnom koronalnom sinostozom na operacionom stolu. Intraoperativne fotografije gore desno, kao dve u donjem redu prikazuju operativnu tehniku korišćenu pri korekciji ovog deformiteta (FOHR)

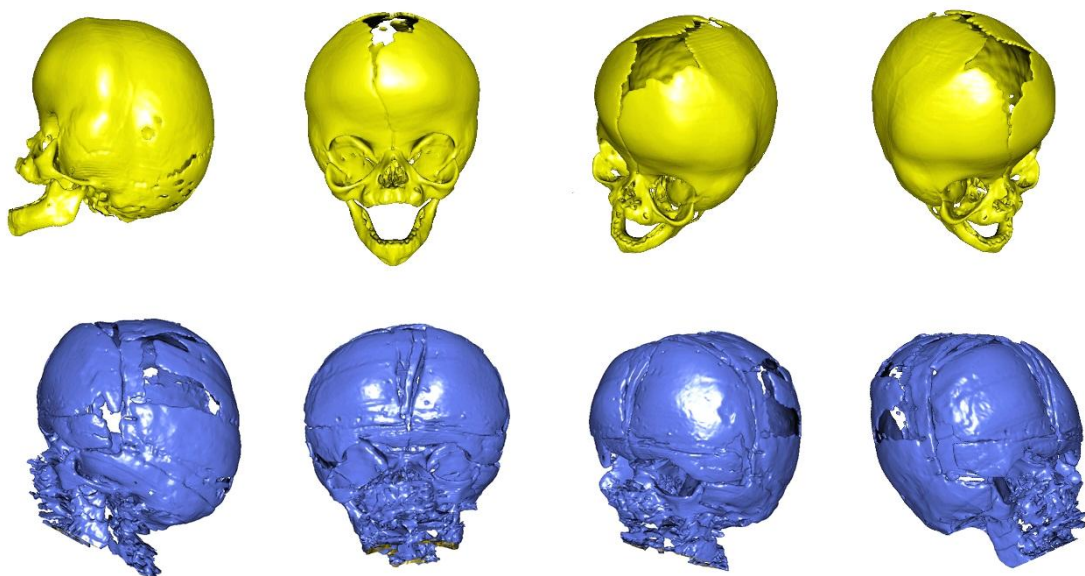
Na kraju se perikranijum prevlači preko remodelirane kosti i suturira resorptivnim šavovima. Meka tkiva poglavine se zatvaraju u dva sloja. Subgalealna drenaža se gotovo uvek postavlja i zadržava tokom 24-28 sati (slika 4.5 i 4.6).

4.12.4 Hirurška tehnika u tretmanu multisuturnih (kompleksnih) sinostoza

Principi hirurške tehnike koje se koriste u tretmanu multisuturnih kraniosinostoza ne razlikuju se suštinski od onih koje se primenjuju u reparaciji unisuturnih sinostoza, osim u stepenu potrebne remodelacije i rekonstrukcije kalvarije. Dismorfologija kalvarije je varijabilna i kod svakog od sinostotičnih tipova može se uočiti više fenotipskih podtipova čija pravovremena preoperativna identifikacija daje mogućnost boljeg planiranja hirurške rekonstrukcije i na taj način povoljno utiče na morfološki ishod operacije.⁽²³⁹⁾ S obzirom da svaki pacijent sa kompleksnom sinostozom ima diskraniju manje ili više individualnih obeležja i stepena deformacije, hirurški pristup je potrebno prilagoditi svakom pacijentu ponaosob i preoperativno napraviti detaljan plan rekonstrukcije i remodelacije kosti.

Standardni hirurški postupci koji su koriste kod unisuturnih sinostoza u slučaju multisuturnih sinostoza primenjuju se planskim redosledom i u različitim kombinacijama. Suturektomija zahvaćenog interosealnog šava je prvi korak u remodelaciji kalvarije posle čega se izvode radijalne, paralelne i mozaične osteotomije, kao i rotacije koštanih fragmenata koji su prilagođeni situaciji na terenu. Operativno lečenje se može izvesti u jednom, dva ili više aktova u zavisnosti od broja sraslih sutura, tipa i stepena diskranije. U cilju održavanja stabilnosti postignute kraniofacijalne rekonstrukcije, po pravilu je neophodno koristiti osteosintetski materijal.

Rekonstrukcija i remodelacija kalvarije u slučaju **Apertovog sindroma** obavlja se u dva akta. Termin za izvođenje hirurškog lečenja uslovljen je stepenom prisutne deformacije i prisustvo udruženih anomalija. U prvom aktu koji se izvodi u pronaciji načini se elongacija kalvarije u AP dijametru uz istovremenu redukciju visine lobanje. Segmenti parijetalne kosti iza koronalne suture, delovi temporalne i okcipitalne kosti se potpuno odvajaju od dure, remodeliraju planiranim osteotomijama posle čega se segmenti kalvarije fiksiraju međusobno resorptivnim osteosintetskim materijalom. Okcipitalna kost se kraniotomom preseca paralelnim osteotomijama i frakturira u vidu preloma po tipu zelene grančice, čime se postiže ekspanzija i dekompresija zadnje lobanjske jame. U drugom aktu koji se izvodi 6 meseci posle prethodnog, kod deteta u supinaciji se načini elongacija prednje baze lobanje putem frontoorbitalnog advancementa uz adekvatnu frontalnu dekompresiju i remodelaciju.



Slika 4.7 Preoperativna (gornji red) i postoperativna (donji red) 3D-CT rekonstrukcija (u programu InVesalius) kod deteta operisanog zbog Apertovog sindroma

Hirurška tehnika u slučaju **Crouzonovog sindroma** varira u zavisnosti od njegove ekspresije. Vreme operacije takođe direktno zavisi od stepena deformiteta i prisustva intrakranijalne hipertenzije zbog čega je hirurško lečenje kod jednog broja pacijenata neophodno obaviti odmah po rođenju. U većini slučajeva operacija se obavlja u supinaciji pri čemu se frontalnim advancementom koriguje egzoftalmus uz adekvatnu frontalnu dekompresiju i remodelaciju čela.

Hirurški pristupi abortivnim sindromskim formama zahtevaju strogo individualni pristup i detaljno preoperativno planiranje osteotomije, rekonstrukcije i remodelacije. Hirurško lečenje se prilagođava svakom bolesniku u zavisnosti od ispoljenih fenotipskih karakteristika pri čemu se koriste kombinovani hirurški postupci prethodno opisani u okviru hirurških tehnika u tretmanu unisuturnih i multisuturnih kraniosinostoza.

5. DISKUSIJA

Hirurško lečenje kraniosinostoza je veoma dinamična oblast pedijatrijske neurohirurgije koja se tokom vremena neprekidno unapređuje i menja. Tokom ovog kontinuiranog procesa, neminovno se nameće potreba za procenom i komparacijom ostvarenih hirurških rezultata. Objektivna evaluacija rezultata hirurškog lečenja kraniosinostoza je neophodna kako bi se procenila uspešnost korekcije njenih morfoloških karakteristika, kao i da bi se svakom pojedinačnom pacijentu pružila mogućnost za optimalni funkcionalni i neurokognitivni razvoj.⁽²⁴⁰⁾

Tokom prethodnih petnaest godina u Klinici za neurohirurgiju KCS u Beogradu razvija se i usavršava specifična hirurška tehnika koja inkorporira brojne metode rekonstruktivne kraniofacijalne hirurgije i prati savremene hirurške trendove u lečenju kraniosinostoza. Kombinovana multisuturektomija, osteotomija, rekonstrukcija i remodelacija kalvarije koju danas primenjujemo je bazirana na pionirskom radu domaćih hirurga, ali implementira i najnovija iskustva inostranih autora. Umesto proste suturektomije koja je nekada bila jedini modalitet lečenja, sada koristimo planiranu individualno prilagođenu hiruršku tehniku koja u zavisnosti od tipa deformiteta podrazumeva kombinovanu resekciju sutura, dekompresiju mozga i baze lobanje, frontalni advancement sa korekcijom orbita, remodelaciju frontalne kosti sa rotacijom i repozicijom koštanih fragmenata, plutajuće i radijalne osteotomije, modifikovane pi procedure i rigidne fiksacije kalvarije.

Metode evaluacije uspešnosti hirurškog lečenja u kraniofacijalnoj hirurgiji se mogu podeliti na metode subjektivne evaluacije i na metode bazirane na objektivnom merenju odgovarajućih parametara.

Dosadašnje epidemiološke analize sprovedene na velikom broju dece sa kraniosinostozom generalno prikazuju predominaciju dečaka u odnosu na devojčice ⁽²²²⁾. Jasna predilekcija prema muškom polu prisutna je kod sagitalne sinostoze (4:1), dok je u slučaju unilateralne koronalne sinostoze prisutna blaga predominacija ženskog pola (3:2).⁽³⁸⁾

U našem uzorku bolesnika potvrđena je slična distribucija bolesnika prema polu kao i u drugim svetskim serijama, pri čemu su dečaci sa kraniosinostozom dominantni (68,4%) u odnosu na devojčice (32,6%) ($p < 0,001$). Analiza distribucije bolesnika prema tipu srasle suture takođe je pokazala rezultate koji ne odstupaju od objavljenih serija,^(241,242) pri čemu su u ispitivanoj populaciji sagitalna sinostoza dominira kod dečaka (77,4%) kao i metopična sinostoza (74,5%), dok je distribucija prema polu kod koronalne sinostoze simetrična. Bilateralna koronalna sinostoza u našoj seriji ima neočekivano visoku incidenciju tako da čini gotovo polovinu (42,8%) svih pacijenata sa prematurnom fuzijom koronalne suture. Broj dece u našoj seriji sa sindromskim kraniofacijalnim anomalijama nije dovoljan za validnu statističku analizu.

Kod dece sa kraniosinostozom nisu jasno definisani faktori rizika. **Jacob** i saradnici⁽²⁴³⁾ su ispitali uticaj dugotrajnog pritiska na lobanju tokom trudnoće i lokalnog ograničenja rasta pri čemu su došli do zaključka da je kod takve dece prisutna snižena ekspresija Indian Hedgehog proteina i Noggin koštanog morfogenetičkog proteina koji imaju značajan uticaj na rast i razvoj kosti. Nekoliko grupa istraživača^(244,245) dokazalo je da pušenje cigareta tokom trudnoće povećava rizik od nastanka kraniosinostoza uticanjem na fibroblastne receptore faktore rasta. **Rasmussen** i saradnici⁽⁵⁵⁾ su zaključili da su deca majki obolelih od hipertireoze pod značajnim rizikom od prematurne fuzije sutura, jer povećana količina hormona tireoideje dovodi do bržeg sazrevanja kostiju. **Zeiger** i saradnici⁽⁵⁶⁾ su utvrdili da su konzumacija alkohola i visoko obrazovanje majke faktori rizika za pojavu sagitalne sinostoze.

Detaljnou analizom pretretmanskog faktora rizika (starost i obrazovanje roditelja, dužina gestacije, prethodni prekidi trudnoće, način završetka trudnoće, uzimanje lekova u trudnoći, problemi u perinatalnom periodu od strane majke ili ploda, težina na rođenju) u populaciji koju smo ispitivali, nismo utvrdili faktore rizika od statističke značajnosti. Velika većina ispitivanih majki dece sa kraniosinostozom nisu pušači (96,8%), ne koriste

nikakve lekove (90,4%), ne konzumiraju kofein ili uzimaju samo minimalne doze (97,3%), ne boluju od hroničnih bolesti (95,7%) i nisu lečene zbog steriliteta (98,9%).

U analiziranom uzorku dece sa nesindromskom kraniosinostozom kongenitalne anomalije i udružene bolesti su sporadične manifestacije i bez statističke značajnosti, među kojima je epilepsija najzastupljenija (2,8%). Sa druge strane, deca sa sindromskom kraniosinostozom poseduju tipične ekstrakranijalne defekte.

S obzirom da je velika većina analiziranih bolesnika sa unisuturnom sinostozom očekivano je da neurološki deficit izostaje kao i kod drugih izolovanih anomalija kalvarije.⁽²⁴⁶⁾ Mišićni tonus kod dece sa nesindromskom kraniosinostozom po pravilu nije poremećen, tako da je nalaz hipertoniје (2,7%) odnosno hipotonije (0,5%) odraz neurološke disfunkcije koja prati sindromske tipove. Takođe, motorni deficit prisutan u našoj seriji kod dva bolesnika (1,1%) je odraz perinatalne ishemijske lezije mozga, a ne konstriktivnog efekta prematurne fuzije sutura.

Neurooftalmološko ispitivanje dece u prvim mesecima života je po pravilu teško izvodljivo i ograničenog je značaja. Ipak, **Florisson** i saradnici⁽²⁴⁷⁾ su pokazali da incidencija papiloedema kod unisuturne sinostoze može iznositi čak do 10%, što je neočekivano visok procenat, tako da se preporučuje rutinsko preoperativno neurooftalmološko testiranje dece. Papiloedem u našoj seriji je verifikovan u 3,3% slučajeva, dok kod velike većine (95,7%) nije uočen patološki nalaz.

Prošireni subarahnoidni prostori u formi "zastojnog likvora" rezultat su fokalnih poremećaja u resorpciji cerebrospinalne tečnosti.^(87,88) S obzirom da ne postoji adekvatna neinvazivna metoda za merenje intrakranijalnog pritiska, uočavanje ovakvih subarahnoidnih kolekcija uz verifikaciju digitalnih impresija na radiografiji lobanje ili thumb-printing nalaza na 3D CT rekonstrukciji su najvažniji indirektni znaci prisustva povišenog intrakranijalnog pritiska.^(43,90) U našoj seriji digitalne impresije ili njihovi ekvivalenti na unutrašnjoj tabuli kosti su evidentirani kod 92% operisane dece, dok je "zastojni likvor" notiran na kompjuterizovanoj tomografiji i/ili MRI pregledu kod čak 95,2% operisane dece i to najčešće nad konveksitetom frontalnih režnjeva. Takav nalaz je posredni pokazatelj izuzetno visoke incidencije intrakranijalne hipertenzije kod bolesnika sa prematurnom fuzijom kranijalnih sutura i saglasan je sa rezultatima pojedinih već prethodno objavljenih inostranih studija.⁽²⁴⁸⁾

U našoj seriji dominiraju unisuturne sinostoze sa (85,0%), dok ostatak pripada kompleksnim (multisuturnim) formama (15,0%) što odgovara procentualnoj rasporedili u drugim svetskim serijama.⁽⁸⁷⁾ Proporcionalno očekivanjima najveći broj operisanih pacijenata je sa sagitalnom sinostozom (38%), dok metopične sinostoze prate trend povećane incidencije poslednjih godina^(101,102,103) i prisutne su čak u 31,5% bolesnika. Ukupna zastupljenost unikoronalne i bikoronalne sinostoze iznosi 15% što je nešto ispod prosečne incidencije za ovu sinostotičnu formu.⁽³⁸⁾

Multisuturne kraniosinostoze ukupno su zastupljene sa 15,0% među kojima prednjači kombinovana sinostoza metopične, koronalne i sagitalne suture sa 5,9%. Ukupno deset bolesnika (7,9%) u našem uzorku je sa sindromskom kraniosinostozom među kojima prednjače deca sa Crouzonovim sindromom (3,2%), dok su ostali zastupljeni sa samo po jednim bolesnikom. S obzirom da je Klinika za neurohirurgiju KCS u Beogradu ustanova tercijarne zdravstvene zaštite najvišeg ranga u zemlji i da je time predodređena za zbrinjavanje najkomplikovanijih slučajeva, mogla bi se očekivati veća zastupljenost bolesnika sa sindromskim anomalijama što nije slučaj i može se protumačiti najverovatnije poboljšanim prenatalnim skriningom zadnjih godina zbog čega je manji broj dece rođen sa ovim teškim anomalijama.

