

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Neurochirurgická klinika

Disertační práce

**Endoskopická léčba posthemoragického hydrocefalu
nezralých novorozenců**

MUDr. Radim Lipina

školitel: doc. MUDr. Jiří Náhlovský, CSc.

Ostrava 2008

Poděkování

Děkuji vedení Neurochirurgické kliniky Fakultní nemocnice v Ostravě za možnost provedení této práce. Přednostovi Neurochirurgické kliniky MUDr. Tomáši Palečkovi, Ph.D. děkuji za podporu při zavádění endoskopických operačních metod do praxe a za vše, co jsem se od něj mohl naučit od začátku mého působení na Neurochirurgické klinice. Svému školiteli doc. MUDr. Jiřímu Náhlovskému, CSc. pak děkuji za pomoc v průběhu celého postgraduálního studia i za pomoc při sepsání této práce.

Děkuji primářce Neonatologického oddělení Fakultní nemocnice v Ostravě MUDr. Haně Podešvové za výbornou spolupráci při indikacích, léčbě a následné pooperační péči nezralých novorozenců.

Přednostce Ústavu klinické biochemie RNDr. Ludmile Nováčkové děkuji za zavedení nových metod při vyšetřování mozkomíšního moku.

Ing. Františku Všianskému pak děkuji za pomoc při zpracování statistických dat.

Dále děkuji pracovníkům Radiodiagnostického ústavu, jmenovitě pak MUDr. Marii Häringové a MUDr. Věře Doležilové za vyšetřování a hodnocení nálezů na magnetické rezonanci.

MUDr. Petru Dvořákovi pak děkuji za bezproblémové provádění anestezií u většiny operací nezralých novorozenců.

Děkuji také celému kolektivu lékařů a sester Neurochirurgické kliniky i Neonatologického oddělení za spolupráci během všech operací, předoperační i pooperační péči. Bez jejich pomoci bych nemohl tuto práci provádět.

Zvláštní dík pak patří mé manželce Jitce a dětem Kateřině, Václavovi a Anně za pochopení, trpělivost a plnou podporu.

Obsah

Poděkování	2
Obsah	3
Seznam zkratk.....	4
1. Úvod.....	5
2. Cíl práce a pracovní hypotéza.....	7
3. Posthemoragický hydrocefalus: přehled současných poznatků o patofyziologii, diagnostice a léčbě	9
3.1. Patofyziologie posthemoragického hydrocefalu	9
3.2. Diagnostika periventrikulárního a intraventrikulárního krvácení a posthemoragického hydrocefalu.....	12
3.3. Prevence a léčba posthemoragického hydrocefalu	13
4. Klinická studie souboru endoskopicky operovaných pacientů.....	22
4.1. Úvod.....	22
4.2. Materiál a metoda.....	23
4.3. Výsledky.....	29
4.4. Diskuze	36
4.5. Závěr.....	42
5. Biochemická analýza mozkomíšního moku.....	43
5.1. Úvod	43
5.2. Materiál a metoda	46
5.3. Výsledky	50
5.4. Diskuze	62
5.5. Závěr	65
6. Souhrn výsledků.....	68
7. Závěr.....	70
8. Vzor informovaného souhlasu.....	72
9. Literatura.....	74

Seznam zkratek

CB – celková bílkovina

CT – počítačová tomografie

ETV – endoskopická ventrikulocisternostomie 3. komory

HC - hydrocefalus

IVH- intraventrikulární krvácení

MR- magnetická rezonance

PHH – posthemoragický hydrocefalus

PIVH – periventrikulární a intraventrikulární krvácení

TGF β 1- Transforming Growth Factor β 1

V-P – ventrikulo-peritoneální

1. Úvod

Hydrocefalus je jako onemocnění popisováno již od dob Hippokrata a pro charakteristický vzhled tehdy neléčených pacientů bylo nazýváno vodnatelnost mozková. Je možné jej definovat jako abnormální hromadění mozkomíšního moku v intrakraniálním prostoru, nejčastěji v mozkových komorách, vzniklé v důsledku poruchy jeho tvorby, cirkulace nebo vstřebávání, se zvýšením nitrolebního tlaku a útlakem mozkové tkáně. Teprve znalosti o tvorbě, cirkulaci a vstřebávání mozkomíšního a patofyziologii vzniku hydrocefalu z přelomu 19. a 20. století umožnily provádět chirurgické zákroky spočívající v odvádění mozkomíšního moku vně komorového systému, do tělních dutin, či do subarachnoidálních prostor. Výkony v té době však byly zatíženy velmi častými komplikacemi a prognóza pacientů byla všeobecně špatná, jak je dokumentováno citátem z Domácího lékaře z roku 1934:

“...děti z vrozenou vodnatelností hlavy zmírají záhy po narození, jestliže žijí déle lze to považovati přímo za neštěstí, poněvadž bez výjimky jsou takové děti blbé.....Trpí jejich vývoj duševní i tělesný, poněvadž mají hlavu tak těžkou, že nejráději leží a velmi málo se pohybují...“.

Přelomem v chirurgické léčbě hydrocefalu jsou pak 50. léta 20. století, kdy dochází při zkratových operacích k použití jednocestného ventilu a silikonu jako biokompatibilního materiálu. Dalším mezníkem jsou pak 90. léta 20. století, kdy dochází k rozšíření endoskopické léčby hydrocefalu.

Hydrocefalus se podle příčiny vzniku dělí na obstrukční - vznikající blokadou cirkulace likvoru v komorovém systému, hyporesorpční - vznikající poruchou vstřebávání likvoru a hypersekreční - vznikající jeho nadměrnou tvorbou. Z praktického hlediska vzniká hydrocefalus vždy obstrukcí v některé části likvorových cest od místa tvorby v chorioidálním plexu v komorovém systému do místa vstřebávání, které je převážně do žilních splavů v místě tzv. arachnoidálních klků. Z hlediska místa obstrukce je pak možné rozdělení na nekomunikující - překážka je v komorovém systému a komunikující - překážka je v subarachnoidálních prostorách či žilním systému. Rozlišení komunikujícího a nekomunikujícího hydrocefalu je dnes možné pomocí magnetické rezonanční tomografie. Hydrocefalus vzniklý nadměrnou tvorbou likvoru je popisován u nádorů chorioidálního plexu, tzv. plexus papilomu či plexus karcinomu. I zde je však předpokládán podíl

obstrukce v komorovém systému a hyporesorpce při opakovaném drobném krvácení z nádoru.

Léčba hydrocefalu dětského věku má několik odlišností od dospělých, které jsou dány:

- nezralostí mozku s teprve počínající myelinizací,
- růstem dítěte,
- fragilitou měkkých tkání,
- příčinou vzniku hydrocefalu.

Posthemoragický hydrocefalus předčasně narozených novorozenců vzniká následkem periventrikulárního a intraventrikulárního krvácení vzniklého postnatálně. Rizikovou skupinou jsou novorozenci s porodní hmotností menší než 1500g a narození před 32. týdnem. Léčba posthemoragického hydrocefalu má dva hlavní cíle. Jednak je to prevence sekundárního poškození mozku při zvýšeném nitrolebním tlaku. Druhý cíl je vyhnout se implantaci zkratu (nejčastěji ventrikulo-peritoneálního).

Přes pokroky v objasnění etiologie a patogeneze vzniku PHH zůstává jeho léčba obtížná a komplikace při současné léčbě se spolupodílejí na sekundárním poškození mozku.

Při současném stavu poznání patofyziologie posthemoragického hydrocefalu, pokroku v zobrazení likvorových cest pomocí radiologických vyšetření, zejména magnetické rezonanční tomografie a možnostech vyšetření mozkomíšního moku, je tedy třeba zhodnotit dosavadní léčebné postupy v léčbě posthemoragického hydrocefalu nezralých novorozenců a uvést je do souladu s technickými možnostmi endoskopické operační techniky a bezproblémové dostupnosti magnetické rezonance na většině pracovišť. Pro tyto účely slouží tato práce, která hodnotí výsledky endoskopické léčby posthemoragického hydrocefalu u nezralých novorozenců indikovaných k operaci na základě vyšetření magnetickou rezonancí s následnou analýzou mozkomíšního moku a jejího vlivu na výsledek operace.

2. Cíl práce a pracovní hypotéza

Cílem práce je zjištění klinických výsledků endoskopické léčby posthemoragického hydrocefalu nezralých novorozenců a stanovení indikačních kritérií k endoskopické operaci na základě klinického stavu, vyšetření mozku magnetickou rezonancí a dále vyšetření mozkomíšního moku. V této souvislosti jde zejména o zjištění:

1. U jak velkého počtu nezralých novorozenců s rozvojem PHH je hydrocefalus obstrukční ?

Nezralí novorozenci s rozvojem PHH budou vyšetřováni pomocí vyšetření MR mozku, které bude zaměřeno na průchodnost likvorových cest v oblasti 3. komory, Sylvijského mokovodu, 4. komory a výtokových částí 4. komory (foramina Luschkae a Magandie). Předpokládáme, že existuje skupina nezralých novorozenců s PHH, u kterých je hydrocefalus obstrukčního typu. U těchto pacientů je pak indikováno provedení ETV jako metody první volby.

2. Jaká je úspěšnost endoskopické léčby nezralých novorozenců s obstrukčním PHH ?

Pacienti s průkazem obstrukčního hydrocefalu na MR vyšetření budou indikováni k endoskopické léčbě. Jako úspěšnou budeme endoskopickou léčbu považovat u pacientů, u kterých nebude nutné následně provést zkratovou operaci. Předpokládáme, že výsledky ETV u pacientů s prokázaným obstrukčním PHH v naší práci budou srovnatelné s výsledky ETV u pacientů stejné věkové skupiny, operovaných pro jiný typ obstrukčního hydrocefalu (primární stenóza mokovodu, Chiari malformace, obstrukce při nádoru). Klinické výsledky budou srovnávány s literárními údaji.

3. Jaká je souvislost mezi biochemickým nálezem při vyšetření mozkomíšního moku a rozvojem hyporesorpčního hydrocefalu?

U pacientů bude vyšetřován předoperačně mozkomíšní mok a bude stanovena koncentrace celkové bílkoviny a cytokinu TGF β 1 . Bude sledován vztah hladiny těchto parametrů k patofyziologickému typu posthemoragického hydrocefalu, zejména k rozvoji hyporesorpce likvoru. Předpokládáme, že u pacientů s obstrukčním hydrocefalem

a podílem hyporesorpce a u pacientů s čistě hyporesorpčním komunikujícím hydrocefalem bude koncentrace celkové bílkoviny a cytokinu TGF β 1 vyšší.

4. Lze předpovědět úspěšnost endoskopické léčby PHH na základě vyšetření mozkomíšního moku?

Koncentrace cytokinu TGF β 1 a celkové bílkoviny bude porovnána s úspěšností ETV u pacientů s obstrukčním posthemoragickým hydrocefalem.

Předpokládáme, že u pacientů s úspěšnou ETV budou koncentrace těchto parametrů v likvoru nižší a že vyšetření mozkomíšního moku může být součástí indikačních kritérií pro endoskopickou léčbu PHH.

3. Posthemoragický hydrocefalus

přehled současných poznatků o patofyziologii, diagnostice a léčbě

3.1. Patofyziologie posthemoragického hydrocefalu

PIVH je jednou z hlavních komplikací předčasně narozených novorozenců. Samotný vznik krvácení souvisí s vývojovou anatomií plodu na konci 2. trimestru a patofyziologickými pochody spojenými s předčasným narozením. Místo vzniku krvácení je v zárodečné matrix, která je lokalizovaná subependymálně podél postranních komor. Krvácení se často provalí skrze ependym do komorového systému. Zárodečná matrix slouží v prenatálním vývoji jako zdroj prekursorů neuronálních buněk, které se zde tvoří mezi 10. a 20. týdnem gestačního věku a migrují periferně směrem k mozkové kůře. Ve třetím trimestru pak zárodečná matrix produkuje gliální prekuzory oligodendrocytů a astrocytů. Po 30. týdnu gestačního věku zárodečná matrix ztrácí svojí funkci a postupně se ztenčuje v kraniokaudálním směru. Ve 32. týdnu se zmenšuje na polovinu původní velikosti a zcela involuje v 36. týdnu. Po 36. týdnu se tedy PIVH objevuje vyjíměčně a jeho vznik je většinou v oblasti chorioidálního plexu, nebo souvisí s jinými patologickými procesy, jako např. arteriovenózní malformace, nádory v oblasti komorového systému, ruptura aneursymatu, koagulopatie [27,37,62,90].

Vzhledem ke své funkci má zárodečná matrix bohaté cévní zásobení, ale protože se jedná o dočasnou strukturu je značně fragilní. Bohaté kapilární síti chybí podpora kolagenní a svalové tkáně, a migrující neuronální a gliální prekuzory neposkytují kapilárám dostatečnou podporu, proto je velmi náchylná k poškození při hemodynamických změnách během porodu a bezprostředně postnatálně [27,37,86,92].

Během prenatálního vývoje plodu prochází zárodečná matrix remodelačním procesem, na kterém se podílí proteolytický systém, jenž zahrnuje aktivátor plasminogenu, plasminogen a plasmin, který je pravděpodobně zodpovědný za vysokou fibrinolytickou aktivitu v této části mozku. To umožňuje progresi drobného kapilárního krvácení do velké hemoragie. Nejtěžší forma PIVH je spojena s intracerebrálním hematodem, u kterého se dříve předpokládalo, že vzniká šířením periventrikulárního krvácení do mozkové tkáně.

Podle novějších poznatků je však intracerebrální hematom u těchto pacientů hemoragický venózní infarkt, vzniklý následkem komprese medulárních periventrikulárních žil [86,89].

Krvácení vzniká ve většině případů do 72 hodin po porodu, přičemž u 50 % pacientů do 12 hodin, později než 5. den pak u 5% pacientů.

Příčiny, které působí krvácení v zárodečné matrix jsou perinatální a postnatální a souvisí s postižením dalších orgánových systémů při nezralosti. Jedná se o změny v mozkovém krevním průtoku, perinatální asfyxii, syndrom dechové tísně, zvýšení tlaku v žilní části mozkového řečiště, deficit koagulačních faktorů nebo krevních destiček, poškození volnými radikály a zvýšenou fibrinolytickou aktivitu v germinální matrix [27,62].

Posthemoragickému hydrocefalu, vznikajícímu následkem PIVH, předchází ventrikulomegalie, která se objevuje v odstupe 1-3 týdnů po iniciálním krvácení. Ventrikulomegalie může být pouze přechodná a může dojít k její spontánní regresi nebo dojde k progresi klinické radiologické a ke vzniku PHH, který vyžaduje chirurgické řešení. Je nutno také odlišit ventrikulomegalii, která vzniká následkem periventrikulární leukomalacie nebo periventrikulárního hemoragického infarktu. V tomto případě jsou komory rozšířené e vacuo, následkem periventrikulární atrofie a nález nevyžaduje intervenci [92].

Incidence posthemoragického hydrocefalu u novorozenců s proběhlým PIVH se pohybuje ve velmi širokém rozmezí 5-85% a roste se stupněm iniciálního krvácení. Zatímco u krvácení stupně I a II (dle Papile) se pohybuje v rozmezí 5-20%, u stupně III je to 55% a u stupně IV 85 % [86,89]. Pokud stav není léčen, dochází k poškození periventrikulární bílé hmoty v důsledku zvýšeného nitrolebního tlaku, periventrikulárního edému, působení volných radikálů a prozánětlivých cytokinů [92]. Následkem je pak další progresse poškození mozku, prohloubení deficitu v psychomotorickém vývoji, vznik epilepsie a poruch zraku. Děti s rozvojem PHH mají dle literárních údajů 50-60% pravděpodobnost závislosti na implantovaném zkratu, více než 60% pravděpodobnost neurologického postižení a okolo 20% pravděpodobnost úmrtí [1,35,71,86].

Psychomotorický vývoj a míra neurologického deficitu u dětí s posthemoragickým hydrocefalem je závislá na stupni prvotního krvácení. Těžký časný neurologický deficit je uváděn u 36% dětí s PIVH stupně 3 a 76% dětí se stupněm 4. Dlouhodobé sledování ukazuje, že následkem PIVH stupně 3 a 4, kde je největší pravděpodobnost vzniku PHH, je těžce postiženo jen 15% dětí, naopak více než třetina nemá žádný nebo jen funkčně nevýznamný deficit [55,67].

Při patogenezi vzniku posthemoragického hydrocefalu je dominantní přítomnost krve v mozkomíšním moku. Hydrocefalus vzniká následkem přítomnosti koagul v komorovém systému, které blokují výtokové cesty mozkomíšního moku. V tomto případě bývá jen přechodný. Nebo vzniká následkem zánětlivé reakce arachnoidei či ependymu s jejím ztluštěním a tím možnou obliterací subarachnoidálních prostor a to jednak cisteren v oblasti zadní jámy nebo subarachnoidálních prostor v okolí arachnoidálních klků parasagitálně se zamezením přístupu mozkomíšního moku k místům jeho vstřebávání. Podobná může být reakce ependymu v oblasti Sylvijského mokovodu.