S obzirom da naša serija uključuje bolesnike lečene tokom prethodnih 15 godina u kom periodu su operacije izvođene od strane hirurga opredeljenih za pedijatrijsku neurohirurgiju, ali i onih koji nisu, operativna tehnika se razlikuje i menja tokom vremena. Iz tog razloga je najveći broj dece operisan tehnikom proste strip kraniektomije (30,5%) bez remodelacije kranijuma. Poslednjih pet godina hirurgija kraniosinostoza je praktično rezervisana samo za hirurge pedijatrijskog odeljenja klinike, tako da se u tom periodu obavljaju isključivo kompleksne rekonstrukcije uz korišćenje savremenih instrumenata i resorptivnog osteosintetskog materijala prema potrebi.

Tehnika trikvadratne proširene osteotomije (TSEO) je primenjena kod ukupno 11 (15,3%) bolesnika sa sagitalnom sinostozom, dok su ostali tretirani standardnom pi procedurom (45,8%) ili prostom strip kraniektomijom (38,9%). Analizom morfoloških rezultata primenjenih hirurških tehnika putem poređenja preoperativnog i postoperativnog CI može se videti da standardna pi procedura i modifikovana TSEO operativna tehnika dovode do neposredne postoperativne normalizacije kranijalnog indeksa, dok prosta strip kraniektomija ne dovodi do njegove korekcije.

Dinamička remodelacija sa plivajućim čelom (FFDR) je primenjena kod 14 (23,7%) bolesnika sa metopičnom sinostozom, dok su ostali tretirani strip kraniektomijom i pomoćnim osteotomijama (49,2%) ili samo prostom metopičnom suturektomijom (27,1%). Analizom morfoloških rezultata primenjenih hirurških tehnika putem poređenja preoperativnog i postoperativnog bifrontalnog ugla utvrđena je statistički značajna korekcija deformiteta kod svih operativnih tehnika.

Frontoorbitalna hiperkorektivna remodelacija (FOHR) je primenjena kod 10 (62,5%) bolesnika sa unilateralnom koronalnom sinostozom, dok su ostali tretirani frontalnom remodelacijom bez frontoorbitalnog advancementa (25%) ili prostom suturektomijom (12,5%). Analizom morfoloških rezultata primenjenih hirurških tehnika putem poređenja preoperativnog i postoperativnog mCVAI utvrđena je statistički značajna korekcija preoperativne frontalne asimetrije ($p=0,001$) kod 80% operisanih bolesnika. Testiranjem iste grupe bolesnika putem komparacije preoperativnog i postoperativnog CI potvrđujemo postojanje statistički značajne uspešnosti lečenja ($p=0,001$) kod 68,8% bolesnika koja se ogleda u postoperativnoj normalizaciji CI.

U grupi pacijenata sa bilateralnom koronalnom sinostozom po jedan bolesnik (8,33%) tretiran je frontalnom remodelacijom sa fronto-orbitalnim advancementom i frontalnom remodelacijom bez fronto-orbitalnog advancementa (8,33%), dok je velika većina operisana prostom suturektomijom (83,33%). Imajući u vidu podatak da nijedan bolesnik preoperativno nije imao normalan CI, analizom njegove postoperativne vrednosti dolazimo da zaključka da je statistički značajne uspešnost lečenja ($p=0,004$) postignuta kod 75% bolesnika.

U grupi pacijenata sa multisuturnim sinostozama, komparacijom preoperativnog i postoperativnog kranijalnog indeksa dolazimo do zaključka da primenjena modifikovana hirurška tehnika dovodi do uspešnih rezultata lečenja (normalizacija CI) u 65,5% slučajeva.

U slučaju kraniosinostoza ne postoji konsenzus u vezi optimalnog vremena za izvođenje hirurške intervencije i preporuke variraju u rasponu od 3-36 meseci prema različitim publikacijama. Generalno posmatrano hirurško lečenje se može bezbedno obaviti kod dece telesne mase iznad 6kg pri čemu se minimalni totalni cirkulatorni volumen deteta procenjuje na 420-480ml.⁽²²¹⁾ Iz tog razloga većina hirurga odlaže hiruršku intervenciju do uzrasta deteta od tri meseca kada je ono sposobno da podnese

fiziološki stres koji donosi operacija, a posebno perioperativno krvarenje.⁽²⁴⁹⁾ Međutim, noviji radovi ukazuju na neophodnost da se hirurško lečenje obavi u što ranijem uzrastu pri čemu su od presudnog značaja sledeće činjenice:

1. do šestog meseca starosti postiže normalizacija intrakranijalnog volumena sa ili bez preduzete operacije,⁽²⁵⁰⁾ tako da bi hirurška korekcija koja dozvoljava ekspanziju intrakranijuma imala smisla samo u prvim mesecima života
2. rana intervencija donosi bolji morfološki ishod, nižu stopu resinostoza, bolje mentalno funkcionisanje tokom života uz istu ili čak manji broj komplikacija u odnosu na hirurško lečenje starije dece^(251,252,253,254)
3. tip preduzete hirurške intervencije diktira neuropsihološke rezultate lečenja pri čemu ekstenzivna rekonstrukcija kalvarije izvršena do šestog meseca obezbeđuje najpovoljniji dugotrajni morfološki⁽²⁵⁵⁾ i intelektualni ishod⁽¹¹⁶⁾
4. operacija u ranom uzrastu je usled karakteristika i maturacije koštanog tkiva praćena relativno manjim i bolje kontrolisanim intraoperativnim krvarenjem⁽³⁸⁾
5. prisustvo intrakranijalne hipertenzije kod dece sa unisuturnom sinostozom⁽²⁵⁶⁾ je verovatno potcenjeno u dosadašnjim istraživanjima

Tajming hirurške korekcije je uslovljen prevashodno izborom hirurške tehnike, vremenom dolaska na prvi neurohirurški pregled, ali i ličnim stavom hirurga. **Doumit** i saradnici⁽²⁵⁷⁾ (2014) su u svojoj studiji otkrili da su postavljanje indikacije za operacijom i izbor hirurške tehnike vrlo varijabilne i subjektivne kategorije koje isključivo zavise od preferencija hirurga. Hirurško lečenje u našoj seriji je obavljeno u gotovo jednoj trećini slučajeva (26,2%) kod dece starosti ispod tri meseca, dok je samo mali broj bolesnika (5,9%) operisan u uzrastu iznad godinu dana. Poređenjem preoperativnog i postoperativnog CI, u svim starosnim grupama operisanih bolesnika može se verifikovati statistički značajna uspešnost lečenja ($p < 0,001$), sa promenom procenta bolesnika sa normalnim CI redom po grupama od 13,3% na 83,7% u najmlađoj starosnoj grupi (1), od 0,06% do 61,8% (2), od 0,04% do 65,2% (3) i u najstarijoj uzrasnoj grupi od 0,09% do 72,7%. Pri tome se nije utvrdila statistički značajna razlika u ishodu lečenja u različitim starosnim grupama prema Whitaker i Sloan klasifikacionim sistemima, što govori u prilog tome da je tretman preduzet kod bolesnika u prvim mesecima života istovremeno vrlo efikasan i uspešan. Naši rezultati su saglasni sa stavom da je poželjno operaciju izvršiti

kod dece starosti između 3 i 6 meseci, dok tehnike koje uključuju frontoorbitalni advancement dalju najbolje rezultate u uzrastu između 6 i 12 meseci, kada je rizik od relapsa najmanji.^(75,258)

Kraniofacijalna rekonstruktivna hirurgija je uvek praćena značajnim perioperativnim gubitkom krvi. Potencijalni **gubitak krvi** varira između 20% i 500% cirkulatornog volumena odnosno 80-2000ml, tako da ove procedure zahtevaju masivnu transfuziju alogene krvi, kako za vreme operacije, tako i u neposrednom postoperativnom toku.^(259,260) Uvođenje u praksu multidisciplinarnih protokola koji uključuju odgovarajuće transfuzione algoritme i implementaciju hirurških tehnika koje štede krv, praćeno je redukovanom intraoperativnom i postoperativnom administracijom krvnih produkata.⁽²⁶¹⁾ Administracija furosemda koriguje hipervolemijsku hemodiluciju koja je vrlo često uzrok lažne postoperativne anemije i na taj način umanjuje potrebu za transfuzijom eritrocita.⁽²⁶²⁾ Traneksamična kiselina takođe ispoljava kliničku efikasnost smanjujući potrebu za perioperativnim nadoknadom krvi, dok administracija vitamina K₁ i epsilon-aminokaproične kiseline za sada nije pokazala pozitivan učinak.^(207,263) Takođe, perioperativna primena kortikosteroida u hirurgiji kraniosinostoza se pokazala kao vrlo korisna, jer utiče povoljno na bržu rezoluciju postoperativnog edema, skraćuje vreme potrebno da pacijent otvori oko posle operacije (surogat marker otoka lica) i istovremeno skraćuje boravak pacijenta u bolnici.⁽²⁶⁴⁾

Potreba za nadoknadom krvi kod pacijenata u našoj seriji varira u zavisnosti od primenjene hirurške tehnike, pri čemu kompleksnije procedure iziskuju administraciju autologne krvi većeg volumena kao što je i očekivano. Pravovremena nadoknada krvi koja započinje u roku od 30 minuta od hirurške incizije redukuje perioperativni pad hemoglobina u krvi i obezbeđuje pacijentu kraći boravak u bolnici.⁽²⁶⁵⁾ Procentualno najzahtevnije procedure, što se tiče potreba za transfuzijom krvi, su one koje uključuju totalnu rekonstrukciju kranijuma sa istovremenom remodelacijom prednjeg i zadnjeg segmenta kalvarije. Modifikovana TSEO tehnika zahteva transfuziju krvi redukovano volumena koja je statistički značajno manja u odnosu na druge tehnike kranijalne rekonstrukcije kod sagitalne sinostoze.⁽²⁶⁶⁾ Međutim, u celini posmatrano procentualna razlika u količini nadoknađene krvi između klasičnih (strip kraniektomija, pi procedura) i novih modifikovanih procedura (TSEO, FFDR, FOHR) nije statistički značajna. Takođe, upoređivanjem gubitaka krvi kod dece sa uspešnim operativnim lečenjem prema

Whitakerovoj i Sloanovoj klasifikaciji, verifikovana je prosečno manja potreba za nadoknadom krvi, ali ta razlika u našoj seriji nije bila statistički značajna.

Procentualnim upoređivanjem perioperativnih gubitaka krvi među ispitanicima podeljenih na starosne grupe do tri meseca, između 3 i 6 meseci, između 6 i 12 meseci, kao i grupe dece starije od godinu dana, dolazi se do zaključka da je razlika u potrebi za nadoknadom krvi statistički značajno veća kod dece mlađe od tri meseca u odnosu na starije kategorije, što se takođe odnosi i na grupu dece starosti od 3 do 4 meseci posmatrano u odnosu na sledeću kategoriju dece starosti između 6 i 12 meseci, što se poklapa sa zaključcima drugih komparabilnih svetskih serija.^(267,268) Osim toga, upoređivanjem procenta izgubljene krvi sa težinom deteta u vreme operacije utvrđena je značajna negativna osrednja korelacija ($r = -0,380$, $p < 0,001$), što jasno potvrđuje da se procentualni gubitak krvi proporcionalno smanjuje sa povećanjem telesne mase deteta odnosno sa uzrastom. Na kraju, upoređivanjem različitih tipova kraniosinostoze uočeno je da je korekcija unikoronarne sinostoze praćena procentualno najmanjim gubitkom krvi, koji je najveći kod reparacije metopične sinostoze, međutim statistički značajna razlika između gubitaka krvi kod različitih kraniosinostotičnih tipova nije potvrđena ($p = 0,170$).

Trajanje hirurške intervencije varira u zavisnosti od primenjene tehnike odnosno od tipa kraniosinostoze pri čemu su najkraće operacije izvedene endoskopski u vidu proste strip kraniektomije koje mogu trajati 45-60 minuta, preko otvorene suturektomije kombinovane sa osteotomijama koje zahtevaju između 120 i 180 minuta, do kompleksnih kraniofacijalnih rekonstrukcija, čije se vreme trajanja ponekada može produžiti i do 5-10 časova.⁽²⁶⁰⁾

Kao što je i očekivano u našoj seriji je utvrđena statistički značajna razlika ($p < 0,001$) između primenjenih hirurških tehnika pri čemu je najkraće vreme potrebno za izvođenje proste strip kraniektomije sa/bez dodatnih osteotomija sa prosečnim trajanjem od $160,2 \pm 58,1$ minuta, dok su vremenski najzahtevnije intervencije kompleksne frontalne rekonstrukcije sa frontoorbitalnim advancementom prosečnog trajanja od $236,5 \pm 62,1$ min. Najkraće vreme trajanja operacije iznosi 90 minuta koje je obavljeno kod dece sa unisuturnom sinostozom, dok je najduže vreme trajanja operacije u našoj seriji 6 časova i odnosi se na komplikovane hirurške rekonstrukcije kalvarije. Nove modifikovane hirurške tehnike (TSEO, FFDR, FOHR) u celini posmatrano zahtevaju u proseku kraće vreme da bi se izvele u odnosu na klasične i razlika u njihovom trajanju je

statistički značajna ($p=0,031$). Ukoliko posmatramo samo TSEO tehniku može se uočiti da njeno trajanje u našoj seriji iznosi 110 ± 20 minuta, što je u rangu klasične Renier-ove "H" tehnike od koje je izvedena.^(220,221) Osim toga, imajući u vidu da je svaka operacija sagitalne sinostoze korišćenjem TSEO tehnike uključivala učešće starijeg specijaliste i specijalizanta, može se sa sigurnošću tvrditi da bi se vreme trajanja operacije i gubitak krvi mogli dodatno smanjiti uz učešće dva iskusna hirurga.

Ukoliko se uporede prosečna vremena trajanja operacija u zavisnosti od tipa kraniosinostoze uočava se statistički značajna razlika ($p=0,027$) pri čemu je najkraće vreme potrebno za operaciju sagitalne sinostoze, potom metopične, koronalne i na kraju multisuturne forme. Zanimljivo je da prema našoj analizi nema statistički značajne razlike između dužine trajanja operacija i uspešnosti hirurškog lečenja procenjenog Whitakerovom i Sloanovom klasifikacijom, što znači da vreme koje je utrošeno za korekciju prisutnog kraniofacijalnog deformiteta nije direktno proporcionalno kozmetskom rezultatu lečenja i ne utiče na njega.

Vreme provedeno u jedinici intenzivne nege posle hirurške intervencije je produženo kod dece sa ASA skorom 3/4, telesne mase ispod 10kg, kod pacijenata koji zahtevaju intraoperativnu transfuziju veću od 60ml/kg i koji primaju hemostatske produkte krvi (sveže smrznuta plazma, trombociti, krioprecipitat), kao i kod onih kod kojih je došlo do značajnih intraoperativnih komplikacija.⁽²⁶⁹⁾ U našoj seriji prosečan boravak dece u jedinici intenzivne nege posle operacije iznosi 18 ± 2 sata, što je predviđeno ustaljenim postoperativnim protokolom i administracijom analgezije i razlikuje se od većine protokola u drugim pedijatrijskim neurohirurškim ustanovama gde je standard prosečno zadržavanje od 48 sati.⁽²²¹⁾ Neočekivan je nalaz da u našoj seriji postoji statistički signifikantna razlika ($p=0,047$) u dužini boravka između dece sa uspešnim i neuspešnim ishodom hirurškog lečenja prema Whitakerovoj i Sloanovoj klasifikaciji pri čemu deca sa uspešnijom kraniofacijalnom rekonstrukcijom provode kraće vreme u intenzivnoj nezi.

Akutne komplikacije hirurškog lečenja kraniosinostoza uključuju nekontrolisano intraoperativno krvarenje, infekciju, likvoreju, meningitis, ishemijske lezije mozga i smrt.^(75,270) Pozne hirurške komplikacije kraniofacijalne hirurgije uključuju ponovo infekciju, izostanak reosifikacije, iregularnost kontura kalvarije i potrebu za reoperacijom.⁽¹⁰⁵⁾ **Seruya** i saradnici⁽²⁷¹⁾ su u svojoj studiji zapazili značajno poboljšanje

u pogledu dužine trajanja operacije, perioperativnog gubitka krvi i dužine hospitalizacije upoređivanjem rezultata lečenja u razmaku od 12 godina sa ukupnom stopom komplikacija od 3,3%. **Panchal** i saradnici⁽²⁷²⁾ su godinama ranije već pokazali da subtotalna kalvarektomija omogućava operisanim bolesnicima dostizanje normalnog kranijalnog indeksa za razliku od strip kraniektomija, čak ako su izvršene i u uzrastu ispod četiri meseca, tako da su svi pacijenti kod kojih su načinjene nedovoljno ekstenzivne hirurške intervencije pod rizikom potencijalne restenoze i reoperacije. **Nguyen** i saradnici⁽²⁵²⁾ u svojoj seriji od preko 3000 bolesnika operisanih zbog kraniosinostoze prijavili su ukupni mortalitet ispod 1% i stopu komplikacija od 10% pri čemu dolaze do zaključka da je najznačajniji faktor udružen sa produženom hospitalizacijom (marker stope komplikacija) starost pacijenta u trenutku operacije između 12 i 36 meseci.

Procenat komplikacija u našem ispitivanom uzorku kreće se od 8,9% kod klasičnih hirurških procedura do 7,3% kod novih modifikovanih operativnih tehnika, nije pokazana statistička značajnost ($p=0,689$). Multisuturne kraniosinostoze imaju najveći broj komplikacija, što je i očekivano s obzirom na duže trajanje operacija, komplikovanije hirurške rekonstrukcije i udružene anomalije u sklopu kraniofacijalnih sindroma. Komparacijom između populacije pacijenata sa uspešnim estetskim rezultatima u odnosu na onu sa neuspešnim prema Whitakerovoj i Sloanovoj klasifikaciji, nije utvrđena statistički značajna razlika u pogledu javljanja komplikacija.

Primenom Sloanovog klasifikacionog sistema prilikom analize rezultata različitih hirurških tehnika koje su primenjene u reparaciji sagitalne sinostoze, utvrđena je statistički značajna razlika ($p<0,001$) ukoliko je hirurško lečenje izvedeno TSEO operativnom tehnikom, što je pravi dokaz uspešnosti i potvrda upotrebljivosti ove tehnike. Analizom hirurških rezultata pomoću Whitakerove klasifikacije potvrda veće uspešnosti modifikovane tehnike je izostala ($p=0,341$) pretpostavljamo zbog manjeg broja definisanih kategorija ishoda koje nisu omogućile da se uoči statistički značajna razlika.

Kod dece sa metopičnom sinostozom poređenjem ishoda različitih hirurških tehnika prema Whitakerovoj klasifikaciji uočavamo da se FFDR operativna tehnika pokazala kao najefikasnija (100%), dok su rezultati proste metopične suturektomije najlošiji sa uspešnim lečenjem kod 56,3% bolesnika. Rezultati hirurškog lečenja kod dece sa metopičnom sinostozom, procenjeni Sloanovom klasifikacijom su najuspešniji ukoliko je

operacija izvršena novim modifikovanim tehnikama (100%) uz najlošije rezultate ukoliko je primenjena samo metopična suturektomija kada je uspeh ostvaren samo kod 75% bolesnika. Ovakav rezultat u pogledu hirurškog ishoda nedvosmisleno potvrđuje superiornost kompleksnijih rekonstruktivnih procedura u odnosu na jednostavne strip kraniektomije.

Unikoronalna sinostoza je u našoj seriji uspešno korigovana u 93,7% pacijenata procenjeno prema Whitakerovoj i Sloanovoj klasifikaciji. Pri tome, uspešnost FOHR tehnike je maksimalna (100%), dok u ovom slučaju prosta suturektomija daje najlošije rezultate sa uspešnošću u samo 50,0% slučajeva. U poređenju sa komparabilnim inostranim hirurškim serijama,⁽²⁷³⁾ FOHR operativna tehnika daje povoljniji estetski ishod (100%:72,7%), međutim za donošenje statistički značajnog zaključka potrebno je procenu izvršiti na velikom broju pacijenata. Povoljan efekat jednostavne suturektomije može se očekivati samo kod dece u prvim mesecima života, tako da hirurško lečenje obavljeno ovom tehnikom kod starije dece ne daje zadovoljavajuće rezultate kao što je i očekivano.

U slučaju bilateralne koronalne sinostoze, poređenjem ishoda lečenja prema Whitakerovoj i Sloanovoj klasifikaciji može se videti da je ukupna uspešnost lečenja veoma dobra (92,9%). Analizirajući uspešnost hirurškog lečenja kod ovog tipa kraniosinostoza u većim serijama, može se utvrditi da u velikom broju slučajeva nema zadovoljavajućih rezultata.⁽²²²⁾ Razlog za povoljan ishod u našoj seriji je u selekciji pacijenata pri čemu su u ovu grupu svrstani pacijenti sa nesindromskom bikoronalom sinostozom. S obzirom na mali broj pacijenata u našoj seriji, nije moguće doneti validne zaključke o uspešnosti lečenja u pogledu primenjene hirurške tehnike, ali uopšte uzevši nema signifikantne statistike razlike u estetskom ishodu ako se uporede klasične sa novim modifikovanim operativnim tehnikama ($p=0,175$).

U slučaju sindromskih kraniosinostoza, generalno uzevši zadovoljavajući estetski rezultati kraniofacijalne rekonstrukcije mogu se očekivati samo kod blagih formi bolesti što se prevashodno odnosi na lečenje dece sa Crouzonovim sindromom.^(38,147,274) S obzirom na mali broj operisane dece sa sindromskom sinostozom donošenje validnog statističkog zaključka nije moguće.

Spektar operativnih tehnika razvijenih u cilju korekcije izolovanih sinostoza varira od jednostavne strip kraniektomije, preko suturektomija kombinovanih sa multiplim osteotomijama do totalne kranoplastike svoda lobanje. Za razliku od drugih hirurških postupaka totalna i subtotalna kranijalna rekonstrukcija inkorporiraju remodelaciju frontalne, parijetalne i okcipitalne kosti kako bi se istovremeno bila u prilici da reguliše restrikciju rasta lobanje prouzrokovanu fuzijom suture i udružene konsektivne kompenzatorne deformitete kalvarije.^(206,275,276,277) Ove kompleksne hirurške tehnike daju mogućnost kompletne remodelacije kranijuma u prvim mesecima života i eliminišu potrebu za postoperativnim nošenjem kranijalnih ortoza.⁽¹²³⁾

Tokom proteklih 15 godina u Klinici za neurohirurgiju KCS u Beogradu vršene su proste suturektomije i strip kraniektomije kombinovane sa proširenim osteotomijama bez remodelacije kalvarije koje danas označavamo kao **klasične hirurške procedure** i kompleksne rekonstrukcije kalvarije sa suturektomijama koje su praćene ekstenzivnom kraniotomijom, frontoorbitalnim advancementom i remodelacijom kalvarije sa ili bez upotrebe osteosintetskog materijala, koje označavamo kao nove **modifikovane operativne tehnike**. U našoj seriji uočena je razlika u uspešnosti preduzetog hirurškog lečenja između klasičnih i novih modifikovanih operativnih tehnika prema Whitaker i Sloan klasifikacijama koja je statistički značajna ($p=0,001$, $p=0,002$) pri čemu modifikovane tehnike daju povoljniji kliničko-morfološki ishod. Takav rezultat je saglasan sa nalazom nedavnih istraživanja koja ukazuju na bolje rezultate ekstenzivnijeg pristupa sa remodelacijom kranijuma u odnosu na prostu suturektomiju.⁽²⁵⁵⁾ Među svim primenjenim tehnikama izdvajaju se TSEO i FFDR tehnika sa frontoorbitalnim advancementom koje su uspešne u 100% slučajeva.

Psihološka istraživanja obavljena u okviru savremenih kliničkih studija ukazuju da su unisuturne kraniosinostoze udružene sa povećanom incidencijom mentalne retardacije (do 24% u starijim radovima), teškoća u učenju i psihopatoloških poremećaja odnosno kriminalnog ponašanja.^(278,279,280) Teorijsko objašnjenje za razvoj kognitivne disfunkcije kod bolesnika sa kraniosinostozom zasniva se na pretpostavci da je kognitivni deficit pre svega prouzrokovan ograničenjem moždanog rasta i porastom intrakranijalnog pritiska, pri čemu je hronična intrakranijalna hipertenzija kojoj je izložen mozak tokom razvoja dejstvujući faktor.⁽¹⁹⁶⁾ **Renier** i saradnici⁽²⁸¹⁾ su dokumentovali intrakranijalnu hipertenziju u 14% unisuturnih i u 47% multisuturnih i sindromskih sinostoza, dok je u

studiji koju objavljuju **Fok** i saradnici⁽²⁴⁸⁾ intrakranijalni pritisak povišen kod više od 90% konsektivnih pacijenata sa kraniosinostozom. **Horínek** i saradnici⁽²⁸²⁾ (2008) utvrdili su da je kod 81% dece sa sagitalnom sinostozom prisutan pritisak cerebrospinalne tečnosti pri lumbalnoj punkciji viši od referentnih vrednosti, pri čemu su vrednosti pritiska signifikantno više kod dece starosti iznad 6 meseci. Međutim, i pored toga što je porast intrakranijalnog pritiska u ovoj grupi bolesnika dokazan, za sada nema čvrstih dokaza da rana hirurgija i pravovremena dekompresija intrakranijuma poboljšava kognitivnu prognozu bolesnika sa kraniosinostozom.^(283,284)

Cohen i saradnici⁽²⁸⁵⁾ (2004) su utvrdili da hirurška korekcija unisuturne kraniosinostoze dovodi do značajnog poboljšanja u motornom funkcionisanju dece, ali ne i do poboljšanja njihovih mentalnih sposobnosti. **Thomas** i saradnici⁽²⁸⁶⁾ (2015) su pokazali da je intrakranijalni pritisak postoperativno povišen kod 6,9% dece operisane zbog nesindromske sagitalne sinostoze i da su deca posle modifikovane strip kraniektomije podložna signifikantno većem riziku od ove komplikacije (14,6%) u odnosu na decu tretiranu ekstenzivnijom remodelacijom kalvarije (1,6%). **Christian** i saradnici⁽²⁸⁷⁾ (2015) su ukazali na postoperativno prisustvo intrakranijalne hipertenzije kod 5% svih bolesnika sa nesindromskom kraniosinostozom i kod 1% dece posle kraniofacijalnog advancementa. Deca sa netretiranom unisuturnom kraniosinostozom poseduju poremećeno procesovanje govornog jezika koje se može detektovati već u uzrastu od 6 meseci.⁽⁹⁴⁾ U našem istraživanju, procena intelektualnog razvoja dece predškolskog i školskog uzrasta sa kraniosinostozom u ranom uzrastu, ne ukazuje na prisustvo ometajućeg delovanja faktora rizika na aktuelni tempo razvoja opštih intelektualnih sposobnosti.

U predškolskom periodu razvoja, kada su intelektualni i psihički razvoj vulnerabilniji kada mnogi faktori mogu uticati na nivo psihomotornog razvoja dece, raspon varijabilnosti postignuća je veći. U školskom periodu razvoja, deca sa kraniosinostozama ne ispoljavaju kognitivne disfunkcije koje značajnije remete njihovo školsko postignuće ili psihički razvoj.