Obliterace v oblasti cisteren zadní jámy či v oblasti Sylvijského mokovodu vede k nekomunikujícímu hydrocefalu, který je v práci nazýván a hodnocen jako obstrukční. Obliterace v místě vstřebávání likvoru v oblasti arachnoidálních klků pak vede ke komunikujícímu hydrocefalu, který nazýváme hyporesorpční.

Při vzniku zánětlivé reakce arachnoidey hraje roli několik vlivů. Jednak je to vysoká hladina inhibitoru aktivátoru plazminogenu v mozkomíšním moku, která brání fibrinolýze krevních koagul [38,95]. Dále byl zkoumán vliv specifických růstových faktorů na tvorbu jizevnaté reakce arachnoidei i dalších procesech, které působí poškození mozku. V současné době je hlavní role při reakci arachnoidei přisuzována cytokinu Transforming growth factor β -1, jenž může být exprimován z hematopoetické, endoteliální a pojivové tkáně. TGF β -1 hraje v organismu důležitou roli při proliferaci tkání, embryonálním vývoji, hojení ran a angiogenezi [41,45,73]. Mutace genů skupiny TGF β vede k poruše intracelulárního signálního systému a je spojen s některými typy nádorů a hereditární formou hemoragických teleangiektazií [6]. V mozku je uvolňován z leptomeningeálních buněk a reaktivních astrocytů po mozkovém poranění, kdy jeho koncentrace stoupá. V případě krvácení se TGF β -1 uvolňuje do mozkomíšního moku bifázicky. Nejprve z krevních destiček, poté následkem lokálního poranění astrocytů, cévního endotelu a buněk chorioidálního plexu.

Uvolnění TGF β -1 do mozkomíšního moku aktivuje kaskádu sekrece fibrogenních růstových faktorů, například růstového faktoru pojivové tkáně (Connective tissue growth factor-CTGF), které řídí syntézu kolagenu 1 a 3 a podporují proliferaci mesenchymálních buněk [39,41,49]. Jeho přítomnost v mozkomíšním moku tedy způsobuje jizevnatou reakci v oblasti subarachnoidálních prostor [56,60].

Zvýšená hladina TGF β -1 souvisí s rozvojem hydrocefalu po subarachnoidálním krvácení. TGF β -1 je v mozkomíšním moku novorozenců bez proběhlého krvácení nedetekovatelný. V případě novorozenců s proběhlým PIVH znamená zvýšená hladina

vyšší pravděpodobnost rozvoje hyporesorpčního hydrocefalu s nutností implantace zkratu. U dětí stejné věkové skupiny s rozvojem hydrocefalu jiné než posthemoragické etiologie je hladina cytokinu signifikantně nižší [32,39,41,92,94].

3.2. Diagnostika PIVH a PHH

Suverenní diagnostickou metodou PIVH je ultrazvukové vyšetření mozku přes velkou fontanelu. Výhodou je jeho neinvazivnost, absence radiační zátěže pro dítě a možnost opakování. Podle nálezu na ultrazvukovém vyšetření se provádí klasifikace PIVH. První a dodnes nejčastěji používaná je Papileho klasifikace z roku 1978, i když tato původně vycházela z obrazu krvácení na CT [66]. Dělí krvácení na 4 stupně:

stupeň I - subependymálně lokalizované krvácení

stupeň II - subependymálně a intraventrikulárně lokalizované krvácení, bez dilatace komorového systému

stupeň III - subependymálně a intraventrikulárně lokalizované krvácení s dilatací komorového systému

stupeň IV - intraventrikulárně lokalizované krvácení s dilatací komorového systému a intracerebrálním hematodem.

Novější je klasifikace dle Volpeho [89], která již vychází z ultrazvukového obrazu. V této klasifikaci se již neuvádí stupeň IV – intracerebrální krvácení, ale hodnotí se zvlášť periventrikulární echodensita.

Volpeho klasifikace tak rozlišuje 3 stupně:

stupeň I - krvácení v zárodečné matrix s žádnou nebo minimální intraventrikulární hemoragií (méně než 10% prostoru komor na parasagitálním řezu)

stupeň II - intraventrikulární krvácení (10-50% prostoru komor na parasagitálním řezu)

stupeň III - intraventrikulární krvácení (více než 50% prostoru komor na parasagitálním řezu, většinou dilatace postranních komor)

zvláštní hodnocení – periventrikulární echodensita (lokalizace a rozsah)

CT mozku se u této věkové skupiny nedoporučuje používat a to pro vysokou radiační zátěž pacientů s rizikem zhoršení následného psychomotorického vývoje a možnou indukci nádorových onemocnění.

Samotné stanovení typu hydrocefalu je možné pomocí magnetické rezonance, která může prokázat diskrepanci mezi šíří jednotlivých komor, morfologickou obstrukci v oblasti komorového systému, nejčastěji Sylvijského mokovodu nebo výtokových částí 4. komory, méně často v oblasti foramen Monroi. Může tak pomoci rozlišit hydrocefalus obstrukční (nekomunikující) a hyporesorpční (komunikující). V zobrazení T1-TSE-P2 je možný průkaz průtoku likvoru ve sledované části komorového systému, při MR 2D fázovém kontrastu s EKG synchronizací je možné i vyjádření objemu a rychlosti průtoku za časovou jednotku. Toto má význam hlavně pro pooperační sledování u pacientů s provedenou endoskopickou operací. K posouzení šíře komor v následném sledování se používají tyto metody [35]:

- Evansův poměr: poměr maximální šíře frontálních rohů postranních komor k maximálnímu biparietálnímu poměru kalvy,
- poměr maximální šířky frontálních rohů ke vzdálenosti mezi vnitřní částí kalvy (k lamina interna) ve stejné rovině,
- velikost temporálních rohů,
- šířka 3. komory.

Samotná dilatace komorového systému na ultrazvukovém nebo MR vyšetření ještě není průkazem hydrocefalu. Může se jednat o e vacuo rozšíření komorového systému, které vzniká následkem periventrikulární leukomalacie nebo periventrikulárního hemoragického infarktu. Diagnóza PHH je tedy stanovena na základě radiologických a klinických kritérií. Ke klinickým známkám hydrocefalu patří: napjatá velká fontanela, růst obvodu hlavičky více než 2 cm/týden, rozestup švů, epileptické záchvaty, hypoventilace, apnoické pauzy a bradykardie.

3.3. Prevence a léčba posthemoragického hydrocefalu

Prevence a léčba posthemoragického hydrocefalu má dva hlavní cíle. Jednak je to prevence sekundárního poškození mozku při zvýšeném nitrolebním tlaku. Druhý cíl je vyhnout se implantaci zkratu, nejčastěji ventrikulo-peritoneálního. Způsobů léčby je v literatuře uváděno několik, jen některé však byly prověřeny kontrolovanými studiemi.

3.3.1. Prevence PIVH

Prevence poškození mozku PIVH, způsobujícím PHH, je možná prenatalními, perinatálními a těsně postnatálními opatřeními, která jsou v rukou porodníků a neonatologů. Směřování rizikových těhotenství a předčasně narozených novorozenců do specializovaných center zlepšuje výsledky a snižuje výskyt komplikací. K obecným opatřením, snižujícím výskyt PIVH i dalších komplikací spojených s předčasným narozením patří:

- prevence fetální a perinatální asfyxie: zejména optimalizací prenatalní péče, transportem do specializovaného centra in utero, prenatalní farmakologickou intervencí, optimálním vedením porodu a korekcí laboratorních změn, správným vedením porodu,
- prevence hemodynamických změn: stabilizací ventilace a adaptací na ventilátor, stabilizací krevního tlaku a objemu, omezení manipulace s novorozencem,
- prevence a léčba koagulačních poruch: podání mražené plazmy, vitamínu K nebo koagulačních faktorů.

Z farmakologických intervencí k prevenci PIVH byly navrženy některé postupy, které pak byly testovány v kontrolovaných studiích. Jen minimum z nich je však doporučeno do rutinní klinické praxe [86,92].

Phenobarbital byl podáván prenatalně jako potenciální neuroprotektivum se schopností redukce změn v krevním tlaku, dále pro antikonvulzivní účinky a jako ochrana proti působení aktivních forem kyslíku. Analýzou osmi randomizovaných studií však nebyl zjištěn vliv na incidenci a tíži PIVH ani na morbiditu či mortalitu předčasně narozených novorozenců. V současnosti není doporučen k rutinnímu podávání [20].

Podávání Indomethacinu předpokládalo jeho působení na prevenci PIVH třemi mechanismy:

1. snížením mozkového krevního průtoku při vazokonstrikci mozkových cév
2. inhibicí syntézy volných radikálů, které jsou tvořeny cyklo-oxygenázou vázanou biosyntézou prostaglandinů
3. urychlením podpory pojivové tkáně v cévách zárodečné matrix

Přestože se ve studiích prokázal jeho vliv na snížení incidence PIVH, nebyl rozdíl v neurologickém nálezu dětí v osmnácti měsících věku a navíc bylo zjištěno zvýšení pravděpodobnosti ischemického poškození mozku při jeho vasokonstrikčním efektu. Indometacin se zatím nejvíce vhodný k profylaktickému podávání [57].

Nejdůležitější je prozkoumán vliv podávání kortikosteroidů na prevenci PIVH. Kortikosteroidy podávané prenatálně snižují výskyt syndromu dechové tísně, což je jedna z příčin PIVH. Rovněž snižují mortalitu novorozenců. Předpokládá se také lepší udržování stálého arteriálního tlaku u novorozenců, jejichž matkám byly podány kortikosteroidy. Podání kortikoidů je rutinně doporučováno po dobu maximálně 48 hodin, delší doba podávání je však předmětem dalšího zkoumání [19].

Myorelaxancia mají významný vliv na stabilizaci arteriálního tlaku a rychlosti mozkového průtoku u pacientů se syndromem dechové tísně, u nichž je nezbytná umělá plicní ventilace. Studie zaměřené na vliv myorelaxancií na riziko PIVH mají však malý počet pacientů a jen v jedné z nich je snížení rizika PIVH signifikantní [17].

Předčasně narození novorozenci mají až o 2/3 nižší hodnoty koagulačních faktorů závislých na vitamínu K. Prenatální podávání vitamínu K se tak jeví jako prevence PIVH. Jeho podávání bylo zkoumáno v pěti kontrolovaných studiích, nebyl však zjištěn signifikantní vliv na incidenci a závažnost PIVH ani na mortalitu [21].

Podávání vitamínu E má protektivní efekt na cévní endotel a zabraňuje jeho poškození volnými radikály při podávání od 1. dne po narození. Nebyl zjištěn rozdíl mezi podáváním intramuskulárním a perorálním. Potenciálně nebezpečné vedlejší účinky, ke kterým patří zvýšení rizika bakteriální sepse a nekrotické enterokolitidy, může mít intravenózní podávání [28].

3.3.2. Prevence PHH

U pacientů s proběhlým PIVH je pravděpodobnost rozvoje posthemoragického hydrocefalu závislá na tíži iniciálního krvácení a u stupně IV (dle Papileho) dosahuje až 85 %. Při výskytu ventrikulomegalie, která může být jen přechodná, byly zkoumány některé postupy s cílem snížit pravděpodobnost rozvoje PHH.

Medikamentózní terapie, k níž patří podávání furosemidu a acetazolamidu, byla podávána s cílem snížit produkci mozkomíšního moku a předejít tak nutnosti implantace zkratu. Ve dvou randomizovaných studiích s celkovým počtem 167 pacientů [92] se však neprokázala účinná jako prevence zavedení V-P zkratu ani ve snížení morbiditativy či mortality. Léčba je navíc zatížena vedlejšími účinky (elektrolytová dysbalance, alkalóza, nefrokalcinóza) a nedoporučuje se v léčbě PHH [44].

Ve velké multicentrické randomizované studii také nebyl prokázán vliv opakovaných lumbálních punkcí na procento nutnosti V-P zkratů, ani na mortalitu [88]. Opakované punkce komorového systému přes velkou fontanelu také nejsou doporučeny pro riziko poškození mozkové kůry, krvácení, vznik porencefalických cyst a likvorové píštěle [86]. Intraventrikulární fibrinolytická terapie, při které byla do komorového systému aplikována streptokináza nebo tkáňový aktivátor plazminogenu se jevila velmi úspěšná v experimentálních studiích i v pilotních klinických studiích [42] a to i přes teoreticky vyšší riziko opětovného krvácení. Pozdější studie však výsledky nepotvrdily a v současnosti tato terapie není doporučena pro klinickou praxi [93]. Selhání této terapie nejspíše souvisí s vysokou hladinou inhibitoru aktivátoru plasminogenu a s nálezem zvýšení hladiny TGF β 1 v mozkomíšním moku po aplikaci TPA [94,95].

Nadále probíhají studie, v nichž je intraventrikulární fibrinolytická terapie užívána v kombinaci s irigací komorového systému a zevní komorovou drenáží [23,96]. Smyslem léčby je odstranění krevních koagul a také cytokinu TGF β 1 z mozkomíšního mozku. Způsob léčby je pojmenován DRIFT (Drainage, irrigation and fibrinolytic therapy). Autoři zavádějí dorsofrontálně Ommaya rezervoár a kontralaterálně parieto-okcipitálně pak zevní komorovou drenáž. Přes rezervoár je kontinuálně aplikován rychlostí 20 ml/hodinu arteficiální mozkomíšní mok s proporciálně stejným iontovým složením a s obsahem antibiotik (Vankomycin a Gentamycin). Zevní komorovou drenáží je mozkomíšní mok odváděn s udržováním tlaku v komorách na úrovni 6 mmHg. Proplachová drenáž je ponechána až týden. Pokud dochází i poté k progresi dilatace komorového systému, pacienti jsou dále léčeni punkcemi přes Ommaya rezervoár a následně pak implantací ventrikulo-peritoneálního zkratu. Výsledky léčby jsou zatím u malého počtu pacientů (počet 23) signifikantně lepší ve srovnání s ostatními publikovanými pracemi. Zavedení ventrikulo-peritoneálního zkratu bylo v souboru nutné jen u 26% pacientů.

3.3.3. Léčba PHH

Léčba posthemoragického hydrocefalu nezralých novorozenců je mnohem více problematická ve srovnání s jiným typem hydrocefalu nebo s jinou věkovou skupinou.

Příčiny jsou zejména:

- přítomnost krve a rozpadových krevních elementů v mozkomíšním moku
- pozměněná anatomie komorového systému při nezralosti a přítomnosti nástěnných krevních koagul

-nezralost imunitního systému a postižení dalších orgánových systémů v důsledku nezralosti.

Tyto faktory negativně ovlivňují úspěšnost léčby ve srovnání s jiným typem hydrocefalu, nebo s pacienty vyšší věkové skupiny. Zejména při implantaci ventrikulo-peritoneálního zkratu se podílejí na vyšším procentu mechanických a infekčních komplikací.

Dočasná léčba PHH

Rozvoj PHH může být v určité fázi jen přechodný a pomocí dočasné léčby dojde u některých pacientů k ústupu HC, bez nutnosti následného ventrikulo-peritoneálního zkratu. Ideální léčba posthemoragického hydrocefalu nebyla dosud nalezena. V současnosti jsou nejčastějšími terapeutickými postupy: implantace Ommaya rezervoáru nebo dočasná zevní komorová drenáž.

Implantace Ommaya rezervoáru (komorový katetr s podkožním rezervoárem) umožňuje opakované punkce přes rezervoár s upuštěním likvoru do normalizace nitrolebního tlaku. Katetr se implantuje nejčastěji dorzofrontálním přístupem vpravo a je spojen s podkožně umístěným rezervoárem. Ommaya rezervoár byl poprvé použit v 60. letech 20. století a využíval se pro intraventrikulární aplikaci léků u dospělých. Od 80. let se pak používá k léčbě PHH u nezralých novorozenců. Po implantaci jsou prováděny opakované odlehčovací punkce mozkomíšního moku skrze rezervoár pomocí jehly šířky 27 G. Frekvence punkcí není dosud jednoznačně stanovena. Někteří autoři doporučují denní odlehčovací punkce bez ohledu na klinické známky hydrocefalu [1]. Další práce popisují punkce do normalizace tlaku v komorách dle klinického stavu, v případě potřeby i několikrát denně [40,72]. Pokud i přes opakované punkce nedochází k ústupu hydrocefalu a umožňuje to nález v likvoru (hladina bílkoviny pod 1,5-2,0 g/l, negativní bakteriologický nález) implantuje se zkrat, nejčastěji ventrikulo-peritoneální. Nutnost implantace V-P zkratu se uvádí 69-85 % . Infekce následkem punkcí pak přibližně 10-21,8 % v různých publikovaných pracích [40,72].

Zavedení zevní komorové drenáže s kontinuálním odváděním mozkomíšního mozku do zevního uzavřeného rezervoáru má výhodu v kontinuálním udržování nitrolebního tlaku. Pokud dojde k úpravě biochemického nálezu v mozkomíšním moku a nejsou projevy hydrocefalu , je drenáž odstraněna. Pokud přetrvává hydrocefalus, je zaveden V-P zkrat. Jako nevýhoda je uváděno vyšší procento infekčních komplikací, předrénování a rozvoj subdurálního hygromu. Nutnost zavedení V-P zkratu je uváděn 64-78 % [16,71].

Léčba pomocí zkratové operace

Zkratová operace zůstává nejčastější léčbou posthemoragického hydrocefalu. Principem výkonu je odvádění likvoru z mozkových komor do některé z tělních dutin, kde dochází k jeho vstřebávání. Nejčastěji je prováděn ventrikulo- peritoneální zkrat, kdy je likvor odváděn do dutiny břišní a vstřebáván peritoneem. U malé části pacientů je likvor odváděn do pravé srdeční síně (ventrikulo-atriální zkrat), vzácně pak do dutiny hrudní (ventrikulo-pleurální zkrat).

Ventrikulo-peritoneální zkrat se skládá ze 3 částí – komorového katetru, ventilu a peritoneálního katetru. Komorový katetr je zaveden dorsofrontálním nebo okcipitálním přístupem do postranní komory (častěji pravé) a vyveden do podkoží, kde je spojen s ventilem. Ventil, umístěný v podkoží nejčastěji retroaurikulárně, obsahuje mechanismus, který na základě různých technických řešení umožňuje jednocestný tok mozkomíšního moku (směrem z komor do periferie) a to jen tehdy, když tlak likvoru v mozkových komorách dosáhne určité hodnoty. Tlak, při kterém začíná ventil propouštět likvor se nazývá otevírací tlak a určuje se v milimetrech vodního sloupce. Dle hodnoty otevíracího tlaku se ventily dělí na nízkotlaké (cca 50 mm H₂O) středotlaké (cca 100 mm H₂O) a vysokotlaké (cca 150 mm H₂O). Od 90. let minulého století jsou k dispozici i ventily se zevně nastavitelným a měnitelným otevíracím tlakem (tzv. programovatelné ventily). Otevírací tlak je měněn pomocí magnetického či elektromagnetického pole a toto řešení eliminuje nutnost operační revize zkratu pro nevyhovující ventil. Třetí část, peritoneální katetr, je napojen na distální část ventilu, tunelizován podkožím až do oblasti epigastria či mezogastria, kde je jeho otevřený konec zaveden intraperitoneálně. Do dutiny břišní se zavádí dostatečná délka katetru tak, aby byla zajištěna funkčnost ventrikulo-peritoneálního zkratu i během růstu. Jednodušší situace při eventuální operační revizi a jeho funkčnost během růstu jsou důvodem jeho preferování u více než 90% pacientů vyžadujících zkratovou operaci. Všechny části zkratu jsou opatřeny RTG kontrastním proužkem, umožňujícím neinvazivní posouzení jeho integrity a většina má implantovaný rezervoár, ze kterého je možná transkutánní punkce s odběrem likvoru a posouzením funkčnosti zkratu.

Přes technický vývoj přinášející nové materiály a technická řešení zkratů, zůstává procento pozdních komplikací zkratů stále vysoké. Pravděpodobnost selhání zkratu s nutností reoperace je 30-40% první rok po implantaci. Za 10 let zůstává funkčních jen

20% zkratů. Mortalita následkem selhání zkratu je 1% ročně. Tyto údaje vycházejí z velkých studií, které zahrnovaly děti s různými typy hydrocefalu [22,24,26,35,53,80,87].

Příčiny selhání jsou:

-mechanické: nejčastější, patří mezi ně obstrukce v průběhu zkratu, nejčastěji v oblasti komorového katetru, rozpojení a migrace zkratu.

-infekční: vyskytují se u 5-10% zkratů, nejčastěji do dvou měsíců po operaci. Nejčastějším patogenem jsou koaguláza negativní stafylokoky, nejčastěji *Staphylococcus epidermidis* (50-75% infekcí), dále *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes*, méně často *Corynebacterium species*, gram negativní koky, streptokoky, kandidové infekce.

-funkční: v převážné většině nadměrná funkce zkratu s projevy likvorové hypotenze. Je možné jim předejít implantací zkratu s programovatelným ventilem.

Mechanické a většina infekčních komplikací způsobují selhání zkratu s projevy akutní nebo chronické dekompenzace hydrocefalu. Infekční komplikace se dále mohou projevit meningitidou, peritonitidou, lokálním zánětem v průběhu drenáže a endokarditidou či glomerulonefritidou v případě ventrikulo-atriálního zkratu.

U nezralých novorozenců je procento komplikací signifikantně vyšší, a to v důsledku nezralosti imunitního systému a v důsledku charakteru mozkomíšního moku, který obsahuje rozpadové produkty krevních elementů, působící mechanické selhání zkratu. Procento infekčních komplikací dosahuje dle některých autorů až 48%, procento mechanických komplikací pak až 93 % [48,54,55,70,81]. Pravděpodobnost komplikací zkratové operace se snižuje s delším časovým odstupem mezi PIVH a zavedením zkratu [83]. Opakované revize a infekce drenáže zvyšují mortalitu a morbiditu [54,69] a vzhledem k ceně zkratových systémů jsou i finančně velmi náročné.

Endoskopická léčba

Možnost vyhnout se implantaci V-P zkratu přináší endoskopické metody řešení hydrocefalu. První endoskopická operace mozku byla provedena již v počátcích léčby hydrocefalu, kdy v roce 1910 V. L'Espinasse, urolog z Chicaga, provedl odstranění choroidálního plexu pro hydrocefalus s použitím cystoskopu. Ve 20. letech 20. století jsou pak popsány další endoskopické operace, včetně provedené ventrikulostomie, tyto byly však v té době zatíženy velkou mortalitou. K velkému rozšíření endoskopické techniky dochází až v posledních 2 desetiletích a to zejména v důsledku pokroku v optické

technologii. Již v 80. letech 20. století však byly u nás prováděny stereotakticky navigované výkony v komorovém systému pro obstrukční HC [7].

Endoskopická chirurgie hydrocefalu znamená operování v komorovém systému mozku a to s použitím endoskopu. Endoskop může být rigidní nebo flexibilní a jeho části jsou :

- optika se zdrojem světla a kamerou přenášející obraz na monitor,
- pracovní kanál, umožňující zavedení nůžek, klíštěk, chapáků a dilatačních katetrů,
- irigační kanál, umožňující kontinuální proplach během výkonu.

Nejčastěji prováděným endoskopickým výkonem je endoskopická ventrikulostomie 3.komory (ETV). Principem výkonu je vytvoření otvoru ve spodině 3. komory a tím komunikace mezi komorovým systémem a subarachnoidálními prostory. Endoskop se zavádí z malého návrtnu v kalvě, lokalizovaném dorzofrontálně, pokud možno vpravo, do frontálního rohu postranní komory. V komorovém systému je pak proniknuto přes foramen Monroi do 3. komory a zde je před mamilárními tělísky provedena perforace spodiny 3. komory do interpedunkulární cisterny před bifurkací bazilární tepny. Vzniklý otvor je pak dilatován pomocí balonkového katetru. Poté je revidována interpedunkulární cisterna a pokud se najde neporušená arachnoidální membrána mezi ní a prepontinní cisternou (část Lillienquistovy membrány), je nutné provést další perforaci. ETV je rychlý a relativně bezpečný výkon, jehož hlavní indikací je nekomunikující hydrocefalus s překážkou lokalizovanou v oblasti Sylvijského mokovodu nebo v oblasti 4. komory.

Velmi dobré výsledky má ETV u nekomunikujícího, obstrukčního hydrocefalu. Úspěšnost léčby se pohybuje mezi 52-93% v závislosti na typu hydrocefalu, s nejlepšími výsledky v případě stenózy Sylvijského mokovodu [8,33]. Správná indikace k ETV je hlavním předpokladem úspěšnosti výkonu [23].

ETV není v současné době zahrnuta do léčebného algoritmu PHH u nezralých novorozenců. Jedním z důvodů je to, že PHH je u této věkové skupiny považován vždy za hyporesorpční, a tudíž neindikovaný k ETV. Dalším důvodem jsou kontroverzní výsledky nekontrolovaných studií. Úspěšnost endoskopické léčby PHH u nezralých novorozenců se v nich pohybuje od 0 do 66% [8,9,30,51,75]. Většina z nich však má malý počet pacientů a problematický zůstává i jejich výběr k ETV. Přes nižší úspěšnost, ve srovnání s jiným typem hydrocefalu, je přesto některými autory ETV doporučována jako alternativa k V-P drenáži [9,10]. Výrazně lepší výsledky jsou pak u ETV prováděné u PHH v pozdějším věku pro selhání V-P zkratu [77,79]. Tyto nálezy jsou vysvětlovány pravděpodobným vznikem obstrukce v úrovni mokovodu následkem V-P zkratu.

V důsledku toho může docházet k rozšíření subarachnoidálních prostor a reotevření míst resorpce mozkomíšního moku [13,75,77].

Dalším faktorem, který ovlivňuje úspěšnost ETV je věk v době operace. Některými autory je uváděna nižší úspěšnost ve skupině dětí do šesti , resp. až 24 měsíců, s úspěšností 48-64% [4,34,46]. Jako příčina bývá uváděno :

- spolupodíl hyporesorpce na patofyziologii HC u pacientů s prokázanou obstrukcí,
- suboptimální provedení ETV s ponecháním arachnoidální membrány v interpedunkulární cisterně v důsledku malých rozměrů komor a cisteren zvláště u nezralé populace,
- nízký gradient mozkomíšního moku v oblasti jeho vstřebávání,
- teorie odlišné cirkulace likvoru u malých dětí.

Dle dalších autorů pak věk na úspěšnost ETV nemá vliv, důležitější je správná indikace a technické provedení výkonu [13,23,30].

Komplikace ETV se pohybují kolem 5-13,5 % [15,23,84], většina z nich je však přechodných. Patří k nim arytmie, hypertenze, krvácení v komorovém systému, apnoické pauzy, likvorová pseudocysta. Infekční komplikace výkonu jsou uváděny kolem 2-3 % [84]. Pozdní komplikace po úspěšné ETV jsou méně časté než v případě zkratových operací a pohybují se od 2 do 15 % [14,31,43,47,58]. Zahrnují obliteraci vytvořeného otvoru, které je možno řešit opakováním ETV. Podstatně nižší je také ekonomická náročnost endoskopické léčby. V dnešní době by ETV měla být metodou první volby v léčbě obstrukčního hydrocefalu.

4. Klinická studie souboru endoskopicky operovaných pacientů

4.1. Úvod

Léčba hydrocefalu dětského věku zůstává v současnosti jedním z velkých klinických problémů dětské neurochirurgie. Nejčastější léčbou zůstává zavedení V-P zkratu, která je zatížena častými komplikacemi.

Endoskopická léčba, zejména provedení ETV představuje v současnosti alternativu ke zkratové operaci při léčbě hydrocefalu a měla by být první metodou v případě obstrukčního hydrocefalu. Studie zabývající se endoskopickou léčbou hydrocefalu uvádějí nejlepší výsledky ETV v případě obstrukčního hydrocefalu následkem primární stenózy Sylvijského mokovodu, kde je uváděna úspěšnost až 90% [8,13,33,47]. Horší výsledky jsou naopak některými autory popisovány u pacientů nízkých věkových skupin, t.j. u dětí do šesti, resp. až 24 měsíců [9,10,51,91].

Výhodou endoskopické operace je, že při ní není implantován žádný cizorodý materiál a správně provedený výkon obnovuje fyziologické poměry při tvorbě a vstřebávání mozkomíšního moku. Pravděpodobnost selhání výkonu je signifikantně nižší ve srovnání se zkratovou operací [14,31,43,47,58].

Léčba PHH nezralých novorozenců je vzhledem k věku pacientů a typu hydrocefalu zatížena největším procentem komplikací chirurgické léčby. PHH vzniká následkem PIVH, jako jedné z hlavních komplikací předčasného narození. Díky zlepšující se neonatologické péči a poznatkům o etiologii a prevenci PIVH došlo v posledních dvaceti letech ke snížení incidence PIVH u nezralých novorozenců. Zatímco koncem 70. let byl podíl dětí s PIVH mezi novorozenci s porodní váhou menší než 1500g 39-49 % [66], práce publikované v 90. letech uvádí výskyt 15-25 % [89,92]. Prevalence novorozenců s PIVH však stoupá a to v důsledku většího absolutního počtu nezralých novorozenců a zlepšené neonatologické péči a tím většího procenta přežití nezralých novorozenců ve vyspělých zemích [64].

Počet pacientů s PHH vyžadujících chirurgickou léčbu tedy neklesá. Léčba se tak stává celospolečenským problémem a její komplikace mají jak zdravotní (vliv na další psychomotorický vývoj) tak společenské a ekonomické důsledky [69].

Žádná z metod chirurgické léčby PHH nebyla zatím zkoumána randomizovanými studiemi [68,96]. Z prací publikovaných k této tématice však vyplývá, že časná implantace

ventrikulo-peritoneálního zkratu není metodou volby u dětí s hmotností pod 2000g, pro vysoké riziko infekce, obstrukce drenáže a vzniku kožních dekubitů [48,71,83].

Role ETV při léčbě PHH je kontroverzní. PHH nezralých novorozenců je většinou hodnocen jako komunikující a proto nesplňující kritéria pro provedení ETV. Nebyla však publikována práce zjišťující poměr mezi komunikujícím a nekomunikujícím PHH u nezralých novorozenců. Publikované práce, které řešily tento typ hydrocefalu endoskopicky, uvádějí nižší úspěšnost [9,10]. Mají však malý počet pacientů a problematický zůstává i jejich výběr k ETV. Přes tyto horší výsledky, úspěšnost mezi 0-66%, je však ETV některými autory doporučována jako metoda, která umožňuje vyhnout se implantaci V-P zkratu. Lepší výsledky jsou v případě pozdního provedení ETV, indikovaného na základě selhání časně implantovaného ventrikulo-peritoneálního zkratu [13,68,77]

V práci je sledována skupina nezralých novorozenců s rozvojem PHH. Všichni pacienti s progredujícím hydrocefalem byli vyšetřeni pomocí radiologických metod s cílem stanovení nebo vyloučení obstrukčního hydrocefalu. V práci jsou hodnoceny výsledky endoskopické léčby posthemoragického hydrocefalu u nezralých novorozenců, indikovaných k operaci na základě průkazu obstrukčního hydrocefalu na zobrazovacích vyšetřeních. Je sledována úspěšnost v závislosti na gestačním věku, porodní hmotnosti, závažnosti krvácení a věku v době operace. Výsledky jsou pak srovnány s literárně publikovanými soubory endoskopicky léčených pacientů pro různé patofyziologické formy obstrukčního hydrocefalu.

4.2. Materiál a metoda

4.2.1 Skupina pacientů

V práci je prospektivně analyzována skupina předčasně narozených novorozenců s proběhlým PIVH a s rozvojem posthemoragického hydrocefalu, řešeným endoskopickou metodou. Pacienti byli hospitalizováni na Neonatologickém oddělení Fakultní nemocnice v Ostravě a operováni autorem studie na Neurochirurgické klinice Fakultní nemocnice v Ostravě v době od ledna 2004 do října 2007. V této době bylo vyšetřeno a léčeno celkem 38 pacientů s PHH. Do studie byli zařazeni pacienti, kteří splňovali následující kritéria k zahájení léčby a zařazení do studie:

- narození před 32. týdnem gestačního věku,
- ultrazvukem prokázané proběhlé periventrikulární, nebo periventrikulární a intraventrikulární krvácení,
- klinické a radiologické známky rozvoje hydrocefalu, bez ohledu na časový odstup od prvotního krvácení.

Pacienti s klinickými známkami hydrocefalu splňovali jedno z následujících kritérií:

- progresivní růst obvodu hlavy s nárůstem více než 1,5 cm za týden při denním měření
- napjatá velká fontanela i v klidovém stavu a vertikální poloze pacienta,
- rozestup švů,
- apnoické pausy spojené s bradykardií a hypoventilací.

Radiologické známky hydrocefalu byly hodnoceny dle ultrazvukového vyšetření hlavy:

- dilatace komorového systému (postranních nebo 3. komory) nad hodnotu 97% percentilu pro daný věk pacienta.