Razlike u profilu sposobnosti uglavnom se registruju na nivou usporenog sazrevanja pojedinih funkcija. međutim, uprkos očuvanom intelektualnom funkcionisanju, školska deca sa nesindromskim kraniosinostozama pokazuju različite kombinacije smetnji specifičnih viših moždanih funkcija.

Tipovi grešaka ukazuju na teškoće u formiranju i održavanju direkcije u rešavanju problema i slabije razvijene sposobnosti fine motorike i okulomotorne koordinacije, što ukazuje na mogući objedinjujući faktor deficita - smetnje u domenu egzekutivnih (izvršnih) funkcija usled sniženog stepena mentalne kontrole i sporijeg formiranja learning seta. U ovom uzrasnom (konkretno - operacionalnom) periodu, nivo kognitivnih neuropsiholoških odstupanja i smetnji može biti uslovljen usporenim razvojem prefrontalnih funkcija koje u punoj meri sazrevaju tek u adolescentnom periodu.

Prenatalna moždana trauma može imati (značajan) uticaj na dugoročni kognitivni razvoj i stoga zahteva praćenje intelektualnog i ukupnog psihičkog razvoja dece u različitim uzrasnim periodima s obzirom da se neuropsihološki problemi ne moraju nužno detektovati isključivo primenom procene opšteg intelektualnog funkcionisanja, nego tek širom neuropsihološkom eksploracijom u okviru koje je potrebno obratiti pažnju na pomenute oblasti razvoja (oblasti senzomotornih sposobnosti i egzekutivnog funkcionisanja).

Broj ispitanika u našoj studiji kod kojih je obavljeno neuropsihološko testiranje je relativno mali relativno mali (12,8%) u odnosu na ukupan broj dece u seriji. Razlozi za takvo stanje leže prevashodno u činjenici da je prethodnih godina neurohirurško praćenje dece operisane zbog kraniosinostoze uglavnom trajalo samo nekoliko meseci, dok su dugotrajno praćeni samo pacijenti sa nepovoljnim hirurškim rezultatima ili drugim oboljenjima zbog kojih bi se i inače javljala na kontrole preglede. Zanimljiva je i očigledna činjenica koju smo ustanovili tokom obavljanja kontrolnih pregleda da roditelji dece u velikom broju slučajeva iskazuju otpor prema ponovnom dolasku na neurohirurški pregled posle više godina i averziju prema bilo kakvom daljem testiranju. Osim toga, pacijenti koji su operisani intervalu od poslednje tri ili četiri godine, uglavnom nisu adekvatni kandidati za neuropsihološko ispitivanje, jer se zbog loše saradnje sa ispitivačem kod njih može izvesti samo osnovna psihološka procena.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu detaljne analize kliničkih podataka i opsežnog istraživanja koje je obuhvatilo sve pacijente operisane zbog kraniosinostoze u Klinici za neurohirurgiju KCS u Beogradu u periodu od poslednjih 15 godina mogu se doneti sledeći zaključci:

1. **Period istraživanja i populacija pacijenata:** U periodu od 01.01.1999. godine do 01.01.2014. godine hirurški je lečeno ukupno 187 konsektivnih bolesnika sa kraniosinostozom. Celokupna preoperativna dijagnostika je obavljena od strane neuroradiološke i neurooftalmološke službe u prostorijama klinike, dok su pacijenti lečeni na njenom pedijatrijskom odeljenju
2. **Demografske karakteristike analiziranih pacijenata:** Prosečna starost lečenih bolesnika je $6,7 \pm 9$ meseci. Najmlađe operisano dete je bilo staro 45 dana dok je najstariji bolesnik imao 8 godina. U 38,6% slučajeva hirurško lečenje je obavljeno kod dece uzrasta ispod tri meseca. U istraživanoj populaciji prisutna je visoko statistički značajna razlika među polovima pri čemu je evidentna predominacija dečaka (68,4%).
3. **Tip kraniosinostoze:** U našoj seriji najviše je dece sa sagitalnom sinostozom (skafocefalija, 72 bolesnika), metopičnom sinostozom (trigonocefalija, 59 bolesnika) i podjednak broj dece sa unilateralnom koronalnom sinostozom (prednja plagiocefalija, 28 bolesnika) i multisuturnom sinostozom (28 bolesnika). Sagitalna i metopična sinostoza su daleko češće kod dečaka (3:1), dok je distribucija prema polu kod unilateralne koronalne sinostoze simetrična. Iznenaduje incidencija bilateralne koronalne sinostoze koja se javlja kod gotovo polovine pacijenata sa prematurnom fuzijom koronalne suture (42,8%). Najčešća sindromska kraniosinostoza u našem analiziranom uzorku je Crouzonov sindrom.

4. **Faktori rizika:** Kao jedini statistički signifikantan faktor rizika u našoj studiji za pojavu kraniosinostoza izdvaja se visoko obrazovanje roditelja. U paralelnim svetskim studijama do sada je potvrđen isti faktor rizika, ali samo kao visoko obrazovanje majke.
5. **Neuroradiološki indirektni pokazatelji intrakranijalne hipertenzije:** Kod više od 90% ispitivanih bolesnika prisutne su digitalne impresije, thumb-printing i proširenja subarahnoidnog prostora u vidu "zastojnog likvora", što su posredni dokazi povećanog intrakranijalnog pritiska.
6. **Dužina hirurške intervencije:** U analiziranoj seriji bolesnika u proseku su najkraće trajale operacije sagitalne sinostoze ($173,3 \pm 54,6$ minuta), a najduže reparacije multisuturne sinostoze ($207,6 \pm 62,5$ minuta) pri čemu su modifikovane hirurške tehnike vremenski zahtevnije od klasičnih. Pored toga, operativni zahvati kod bolesnika sa povoljnim estetskim ishodom su duže trajali u odnosu na grupu bolesnika kod kojih je hirurški tretman dao nezadovoljavajući ishod.
6. **Morfološki ishod hirurškog lečenja:** TSEO operativna tehnika omogućava brzu postoperativnu normalizaciju kranijalnog indeksa kod više od 90% operisane dece zbog sagitalne sinostoze. FFDR tehnika obezbeđuje adekvatnu i statistički signifikantnu korekciju endokranijalnog bifrontalnog ugla kod dece operisane zbog metopične sinostoze. FHOR tehnika osigurava statistički signifikantnu korekciju modifikovanog indeksa asimetrije kranijalnog svoda kod dece operisane zbog unilateralne koronalne sinostoze. Postoperativna normalizacija kranijalnog indeksa ostvarena je kod 60% dece sa sindromskom sinostozom.
7. **Estetski ishod hirurškog lečenja:** Operativne tehnike koje daju najbolje estetske rezultate su TSEO i FOHR. Poređenjem estetskih rezultata lečenja, uočava se veća efikasnost modifikovanih u odnosu na klasične operativne tehnike. Starost pacijenta u vreme operativnog lečenja nije uticala na uspešnost operativnog lečenja, što znači da je estetski ishod i kod operisanih bolesnika u prvim mesecima života adekvatan.
8. **Komplikacije hirurgije kraniosinostoza:** Najmanja stopa komplikacija je zabeležena kod tretmana koronalne sinostoze, a najveća kod multisuturnih sinostoza, što odgovara nalazu komparabilnih internacionalnih studija. Mortalitet u našoj seriji iznosi 0,53%.

9. **Neurokognitivni deficit:** U našem istraživanju procena intelektualnog razvoja dece predškolskog i školskog uzrasta sa kraniosinostozom u ranom uzrastu, ne ukazuje na prisustvo ometajućeg delovanja faktora rizika na aktuelni tempo razvoja opštih intelektualnih sposobnosti. U školskom periodu razvoja, deca sa kraniosinostozama ne ispoljavaju kognitivne disfunkcije koje značajnije remete njihovo školsko postignuće ili psihički razvoj. Sva deca čija su postignuća bila unutar umne nedovoljnosti, pripadaju podgrupi dece sa sindromskom kraniosinostozom, dok sva deca sa nesindromskom kraniosinostozom, funkcionišu na nivou prosečnog (čak i iznadprosečnog) intelektualnog funkcionisanja.

Tokom prethodnih 15 godina u Klinici za neurohirurgiju KCS u Beogradu razvijene su nove modifikovane operativne tehnike prilagođene specifičnim tehničkim okolnostima i socio-ekonomskim zahtevima, kao i uslovima rada. Osnovna ideja kojim smo vođeni, bila je izvođenje hirurškog lečenja kod dece u najranijem mogućem uzrastu i ekstenzivna kranijalna remodelacija zasebno prilagođena svakom pacijentu. Preoperativni hirurški plan je pri tome uvek dobra polazna osnova svake rekonstrukcije kranijuma, uz njegovu dalju i precizniju korekciju u zavisnosti od lokalnog intraoperativnog nalaza.

Ova studija je za sada jedina doktorska teza i dokument koji konačno jasno označava našu zemlju na karti pedijatrijske neurohirurgije kraniosinostoza. Nadamo se da će rezultati našeg istraživanja uskoro angažovati veći broj lekara i otvoriti vrata novim studijama iz ove oblasti.

7. LITERATURA

- 1 Gracia A, Martínez-Lage JF, Arsuaga JL, Martínez I, Lorenzo C, Pérez-Espejo MA. The earliest evidence of true lambdoid craniosynostosis: the case of “Benjamina”, a Homo heidelbergensis child. *Childs Nerv Syst* 2010; 26:723–7.
- 2 Gracia A, Arsuaga JL, Martínez-Lage JF, Lorenzo C, Carretero JM, Bermúdez de Castro JM, et al. Craniosynostosis in the Middle Pleistocene human Cranium 14 from the Sima de los Huesos, Atapuerca, Spain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(16):6573-8.
- 3 Cunningham ML, Seto ML, Ratisoonporn C, Heike CL, Hing AV. Syndromic craniosynostosis: from history to hydrogen bonds. *Orthod Craniofac Res* 2007; 10:67–81.
- 4 Vesalius A. *De Humani Corporis Fabrica*. Nation Library of Medicine 1543; <http://archive.nlm.nih.gov/proj/ttp/flash/vesalius/vesalius.html>
- 5 Di Rocco C. Craniosynostosis in old Greece: political power and physical deformity. *Childs Nerv Syst* 2005; 21:859.
- 6 http://en.wikipedia.org/wiki/Artificial_cranial_deformation
- 7 <http://osteoware.si.edu/guide/cranial-deformation-module>
- 8 <http://metalonmetalblog.blogspot.com/2010/01/cranial-deformations.html>
- 9 Lane LC. Pioneer craniectomy for relief of mental imbecility due to premature sutural closure and microcephalus. *JAMA* 1892; 18(2):49-50.
- 10 Bir SC, Ambekar S, Notarianni C, Nanda A. Odilon Marc Lannelongue (1840-1911) and strip craniectomy for craniosynostosis. *Neurosurg Focus* 2014; 36(4):E16.
- 11 Feinsod M, Davis NL. Unlocking the brain: attempts to improve mental function of microcephalic retarded children by "craniotomy". *Neurosurg* 2003; 53(3):723-30.
- 12 Ingraham FD, Matson DD. *Neurosurgery of infancy and childhood*. Springfield, IL: Charles Thomas Publisher; 1954.

- 13 Tessier P. Total facial osteotomy. Crouzon's syndrome, Apert's syndrome: oxycephaly, scaphocephaly, turriccephaly. *Ann Chir Plast* 1967; 12(4):273-86.
- 14 Posnick JC. Paediatric craniofacial surgery: historical perspectives, recent advancements and refinements. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1995; 33(6):343-61.
- 15 Ghali MG, Srinivasan VM, Jea A, Lam S. Craniosynostosis surgery: the legacy of Paul Tessier. *Neurosurg Focus* 2014; 36(4):E17.
- 16 Hoffman HJ, Mohr G. Lateral canthal advancement of the supraorbital margin: A new corrective technique in the treatment of coronal synostosis. *J Neurosurg* 1976; 45:376.
- 17 Whitaker LA, Schut L, Kerr LP. Early surgery for isolated craniofacial dysostosis. *Plast Reconstr Surg* 1977; 60:575.
- 18 Marchac D, Renier D. “Le front flottant”. Traitement precoce des faciocraniostenoses. *Ann Chir Plas* 1979; 24:121.
- 19 Tubbs RS, Bosmia AN, Cohen-Gadol AA. The human calvaria: a review of embryology, anatomy, pathology, and molecular development. *Childs Nerv Syst* 2012; 28(1):23-31.
- 20 Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 133-44.
- 21 Sperber GH. Craniofacial development. Ontario; BC Decker Inc; 2001. p. 77-101.
- 22 Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. *Gray's Anatomy for Students* 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2014. p. 855.
- 23 Muller F, O'Rahilly M. Segmentation in staged human embryos: the occipitocervical region revisited. *Journal of anatomy* 2003; 203(3):297-315.
- 24 Mathijssen IM, Vaandrager JM, van der Meulen JC, Pieterman H, Zonneveld FW, Kreiborg S, Vermeij-Keers C, et al. The role of bone centers in the pathogenesis of craniosynostosis: an embryologic approach using CT measurements in isolated craniosynostosis and Apert and Crouzon syndromes. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98(1):17-26.
- 25 Tubbs RS, Loukas M, Shoja MM, Apaydin N, Salter EG, Oakes WJ. The intriguing history of the human calvaria: sinister and religious. *Childs Nerv Syst* 2008; 24:417–22.

- 26 Panchal J, Uttchin V. Management of craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111(6):2032–48.
- 27 Cohen MM Jr. No man's craniosynostosis: the arcana of sutural knowledge. *J Craniofac Surg* 2012; 23(1):338-42.
- 28 Di Ieva A, Bruner E, Davidson J, Pisano P, Haider T, Stone SS, et al. Cranial sutures: a multidisciplinary review. *Childs Nerv Syst* 2013; 29:893–905.
- 29 Slater BJ, Lenton KA, Kwan MD, Gupta DM, Wan DC, Longaker MT. Cranial sutures: a brief review. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121(4): 170-8.
- 30 Ocal E, Sun PP, Persing JA. Craniosynostosis. In: Albright AL, Pollack IF, Adelson PD. *Principle and practice of pediatric neurosurgery*. New York: Thieme Medical; 2007. p. 265-85.
- 31 Standring S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 40th ed. 2008; p. 397-434.
- 32 Cohen MM Jr. Sutural biology and the correlates of craniosynostosis. *Am J Med Genet* 1993; 47:581-616.
- 33 Morriss-Kay GM, Wilkie AOM. Growth of the normal skull vault and its alteration in craniosynostosis: insights from human genetics and experimental studies. *J Anat* 2005; 207:637–53.
- 34 Vu HL, Panchal J, Parker EE, Levine NS, Francel P. The timing of physiologic closure of the metopic suture: a review of 159 patients using reconstructed 3D CT scans of the craniofacial region. *J Craniofac Surg* 2001; 12(6):527-32.
- 35 Jiang X, Iseki S, Maxson RE, Sucov HM, Morriss-Kay GM. Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault. *Dev Biol* 2002; 241(1):106-16.
- 36 Williams JK, Ellenbogen RG, Gruss JS: State of the art in craniofacial surgery: nonsyndromic craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac J* 1999; 36:471-85.
- 37 Huang MH, Mouradian WE, Cohen SR, Gruss JS. The differential diagnosis of abnormal head shapes: separating craniosynostosis from positional deformities and normal variants. *Cleft Palate Craniofac J* 1998; 35(3):204-11.
- 38 Persing JA, Jane JA, Piatt JH. Craniosynostosis. In: Winn HR. *Youmans Neurological Surgery*. 5th ed. Philadelphia: Saunders (Elsevier); 2011. p. 1940-54.