V souboru pacientů byl sledován typ hydrocefalu (obstrukční x hyporesorpční), dle vyšetření na magnetické rezonanci a úspěšnost endoskopické léčby. Tato pak byla korelována s následujícími anamnestickými a klinickými údaji:

- gestační věk,
- porodní hmotnost,
- časové období vzniku peri-intra-ventrikulárního krvácení,
- stupeň krvácení (dle Papileho),
- časový odstup mezi PIVH a rozvojem hydrocefalu,
- časový odstup mezi PIVH a zavedením Ommaya rezervoáru,
- četnost odlehčovacích punkcí cestou Ommaya rezervoáru,
- komplikace léčby.

4.2.2. Algoritmus léčby

Předčasně narození novorozenci s proběhlým PIVH byli vyšetřeni sonograficky s určením stupně krvácení dle Papileho. Následně byli sledováni klinicky a ultrazvukově. Pokud došlo dle klinických a ultrazvukových nálezů k rozvoji posthemoragického hydrocefalu byla zahájena léčba. Rodiče pacientů byli informováni o algoritmu léčby

a podepsali informovaný souhlas s léčbou. Podoba informovaného souhlasu byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Ostravě. Vzor informovaného souhlasu je uveden na straně 72.

U pacientů byl implantován Ommaya rezervoár. Poté byly prováděny odlehčovací punkce mozkomíšního moku, vždy do normalizace nitrolebního tlaku- do hodnoty 5 cm H₂O. Maximální odběr mozkomíšního moku nepřesahoval objem rovnající se 1,5 % tělesné hmotnosti dítěte při jedné punkci. Mozkomíšní mok byl odeslán na biochemické a bakteriologické vyšetření a dále byly vzorky uchovávány při teplotě – 80 °C pro následné provedení biochemické části studie. Pokud došlo po opakovaných punkcích k ústupu klinických a ultrazvukových známek hydrocefalu, byla léčba ukončena.

U ostatních pacientů byly odlehčovací punkce prováděny tak dlouho, dokud nedošlo k následující úpravě nálezů v mozkomíšním moku:

- hodnota celkové bílkoviny pod 1500 g / l,
- negativní bakteriologický nález.

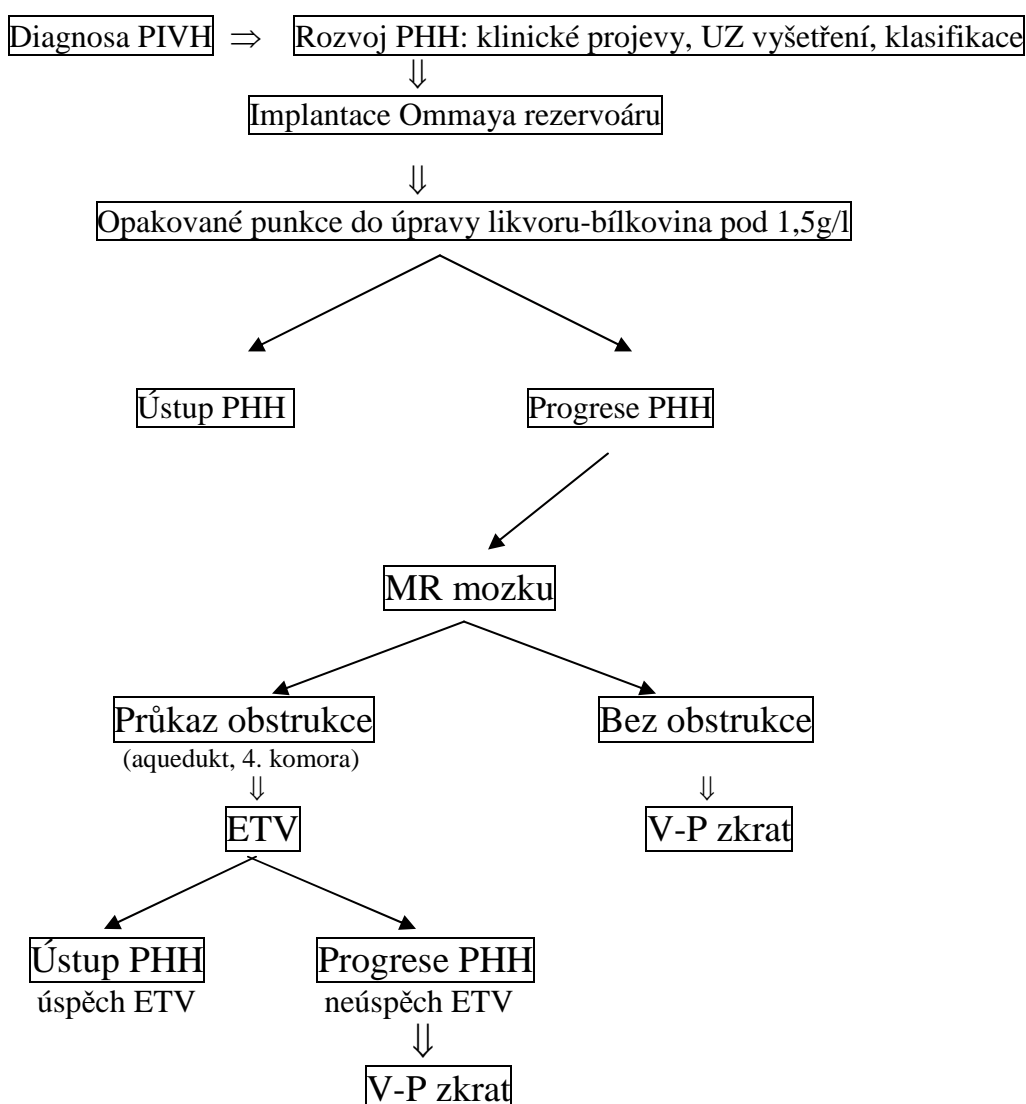
Po úpravě nálezů v mozkomíšním moku a přetrvávajících projevech hydrocefalu byli pacienti vyšetřeni magnetickou rezonancí. Byly provedeny T1 a T2 vážené obrazy v axiálních, koronárních a sagitálních řezech se zaměřením na průkaz nebo vyloučení obstrukce v likvorových cestách v úrovni komorového systému, zejména v oblasti Sylvijského mokovodu a dále v oblasti výtokových částí 4. komory. Při nejasném nálezu byla hodnocena přítomnost fenoménu průtoku v T2 váženích. U části pacientů bylo provedeno spirální CT mozku se sagitálními a koronárními rekonstrukcemi se zaměřením na vyloučení nebo průkaz asymetrie ve velikosti jednotlivých komor a obstrukce v oblasti komorového systému. CT mozku bylo prováděno jen v případech, kdy bylo vyšetření magnetickou rezonancí dočasně nedostupné. U pacientů bez nálezu překážky v komorovém systému jsme HC hodnotili jako hyporesorpční. U pacientů, u kterých jsme našli překážku v komorovém systému nebo v cisternách zadní jámy, jsme HC hodnotili jako obstrukční. U ostatních byl HC hodnocen jako hyporesorpční a tyto pacienti byli pak indikováni k provedení V-P zkratu.

Pacienti s obstrukčním hydrocefalem byli hlavním předmětem studie. U těchto pacientů byl proveden endoskopický výkon-ETV a byli dále sledováni klinicky a ultrazvukově. U pacientů, u kterých došlo po ETV k ústupu klinických a radiologických známek hydrocefalu, byl nález hodnocen jako úspěch endoskopické léčby a byla u nich

v odstupu minimálně 3 měsíců provedena kontrolní magnetická rezonance se zaměřením na průkaz funkčnosti vytvořené ETV.

Pacienti, u kterých nedošlo po endoskopické léčbě k ústupu hydrocefalu, byli indikováni k provedení zkratové operace. Tito pacienti byli hodnoceni jako neúspěch endoskopické léčby. Algoritmus léčby je znázorněn na obrázku 1.

Obrázek 1. Algoritmus léčby PHH nezralých novorozenců



4.2.3. Zavedení Ommaya rezervoáru

Ommaya rezervoár byl zaváděn autorem studie, na operačních sálech Neurochirurgické kliniky. Bylo preferováno provedení operace v kombinaci analgosedace (Midazolam 0,1 mg/kg i.v., Tramadol 1 mg/kg i.v.) a lokální anestezie (Mesocain 0,5% v maximální dávce 0,5 mg/kg). Pokud tato kombinace nebyla možná, byla operace provedena v celkové anestezii. U všech pacientů bylo profylakticky podáno antibiotikum (Cefotaxim v dávce 50 mg / kg hmotnosti intravenózně před kožním řezem).

Před samotnou operací bylo provedeno operátérem kontrolní ultrazvukové vyšetření hlavy. Poté, v poloze dítěte na zádech, po dezinfekci operačního pole, byl proveden 0,75-1cm dlouhý, poloobloukovitý řez dorzofrontálně, ve vzdálenosti 0,5 až 1 cm frontálně od koronárního švu a laterálně v pupilární linii tak, aby byl řez veden při laterálním okraji velké fontanely. Při operaci byla preferována pravá strana, jen při asymetrickém rozšíření postranních komor byl rezervoár implantován vlevo. Poté byla bodově perforována tvrdá plena a koagulovány piální cévy a pomocí zavaděče byl implantován komorový katetr v délce 30-35mm (v závislosti na velikosti komor změřené na předoperačním ultrazvukovém vyšetření) s integrovaným podkožním rezervoárem (Ommaya rezervoár). Po zkoušce funkčnosti rezervoáru odlehčovací punkcí byl tento umístěn podkožně směrem dorsálním. Sutura rány byla provedena pomocí vstřebatelných stehů (podkoží Vicryle 5/0, kůže Vicryle Rapid 4/0). Pokud byl výkon prováděn v celkové anestezii, byl pacient po operaci probuzen a extubován.

Samotné odlehčovací punkce byly prováděny na Neonatologickém oddělení Fakultní nemocnice v Ostravě, kde byli pacienti dále sledováni a léčeni. Odběry byly prováděny buď autorem studie nebo neonatologem.

4.2.4. Provedení ETV

Pacienti indikováni k provedení endoskopické ventrikulo-cisternostomie byli operováni na operačních sálech Neurochirurgické kliniky. Operace byly provedeny výhradně autorem studie. Výkon byl prováděn v celkové anestezii, předoperačně bylo podáno profylakticky antibiotikum (Cefotaxim v dávce 50 mg/ kg hmotnosti intravenózně před kožním řezem). Ve většině případů byl výkon proveden pomocí rigidního endoskopu s průměrem 3mm, s přímou optikou a flexibilním přenosem optického signálu (Paediscopes, Aesculap-Bbraun, Tuttlingen). V době, kdy nebyl tento endoskop k dispozici,

byly operace prováděny pomocí rigidního endoskopu s přímou nebo 30 stupňovou optikou (Aesculap-Bbraun, Tuttlingen).

Samotný výkon byl proveden v poloze pacienta na zádech. Po desinfekci kůže byl proveden obloukovitý 1 cm dlouhý řez dorsofrontálně, 0.5 až 1 cm před koronárním švem. Byla preferována pravá strana. U většiny pacientů byl v předchozím období implantován Ommaya rezervoár. U těchto pacientů byl obnoven původní kožní řez a rezervoár byl odstraněn. Stejným vstupem pak byl do postranní komory zaveden endoskop a zapojena irrigace Ringer-laktátem ohříváním na tělesnou teplotu. Po kontrole anatomických poměrů v postranní komoře bylo skrze foramen Monroi proniknuto do 3. komory. Zde byla identifikována spodina s mamilárními tělísky a infundibulárním recessem. Před mamilárními tělísky v oblasti tuber cinereum byla provedena perforace spodiny 3. komory do interpedunkulární cisterny . Perforace byla provedena tupě, nejčastěji pomocí uzavřených klíštěk. Vzniklý otvor byl pak dilatován pomocí Fogartyho balonkového katetru velikosti 2 French (Edwards Lifesciences Co.). Eventuální drobné krvácení z okrajů stomie bylo zastaveno proplachem a kompresí pomocí Fogartyho katetru. Zcela vyjimečně byla použita unipolární nebo bipolární koagulace. Poté bylo vzniklým otvorem proniknuto endoskopem do interpedunkulární cisterny a byla revidována její průchodnost dále směrem do preoptinní cisterny. V případě nálezu další arachnoidální membrány (část Lillienquistovy membrány) byla tato také perforována. Po kontrole pulzací spodiny 3. komory a kontrole hemostázy byl endoskop extrahován. Tvrdá plena byla suturována nevstřebatelným stehem (Prolen 5/0) a sutura byla překryta tkáňovým lepidlem (Tachossil). Podkoží a kůže byly pak suturovány vstřebatelnými stehy (podkoží Vicryle 5/0, kůže Vicryle Rapid 4/0). Po operaci byli pacienti probuzeni a extubováni.

4.2.5. Pooperační sledování

Pacienti byli dále sledováni na Neonatologickém oddělení, v případě pozdního rozvoje PHH pak na Klinice dětské neurologie Fakultní nemocnice v Ostravě. Po operaci bylo prováděno klinické a ultrazvukové sledování :

- měření obvodu hlavičky 1x týdně,
- ultrazvukové vyšetření hlavy 1x týdně, po propuštění z nemocnice pak v intervalu šesti týdnů do šesti měsíců věku, poté v intervalu tří měsíců až do zániku velké fontanely,
- ambulantní sledování neurochirurgem- výhradě autorem studie v intervalu šesti týdnů po propuštění, od šesti měsíců věku pak v intervalu tří měsíců,

- ambulantní sledování dětským neurologem v intervalu 3 měsíců,
- kontrolní MR mozku s provedením 2D fázového kontrastu s EKG synchronizací se zaměřením na průtok likvoru vytvořenou stomií u pacientů s úspěchem endoskopické léčby. Vyšetření bylo provedeno v celkové anestezii v odstupu 3-12 měsíců po operaci.

4.2.6. Statistická analýza

Při sledování vztahu číselných hodnot a úspěšnosti ETV jsme použili logistickou regresi. Při srovnání výsledků s literárními hodnotami jsme použili metodu testování hypotéz.

4.3. **Výsledky**

V době trvání studie, t.j. od ledna 2004 do října 2007, bylo na Neonatologické klinice hospitalizováno a léčeno celkem 531 novorozenců narozených před 32. týdnem a s porodní hmotností menší než 1500g. Z tohoto počtu se u 61 z nich (t.j. 11,5 %) objevilo periventrikulární nebo peri a intraventrikulární krvácení. Tito pacienti byli dále sledováni a u 38 pacientů (t.j. 62,3 %) došlo k rozvoji PHH. Pacientů s rozvojem PHH , kteří splňovali kritéria zařazení do studie bylo během vyšetřovaného období tedy 38. Z tohoto počtu se u 34 pacientů PHH projevil časně a tito byli léčeni dočasnou invazivní léčbou – implantací Ommaya rezervoáru a opakovanými punkcemi. U 4 pacientů se PHH objevil s časovým odstupem mezi 21-35 týdny po narození a všichni tito pacienti pak byli vzhledem k nálezům obstrukce na MR mozku léčeni endoskopicky bez předchozí implantace Ommaya rezervoáru.

U 4 pacientů došlo k regresi hydrocefalu po dočasné léčbě. U zbylých 34 pacientů nedošlo k regresi hydrocefalu a tito byli vyšetřeni MR nebo CT mozku k průkazu nebo vyloučení obstrukčního hydrocefalu.

Pacienti s hyporesorpčním hydrocefalem

U celkem 9 pacientů (26,5%) byl obstrukční hydrocefalus na MR nebo CT mozku vyloučen a pacienti byli indikováni k V-P drenáži s diagnózou hyporesorpčního posthemoragického hydrocefalu. Gestační věk pacientů této skupiny se pohyboval od 26

do 32 týdnů s průměrnou hodnotou 29 týdnů, porodní hmotnost pak od 820 do 1420 g s průměrnou hodnotou 1259 g. Žádný pacient této skupiny neprodělal PIVH II. stupně, u 4 pacientů se jednalo o krvácení III. stupně (44,6%) a u 5ti pacientů se jednalo o krvácení IV. stupně (55,6%). Vznik krvácení nastal v rozmezí 1-10 dnů po narození s průměrnou hodnotou 4,3 dnů. Rozvoj hydrocefalu a následná implantace Ommaya rezervoáru proběhla v odstupu 2 až 4 týdnů po narození, s průměrnou hodnotou 2,3 týdnů. U 3 pacientů byly prováděny odlehčovací punkce denně, u 5 pacientů pak v intervalu 2-4x týdně. V průběhu dočasné léčby jsme v této skupině nezaznamenali žádnou komplikaci.

Pacienti s obstrukčním hydrocefalem

Skupina pacientů s nálezem obstrukčního hydrocefalu byla hlavním předmětem studie (tabulka 2). Pacientů s průkazem obstrukčního hydrocefalu na MR nebo CT bylo celkem 25, což je 73,5% z vyšetřovaného počtu pacientů s PHH. Tito pacienti byli operováni endoskopicky – provedením ETV.

Endoskopická léčba byla úspěšná u 12 pacientů (48%), u kterých jsme nemuseli implantovat V-P zkrat. Z této skupiny jsme u 2 pacientů provedli úspěšnou opakovanou ETV a to v odstupu 3, resp. 5 ti měsíců. U obou pacientů jsme peroperačně našli obstrukci původně vytvořené stomie gliosou. Pooperační MR bylo provedeno u všech pacientů s úspěšnou ETV v odstupu 3-10 měsíců (obrázek 2). Celková doba sledování se pohybovala v rozmezí 4-42 měsíců, s průměrem 18 měsíců. V této skupině pacientů byl gestační věk od 26 do 32 týdnů s průměrnou hodnotou 29,3 týdnů, porodní hmotnost pak od 890 do 1950 g s průměrnou hodnotou 1415 g. U 2 pacientů se jednalo o PIVH stupně II (16,5%), u 9ti pacientů o stupeň III (75%) a u 1 pacienta stupeň IV (8,5%). Vznik krvácení nastal v rozmezí 0-5 dnů po narození s průměrnou hodnotou 2,1 dnů. Rozvoj hydrocefalu a následná implantace Ommaya rezervoáru proběhla v odstupu 4 až 7 týdnů po narození, s průměrnou hodnotou 4,1 týdnů. U sedmi pacientů byly prováděny odlehčovací punkce v intervalu 2-4x týdně, u 2 pacientů pak méně než 2x týdně.

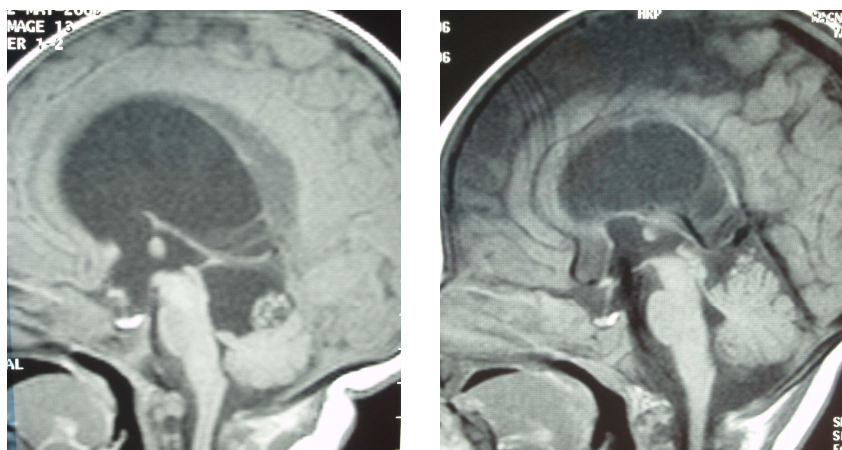
U 4 pacientů nebyl zaveden Ommaya rezervoár a nebyla prováděna dočasná léčba z důvodu pozdního rozvoje hydrocefalu. Věk pacientů v době provedení ETV se pohyboval v rozmezí 26 až 35 týdnů, s průměrnou hodnotou 29,5 týdně. V průběhu dočasné léčby jsme v této skupině nezaznamenali žádnou komplikaci.

Při ETV se u jednoho pacienta rozvinul pooperačně subdurální hygrom, který jsme řešili evakuací z trepanopunkce.

U 13 pacientů (52%) byla endoskopická léčba neúspěšná a museli jsme implantovat V-P zkrat. V-P zkrat byl implantován v rozmezí 2-5 ti týdnů po operaci. Gestační věk pacientů této skupiny se pohyboval od 25 do 32 týdnů s průměrnou hodnotou 27,7 týdnů, porodní hmotnost pak od 720 do 2100 g s průměrnou hodnotou 1169 g. U žádného pacienta v této skupině nebylo PIVH stupně II, u 4 pacientů se jednalo o stupeň III (31%) a u 11 pacientů o stupeň IV (69%). Vznik krvácení nastal v rozmezí 1-5 dnů po narození s průměrnou hodnotou 1,8 dnů. Rozvoj hydrocefalu a následná implantace Ommaya rezervoáru proběhla u 12ti pacientů v odstupu 2 až 7 týdnů s průměrnou hodnotou 3,4 týdnů. U 1 pacienta nebyl zaveden Ommaya rezervoár a nebyla prováděna dočasná léčba z důvodu pozdního rozvoje hydrocefalu. Věk pacienta v době provedení ETV byl 21 týdnů. U 7mi pacientů byly prováděny odlehčovací punkce denně, u 4 pacientů pak v intervalu 2- 4x týdně, u 1 pacienta pak méně než 2x týdně.

V průběhu dočasné léčby jsme v této skupině zaznamenali jednu komplikaci- rozvoj ventrikulitidy- s nutností zevní komorové drenáže a intraventrikulární aplikací antibiotik.

Obrázek 2. Předoperační a pooperační MR mozku u pacienta s pozdním rozvojem HC. Na pooperačním snímku (vpravo) je patrný fenomén průtoku ve spodině 3. komory po úspěšné ETV.



Tabulka 1. Přehled pacientů s obstrukčním hydrocefalem operovaných endoskopicky

Pacient	gest.věk/ týden	hmotnost/ g	stupeň PIVH/ Papile	rozvoj PIVH/den	rozvoj HC/ týden	úspěch ETV A/N
1.	31	2100	IV	2	3	N
2.	26	835	IV	2	3	N
3.	32	1325	III	3	4	A
4.	25	770	IV	4	7	N
5.	26	940	III	0	7	A
6.	29	1140	IV	1	3	N
7.	32	1800	IV	1	3	N
8.	28	1100	III	1	3	N
9.	28	1350	III	2	4	A
10.	28	1250	III	1	3	A
11.	29	1450	III	3	5	A
12.	26	820	IV	1	3	N
13.	27	1160	IV	1	4	N
14.	29	1530	III	2	3	A
15.	31	1740	III	3	4	N
16.	25	720	IV	1	3	N
17.	25	720	IV	1	3	N
18.	27	970	III	1	2	N
19.	30	1520	III	2	4	A
20.	28	1220	IV	1	3	A
21.	27	890	III	1	4	A
22.	28	1320	III	5	21	N
23.	32	1950	II	3	35	A
24.	31	1740	II	5	28	A
25.	32	1820	III	2	26	A

Vztah klinických údajů souboru k úspěšnosti ETV (logistická regrese)

Vliv anamnestických a klinických údajů (uvedeny na straně 24) na úspěšnost endoskopické léčby jsme hodnotili pomocí logistické regrese. Prokázali jsme statisticky významný vztah kombinace těchto faktorů na úspěšnost endoskopické léčby (tabulka 2, graf 1) :

-stupeň závažnosti PIVH dle Papile,

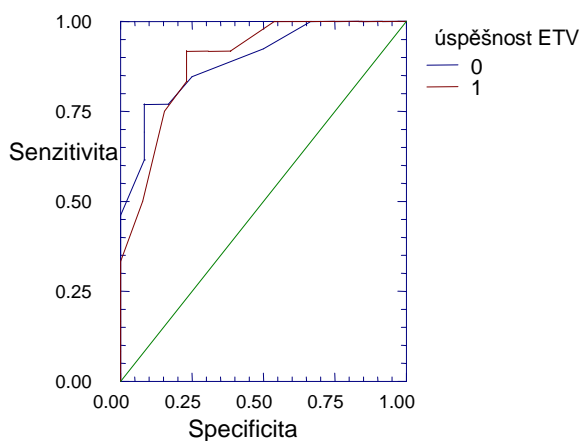
-gestační věk.

Korelační koeficient logistické regrese byl 0,48343.

Tabulka 2. Klasifikační tabulka logistické regrese- hodnocení předpokladu úspěšnosti ETV dle stupně PIVH a gestačního věku. (0-neúspěšná ETV, 1-úspěšná ETV, Skutečnost- počet pacientů s úspěšnou/neúspěšnou ETV, Předpoklad- dle PIVH a gestačního věku předpokládaný počet pacientů s úspěšnou/neúspěšnou ETV)

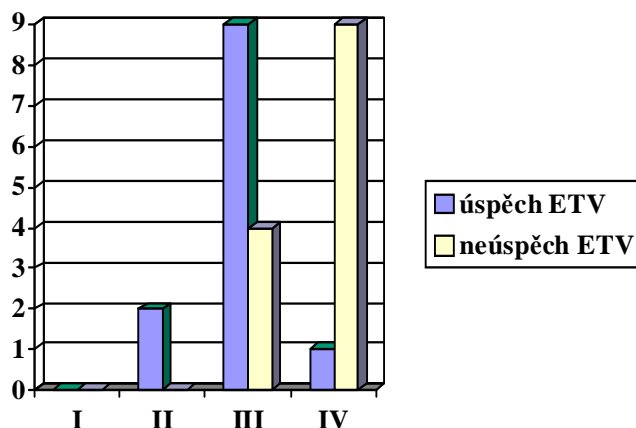
	Předpoklad	0	1	Celkem
Skutečnost				
0		10	3	13
1		1	11	12
Celkem		11	14	25
Procento správně klasifikovaných = 84%				

Graf 1. ROC křivka úspěšnosti ETV (červená křivka- pacienti s úspěšnou ETV, modrá křivka- pacienti s neúspěšnou ETV)



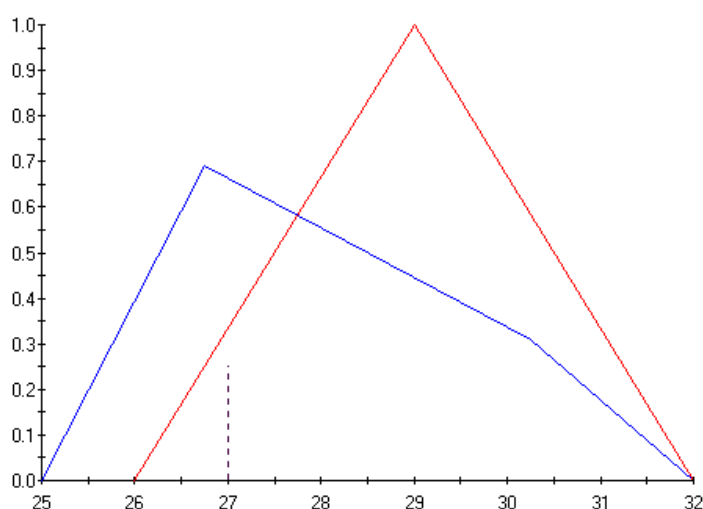
Při hodnocení vlivu výše uvedených anamnestických dat samostatně na úspěch endoskopické operace byl zjištěn statisticky významný vliv závažnosti stupně PIVH. Se zvyšujícím se stupněm PIVH dle Papile se pravděpodobnost úspěchu ETV snižuje (graf 2).

Graf 2. Závislost úspěšnosti ETV na stupni PIVH (osa x- stupeň PIVH dle Papile, osa y- počet pacientů)



Statisticky méně významný je pak vliv gestačního věku na úspěšnost ETV. Při provedení ETV u dětí narozených ve 27. týdnu a později (cut-off hodnota) je pravděpodobnost úspěchu ETV 71,3 %, se senzitivitou 0,8333 a specificitou 0,5385. Plocha pod křivkou je 0,713. Přehled hodnot rozptylu logistické regrese je uveden v tabulce 3 a grafu 3.

Graf 3. Vztah gestačního věku a úspěšnosti ETV (osa x-gestační věk v týdnech, cut –off hodnota- 27, osa y – četnost, červená křivka- pacienti s úspěšnou ETV, modrá křivka - pacienti s neúspěšnou ETV)



Tabulka 3. Výstup ROC analýzy pro závislost gestačního věku a úspěšnosti ETV

První skupina –modrá křivka	2
Proměnná pro 1. skupinu	0
Počet pozorování 1. skupiny	13
Druhá skupina- červená křivka	3
Proměnná pro 2. skupinu	1
Počet pozorování 2. skupiny	12
Cut-Off hodnota-gestační týden	27
Cut-off hodnota ve vztahu se specif. a sensitiv.	
Specificita se směrodatnou odchylkou	0,5385 0,1383
95%-konfidenční interval	0,2675 0,8095
Senzitivita se směrodatnou odchylkou:	0,8333 0,1076
95%-konfidenční interval	0,6225 1

Při hodnocení porodní hmotnosti, doby vzniku hydrocefalu a charakteru dočasné léčby nebyl zjištěn statisticky významný vztah k úspěšnosti ETV.

Srovnání úspěšnosti ETV v našem souboru s literárními údaji

Počet pacientů léčených úspěšně ETV v našem souboru byl 12 při celkovém počtu 25 pacientů. Celková úspěšnost v našem souboru je tedy 48%. Úspěšnost v našem souboru jsme srovnali s literárně publikovanými výsledky endoskopické léčby stejné věkové skupiny pacientů pro obstrukční hydrocefalus. Pro srovnání jsme použili práci Goryaeb a kol. [34], který uvádí nejlepší výsledky. V práci hodnotí úspěšnost ETV u obstrukčního hydrocefalu různé etiologie u dětí mladších 1 roku. Celkový počet pacientů byl 36 a úspěšnost v souboru pak 64%.

Pro srovnání bylo použito testování hypotéz (proporce poměrů, rozdíl diferencí a poměr diferencí). Rozdíly ve výsledcích obou souborů nejsou statisticky významné na 5% hladině významnosti ($p < 0,05$). Oba soubory jsou tedy srovnatelné, co se týče úspěšnosti ETV (tabulka 4).

Naše výsledky prokazují, že výsledky ETV při léčbě PHH v této práci jsou srovnatelné s úspěšností ETV u jiných typů obstrukčního HC ve stejné věkové skupině pacientů.

Tabulka 4. Testování hypotéz (hodnocení rozdílu, hodnocení poměru, hodnocení poměru šancí metodami konfidenčního intervalu, P1- testovaný soubor, P2-kontrolní literární soubor)

Výběr dat	Velikost souboru	Pozitivní počet	Negativní počet	Poměr pozitivní	Poměr negativní
Soubor					
první	25.0	12.0	13.0	0.4800	0.5200
druhý	36.0	23.0	13.0	0.6389	0.3611
Celkem	61.0	35.0	26.0	0.5738	0.4262
Konfidenční interval rozdílu (P1-P2)					
Metoda konfidenčního intervalu		Určená hodnota	dolní 95% konfidenční limit	horní 95% konfidenční limit	
Quasi-Exact (Chen)		-0.1589	-0.3962	0.0951	
Score (Farrington & Manning)		-0.1589	-0.3941	0.0913	
Score (Miettinen & Nurminen)		-0.1589	-0.3958	0.0933	
Score w/Skewness (Gart-Nam)		-0.1589	-0.3997	0.0936	
Score (Wilson)		-0.1589	-0.3845	0.0878	
Score (Wilson C.C.)		-0.1589	-0.4048	0.1099	

Chi-Square C.C. (Yates)	-0.1589	-0.4437	0.1259
Chi-Square (Pearson)	-0.1589	-0.4098	0.0921
Konfidenční interval poměru (P1/P2)			
Metoda konfidenčního intervalu	Určená hodnota	dolní 95% konfidenční limit	horní 95% konfidenční limit
Quasi-Exact (Chen)	0.75	0.44	1.18
Score (Farrington-Manning)	0.75	0.45	1.17
Score (Miettinen-Nurminen)	0.75	0.45	1.18
Score w/Skewness (Gart-Nam)	0.75	0.44	1.18
Logarithm (Katz)	0.75	0.47	1.21
Logarithm + 1/2 (Walter)	0.76	0.48	1.21
Fleiss	0.75	0.43	1.24
Konfidenční interval poměru šancí (šance1/šance2)			
Metoda konfidenčního intervalu	Určená hodnota	dolní 95% konfidenční limit	horní 95% konfidenční limit
Exact (Conditional)	0.53	0.16	1.67
Score (Farrington & Manning)	0.52	0.19	1.45
Score (Miettinen & Nurminen)	0.52	0.19	1.47
Fleiss's Iterated	0.53	0.16	1.67
Logarithmic	0.53	0.19	1.47
Mantel-Haenszel	0.52	0.18	1.47
Simple	0.52	0.00	1.06
Simple + 1/2	0.53	0.00	1.07

4.4. Diskuze

V našem souboru jsme chirurgicky řešili celkem 38 pacientů s rozvojem posthemoragického hydrocefalu, který vznikl následkem PIVH jako komplikace předčasného narození před 32. gestačním týdnem. Z celkového počtu 531 nezralých novorozenců, narozených před 32. týdnem a hospitalizovaných ve sledovaném období na Neonatologickém oddělení, jde o relativně malé procento (7,2% pacientů s rozvojem PHH). Výsledky preventivní neonatologické léčby jsou tedy lepší, než uvádějí studie z poloviny 90. let. Z těchto 38 pacientů se PHH objevil u 34 pacientů časně, tj. do 7 týdnů po narození a byla u nich zahájena dočasná léčba hydrocefalu.