- 39 Persing JA, Jane JA, Shaffrey M. Virchow and the pathogenesis of craniosynostosis: a translation of his original work. *Plast Reconstr Surg*. 1989; 83: 738–42.
- 40 Persing JA. Introduction to Craniosynostosis: Intro. *Neurosurg Focus*. 2000; 9(3): 1.
- 41 Mathijssen IMJ. Craniosynostosis: clinical and fundamental aspects. Erasmus University: Rotterdam; 2000.
- 42 Oppenheimer AJ, Rhee ST, Goldstein SA, Buchman SR. Force-induced craniosynostosis in the murine sagittal suture. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124(6):1840-8.
- 43 Steinbacher DM, Bartlett SP. Nonsyndromic craniosynostosis. In: Neligan PC. *Plastic Surgery Vol. 3: Craniofacial, Head and Neck Surgery*. Elsevier, Philadelphia, PA; 2013. p. 726-48.
- 44 Patel A, Turner J, Travieso R, Clune JE, Steinbacher D, Persing JA. On Bernard Sarnat's 100th birthday: pathology and management of craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2012; 23(1):105-12.
- 45 Kozak FK, Ospina JC. Characteristics of Normal and Abnormal Postnatal Craniofacial Growth and Development. In: Flint P, Harker L, Haughey B, et al. *Cummings Otolaryngology: Head & Neck Surgery*, 5th ed. Elsevier Mosby; 2010.
- 46 Kyrkanides S, Moore T, Miller JH, Tallent RH. Melvin Moss' function matrix theory - Revisited. *Orthodontic Waves* 2011; 70(1):1–7.
- 47 Burke MJ, Winston KR, Williams S. Normal sutural fusion and the etiology of single sutural craniosynostosis: The microspicule hypothesis. *Pediatr Neurosurg* 1995; 22:241-7.
- 48 Fellows-Mayle W, Hitchens TK, Simplaceanu E, Horner J, Barbano T, Losee JE, et al. Testing causal mechanisms of nonsyndromic craniosynostosis using path analysis of cranial contents in rabbits with uncorrected craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac J* 2006; 43:524-31.
- 49 Cohen Jr MM. Etiopathogenesis of craniosynostosis. *Neurosurg Clin North Am* 1991; 2:507–13.
- 50 Delashaw JB, Persing JA, Jane JA. Cranial deformation in craniosynostosis. A new explanation. *Neurosurg Clin N Am* 1991; 2(3):611-20.

- 51 Alderman BW, Zamudio S, Baron AE, Joshua SC, Fernbach SK, Greene C, et al. Increased risk of craniosynostosis with higher antenatal maternal altitude. *Int J Epidemiol* 1995; 24:420–6.
- 52 Gardner JS, Guyard-Boileau B, Alderman BW, Fernbach SK, Greene C, Mangione EJ. Maternal exposure to prescription and nonprescription pharmaceuticals or drugs of abuse and risk of craniosynostosis. *Int J Epidemiol* 1998; 27:64–7.
- 53 Bradley CM, Alderman BW, Williams MA, Checkoway H, Fernbach SK, Greene C, et al. Parental occupations as risk factors for craniosynostosis in offspring. *Epidemiology* 1995; 6:306–10.
- 54 Källén B, Robert-Gnansia E. Maternal drug use, fertility problems, and infant craniostenosis. *Cleft Palate Craniofac J* 2005; 42(6):589-93.
- 55 Rasmussen SA, Yazdy MM, Carmichael SL, Jamieson DJ, Canfield MA, Honein MA. Maternal thyroid disease as a risk factor for craniosynostosis. *Obstet Gynecol* 2007; 110 (2):369-77.
- 56 Zeiger JS, Beaty TH, Hetmanski JB, Wang H, Scott AF, Kasch L, et al. Genetic and environmental risk factors for sagittal craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2002; 13(5):602-6.
- 57 Bernardini C, Barba M, Tamburrini G, Massimi L, Di Rocco C, Michetti F, et al. Gene expression profiling in human craniosynostoses: a tool to investigate the molecular basis of suture ossification. *Childs Nerv Syst*. 2012; 28(9):1295-300.
- 58 Boyadjiev SA, International Craniosynostosis Consortium. Genetic analysis of non-syndromic craniosynostosis. *Orthod Craniofac Res* 2007; 10 (3):129–37.
- 59 Seto ML, Hing AV, Chang J, Hu M, Kapp-Simon KA, Patel PK, et al. Isolated sagittal and coronal craniosynostosis associated with TWIST box mutations. *Am J Med Genet A* 2007; 143(7):678–86.
- 60 Lattanzi W, Bukvic N, Barba M, Tamburrini G, Bernardini C, Michetti F, et al. Genetic basis of single-suture synostoses: genes, chromosomes and clinical implications. *Childs Nerv Syst* 2012; 28(9):1301-10.
- 61 Maltese G. Evaluation of surgical outcomes in craniosynostosis. University of Gothenburg: INEKO; 2013.

- 62 Opperman LA, Sweeney TM, Redmon J, Persing JA, Ogle RC. Tissue interactions with underlying dura mater inhibit osseous obliteration of developing cranial sutures. *Dev Dyn* 1993; 198:312-22.
- 63 Iseki S, Wilkie AO, Morriss-Kay GM. FGFR1 and FGFR2 have distinct differentiation- and proliferation-related roles in the developing mouse skull vault. *Development* 1999; 126:5611-20.
- 64 Chim H, Manjila S, Cohen AR, Gosain AK. Molecular signaling in pathogenesis of craniosynostosis: the role of fibroblast growth factor and transforming growth factor- β . *Neurosurg Focus* 2011; 31(2):E7.
- 65 Glaser RL, Jiang W, Boyadjiev SA, Tran AK, Zachary AA, Van Maldergem L, et al. Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 66:768–77.
- 66 Cooper GM, Curry C, Barbano TE, Burrows AM, Vecchione L, Caccamese JF, et al. Noggin inhibits postoperative resynostosis in craniosynostotic rabbits. *J Bone Miner Res* 2007; 22(7):1046-54.
- 67 Florisson JM, Verkerk AJ, Huigh D, Hoogeboom AJ, Swagemakers S, Kremer A, et al. Boston type craniosynostosis: report of a second mutation in MSX2. *Am J Med Genet A* 2013; 161A(10):2626-33.
- 68 Rice DP. Craniofacial sutures: Development, Disease, and Treatment. *Frontiers of Oral Biology* Vol. 12. Karger, AG; 2008.
- 69 Miraoui H, Marie PJ. Pivotal role of Twist in skeletal biology and pathology. *Gene* 2010; 468(1-2):1-7.
- 70 Delahaye S, Bernard JP, Rénier D, Ville Y. Prenatal ultrasound diagnosis of fetal craniosynostosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21(4):347-53.
- 71 Legler TJ, Liu Z, Mavrou A, Finning K, Hromadnikova I, Galbiati S, et al. Workshop report on the extraction of foetal DNA from maternal plasma. *Prenat Diagn* 2007; 27(9):824-9.
- 72 Fjortoft MI, Sevely A, Boetto S, Kessler S, Sarramon MF, Rolland M. Prenatal diagnosis of craniosynostosis: value of MR imaging. *Neuroradiology* 2007; 49(6):515-21.

- 73 Haratz KK, Lerman-Sagie T, Lev D, Moron AF, Malinger G. The "brain shadowing sign": a simple marker of fetal craniosynostosis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2013; 42 (Suppl. 1):16.
- 74 Mahieu-Caputo D, Sonigo P, Amiel J, Simon I, Aubry MC, Lemerrer M. Prenatal diagnosis of sporadic Apert syndrome: a sequential diagnostic approach combining three-dimensional computed tomography and molecular biology. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16:10–12.
- 75 Garza RM, Khosla RK. Nonsyndromic Craniosynostosis. *Semin Plast Surg* 2012; 26(2):53-63.
- 76 Cunningham ML, Heike CL. Evaluation of the infant with an abnormal skull shape. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19(6):645-51.
- 77 Martin R, Saller K. *Lehrbuch der Anthropologie*. Vol I-IV. Stuttgart: Fischer; 1957.
- 78 Waitzman AA, Posnick JC, Armstrong DC, Pron GE. Craniofacial skeletal measurements based on computed tomography: Part I. Accuracy and reproducibility. *Cleft Palate Craniofac J* 1992; 29:112-17.
- 79 Koizumi T, Komuro Y, Hashizume K, Yanai A. Cephalic index of Japanese children with normal brain development. *J Craniofac Surg* 2010; 21(5):1434-7.
- 80 Deniker J. *Races of Man*. London: The Walter Scott Publishing Co; 1913.
- 81 Hall J. *Handbook of Physical Measurements*. Oxford: Oxford University Press; 2007.
- 82 Voigt M, Schneider KTM, Jahrig K. Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Teil 1: Neue Perzentilwerte für die Körpermaße von Neugeborenen. *Geburtsh u. Frauenheilk* 1996; 56:550-58.
- 83 Vinocur DN, Medina LS. Imaging in the Evaluation of Children with Suspected Craniosynostosis. *Evidence-Based Imaging in Pediatrics*. Springer; 2010. p. 43-52.
- 84 Callahan MJ. CT dose reduction in practice. *Pediatric Radiology* 2011; 41 (Suppl 2):488-92.
- 85 Branson HM, Shroff MM. Craniosynostosis and 3-dimensional computed tomography. *Semin Ultrasound CT and MR* 2011; 32(6):569-77.

- 86 Magge KT, Magge SN, Keating RF, Myseros JS, Boyajian MJ, Sauerhammer TM, et al. Incidental Findings on Preoperative Computed Tomography for Nonsyndromic Single Suture Craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2014; 25:1327–30.
- 87 Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery*. Thieme; 2010. p. 228-32.
- 88 Hinojosa J. Methods of Cranial Vault Reconstruction for Craniosynostosis. In: Schmidek & Sweet's Operative Neurosurgical Techniques. 6th ed. Elsevier; 2012. p. 768-790.
- 89 Chaddock WM, Chaddock JB, Boop FA. The subarachnoid spaces in craniosynostosis. *Neurosurg* 1992; 30(6):867-71.
- 90 Cohen MMJ. Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management. In: Cohen MMJ, MacLean RE. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2000.
- 91 Wetjen NM, Mardini S, Bite U. Focus on Pediatric Neurosciences Neurosciences Update 2014; 11(Suppl.):1-3.
- 92 Rijken BF, Leemans A, Lucas Y, van Montfort K, Mathijssen IM, Lequin MH. Diffusion Tensor Imaging and Fiber Tractography in Children with Craniosynostosis Syndromes. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36(8):1558-64.
- 93 Bonfield CM, Foley LM, Kundu S, Fellows-Mayle W, Hitchens TK, Rohde GK, et al. The influence of surgical correction on white matter microstructural integrity in rabbits with familial coronal suture craniosynostosis. *Neurosurg Focus* 2015; 38(5):E3.
- 94 Hashim PW, Brooks ED, Persing JA, Reuman H, Naples A, Travieso R, et al. Direct Brain Recordings Reveal Impaired Neural Function in Infants With Single-Suture Craniosynostosis: A Future Modality for Guiding Management? *J Craniofac Surg* 2015; 26(1):60-3.
- 95 Regelsberger J, Delling G, Helmke K, Tsokos M, Kammler G, Kränzlein H, et al. Ultrasound in the diagnosis of craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2006; 17:623–625; discussion 626–628.
- 96 Sze RW, Parisi MT, Sidhu M, Paladin AM, Ngo AV, Seidel KD, et al. Ultrasound screening of the lambdoid suture in the child with posterior plagiocephaly. *Pediatr Radiol* 2003; 33(9):630-6.

- 97 Gellad FE, Haney PJ, Sun JC, Robinson WL, Rao KC, Johnston GS. Imaging modalities of craniosynostosis with surgical and pathological correlation. *Pediatr Radiol* 1985; 15(5):285-90.
- 98 Bannink N, Joosten KF, van Veelen ML, Bartels MC, Tasker RC, van Adrichem LN, et al. Papilledema in patients with Apert, Crouzon, and Pfeiffer syndrome: prevalence, efficacy of treatment, and risk factors. *J Craniofac Surg* 2008; 19(1):121–7.
- 99 Kweldam CF, van der Vlugt JJ, van der Meulen JJNM. The incidence of craniosynostosis in the Netherlands, 1997-2007. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011; 64:583-88.
- 100 Rogers GF, Warren SM. Single-suture craniosynostosis and deformational plagiocephaly. In: Thorne CH, ed. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Lippincot William & Wilkins; 2013. p. 221-31.
- 101 Lee HQ, Hutson JM, Wray AC, Lo PA, Chong DK, Holmes AD, et al. Changing epidemiology of nonsyndromic craniosynostosis and revisiting the risk factors. *J Craniofac Surg* 2012; 23(5):1245-51.
- 102 van der Meulen J, van der Hulst R, van Adrichem L, Arnaud E, Chin-Shong D, Duncan C, et al. The increase of metopic synostosis: a pan-European observation. *J Craniofac Surg* 2009; 20(2):283-6.
- 103 Selber J, Reid RR, Chike-Obi CJ, Sutton LN, Zackai EH, McDonald-McGinn D, et al. The changing epidemiologic spectrum of single-suture synostoses. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122(2):527-33.
- 104 Di Rocco F, Arnaud E, Meyer P, Sainte-Rose C, Renier D. Focus session on the changing "epidemiology" of craniosynostosis (comparing two quinquennia: 1985-1989 and 2003-2007) and its impact on the daily clinical practice: a review from Necker Enfants Malades. *Childs Nerv Syst* 2009; 25(7):807-11.
- 105 Kolar JC. An epidemiological study of nonsyndromal craniosynostoses. *J Craniofac Surg* 2011; 22(1):47–9.
- 106 Blount JP, Louis RG Jr, Tubbs RS, Grant JH. Pansynostosis: a review. *Childs Nerv Syst* 2007; 23(10):1103-9.

- 107 Chumas PD, Cinalli G, Arnaud E, Marchac D, Renier D. Classification of previously unclassified cases of craniosynostosis. *J Neurosurg* 1997; 86(2):177-81.
- 108 Lajeunie E, Le Merrer M, Bonaïti-Pellie C, Marchac D, Renier D. Genetic study of scaphocephaly. *Am J Med Genet* 1996; 62(3):282-5.
- 109 Alderman BW, Fernbach SK, Greene C, Mangione EJ, Ferguson SW. Diagnostic practice and the estimated prevalence of craniosynostosis in Colorado. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 1997; 151(2):159–64.
- 110 Schmelzer RE, Perlyn CA, Kane AA, Pilgram TK, Govier D, Marsh JL. Identifying Reproducible Patterns of Calvarial Dysmorphology in Nonsyndromic Sagittal Craniosynostosis May Affect Operative Intervention and Outcomes Assessment. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119:1546-52.
- 111 Kaiser GL. *Symptoms and Signs in Pediatric Surgery*. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 2012.
- 112 Furuya Y, Edwards MS, Alpers CE, Tress BM, Ousterhout DK, Norman D. Computerized tomography of cranial sutures. Part 1: Comparison of suture anatomy in children and adults. *J Neurosurg* 1984; 61(1):53-8.
- 113 Huang MH, Mouradian WE, Cohen SR, Gruss JS. The differential diagnosis of abnormal head shapes: separating craniosynostosis from positional deformities and normal variants. *Cleft Palate Craniofac J* 1998; 35(3):204-11.
- 114 Lajeunie E, Merrer ML, Marchac D, Renier D. Syndromal and nonsyndromal primary trigonocephaly: analysis of a series of 237 patients. *Am J Med Genet* 1998; 75:211–5.
- 115 Yee ST, Fearon JA, Gosain AK, Timbang MR, Papay FA, Doumit G. Classification and Management of Metopic Craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2015; 26(6):1812-7.
- 116 Shimoji T, Shimabukuro S, Sugama S, Ochiai Y. Mild trigonocephaly with clinical symptoms: analysis of surgical results in 65 patients. *Child's Nervous System* 2002; 18(5):215-24.

- 117 Denis D, Genitori L, Bardot J, Saracco JB, Choux M, Maumenee IH. Ocular findings in trigonocephaly. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232(12):728-33.
- 118 Tubbs R, Elton S, Blount J, Oakes W. Preliminary observations on the association between simple metopic ridging in children without trigonocephaly and the Chiari I malformation. *Pediatr Neurosurg* 2001; 35:136–9.
- 119 Buchanan EP, Xue AS, Hollier LH Jr. Craniofacial syndromes. *Plast Reconstr Surg* 2014; 134(1):128-153.
- 120 Plooiij JM, Verhamme Y, Bergé SJ, van Lindert EJ, Borstlap-Engels VM, Borstlap WA. Unilateral craniosynostosis of the frontosphenoidal suture: a case report and a review of literature. *J Craniomaxillofac Surg* 2009; 37(3):162-6.
- 121 Currarino G. Premature closure of the frontozygomatic suture: unusual frontoorbital dysplasia mimicking unilateral coronal synostosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1985; 6:643–6.
- 122 Lajeunie E, Merrer ML, Bonaiti-Pellie C, Marchac D, Renier D. Genetic study of nonsyndromic coronal craniosynostosis. *Am J Med Genet* 1995; 55:500–4.
- 123 Persing JA. Management considerations in the treatment of craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121(4 Suppl):1-11.
- 124 Blaser SI. Abnormal skull shape. *Pediatr Radiol* 2008; 38(Suppl 3):488-96.
- 125 Dias MS, Klein DM. Occipital plagiocephaly: deformation or lambdoid synostosis? II. A unifying theory regarding pathogenesis. *Pediatr Neurosurg* 1996; 24(2):69-73.
- 126 Marchac A, Arnaud E, Di Rocco F, Michienzi J, Renier D. Severe deformational plagiocephaly: long-term results of surgical treatment. *J Craniofac Surg* 2011; 22(1):24-9.
- 127 Wagner W, Schwandt E, Huthmann A, Vulcu S, Tschan C. Posterior calvarial augmentation in premature craniosynostosis: a technique avoiding foreign implants or free bone flaps. *Childs Nerv Syst* 2010; 26(11):1549-53.
- 128 Tamburrini G, Caldarelli M, Massimi L, Gasparini G, Pelo S, Di Rocco C. Complex craniosynostoses: a review of the prominent clinical features and the related management strategies. *Childs Nerv Syst* 2012; 28(9):1511-23.

- 129 Killion EA. Normocephalic Pancraniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2013; 24(5):1665-8.
- 130 Beckett JS, Pfaff MJ, Diluna M, Steinbacher DM. Dolichocephaly without sagittal craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2013; 24(5):1713-5.
- 131 Vigliani MB. Luckenschadel skull: a forgotten entity. *Obstet Gynecol* 2008; 111:562-5.
- 132 Goodrich JT, Staffenberg DL. Surgical Management of Pansynostosis (Craniosynostosis). In: Goodrich JT. *Pediatric Neurosurgery*. 2nd ed. Thieme Medical Publishers; 2008. p. 50-61.
- 133 Czerwinski M, Kolar JC, Fearon JA. Complex craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128(4):955-61.
- 134 Chumas PD, Cinalli G, Arnaud E, Marchac D, Renier D. Classification of previously unclassified cases of craniosynostosis. *J Neurosurg* 1997; 86(2):177-81.
- 135 Blount JP, Louis RG Jr, Tubbs RS, Grant JH. Pansynostosis: a review. *Childs Nerv Syst* 2007; 23(10):1103-9.
- 136 Iyengar RJ, Klinge PM, Chen W, Sullivan S, Taylor H. Management of craniosynostosis at an advanced age: Clinical findings and interdisciplinary treatment in a 17 year-old with pan-suture synostosis. *Interdisciplinary Neurosurgery: Advanced Techniques and Case Management* 2015; 2(1):61-4.
- 137 Greene CS Jr. Pancraniosynostosis after surgery for single sutural craniosynostosis. *Pediatr Neurosurg* 1998; 29:127-32.
- 138 Vinchon M, Pellerin P, Baroncini M, Wolber A, Dhellemmes P. Non-syndromic oxycephaly and brachycephaly: a review. *Childs Nerv Syst* 2012; 28(9):1439-46.
- 139 Muenke M, Kress W, Collmann H, Solomon BD. *Craniosynostoses: Molecular Genetics, Principles of Diagnosis, and Treatment*. Karger; 2011.
- 140 Manjila S, Chim H, Eisele S, Chowdhry SA, Gosain AK, Cohen AR. History of the Kleeblattschädel deformity: origin of concepts and evolution of management in the past 50 years. *Neurosurg Focus* 2010; 29(6):E7.
- 141 Chen CP, Lin SP, Su YN, Huang JK, Wang W. A cloverleaf skull associated with Crouzon syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91(2):F98.

- 142 Tubbs RS, Sharma A, Griessenauer C, Loukas M, Shoja MM, Watanabe K, et al. Kleeblattschädel skull: a review of its history, diagnosis, associations, and treatment. *Childs Nerv Syst* 2013; 29(5):745-8.
- 143 Rhodes JL, Kolar JC, Fearon JA. Mercedes Benz pattern craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125(1):299-304.
- 144 Rhodes JL, Tye GW, Fearon JA. Craniosynostosis of the lambdoid suture. *Semin Plast Surg* 2014; 28(3):138-43.
- 145 Schmelzer RE, Fearon JA. 'Z-pattern' craniosynostosis: a novel presentation of trisutural fusion. *J Craniofac Surg* 2007; 18(3):568-74.
- 146 Pollack IF, Losken HW, Biglan AW. Incidence of increased intracranial pressure after early surgical treatment of syndromic craniosynostosis. *Pediatr Neurosurg* 1996; 24:202-9.
- 147 Fearon JA. Syndromic craniosynostosis. In: Neligan PC. *Plastic Surgery Vol. 3: Craniofacial, Head and Neck Surgery*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2013. p. 749-60.
- 148 Johnson D, Wilkie AOM. Craniosynostosis. *Eur J Hum Genet* 2011; 19(4):369-76.
- 149 Kadakia S, Helman SN, Healy NJ, Saman M, Wood-Smith D. Carpenter syndrome: a review for the craniofacial surgeon. *J Craniofac Surg* 2014; 25(5):1653-7.
- 150 Cunniff C, Jones KL, Saal HM, Stern HJ. Fryns syndrome: an autosomal recessive disorder associated with craniofacial anomalies, diaphragmatic hernia, and distal digital hypoplasia. *Pediatrics* 1990; 85(4):499-504.
- 151 de Jong T, Rijken BF, Lequin MH, van Veelen ML, Mathijssen IM. Brain and ventricular volume in patients with syndromic and complex craniosynostosis. *Childs Nerv Syst* 2012; 28(1):137-40.
- 152 Rijken BF, den Ottelander BK, van Veelen ML, Lequin MH, Mathijssen IM. The occipitofrontal circumference: reliable prediction of the intracranial volume in children with syndromic and complex craniosynostosis. *Neurosurg Focus* 2015; 38(5):E9.

- 153 Bartlett SP, Derderian CA. Craniosynostosis Syndromes. In: Thorne CH, ed. Grabb and Smith's Plastic Surgery, 7th ed. Philadelphia: Lippincot William & Wilkins; 2013. p. 232-40.
- 154 Kushner J, Alexander E Jr, Davis CH Jr, Kelly DL Jr, Kushner AH. Crouzon's disease (craniofacial dysostosis). Modern diagnosis and treatment. J Neurosurg 1972; 37(4):434-41.
- 155 Giordano BP, Tuli SS, Ryan SF, Stern M, Tuli SY. Crouzon Syndrome: Visual Diagnosis. J Pediatr Health Care 2015; Epub ahead of print. DOI: 10.1016/j.pedhc.2015.07.007.
- 156 Arnaud-López L, Fragoso R, Mantilla-Capacho J, Barros-Núñez P. Crouzon with acanthosis nigricans. Further delineation of the syndrome. Clin Genet 2007; 72(5):405-10.
- 157 Perlyn CA, Nichols C, Woo A, Becker D, Kane AA. Le premier siècle: one hundred years of progress in the treatment of Apert syndrome. J Craniofac Surg 2009; 20(3):801-6.
- 158 Gould HJ, Caldarelli DD. Hearing and otopathology in Apert syndrome. Ama Arch Otolaryngol 1982; 108(6):347-9.
- 159 Marucci DD, Dunaway DJ, Jones BM, Hayward RD. Raised intracranial pressure in Apert syndrome. Plast Reconstr Surg 2008; 122(4):1162-8.
- 160 Bannink N, Nout E, Wolvius EB, Hoeve HL, Joosten KF, Mathijssen IM. Obstructive sleep apnea in children with syndromic craniosynostosis: long-term respiratory outcome of midface advancement. Int J Oral Maxillofac Surg 2010; 39(2):115-21.
- 161 Sharma A, Patel N, Arora S, Ramachandran R. Child with Saethre-Chotzen syndrome: anesthetic management and literature review. Acta Anaesthesiol Belg 2014; 65(4):179-82.
- 162 Fearon JA, Rhodes J. Pfeiffer syndrome: a treatment evaluation. Plast Reconstr Surg 2009; 123(5):1560-9.
- 163 Rannan-Eliya SV, Taylor IB, De Heer IM, Van Den Ouweland AM, Wall SA, Wilkie AO. Paternal origin of FGFR3 mutations in Muenke-type craniosynostosis. Hum Genet 2004; 115(3):200-7.

- 164 Jackson CE, Weiss L, Reynolds WA, Forman TF, Peterson JA. Craniosynostosis, midfacial hypoplasia and foot abnormalities: An autosomal dominant phenotype in a large Amish kindred. *J Pediatr* 1976; 88:963-8.
- 165 Stanković B, Krstić V, Stankov B, Jojić L, Nagulić M, Artiko G. Jackson-Weiss syndrome registered in four successive generations. The facies of Crouzon's syndrome with foot abnormalities. *Doc Ophthalmol* 1994; 85(3):281-6.
- 166 Bottero L, Cinalli G, Labrune P, Lajeunie E, Renier D. Antley-Bixler syndrome. Description of two new cases and a review of the literature. *Childs Nerv Syst* 1997; 13(5):275-80.
- 167 van Veelen-Vincent MLC, Mathijssen I, Arnaud E, Renier D. Craniosynostosis. In: Lumenta B, Di Rocco C, Haase J, Mooij JJA. *Neurosurgery. European Manual of Medicine*. Springer; 2010. p. 501-28.
- 168 Peters DA, Forrest CR. Craniofacial Malformations: Surgical Considerations. In: Bissonnette B. *Pediatric Anesthesia: Basic Principles--State of the Art--Future*. USA: People's Medical Publishing House; 2011. p. 1891-919.
- 169 Sanchez R, Ward K, St Hilaire H, Mussell J. Basicranial venous anomalies associated with complex nonsyndromic craniosynostosis in a child. *J Craniofac Surg* 2013; 24(6):1970-3.
- 170 Jeevan DS, Anlsow P, Jayamohan J. Abnormal venous drainage in syndromic craniosynostosis and the role of CT venography. *Childs Nerv Syst* 2008; 24(12):1413-20.
- 171 Cohen SR, Persing JA. Intracranial pressure in single-suture craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac J* 1998; 35(3):194-6.
- 172 Tuite GF, Chong WK, Evanson J, Narita A, Taylor D, Harkness WF. The effectiveness of papilledema as an indicator of raised intracranial pressure in children with craniosynostosis. *Neurosurg* 1996; 38(2):272-8.
- 173 Spruijt B, Joosten KF, Driessen C, Rizopoulos D, Naus NC, van der Schroeff MP. Algorithm for the Management of Intracranial Hypertension in Children with Syndromic Craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 2015; 136(2):331-40.