Jako dočasná léčba se dnes doporučuje buď zavedení Ommaya rezervoáru nebo zavedení dočasné zevní komorové drenáže. U naší skupiny pacientů preferujeme první metodu, tedy zavedení Ommaya rezervoáru s opakovanými odlehčovacími punkcemi,

protože takto lze provádět dočasnou léčbu po delší dobu než při zavedené zevní komorové drenáži. Cílem obou forem dočasné léčby je pak vyhnout se implantaci ventrikulárního zkratu.

Studií, které se zabývají dočasnou léčbou hydrocefalu, je několik. Autoři Reinprecht a kol. [71] sledovali 76 dětí s rozvojem PHH léčených zavedením zevní komorové drenáže. U pacientů s provedeným zkratem pak analyzovali následné komplikace. Z celkového počtu 76 pacientů zemřelo během zevní komorové drenáže 12 dětí, pro jiné příčiny než hydrocefalus nebo komplikace zevní drenáže. Ze zbylých 64 pacientů byl implantován ventrikulo-peritoneální zkrat u 42 dětí, což je 66%. Délka trvání zevní drenáže byla průměrně 23 dnů, infekční komplikace byla u 2 pacientů, mechanické komplikace s nutností opětovného zavedení zevní drenáže pak byly u 21 pacientů. Pacienti, kterým byl implantován zkrat byli revidováni pro infekční komplikaci v 7,1% a pro mechanickou obstrukci zkratu v 45,2%.

V další práci autoři Cornips a kol. [16] sledovali 14 nezralých novorozenců s rozvojem PHH a léčených zevní komorovou drenáží. Úspěšnost léčby uvádějí 64%, infekční komplikace s následnou ventrikulitidou se objevila u 1 pacienta.

Výsledky jsou srovnatelné s dalšími pracemi, kde autoři uvádějí nutnost zavedení zkratu po léčbě zevní komorovou drenáží u 64-68% pacientů [16,71].

V případě léčby pomocí implantovaného rezervoáru je uváděna nutnost zavedení zkratové operace mezi 68-85%. Richard a kol. [72] hodnotili léčbu PHH pomocí odlehčovacími punkcemi cestou implantovaného Ommaya rezervoáru, u části pacientů pak byla léčba kombinovaná s fibrinolýzou. Autoři uvádějí nutnost implanace zkratu u 68% pacientů z celkového počtu 45 přeživších. Poměrně vysoké je procento infekčních komplikací, které autoři uvádějí u 21 % pacientů.

V dalších studiích je ovšem procento infekčních komplikací nižší a pohybuje se mezi 0-17% [54,88]. Heep a kol. [40] používali v léčbě jiný typ podkožního rezervoáru –Salmon Rickham. Procento pacientů s provedeným zkratem bylo 85% z celkového počtu 20 pacientů. Infekce v průběhu dočasné léčby se vyskytla u 5% pacientů.

V našem souboru jsme byli úspěšní u 4 pacientů (11,8%) a zaznamenali jsme 1 infekční komplikaci v průběhu léčby (2,9%). Úspěšnost dočasné léčby v našem souboru pacientů je tak nižší ve srovnání s publikovanými pracemi, nižší je ale i výskyt infekčních komplikací. Standardní léčbou PHH při neúspěchu dočasné léčby je provedení zkratové operace. V dnešní době je preferováno provedení ventrikulo-peritoneálního zkratu, a to z důvodu menšího procenta komplikací a možností kompenzace délky drenáže při jeho růstu

zavedením dostatečné rezervy intraperitoneálně. Pokud provedení ventrikulo-peritoneální drenáže není možné, je metodou druhé volby ventrikulo-atriální drenáž.

V naší práci bylo primárně indikováno k provedení ventrikulo-peritoneální drenáže 9 pacientů (26,5%), sekundárně pak (při selhání endoskopické léčby) to bylo 13 pacientů. Celkem tak byla V-P drenáž provedena u 22 pacientů, což je 57,9%.

U pacientů s obstrukčním PHH byla prováděna endoskopická léčba. Abychom mohli indikovat ETV u pacientů s PHH, vyšetřovali jsme všechny pacienty se selháním dočasné léčby radiologicky, nejčastěji pomocí magnetické rezonance, v ojedinělých případech pomocí CT mozku, s cílem prokázat nebo vyloučit obstrukci v komorovém systému nebo ve výtokových částech 4. komory. Celkem byl hydrocefalus hodnocen jako obstrukční u 25 pacientů (73,5%), u zbylých 9 ti pacientů (26,5%) pak byl hodnocen jako hyporesorpční. Výsledky jsou srovnatelné s literárně publikovanými údaji. Peretta a kol. [68] ve své práci zvolili stejný diagnostický a terapeutický postup a hodnotili výsledky u 14 nezralých novorozenců s PHH a selháním dočasné léčby. U 9 (64%) z nich byl MR prokázán obstrukční hydrocefalus a byla u nich provedena ETV s úspěšností u 4 pacientů (44,4%).

V souvislosti s rozvojem a rozšířením endoskopické techniky je dnes ETV metodou první volby při léčbě obstrukčního, nekomunikujícího hydrocefalu s nejlepšími výsledky v případě stenosis mokovodu, kde její úspěšnost dosahuje až 90%. Nižší úspěšnost je však některými autory udávána v případě nezralé populace a dětí do šesti resp. až 24 měsíců věku ve srovnání se staršími dětmi [3,4,9,10,30,34,50,51,75].

Co se týče úspěšnosti ETV v naší skupině pacientů, byli jsme úspěšní u 12 pacientů (48%), u kterých jsme nemuseli implantovat ventrikulo-peritoneální zkrat. U 2 z těchto pacientů jsme provedli opakovanou ETV s odstupem 3 resp. 5ti měsíců. U úspěšných pacientů došlo k ústupu klinických projevů hydrocefalu, stabilizaci růstu obvodu hlavy, k mírnému zmenšení velikosti komorového systému na ultrazvukových kontrolách a s odstupem 3-10 měsíců byl prokázán fenomén průtoku na vyšetření MR mozku, od roku 2007 pak i s provedením 2D fázového kontrastu s EKG synchronizací. U zbylých 13 pacientů (52%) jsme museli pro klinické a UZ projevy progresu hydrocefalu po ETV implantovat V-P zkrat v odstupu 2-5 ti týdnů.

Výsledky v našem souboru jsme pak srovnávali s pracemi, které hodnotily úspěšnost u stejné věkové skupiny pacientů s obstrukčním hydrocefalem různé etiologie. Úspěšnost v naší skupině pacientů je srovnatelná s úspěšností léčby obstrukčního hydrocefalu v publikovaných pracích s nejlepšími výsledky v této věkové skupině pacientů (Goryaeb

a kol. [34]). Je však nižší ve srovnání s výsledky endoskopicky léčených dospělých pacientů se stenózou mokvodu [33,43].

Vliv na úspěšnost ETV má několik faktorů, přičemž věk pacienta v době operace je uváděn jako jeden z nich. K dalším pak patří technické provedení ETV, etiologická příčina hydrocefalu, pooperační meningitida a předchozí implantace V-P zkratu a jeho event. revize či infekční komplikace. V našem souboru byl zjištěn statisticky významný vliv stupně iniciálního PIVH a gestačního věku na úspěšnost ETV.

Prací, které se zabývají úspěšností ETV v nízkých věkových skupinách, bylo publikováno několik, věkový limit je však stanoven různými autory odlišně a pohybuje se od 6ti do 24 měsíců věku. Celková úspěšnost ETV je v těchto pracích uváděna mezi 0-64% případů [3,4,9,10,30,34,46], výsledky však mohou být zkresleny tím, že mnoho autorů provádí ETV i u pacientů s komunikujícím hydrocefalem.

Práce, ve kterých autoři hodnotí výsledky ETV u dětí do 1 roku a zahrnují do nich jen pacienty s nekomunikujícím hydrocefalem, uvádějí úspěšnost 48-64% [4,30,34]. Je také publikována práce, která neprokazuje rozdíl v úspěšnosti ETV v případě stenózy mokvodu u dětí do šesti měsíců věku a staršími dětmi [13].

Práce, které pak zahrnují děti ve věku do 2 let, uvádějí úspěšnost 53 a 43 % v případě nekomunikujícího hydrocefalu [3,46].

Faktory, které ovlivňují úspěšnost ETV u dětí do 1 roku, hodnotí ve své práci Koch a kol. [50], která uvádí úspěšnost ETV u 46%. Analýzou svého souboru a metaanalýzou předchozích publikovaných prací uvádí jako rizikové faktory ovlivňující selhání ETV: věk nižší než 3 měsíce a etiologii hydrocefalu jinou než idiopatickou stenózu mokvodu.

Při hodnocení závislosti věku na úspěšnosti ETV dále může hrát roli i delší čas adaptace u malých dětí, kdy po operaci přetrvává vyšší nitrolební tlak i při funkční ETV déle než u dospělých. Část pacientů (a to pravděpodobně i v naší práci) je tak příliš brzy hodnocena jako neúspěšná a předčasně je jim zaveden V-P zkrat.

Při srovnávání výsledků jednotlivých prací se vyskytuje problém také při srovnávání hodnocení úspěšnosti ETV. Ve většině prací je pro hodnocení úspěšnosti ETV použito klinické kritérium- ústup příznaků nitrolební hypertenze. Za neúspěch je pak považována nutnost implantace V-P zkratu [9,10,14,30,34]. Hodnocení na základě radiologických vyšetření je problematické, protože u většiny pacientů po úspěšné ETV (na rozdíl od drenážních operací) dochází jen k mírnému zmenšení komorového systému. Není jisté, zda přetrvávající ventrikulomegalie nemá negativní vliv na vyvíjející se mozkovou tkáň. Na druhé straně však výrazné zmenšení komorového systému u drénovaných pacientů

může vést později ke klinickým projevům nadměrné drenáže, či rozvoje slit ventricule syndromu [23].

Lze předpokádat, že závislost věku na úspěšnost ETV objasní probíhající International Infant Hydrocephalus Study, která je také zaměřena i na rozdíl ve funkčním výsledku mezi ETV a zkratovou operací u dětí mladších 2 let [76].

Z výše uvedených prací i z našich zkušeností můžeme tvrdit, že spíše než věk pacienta hraje v úspěšnosti ETV roli etiologický a patofyziologický typ hydrocefalu. Dle některých autorů je pro výsledek ETV nejdůležitější správná indikace a správné technické provedení výkonu, samotný věk pacientů nehraje roli. I když je některými autory doporučováno provedení ETV i u komunikujícího hydrocefalu [10], úspěšnost ETV je výrazně vyšší u pacientů s průkazem nekomunikujícího, obstrukčního hydrocefalu s prokázanou stenózou mokovodu či obliterací výtokových cest ze 4. komory na MR mozku. Etiologicky může být obstrukce rozmanitá, ideální indikací je pak pacient s triventrikulárním obstrukčním hydrocefalem, na podkladě stenózy mokovodu, kde je úspěšnost ETV nejvyšší [14,23]. Obstrukce při primární stenóze mokovodu bývá považována za kongenitální, obstrukce ve výtokových částech 4. komory však často vznikají sekundárně, jako následek proběhlé operace, infekce nebo krvácení. Při těchto příčinách obstrukce nemůžeme vyloučit spolupodíl hyporesorpce na vzniku hydrocefalu, což může být také příčina nižší úspěšnosti u této skupiny pacientů. U těchto pacientů však může později dojít ke znovuotevření subarachnoidálních prostor a ETV pak bývá úspěšná v pozdějším věku, kdy je indikovaná například při selhání VP drenáže [23].

Dalšími faktory, které mohou ovlivnit úspěšnost ETV zvláště u nezralé populace jsou: obtížnější technické provedení ETV, s ponecháním second membrane v interpedunkulární cisterně (při malých rozměrech komor a často změněné anatomii 3. komory u nezralých novorozenců), nižší gradient v místě resorpce likvoru při otevřených švech a hypoteticky odlišná cirkulace mozkomíšního moku u nezralých novorozenců [65]. Změněná anatomie komorového systému, zvláště u nezralých novorozenců, může vést k technické chybě při výkonu a také zvyšuje riziko peroperačních komplikací, nebo může být peroperační nález důvodem k neprovedení výkonu [23].

PHH nezralých novorozenců byl v minulosti kontraindikován k provedení ETV, a to z důvodu jeho hodnocení jako komunikujícího (hyporesorpčního). S rozvojem ETV a rozšířením indikací k jejímu provedení se objevily práce, které zahrnovaly i pacienty s proběhlým krvácením. Siomin a kol. [77] publikovali výsledky multicentrické retrospektivní studie, která hodnotila roli ETV u pacientů s PHH a postinfekčním

hydrocefalem. Z 36 dětí s proběhlým PIVH a rozvojem hydrocefalu byla ETV úspěšná u 55,6%. Všichni úspěšní pacienti však měli původně implantovaný V-P zkrat a ETV byla indikována na základě selhání zkratu. V naší práci jsme tyto pacienty do souboru nezahrnovali. Podobnou úspěšnost uvádí Smyth a kol. [79], který popisuje 71,4% úspěšnost ETV při léčbě PHH. Všichni úspěšní pacienti však prodělali ETV jako sekundární výkon po předchozím selhání V-P zkratu. Již výše citovaný Buxton [9,10] uvádí úspěšnost 30 % u pacientů indikovaných k ETV primárně. Beems a Grotenhuis [5] naproti tomu nepopisují signifikantní rozdíl mezi pacienty léčenými ETV primárně (úspěšnost 44,4%) a sekundárně (úspěšnost 50%). V práci Peretty a kol. [68] je úspěšnost 44%, soubor pacientů je ale malý.

Při hodnocení výsledků ETV si je nutné uvědomit, že v případě posthemoragického hydrocefalu i při prokázané obstrukci na MR mozku nelze vyloučit spolupodíl hyporesorbce. Jako možnost se jeví stanovení spolupodílu hyporesorbce ve vyšetření cytokinu TGF β 1 v likvoru, jehož zvýšená hladina se jeví jako predikativní faktor pro hyporesorpční hydrocefalu. Nebyla však publikována práce, která by prokázala, zda hladina TGF β 1 v mozkomíšním moku v kombinaci s nálezem na MRI u pacientů s posthemoragickým hydrocefalem může rozlišit skupinu pacientů s podílem hyporesorbce u obstrukčního hydrocefalu, což snižuje úspěšnost ETV u této skupiny pacientů. Toto je pak náplní další části této práce.

Podíl hyporesorbce však nelze vyloučit ani v případě diagnostikované primární stenomy mokovodu, protože u části pacientů je tzv. idiopatická stenóza mokovodu následkem proběhlého krvácení nebo zánětu [11].

Komplikace endoskopické operace byly v našem souboru zaznamenány u jednoho pacienta, u kterého byl nález subdurálního hygromu po provedené ETV. Tato komplikace se podle literárních údajů vyskytuje v 26 % [97]. Nález jsme řešili evakuací z trepanopunkce. Ve srovnání s literaturou jsou naše výsledky lepší, což zřejmě souvisí s používaným typem endoskopu s minimálním průměrem 3mm. Celkově jsou komplikace endoskopické léčby popisovány v 5-13,5 %, většina z nich je přechodných a patří k nim: arytmie, hypertenze, krvácení apnoické pausy, likvorová pseudocysta, diabetes insipidus. Infekční komplikace jsme v našem souboru u endoskopických operací nezaznamenali, v literatuře jsou uváděny mezi 2-3 % [15,23,84].

Pozdní komplikace po úspěšné ETV jsou méně časté než v případě zkratových operací a pohybují se od 2 do 15 % [14,31,43,47,58]. Zahrnují obliteraci vytvořeného otvoru, kterou je možno řešit opakovaním ETV. V našem souboru jsme zaznamenali pozdní

selhání u 2 pacientů (16%) při průměrné době sledování 18 měsíců. Nález jsme řešili opakovaním ETV. Peroperačně jsme pak u těchto pacientů našli obstrukci původně vytvořeného otvoru ve spodině 3. komory gliózou.

4.5. Závěr

Endoskopickou léčbou PHH nezralých novorozenců se dosud nezabývala žádná práce v české literatuře. Při srovnání se zahraniční literaturou byl v tomto souboru hodnocen největší počet pacientů této věkové skupiny s PHH indikovaných k ETV.

V práci jsme na základě radiologických vyšetření prokázali, že u části nezralých novorozenců s rozvojem posthemoragického hydrocefalu je tento hydrocefalus obstrukčního typu. V našem souboru jsme zjistili obstrukci u 73,5 % pacientů. Tito pacienti pak byli léčeni endoskopicky –provedením ETV.