- 174 Hill CA, Vaddi S, Moffitt A, Kane AA, Marsh JL, Panchal J, et al. Intracranial volume and whole brain volume in infants with unicoronal craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac J* 2011; 48(4):394-8.
- 175 Gosain AK, McCarthy JG, Glatt P, Staffenberg D, Hoffmann RG. A study of intracranial volume in Apert syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95(2):284-95.
- 176 Posnick JC, Armstrong D, Bite U. Crouzon and Apert syndromes: intracranial volume measurements before and after cranio-orbital reshaping in childhood. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96(3):539-48.
- 177 Netherway DJ, Abbott AH, Anderson PJ, David DJ. Intracranial volume in patients with nonsyndromal craniosynostosis. *J Neurosurg* 2005; 103(2 Suppl):137-41.
- 178 Camfield PR, Camfield CS, Cohen MM. Neurologic aspects of craniosynostosis. In: Cohen MM Jr, MacLean RE. *Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management*. 2nd ed. New York: Oxford Press; 2000. p. 177-83.
- 179 Sgouros S, Hockley AD, Goldin JH, Wake MJ, Natarajan K. Intracranial volume change in craniosynostosis. *J Neurosurg* 1999; 91(4):617-25.
- 180 Gault DT, Renier D, Marchac D, Ackland FM, Jones BM. Intracranial volume in children with craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 1990; 1(1):1-3.
- 181 Campbell JW, Albright AL, Losken HW, Biglan AW. Intracranial hypertension after cranial vault decompression for craniosynostosis. *Pediatr Neurosurg* 1995; 22(5):270-3.
- 182 Tuite GF, Evanson J, Chong WK, Thompson DN, Harkness WF, Jones BM, et al. The beaten copper cranium: a correlation between intracranial pressure, cranial radiographs, and computed tomographic scans in children with craniosynostosis. *Neurosurg* 1996; 39:691-9.
- 183 Nischal KK. Visual surveillance in craniosynostoses. *Am Orthopt J* 2014; 64:24-31.
- 184 Driessen C, Joosten KF, Florisson JM, Lequin M, van Veelen ML, Dammers R, et al. Sleep apnoea in syndromic craniosynostosis occurs independent of hindbrain herniation. *Childs Nerv Syst* 2013; 29(2):289-96.
- 185 Brodsky MC. Optic Atrophy in Children. *Pediatric Neuro-Ophthalmology*. 2nd ed. Springer; 2010. p. 155-211.

- 186 Speltz ML, Kapp-Simon KA, Cunningham M, Marsh J, Dawson G. Single-suture craniosynostosis: a review of neurobehavioral research and theory. *J Pediatr Psychol* 2004; 29(8):651-68.
- 187 Kjaer I. Human prenatal craniofacial development related to brain development under normal and pathologic conditions. *Acta Odontol Scand* 1995; 53(3):135-43.
- 188 Maliepaard M, Mathijssen IM, Oosterlaan J, Okkerse JM. Intellectual, behavioral, and emotional functioning in children with syndromic craniosynostosis. *Pediatrics* 2014; 133(6):1608-15.
- 189 Da Costa AC, Walters I, Savarirayan R, Anderson VA, Wrennall JA, Meara JG. Intellectual outcomes in children and adolescents with syndromic and nonsyndromic craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118(1): 175-81.
- 190 Beckett JS, Brooks ED, Lacadie C, Vander Wyk B, Jou RJ, Steinbacher DM, et al. Altered brain connectivity in sagittal craniosynostosis. *J Neurosurg Pediatr* 2014; 13(6):690-8.
- 191 Arnaud E, Renier D, Marchac D. Prognosis for mental function in scaphocephaly. *J Neurosurg* 1995; 83(3):476-9.
- 192 Sgouros S. Skull vault growth in craniosynostosis. *Childs Nerv Syst* 2005; 21(10):861-70.
- 193 Jane Jr JA, Lin KYK, Alden TD, Jane Sr JA. Total Cranial Vault Repair for Sagittal Craniosynostosis. In: Goodrich JT. *Pediatric Neurosurgery*, 2ed. Thieme Medical Publishers; 2008. p. 291-5.
- 194 Barik M, Bajpai M, Das RR, Malhotra A, Panda SS, Sahoo MK, et al. Role of 99mTc-ECD SPECT in the management of children with craniosynostosis. *Biomed Res Int* 2014; 2014:172646.
- 195 Marchac D, Renier D, Arnaud E. Unoperated craniosynostosis patients: correction in adulthood. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122(6):1827-38.
- 196 Lekovic GP, Bristol RE, Rekate HL. Cognitive impact of craniosynostosis. *Semin Pediatr Neurol* 2004; 11(4):305-10.
- 197 Pensler JM, Balich SM, Greenwald MJ. Ocular abnormalities associated with unilateral coronal synostosis. *Ann Plast Surg* 1994; 33(2):162-5.
- 198 Macintosh C, Wall S, Leach C. Strabismus in unicoronal synostosis: ipsilateral or contralateral? *J Craniofac Surg* 2007; 18(3):465-9.

- 199 Seruya M, Borsuk DE, Khalifian S, Carson BS, Dalesio NM, Dorafshar AH. Computer-aided design and manufacturing in craniosynostosis surgery. *J Craniofac Surg* 2013; 24(4):1100-5.
- 200 Soleman J, Thieringer F, Beinemann J, Kunz C, Guzman R. Computer-assisted virtual planning and surgical template fabrication for frontoorbital advancement. *Neurosurg Focus* 2015; 38(5):E5.
- 201 Utria AF, Mundinger GS, Bellamy JL, Zhou J, Ghasemzadeh A, Yang R, et al. The Importance of Timing in Optimizing Cranial Vault Remodeling in Syndromic Craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135:1077-84.
- 202 Undabeitia J, Pendleton C, Jallo GI, Quiñones-Hinojosa A. Operative treatment for microcephaly secondary to craniosynostosis at the turn of the twentieth century. *Childs Nerv Syst* 2011; 27(11):1995-8.
- 203 Anantheswar YN, Venkataramana NK. Pediatric craniofacial surgery for craniosynostosis: Our experience and current concepts: Part -1. *J Pediatr Neurosci* 2009; 4(2):86–99.
- 204 Podda S. Craniosynostosis Management. Medscape. <http://emedicine.medscape.com/article/1281182-overview#showall>. Nov 11, 2013.
- 205 Koh JL, Gries H. Perioperative management of pediatric patients with craniosynostosis. *Anesthesiol Clin* 2007; 25(3):465-81.
- 206 Hashim PW, Patel A, Yang JF, Travieso R, Turner J, Losee JE, et al. The effects of whole-vault cranioplasty versus strip craniectomy on long-term neuropsychological outcomes in sagittal craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 2014; 134(3):491-501.
- 207 Kicker JS, Willson DF, Kelly RL, Jane JA Jr, Roberts SE, Conaway MR. Impact of supplemental vitamin K1 administration on postoperative blood component requirements after craniosynostosis repair: a prospective, placebo-controlled, randomized, blinded study. *J Craniofac Surg* 2014; 25(1):154-9.
- 208 Tong JW, Emelin JK, Wong R, Meltzer HS, Cohen SR. Subgaleal Drain Placement Improves Surgical Outcomes After Primary Cranioplasty in Craniosynostosis Patients. *J Craniofac Surg* 2015; 26(6):1963-6.

- 209 Basa S, Göçmen G, Varol A, Karataş B, Sipahi A. Does ultrasonic resorbable pin fixation offer predictable results for augmentation eminoplasty in recurrent dislocations? *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(8):1468-74.
- 210 Sauerhammer TM, Seruya M, Basci D, Rogers GF, Keating RF, Boyajian MJ, et al. Endocortical Plating of the Bandeau During Fronto-Orbital Advancement Provides Safe and Effective Osseous Stabilization. *J Craniofac Surg* 2014; 25:1341-5.
- 211 Faber HK, Towne EB. Early craniectomy as a preventive measure in oxycephaly and allied conditions: with special reference to the prevention of blindness. *Am J Med Sci* 1927; 173:701-11.
- 212 Mehta VA, Bettegowda C, Jallo GI, Ahn ES. The evolution of surgical management for craniosynostosis. *Neurosurg Focus* 2010; 29(6):E5.
- 213 Jimenez DF, Barone CM. Surgical correction of sagittal craniosynostosis. *J Neurosurg* 1998; 88:77-81.
- 214 Jimenez DF, Barone CM. Multiple-suture nonsyndromic craniosynostosis: early and effective management using endoscopic techniques. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 5(3):223-31.
- 215 Abbott MM, Rogers GF, Proctor MR, Busa K, Meara JG. Cost of treating sagittal synostosis in the first year of life. *J Craniofac Surg* 2012; 23(1):88-93.
- 216 Goodrich JT. Scaphocephaly. International Hands-on Workshop on Craniofacial Surgery. Acibadem University. Istanbul. 21 April 2014 Lecture
- 217 Shen W, Cui J, Chen J, Zou J, Ji Y, Chen H, et al. Correction of craniosynostosis using modified spring-assisted surgery. *J Craniofac Surg* 2015; 26(2):522-5.
- 218 Lao WW, Denny AD. Internal distraction osteogenesis to correct symptomatic cephalocranial disproportion. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126(5):1677-88.
- 219 Youmans JR. *Neurological Surgery*, 4th ed. Vol. 2. Philadelphia: WB Saunders Co; 1996.

- 220 Melo JR, Portella Junior CS, Lelis LC, Pires de Lima E. Scaphocephaly and cranial vault reconstruction: Renier's "H" technique. *Pediatr Neurosurg* 2013; 49(4):223–8.
- 221 Di Rocco F, Knoll BI, Arnaud E, Blanot S, Meyer P, Cuttarree H, et al. Scaphocephaly correction with retrocoronal and prelamdboid craniotomies (Renier's "H" technique). *Childs Nerv Syst* 2012; 28(9):1327–32.
- 222 Sloan GM, Wells KC, Raffael CR, McComb JG. Surgical treatment of craniosynostosis: outcome analysis of 250 consecutive patients. *Pediatrics* 1997; 100:E2.
- 223 Whitaker LA, Bartlett SP, Schut L, Bruce D. Craniosynostosis: an analysis of the timing, treatment, and complications in 164 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg* 1987; 80(2):195-212.
- 224 Deutsch CK, Shell AR, Francis RW, Bird BD. The Farkas System of Craniofacial Anthropometry: Methodology and Normative Databases. In: Preedy VR. *Handbook of Anthropometry*. Springer; 2012. p. 561-73.
- 225 Oh AK, Wong J, Ohta E, Rogers GF, Deutsch CK, Mulliken JB. Facial asymmetry in unilateral coronal synostosis: long-term results after fronto-orbital advancement. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121(2):545-62.
- 226 Heike CL, Cunningham ML, Hing AV, Stuhau E, Starr JR. Picture perfect? Reliability of craniofacial anthropometry using three-dimensional digital stereophotogrammetry. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124(4):1261-72.
- 227 Djordjevic J, Toma AM, Zhurov AI, Richmond S. Three-dimensional quantification of facial symmetry in adolescents using laser surface scanning. *Eur J Orthod* 2014; 36(2):125-32.
- 228 Farkas LG, Thompson BD, Katic MJ, Forrest CR. Differences between direct (anthropometric) and indirect (cephalometric) measurements of the skull. *J Craniofac Surg* 2002; 13(1):105-8.
- 229 Richard AH, Parks C, Monson K. Accuracy of standard craniometric measurements using multiple data formats. *Forensic Sci Int* 2014; 242:177-85.

- 230 Mendonca DA, Naidoo SD, Skolnick G, Skladman R, Woo AS. Comparative study of cranial anthropometric measurement by traditional calipers to computed tomography and three-dimensional photogrammetry. *J Craniofac Surg* 2013; 24(4):1106-10.
- 231 Linderkamp O, Versmold HT, Riegel KP, Betke K. Estimation and Prediction of Blood Volume in Infants and Children. *Europ J Pediat* 1977; 125:227-234.
- 232 Beckett J, Chadha P, Persing J, Steinbacher D. Classification of Trigonocephaly in Metopic Synostosis. *Plast Reconstr Surg* 2012; 130:442-7.
- 233 Leung A, Watter P, Gavranich J. A clinical tool to measure plagiocephaly in infants using a flexisurve: a reliability study. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics* 2013; 4:109-115.
- 234 Čuturić N. Razvojni test Čuturić, Ljestvica psihičkog razvoja male djece. Ljubljana: Zavod za produktivnost dela; 1988.
- 235 Biro, M. Priručnik za REVISK. Beograd: Savez društava psihologa Srbije; 1987.
- 236 Korkman M, Kirk U, Kemp SL. NEPSY II. Administrative manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 2007.
- 237 Wes AM, Paliga JT, Goldstein JA, Whitaker LA, Bartlett SP, Taylor JA. An evaluation of complications, revisions, and long-term aesthetic outcomes in nonsyndromic metopic craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133(6):1453-64.
- 238 Mesa JM, Fang F, Muraszko KM, Buchman SR. Reconstruction of unicoronal plagiocephaly with a hypercorrection surgical technique. *Neurosurg Focus* 2011; 31(2):E4.
- 239 Schmelzer RE, Perlyn CA, Kane AA, Pilgram TK, Govier D, Marsh JL. Identifying Reproducible Patterns of Calvarial Dysmorphology in Nonsyndromic Sagittal Craniosynostosis May Affect Operative Intervention and Outcomes Assessment. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119:1546-52.
- 240 Versnel SL, Mulder PG, Hovius SE, Mathijssen IM. Measuring surgical outcomes in congenital craniofacial surgery: an objective approach. *J Craniofac Surg* 2007; 18(1):120-6.