Úspěšnost endoskopické léčby v našem souboru byla 48%. Na úspěšnost ETV měla statisticky významný vliv závažnost iniciálního PIVH a gestační věk. S vyšším stupněm PIVH a nižším gestačním věkem se pravděpodobnost úspěchu ETV snižovala.

Srovnáním s literárními údaji jsme prokázali, že výsledky endoskopické léčby obstrukčního PHH v našem souboru jsou statisticky srovnatelné s úspěšností ETV ostatních typů obstrukčního HC u této věkové skupiny pacientů. Jsou však horší ve srovnání s endoskopickou léčbou stenózy mokovodu dospělých pacientů. Nespornou výhodou však je, že při ETV odpadá nutnost implantace cizorodého materiálu (V-P zkratu), která je zatížena nezanedbatelným procentem komplikací.

Na nižší úspěšnosti endoskopické léčby v našem souboru, ve srovnání s léčbou obstrukčního hydrocefalu u dospělých pacientů, se podílí nízký věk pacientů a také etiologická příčina hydrocefalu- proběhlé krvácení, které může mimo obstrukci způsobit také hyporesorpci. Část pacientů tak má zřejmě kombinovaný obstrukční-hyporesorpční hydrocefalus, což vede k neúspěchu endoskopické léčby. Určení této skupiny pacientů je cílem následující práce- biochemické analýzy mozkomíšního moku.

5. Biochemická analýza mozkomíšního moku

5.1. Úvod

Mozkomíšní mok je čirá, bezbarvá tekutina se specifickou hmotností 1007 a pH v rozmezí 7,33 až 7,35. Obsahuje málo buněčných struktur, je hypoosmotický a isoosmotický a ve srovnání s krevní plasmou má odlišné iontové složení (nižší koncentrace draslíku, vápníku, anorganických fosfátů a bikarbonátu, oproti tomu vyšší koncentraci natria, hořčíku a chloridů). Iontové složení mozkomíšního moku je stabilní, změny se však mohou vyskytovat v závislosti na mnoha patologických procesech. Mozkomíšní mok nezralých novorozenců se od ostatních věkových skupin liší vyšším obsahem bílých a červených krvinek, vyšší koncentrací celkové bílkoviny a odlišným poměrem glukosy ke krevní plasmě (0,5/1,6) [35].

Mozkomíšní mok se tvoří především v chorioidálních plexech postranních komor (95%), dále ve 4. komoře. Malá část se pak tvoří v intersticiálních prostorech mozku a v oblasti endymální výstelky komor. U dospělého člověka je produkce mozkomíšního moku 0,3-0,35ml/minutu, což je kolem 0,5l denně. U novorozenců je denní produkce nižší a dosahuje 25ml denně. Celkový objem likvoru u novorozenců je 5 ml, z toho je 50% obsaženo intrakraniálně a 50% intraspinálně. Fyziologický tlak v likvorových prostorech je u novorozenců 3-7 cm vodního sloupce.

Mozkomíšní mok je vstřebáván především v oblasti arachnoidálních klků na konvexitách mozku v parasagitálně lokalizovaných Pacchionských granulacích. Menší část je pak vstřebávána v oblasti durálních rukávců hlavových a spinálních nervů, dále periarteriálně a perivenosně do krevního oběhu a do lymfatického systému.

Mozkomíšní mok má tyto funkce:

- mechanická ochrana mozku a míchy,
- drenážní mechanismus pro odstraňování metabolitů v CNS,
- přivádí výživné látky, hormony a neurotransmitery,
- má homeostatickou funkci s cílem zajistit optimální podmínky pro buňky CNS.

Vznik hydrocefalu obecně souvisí s různými patofyziologickými ději. Hydrocefalus může vzniknout na základě intra nebo periventrikulárně expanzivního procesu, který blokuje likvorovou cirkulaci. Dále může vzniknout na podkladě zvýšeného tlaku v žilních

splavech při trombosách splavů či zvýšeném centrálním venosním tlaku. Vyjímecný je pak vznik na základě hypersekrece mozkomíšního moku při nádorech chorioidálního plexu. Hydrocefalus vzniká také z vrozených příčin (X-linked HC, primární stenóza mokovodu). Na vzniku hydrocefalu se také může podílet mozkomíšní mok, který při některých patologických procesech, k nimž patří přítomnost krve nebo zánětu, indukuje vytvoření fibroproliferativní reakce v subarachnoidálních prostorách nebo cisternách, a tak brání přístupu mozkomíšního moku k místu jeho vstřebávání, které jsou dominantně v oblasti arachnoidálních klků Pacchionských granulací na konvexitě mozku parasagitálně. Tento patofyziologický děj také probíhá při vzniku posthemoragického hydrocefalu následkem intraventrikulárního krvácení a přítomnosti krve v subarachnoidálních prostorách způsobuje jizevnatou reakci a následnou poruchu vstřebávání.

Krev se do mozkomíšního moku dostává následkem periventrikulárního, subependymálně lokalizovaného krvácení u nezralých novorozenců, které se pak provalí do komorového systému. Přes veškerý pokrok v perinatální medicíně a snížení incidence PIVH u předčasně narozených novorozenců, prevalence PIVH ve vyspělých zemích neklesá. Je to z důvodu vyššího absolutního počtu přeživších nezralých novorozenců [64]. Pravděpodobnost vzniku posthemoragického hydrocefalu je závislá na závažnosti proběhlého krvácení a pohybuje se průměrně kolem 40% [61]. Léčba hydrocefalu znamená ve většině případů zavedení ventrikulo-peritoneálního zkratu. Je to léčba finančně náročná a zatížena velkým procentem komplikací, souvisejících s nezralostí pacientů a charakterem mozkomíšního moku s přítomností rozpadových produktů krve, což vede k časté mechanické obstrukci zkratových systémů. Komplikace zkratových operací pak dále zhoršují neurologické postižení těchto dětí [54,55,83].

Poznání přesného mechanismu vzniku hydrocefalu u těchto pacientů může vést ke změně algoritmu léčby a zlepšit tak její výsledky.

Při výzkumu patofyziologického vzniku zánětlivé a následně jizevnaté reakce v subarachnoidálních prostorách byl zkoumán vliv různých biomarkerů v mozkomíšním moku a jejich souvislost se vznikem PHH. Jednalo se o interleukiny IL-6, IL-10, dále specifické růstové faktory jako VEGF a skupina TGF cytokinů [39,41].

V experimentálních pracích na zvířecích modelech i v klinických studiích pacientů po subarachnoidálním krvácení i nezralých novorozenců s proběhlým PIVH a následným rozvojem PHH byla zjištěna vyšší hladina cytokinu TGF β 1 ve srovnání s pacienty, u kterých po krvácení k rozvoji HC nedošlo i s kontrolní skupinou pacientů s hydrocefalem jiné etiologie. Na zvířecích modelech pak byl prokázán etiologický vliv přítomnosti

TGF β 1 v likvoru na vznik hydrocefalu [32,82]. Vliv cytokinů TGF β 2 a beta 3 na vznik PHH prokázán nebyl.

TGF β 1 cytokin je jedna z tří isoform skupiny TGF beta cytokinů a v lidském organismu indukuje syntézu a diferenciaci epiteliálních a mesenchymálních buněk. Zralá forma TGF β 1 existuje jako latentní, biologicky inaktivní protein o hmotnosti 25 kDa, složený ze dvou identických jednotek, každá o hmotnosti 12,5 kDa. Aktivace latentní formy umožňuje spojení s komplexem na povrchu buněk, který se skládá z receptorů svázaných s cytoplasmatickými přenašeči signálů, což pak umožňuje generovat buněčnou odpověď [12,29]. TGF β 1 stimuluje syntézu lamininu a fibronektinu, jakož i dalších proteinů extracelulární matrix, ovlivňuje činnost ostatních cytokinů a také ovlivňuje imunitní systém. TGF β 1 je prototypický fibrogenní faktor aktivní během remodelace, fibrózy a hojení tkání. V těle se účastní při procesech hojení ran, tvorbě jizvy a množství patologických procesů, ke kterým patří plicní fibrosa, jaterní cirhóza a glomerulonefritída [45,73].

TGF β 1 je v mozkomíšním moku novorozenců bez proběhlého krvácení nedetekovatelný. Do mozkomíšního moku se dostává z krevních destiček po krvácení a jeho působením dochází k tvorbě proteinů lamininu a fibronektinu, které působí v odstupu 2-6 týdnů fibroproliferativní reakci v subarachnoidálních prostorách. Jeho hladina je vyšší u novorozenců s proběhlým PIVH a s rozvojem PHH a nutností implantace ventrikulo-peritoneálního zkratu [32,92,94].

V pracích, které zkoumaly vliv hladiny TGF β 1 na vznik hydrocefalu, se předpokládá, že PHH je vždy komunikující, hyporesorpčního typu. Přitom u části pacientů je prokázána obstrukce při stenóze mokovodu či blokádě výtokových částí 4. komory [18]. Není tedy známo, zda zvýšená hladina TGF β 1 souvisí se změnami, jež vedou k rozvoji posthemoragického obstrukčního hydrocefalu nebo se podílí jen na vytvoření hyporesorpce. Žádná práce zatím nezhodnotila vliv hladiny cytokinu TGF β 1 na úspěšnost endoskopického zákroku. Vysoká hladina TGF beta 1 v likvoru je spojena s vyšší četností implantace V-P zkratu [92,94]. Je předpoklad, že u dětí s průkazem obstrukce na magnetické rezonanci a nižší hladině TGF β 1, která znamená nízkou pravděpodobnost tvorby jizevnaté reakce v subarachnoidálních prostorách, může být procento úspěšnosti ETV vysoké. Při endoskopickém zákroku navíc dochází ke kontinuální irigaci komorového systému Ringer-laktát roztokem, což by mohlo vést ke snížení elevované hladiny TGF β 1.

V naší práci jsou analyzovány biochemické nálezy v mozkomíšním moku- hladina cytokinu TGF β 1 a celková bílkovina a jejich vzájemná korelace u souboru nezralých novorozenců s rozvojem PHH. Vyšetřované hodnoty jsou pak vztaženy k patofyziologickému typu posthemoragického hydrocefalu (obstrukční vs. hyporesorpční), nutnosti zavedení V-P zkratu a zejména úspěšnosti endoskopické léčby PHH.

Cílem studie je dle hodnot TGF β 1 najít skupinu pacientů s hydrocefalem, který je dle vyšetření MR obstrukční, ale u kterého není spolupodíl hyporesorpce a kde tak předpokládáme nejvyšší úspěšnost endoskopické léčby.

5.2. Materiál a metoda

5.2.1. Skupina pacientů

V práci je prospektivně analyzována hladina cytokinu Transforming Growth Factor β 1 a celkové bílkoviny v mozkomíšním moku u skupiny předčasně narozených novorozenců s proběhlým peri-intra-ventrikulárním krvácením a s rozvojem posthemoragického hydrocefalu. Pacienti byli hospitalizováni na Neonatologickém oddělení Fakultní nemocnice v Ostravě a operováni autorem studie na Neurochirurgické klinice Fakultní nemocnice v Ostravě v době od ledna 2005 do listopadu 2007. Celkem v té době byly odebrány vzorky u 29 pacientů s PHH. Do studie byli zařazeni pacienti, kteří splňovali následující kritéria k zahájení léčby a zařazení do studie:

- narození před 32. týdnem gestačního věku,
- ultrazvukem prokázané proběhlé periventrikulární, nebo periventrikulární a intraventrikulární krvácení,
- klinické a radiologické známky rozvoje hydrocefalu ,
- zavedení Ommaya rezervoáru.

Hodnocení klinických a radiologických známek bylo totožné jako v případě klinické části této práce.

5.2.2. Algoritmus léčby a rozdělení pacientů do skupin

Algoritmus diagnostický a léčebný byl shodný jako v klinické části práce (Obrázek1). Při implantaci Ommaya rezervoáru byl odebrán vzorek mozkomíšního moku, který byl odeslán na biochemické a bakteriologické vyšetření a dále uchován při teplotě $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ k následnému stanovení koncentrace TGF β 1.

Na základě typu a výsledku léčby byli pacienti rozděleni do těchto skupin:

Skupina A- úspěšná dočasná léčba: pacienti s úspěchem dočasné léčby, t.j. pacienti, u kterých byly prováděny punkce Ommaya rezervoáru, které vedly k ústupu PHH. U této skupiny pacientů nebyla nutná žádná další operační intervence. U těchto pacientů není přítomen hyporesorpční hydrocefalus.

Skupina B- primárně V-P zkrat: pacienti s neúspěšnou dočasnou léčbou a vyloučením obstrukce na vyšetření mozku magnetickou rezonancí nebo CT. U těchto pacientů byl primárně zaveden ventrikulo-peritoneální zkrat. Hydrocefalus u těchto pacientů hodnotíme jako hyporesorpční.

Skupina C- úspěšná ETV: pacienti s neúspěšnou dočasnou léčbou a úspěšnou endoskopickou léčbou. U těchto pacientů byl nález obstrukce na vyšetření mozku magnetickou rezonancí nebo CT a byla provedena endoskopická léčba, po které došlo k ústupu projevů hydrocefalu. U těchto pacientů nebylo nutné zavedení V-P zkratu. U těchto pacientů není přítomen hyporesorpční hydrocefalus.

Skupina D- neúspěšná ETV: pacienti s neúspěšnou dočasnou léčbou a neúspěšnou endoskopickou léčbou. U těchto pacientů byl nález obstrukce na vyšetření mozku magnetickou rezonancí nebo CT a byla provedena endoskopická léčba, po které však nedošlo k ústupu projevů hydrocefalu a bylo nutné zavedení ventrikulo-peritoneálního zkratu. Hydrocefalus u těchto pacientů hodnotíme jako hyporesorpční.

Likvorové koncentrace cytokinu TGF β -1 a celkové bílkoviny byly vztaženy k úspěchu endoskopické léčby a ve všech skupinách byly korelovány s následujícími anamnestickými a klinickými údaji:

- patofyziologický typ hydrocefalu (obstrukční vs. hyporesorpční),
- gestační věk,
- porodní hmotnost,
- časové období vzniku peri-intra-ventrikulárního krvácení,
- stupeň krvácení (dle Papileho),
- časový odstup mezi PIVH a rozvojem hydrocefalu,
- časový odstup mezi PIVH a zavedením Ommaya rezervoáru,
- četnost odlehčovacích punkcí cestou Ommaya rezervoáru.

5.2.3. Odběr mozkomíšního moku

Odběr mozkomíšního moku byl proveden v době implantace Ommaya rezervoáru na operačním sále, což bylo vždy do 24 hodin po objevení se příznaků posthemoragického hydrocefalu. Po implantaci komorové části do postranní komory bylo z rezervoáru aspirováno minimálně 7ml likvoru jehlou o síle 27 G. Poté byl rezervoár uložen podkožně a byla provedena sutura operační rány. Takto odebraný vzorek byl ihned odeslán do Ústavu klinické biochemie Fakultní nemocnice v Ostravě, kde byla část uložena do mrazícího zařízení s teplotou -80°C , další část byla biochemicky vyšetřena se stanovením hodnoty celkové bílkoviny. Odběr byl proveden autorem studie.

5.2.4. Analýza mozkomíšního mozku

Vzorek likvoru byl bezprostředně po dodání do laboratoře zpravidla analyzován na počet elementů (Fuchs-Rosenthalova komůrka) a na přítomnost krve. Po zcentrifugování následovalo stanovení celkové bílkoviny, glukózy a dalších parametrů požadovaných

klinikem. Část vzorku byla ihned zamražena a skladována při -80°C . V takto uložených vzorcích byla změřena koncentrace TGF- β 1 (Enzyme Immunoassay Kit).

Hladina TGF- β 1 byla stanovena pomocí soupravy TiterZyme-EIA TGF- β 1 firmy Assay Designs, USA. Tato souprava je určena pouze pro výzkumné účely a nelze ji použít pro diagnostické postupy.

V soupravě je použita myší monoklonální protilátka proti TGF- β 1 zakotvená v jamkách titrační destičky. V reakci je dále použita polyklonální protilátka proti TGF- β 1. Další složkou je konjugát streptavidinu s křenovou peroxidázou. Barevný produkt vhodný pro měření je výsledkem přidání činidla obsahujícího peroxid vodíku a 3,3', 5,5' tetrametylbenzidin. Měří se absorbance při 450 nm (přístroj Microplate Reader Spektrofotometr MRX, dodavatel firma BioVendor – laboratorní medicína a.s.) Absorbance je přímo úměrná koncentraci TGF- β 1 ve vzorku. Vlastní stanovení probíhá v pěti krocích. Po každém přidání reagensie následuje inkubace a následné promytí destičky. Před vlastním stanovením je nutná příprava vzorku zajišťující přístupnost TGF- β 1 pro měření.