- 241 Persing JA. Management considerations in the treatment of craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121(Suppl):1–11.
- 242 Keating RF. Craniosynostosis: diagnosis and management in the new millennium. *Pediatr Ann* 1997; 26:600-612.
- 243 Jacob S, Wu C, Freeman TA, Koyama E, Koyama E, Kirschner RE. Expression of Indian Hedgehog, BMP-4 and Noggin in craniosynostosis induced by fetal constraint. *Ann Plast Surg* 2007; 58(2):215–21.
- 244 Carmichael SL, Rasmussen SA, Lammer EJ, Ma C, Shaw GM. Craniosynostosis and maternal smoking. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2008; 82(2):78-85.
- 245 Källén K. Maternal smoking and craniosynostosis. *Teratology* 1999; 60(3):146-50.
- 246 Foltz EL, Loeser JD. Craniosynostosis. *J Neurosurg* 1975; 43(1):48-57.
- 247 Florisson JM, van Veelen ML, Bannink N, van Adrichem LN, van der Meulen JJ, Bartels MC, et al. Papilledema in isolated single-suture craniosynostosis: prevalence and predictive factors. *J Craniofac Surg* 2010; 21(1):20-4.
- 248 Fok H, Jones BM, Gault DG, Andar U, Hayward R. Relationship between intracranial pressure and intracranial volume in craniosynostosis. *Br J Plast Surg* 1992; 45(5):394-7.
- 249 Shin JH, Persing JA. Nonsyndromic craniosynostosis and deformational plagiocephaly. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 226-36.
- 250 Sgouros S, Hockley AD, Goldin JH, Wake MJ, Natarajan K. Intracranial volume change in craniosynostosis. *J Neurosurg* 1999; 91(4):617–25.
- 251 Renier D, Lajeunie E, Arnaud E, Marchac D. Management of craniosynostoses. *Childs Nerv Syst* 2000; 16:645-58.
- 252 Nguyen C, Hernandez-Boussard T, Khosla RK, Curtin CM. A national study on craniosynostosis surgical repair. *Cleft Palate Craniofac J* 2013; 50(5):555-60.

- 253 Foster KA, Frim DM, McKinnon M. Recurrence of synostosis following surgical repair of craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121(3):70-76.
- 254 Mohammadi HR, Reihanian Z, Ramezani S, Baneh SA. Comparison of Suturectomy and Cranioplasty Outcomes for Nonsyndromic Craniosynostosis: A Retrospective Study. *Neurosurg Q* 2015; doi: 10.1097/WNQ.0000000000000187 (Epub ahead of print)
- 255 Thomas GP, Johnson D, Byren JC, Jayamohan J, Magdum SA, Richards PG, et al. Long-term morphological outcomes in nonsyndromic sagittal craniosynostosis: a comparison of 2 techniques. *J Craniofac Surg* 2015; 26(1):19-25.
- 256 Shimoji T, Tomiyama N. Mild trigonocephaly and intracranial pressure: report of 56 patients. *Childs Nerv Syst* 2004; 20(10):749-56.
- 257 Doumit GD, Papay FA, Moores N, Zins JE. Management of sagittal synostosis: a solution to equipoise. *J Craniofac Surg* 2014; 25(4):1260-5.
- 258 Selber JC, Brooks C, Kurichi JE, Temmen T, Sonnad SS, Whitaker LA. Long-term results following fronto-orbital reconstruction in nonsyndromic unicoronal synostosis. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121(5):251-260.
- 259 White N, Marcus R, Dover S, Solanki G, Nishikawa H, Millar C, et al: Predictors of blood loss in fronto-orbital advancement and remodeling. *J Craniofac Surg* 2009; 20:378–81.
- 260 Akingbola OA, Singh D, Srivastav SK, Walsh JW, Jansen DA, Frieberg EM. Intensive care unit course of infants and children after cranial vault reconstruction for craniosynostosis. *BMC Res Notes* 2011; 4:347.
- 261 Nguyen TT, Hill S, Austin TM, Whitney GM, Wellons JC 3rd, Lam HV. Use of blood-sparing surgical techniques and transfusion algorithms: association with decreased blood administration in children undergoing primary open craniosynostosis repair. *J Neurosurg Pediatr* 2015; 31:1-8.
- 262 Harroud A, Weil AG, Turgeon J, Mercier C, Crevier L. Association of postoperative furosemide use with a reduced blood transfusion rate in sagittal craniosynostosis surgery. *J Neurosurg Pediatr* 2016; 17(1):34-40.

- 263 White N, Bayliss S, Moore D. Systematic review of interventions for minimizing perioperative blood transfusion for surgery for craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2015; 26(1):26-36.
- 264 Wei AT, Madsen C, Al-Sheemy A, Kumar AR. Does perioperative steroid use improve clinical outcomes in open repair of craniosynostosis? *J Craniofac Surg* 2015; 26(1):226-31.
- 265 Hooft N, Bristol R, Cotugno R, Beals S, Joganic E, Maneri C, et al. Craniosynostosis surgery: impact of timing of intraoperative blood transfusion on post-operative course. *Plast Reconstr Surg* 2014; 134(4 Suppl 1): 21.
- 266 Micovic M, Zivkovic B, Bascarevic V, Mijalcic R, Rasulic L. Triple square extended osteotomies for treatment of scaphocephaly (Renier's "H" technique modification). *Neurosurg Rev* 2016; 39(1):115-22.
- 267 Panchal J, Uttchin V. Management of craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111(6):2032-48
- 268 Steinbok P, Heran N, Hicdonmez T, Cochrane DD, Price A. Minimizing blood transfusions in the surgical correction of coronal and metopic craniosynostosis. *Childs Nerv Syst* 2004; 20(7):445-52.
- 269 Goobie SM, Zurakowski D, Proctor MR, Meara JG, Meier PM, Young VJ, et al. Predictors of clinically significant postoperative events after open craniosynostosis surgery. *Anesthesiology* 2015; 122(5):1021-32.
- 270 Tahiri Y, Paliga JT, Wes AM, Whitaker LA, Bartlett SP, Taylor JA. Perioperative complications associated with intracranial procedures in patients with nonsyndromic single-suture craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2015; 26(1):118-23.
- 271 Seruya M, Oh AK, Boyajian M J, Posnick JC, Myseros JS, Yaun AL, et al. Long-term outcomes of primary craniofacial reconstruction for craniosynostosis: a 12-year experience. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127(6):2397–406.

- 272 Panchal J, Marsh J L, Park TS, Kaufman B, Pilgram T, Huang SH. Sagittal craniosynostosis outcome assessment for two methods and timings of intervention. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103(6):1574–84.
- 273 Silav G, Avci G, Akan M, Taylan G, Elmaci I, Akoz T. The Surgical Treatment of Plagiocephaly. *Turk Neurosurg* 2011; 21:304-14.
- 274 Laure B, Moret A, Joly A, Travers N, Listrat A, Krastinova Det al. Orbitofrontal monobloc advancement for Crouzon syndrome. *J Craniomaxillofac Surg* 2014; 42:335-8.
- 275 Boulos PT, Lin KY, Jane JA Jr, Jane JA Sr. Correction of sagittal synostosis using a modified pi method. *Clin Plast Surg* 2004; 31:489–98.
- 276 Boop FA, Shewmake K, Chadduck WM. Synostectomy versus complex cranioplasty for the treatment of sagittal synostosis. *Childs Nerv Syst* 1996; 12(7):371-5.
- 277 Engelhardt T, Crawford MW, Subramanyam R, et al. Plastic and reconstructive surgery. In: Cote CJ, Lerman J, Anderson BJ, ed. *Coté and Lerman's A practice of anesthesia for infants and children*, 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p. 679-711.
- 278 Magge SN, Westerveld M, Pruzinsky T, Persing JA. Long-term neuropsychological effects of sagittal craniosynostosis on child development. *J Craniofac Surg* 2002; 13:99-104.
- 279 Kapp-Simon KA. Mental development and learning disorders in children with single suture craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac* 1998; 35:197-203.
- 280 Shipster C, Hearst D, Somerville A, Stackhouse J, Hayward R, Wade A. Speech, language, and cognitive development in children with isolated sagittal synostosis. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45:34-43.
- 281 Renier D, Sainte-Rose C, Marchac D, Hirsch JF. Intracranial pressure in craniostenosis. *J Neurosurg* 1982; 57:370-377.

- 282 Horínek D, Hoza D, Tomek A, Hort J, Häckel M, Tichý M. Lumbar pressure and transcranial Doppler sonography in children with scaphocephaly. *Br J Neurosurg* 2008; 22(2):219-23.
- 283 Da Costa AC, Anderson VA, Holmes AD, Lo P, Wray AC, Chong DK, et al. Longitudinal study of the neurodevelopmental characteristics of treated and untreated nonsyndromic craniosynostosis in infancy. *Childs Nerv Syst* 2013; 29(6):985-95.
- 284 Starr JR, Lin HJ, Ruiz-Correa S, Cunningham ML, Ellenbogen RG, Collett BR, et al. Little evidence of association between severity of trigonocephaly and cognitive development in infants with single-suture metopic synostosis. *Neurosurg* 2010; 67(2):408-15.
- 285 Cohen SR, Cho DC, Nichols SL, Simms C, Cross KP, Burstein FD. American society of maxillofacial surgeons outcome study: preoperative and postoperative neurodevelopmental findings in single-suture craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114(4):841-7.
- 286 Thomas GP, Johnson D, Byren JC, Judge AD, Jayamohan J, Magdum SA, et al. The incidence of raised intracranial pressure in nonsyndromic sagittal craniosynostosis following primary surgery. *J Neurosurg Pediatr* 2015; 15:350-60.
- 287 Christian EA, Imahiyerobo TA, Nallapa S, Urata M, McComb JG, Krieger MD. Intracranial hypertension after surgical correction for craniosynostosis: a systematic review. *Neurosurg Focus* 2015; 38(5):E6.

SPISAK SKRAĆENICA

2D, 3D	dvodimenzionalno, trodimenzionalno
^{99m}Tc-ECD SPECT	^{99m} Tc-ethylcysteinate dimer SPECT
A.C.E.	anestezija mešavinom etar, hloroform, alkohol
ANOVA	ANalysis Of VAriance
AP	anteriorno-posteriorno
AP-PA	anteriorno-posteriorno i posteriorno-anteriorno
ASA skor	American Society of Anesthesiologists score
BMP/Noggin	gen za koštani morfogenetički protein
CI	kranijalni (cefalični) indeks
CT	kompjuterizovana tomografija
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DNA	DeoxyriboNucleic Acid
EBA	Endocranial Bifrontal Angle (endokranijalni bifrontalni ugao)
EFNB1	gen za formiranje tkivnih granica
EPHRIN A4	gen koji ima ulogu u patogenetskim mehanizmima nastanka kraniosinostoza
ERP	Event-Related Potentials, evocirani potencijali
Eu	eurion (najprominentnija lateralna tačka na lobanji)
Eu-Eu	maksimalna širina glave, biparijetalni dijametar
FBN1	gen uključen u patogenezu Sy Shprintzen Goldberg
FFDR	dinamička remodelacija sa plivajućim čelom (floating forehead dynamic remodeling)
FGFR	receptori fibroblastnih faktora rasta

FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, FGFR-4	gen za sintezu fibroblastnih receptora faktora rasta
FIBRILLIN	gen za stvaranje proteina koji učestvuju u formiranju mikrofibrila
FOHR	frontoorbitalna hiperkorektivna remodelacija (fronto-orbital hypercorrective remodeling)
Gl	glabela
Gl-Op	maksimalna dužina glave
ICP	intrakranijalni pritisak
IGF1R	gen za insulinski faktor rasta, uključen u patogenezu unikoronalne i sagitalne sinostoze
IQ	intelligence quotient (koeficijent inteligencije)
JAGGED1	gen koji učestvuje u mehanizmima održavanja granica između osteogenih i neosteogenih kompartmana koronalne suture
KCS	Klinički centar Srbije
mCVAI	modified Cranial Vault Asymetry Index
MPR	multiplanarna rekonstrukcija
MRI	Magnetic Resonance Imaging, magnetna rezonanca
MRI-DTI	Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging
MRV	MR venografija
MSCT	multislajsna kompjuterizovana tomografija
MSX2	gen za kraniofacijalni razvoj
NEPSY-II	A Developmental NEuroPSYchological Assessment
OFC	okcipitofrontalna cirkumferencija
Op	opisthocranion
PET	Positron Emission Tomography
POR	gen uključen u patogenezu sindromske kraniosinostoze Antley-Bixler fenotip

RAB23	gen koji je negativni regulator transdukcije signala u biogenezi kranijalnih šavova
REVISK	Revidirana skala za merenje inteligencije dece
RTČ	Razvojni test - Čuturić
RTČ-M	Razvojni test Čuturić - motorika
RTČ-P	Razvojni test Čuturić - psihomotorni razvoj
RUNX2	gen uključen u patogenezu metopične sinostoze
SD	standardna devijacija
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
TGFBR1, TGFBR2	gen koji ima ulogu u zatvaranju kranijalnih šavova
TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3	gen za transformišući faktor rasta
TSEO	trikvadratna proširena osteotomija (triple square extended osteotomies)
TWIST1	gen sa mogućom funkcijom kao ushodni regulator FGFR
VEP	vizuelnih evociranih potencijala
VRT	volumetrijski rendering
ZADS	Zide-Alpert Deformity Scale
χ^2 test	Hi kvadrat test

BIOGRAFIJA

Mirko Mićović rođen je 22. jula 1970. godine. Diplomirao je 1996. godine na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu, sa prosečnom ocenom 8.50. Zaposlen je od 1997. godine u Klinici za neurohirurgiju, Kliničkog centra Srbije, gde i sada radi. U toku specijalizacije boravio je na stručnim usavršavanjima kod prof. dr Albina Bricola (2001), dr Petera Hamlyna (2002), prof. dr Antona Valavanisa, prof. dr Yasuhira Yonekawe (2003) i Prof. Memeta Ozeka (2012). Položio je specijalistički ispit sa odličnim uspehom i postao specijalista neurohirurgije 2003. godine. Tokom niza godina nastavlja stručno i akademsko usavršavanje, redovno pohađa nacionalne i internacionalne stručne kurseve, a 2007. godine je odbranio i magistarsku tezu pod nazivom "Intrakranijalne spontane hemoragije uzrokovane arteriovenskim malformacijama - kliničke karakteristike, dijagnostika, terapija i indikacije za operativno lečenje", pod mentorstvom prof. dr Danice Grujičić. Objavio je 52 naučna rada u nacionalnim i internacionalnim naučnim časopisima. Autor je 4 poglavlja u naučnim knjigama iz neurohirurgije.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Мирко В. Мићовић

број уписа _____

Изјављујем

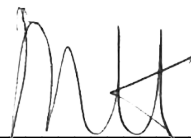
да је докторска дисертација под насловом

"Процена резултата лечења модификованом оперативном техником
унисутурних и комплексних краниосиностоза"

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 22.12.2015.



Прилог 2.

**Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада**

Име и презиме аутора Мирко В. Мићовић

Број уписа _____

Студијски програм "Процена резултата лечења модификованом оперативном техником

Наслов рада унисултурних и комплексних краниосиностоза"

Ментор Проф. др Мирослав Самарџић

Потписани Мирко В. Мићовић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 22.12.2015.



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

"Процена резултата лечења модификованом оперативном техником
унисутурних и комплексних краниосиностоза"

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално

☒ 3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 22.12.2015.

Потпис докторанда