Celková bílkovina ve vzorku byla stanovena na automatickém analyzátoru AU 640 OLYMPUS pomocí soupravy U/CSF Protein (Total Protein in Urine/Cerebrospinal Fluid), Cobas®, firmy Roche Diagnostics GmbH. Souprava je určena pro in vitro diagnostiku. Principem je srážecí reakce s benzetónium chloridem v prostředí alkalického pufru a EDTA. Vzniklý homogenní zákal se měří turbidimetricky při 520 nm.

5.2.5. Statistické zpracování dat

Při statistickém zpracování dat byla použita korelace numerických hodnot. Používali jsme parametrický Pearsonův párový korelační koeficient a neparametrický Spearmanův párový korelační koeficient. Jako významná byla hodnocena korelace na 5% hladině pravděpodobnosti ($p < 0,05$). Při hodnocení numerických a nominálních dat byla použita logistická regrese. Pro srovnání výsledků s literárními údaji jsme použili metodu testování hypotéz.

5.3. Výsledky

Celkem bylo vyhodnoceno 29 vzorků mozkomíšního moku u 29 pacientů. Koncentrace cytokinu TGF β 1 se pohybovala v rozmezí od 488,4 do 9213,6 pg/ml s průměrnou hodnotou 3924,2 pg/ml. Koncentrace celkové bílkoviny byla v rozmezí 0,104-2,88 g / l s průměrem 1,25 g/l. Mezi jednotlivými skupinami či jejich kombinacemi byly zjištěny statisticky významné rozdíly. Přehled všech výsledků s uvedením anamnestických dat a klinických výsledků je uveden v tabulce 5.

Skupina A (pacienti s úspěšnou dočasnou léčbou – není přítomna hyporesorpce)

V této skupině byl vyšetřen likvor u 4 pacientů. Koncentrace TGF β 1 se pohybovala od 609,3 do 4362,2 pg/ml s průměrnou hodnotou 2553,7 pg/ml. Koncentrace bílkoviny v likvoru se pohybovala v rozmezí 0,201 do 1,211 g/l s průměrnou hodnotou 0,634 g/l. Gestační věk pacientů této skupiny se pohyboval od 30 do 32 týdnů s průměrnou hodnotou 31 týdnů, porodní hmotnost pak od 1620 do 2100 g s průměrnou hodnotou 1803 g. U 1 pacienta se jednalo o PIVH stupně II , u ostatních 3 pacientů o stupeň III. U žádného pacienta této skupiny nebylo PIVH stupně IV. Vznik krvácení nastal v rozmezí 2-3 dnů po narození s průměrnou hodnotou 2,3 dnů. Rozvoj hydrocefalu a následná implantace Ommaya rezervoáru proběhla v odstupu 2-5 týdnů s průměrnou hodnotou 3,8 týdne. U 3 pacientů byla prováděna punkce Ommaya rezervoáru v intervalu 2-4x týdně, u 1 pacienta pak méně než 2x týdně. Odstup mezi zahájením a ukončením léčby (poslední punkce) se pohyboval v rozmezí 4-7 týdnů s průměrnou hodnotou 5,3 týdne.

Skupina B (pacienti s primárně indikovaným V-P zkratem – je přítomna hyporesorpce)

V této skupině byl vyšetřen likvor u 9 ti pacientů. Koncentrace TGF β 1 se pohybovala od 488,4 do 9036,1 pg/ml s průměrnou hodnotou 3910,7 pg/ml. Koncentrace bílkoviny v likvoru se pohybovala v rozmezí 0,73 do 1,82 g/l s průměrnou hodnotou 1,297 g/l. Gestační věk pacientů této skupiny se pohyboval od 26 do 32 týdnů s průměrnou hodnotou 29 týdnů, porodní hmotnost pak od 820 do 1420 g s průměrnou hodnotou 1259 g. Žádný pacient této skupiny neprodělal PIVH II. stupně, u 4 pacientů se jednalo o krvácení III. stupně (44,6%) a u 5ti pacientů se jednalo o krvácení IV. stupně (55,6%). Vznik krvácení nastal v rozmezí 1-10 dnů po narození s průměrnou hodnotou 4,3 dnů. Rozvoj hydrocefalu a následná implantace Ommaya rezervoáru proběhla v odstupu 2 až 4 týdnů

po narození, s průměrnou hodnotou 2,3 týdnů. U 3 pacientů byly prováděny odlehčovací punkce denně, u 5 pacientů pak v intervalu 2-4x týdně.

Skupina C (pacienti s úspěšnou ETV – není přítomna hyporesorpce)

V této skupině byl vyšetřen likvor u 6 ti pacientů. Koncentrace TGF β 1 se pohybovala od 1074,6 do 4629,6 pg/ml s průměrnou hodnotou 2324,5 pg/ml. Koncentrace bílkoviny v likvoru se pohybovala v rozmezí od 0,104 do 1,872 g/l s průměrnou hodnotou 1,019 g/l. Gestační věk pacientů této skupiny se pohyboval od 26 do 32 týdnů s průměrnou hodnotou 28,7 týdnů, porodní hmotnost pak od 940 do 1530 g s průměrnou hodnotou 1308 g. U všech 6ti pacientů se jednalo o PIVH III. stupně. Krvácení nastalo v rozmezí 0-3 dnů po narození s průměrnou hodnotou 1,8 dnů. Rozvoj hydrocefalu a následná implantace Ommaya rezervoáru proběhla v odstupu 3-7mi týdnů, s průměrnou hodnotou 4,3 týdnů. U 4 pacientů byly odlehčovací punkce prováděny v intervalu 2-4x týdně, u 2 pacientů pak méně než 2x týdně.

Skupina D (pacienti s neúspěšnou ETV- je přítomna hyporesorpce)

V této skupině byl vyšetřen likvor u 10ti pacientů. Koncentrace TGF β 1 se pohybovala od 3499,9 do 9213,6 pg/ml s průměrnou hodnotou 5444,3 pg/ml. Koncentrace bílkoviny v likvoru se pohybovala v rozmezí od 0,646 do 2,88 g/l s průměrnou hodnotou 1,59 g/l. Gestační věk pacientů této skupiny se pohyboval od 25do 32 týdnů s průměrnou hodnotou 28 týdnů, porodní hmotnost pak od 720 do 2100 g s průměrnou hodnotou 1219 g. U žádného z pacientů této skupiny nebylo PIVH stupně II, u 2 pacientů se jednalo o stupeň III (20%) a u 8 pacientů o stupeň IV (80%). Krvácení nastalo v rozmezí 1-4 dnů po narození s průměrnou hodnotou 1,7 dnů. Rozvoj hydrocefalu a následná implantace Ommaya rezervoáru proběhla v odstupu 3-7 týdnů, s průměrnou hodnotou 3,6 týdnů. U šesti pacientů byly prováděny odlehčovací punkce denně, u 3 pacientů pak v intervalu 2-4x týdně, u 1 pacienta pak méně než 2x týdně.

Tabulka 5. Přehled anamnestických a klinických dat souboru

pacient	g.věk/ týden	hmotnost/ g	stupeň PIVH/ Papile	rozvoj PIVH/den	rozvoj HC/ týden	obstrukční HC/ A/N	V-P drenáž A/N	ETV A/N	TGF β 1/ pg/ml	CB / g/l	skupina
1	31	2100	IV	2.den	3	A	A	A	9213,6	2,88	D
2	32	2100	III	2.den	2	N	N	N	4362,2	1,211	A
3	26	835	IV	2.den	3	A	A	A	5180,5	2,239	D
4	32	1325	III	3.den	4	A	N	A	1692,1	1,085	C
5	25	770	IV	4.den	7	A	A	A	3499,9	0,8	D
6	28	1320	III	5 den	2	N	A	N	488,4	0,798	B
7	26	940	III	0.den	7	A	N	A	4629,6	1,445	C
8	29	1140	IV	1.den	3	A	A	A	5190,9	1,29	D
9	32	1800	IV	1.den	3	A	A	A	5553,7	2,309	D
10	28	1100	III	1.den	3	A	A	A	6070	0,646	D
11	28	1350	IV	2 dny	3	N	A	N	1670	0,95	B
12	29	1050	IV	6 dní	2	N	A	N	4490,1	1,45	B
13	32	1400	III	4 dny	2	N	A	N	2187	1,05	B
14	31	1420	III	10 dní	1	N	A	N	3598,5	1,64	B
15	29	1410	IV	5 dní	3	N	A	N	6013,7	0,73	B
16	30	1400	IV	4 dny	2	N	A	N	1717,3	1,82	B
17	32	1840	II	2 dny	4	N	N	N	609,3	0,335	A
18	28	1350	III	2 dny	4	A	N	A	1394,9	0,104	C
19	28	1250	III	1 den	3	A	N	A	3092,4	1,226	C
20	30	1650	III	2 dny	4	N	N	N	2922,1	0,201	A
21	29	1450	III	3 dny	5	A	N	A	1074,6	1,872	C
22	26	820	IV	1 den	3	A	A	A	5117	1,926	D
23	27	1160	IV	1 den	4	A	A	A	4466	1,73	D
24	29	1530	III	2 dny	3	A	N	A	2063,1	0,384	C
25	31	1740	III	3 dny	4	A	A	A	5509,9	1	D
26	26	820	IV	1den	2	N	A	N	9036,1	1,58	B
27	25	720	IV	1den	3	A	A	A	4641,8	1,088	D
28	28	1160	III	2dny	4	N	A	N	5995	1,655	B
29	30	1620	III	3dny	5	N	N	N	2321,3	0,787	A

Pro zjištění, zda hladina TGF β1 nebo celkové bílkoviny ovlivňuje patofyziologický typ hydrocefalu (hyporesorpční x obstrukční), a tak sekundárně úspěšnost ETV, jsme vzájemně srovnávali koncentrace v mozkomíšním moku s anamnestickými a klinickými daty a poté mezi jednotlivými skupinami mezi sebou.

Vzájemný vztah anamnestických dat souboru a koncentrace TGF β 1 a celkové bílkoviny v likvoru.

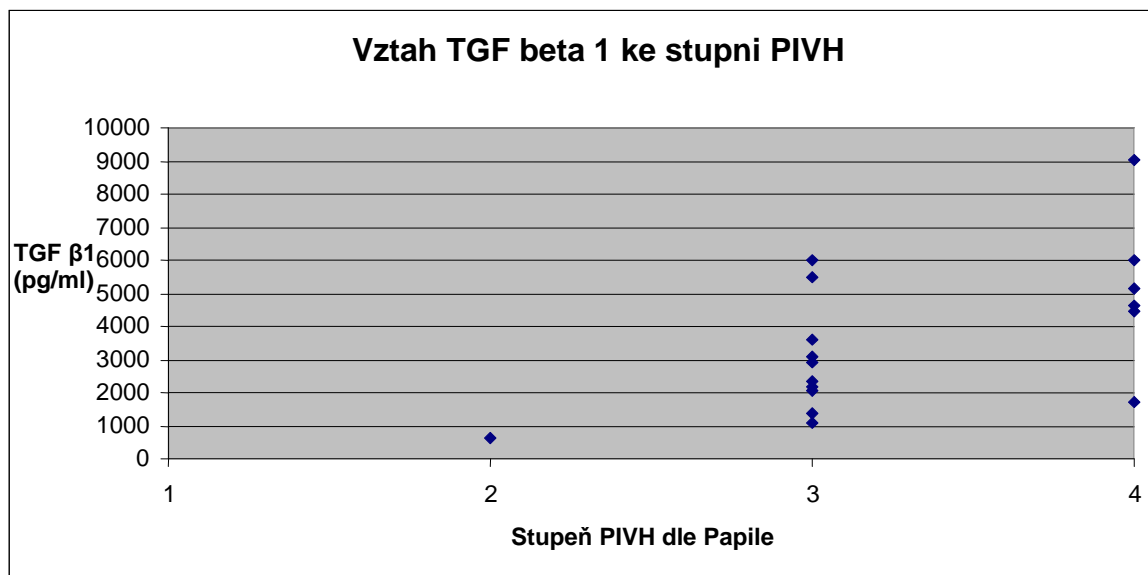
Výsledky hladin cytokinu TGF β1 a celkové bílkoviny v celém souboru byly korelovány vzájemně a dále s gestačním věkem, porodní hmotností, stupněm krvácení dle Papileho,

časovým odstupem PIVH a vzniku hydrocefalu od narození s cílem zjistit, jak ovlivňují koncentraci cytokinu TGF β 1 a celkovou bílkovinu anamnestické a klinické údaje před samotným vznikem posthemoragického hydrocefalu. Byl použit parametrický Pearsonův párový korelační koeficient a neparametrický Spearmanův párový korelační koeficient. Jako významná byla hodnocena korelace na minimálně 5% hladině pravděpodobnosti ($p < 0,05$) v obou testech (Tabulka 6 a 7).

Byla zjištěna statisticky významná korelace mezi koncentrací TGF β 1 a stupněm krvácení dle Papile na hladině pravděpodobnosti $p = 0,01$ (Graf 4). Dále byla zjištěna statisticky významná korelace mezi stupněm krvácení dle Papile a hodnotou celkové bílkoviny v likvoru na hladině pravděpodobnosti $p = 0,005$ (Graf 5). Při srovnání koncentrace TGF β 1 a celkové bílkoviny byla zjištěna statisticky významná korelace dle Pearsonova korelačního koeficientu i Spearmanova korelačního koeficientu na hladině pravděpodobnosti $p = 0,02$ (Graf 6).

Prokázali jsme, že hodnota TGF β 1 a celkové bílkoviny v likvoru mají statisticky významnou souvislost a jejich koncentrace se zvyšuje se stupněm závažnosti proběhlého krvácení. S ostatními sledovanými anamnestickými daty není statisticky významný vztah.

Graf 4. Vztah mezi koncentrací TGF β 1 v likvoru a stupněm PIVH (osa x- počet pacientů dle stupně PIVH, osa y- koncentrace TGF β 1 v pg/ml)



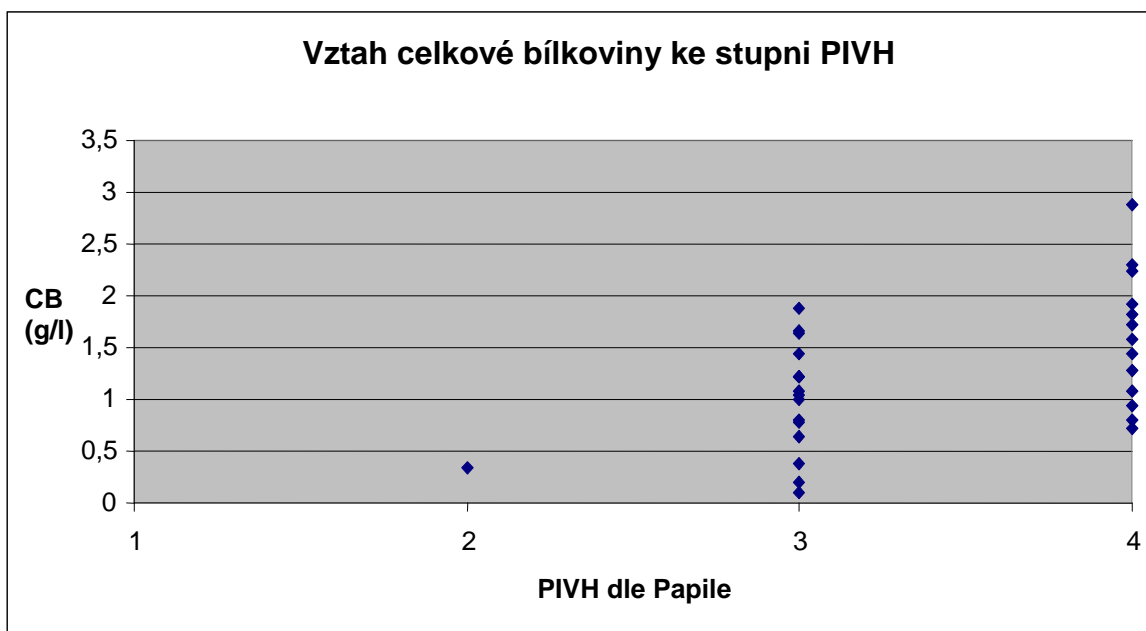
Tabulka 6. Pearsonův párový korelační koeficient

Pearsonův korelační koeficient						
	Gest. věk	hmotnost	stupeň -Papile	rozvoj PIVH	rozvoj HC	TGF β1
Gest. věk	1.000000	0.853459	-0.435452	0.306319	-0.310787	-0.211587
	0.000000	0.000000	0.018224	0.106064	0.100808	0.270529
	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000
hmotnost	0.853459	1.000000	-0.406679	0.112661	-0.163325	-0.132515
	0.000000	0.000000	0.028574	0.560655	0.397247	0.493182
	29.000000	19.000000	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000
stupeň -Papile	-0.435452	-0.406679	1.000000	-0.076013	-0.162576	0.504669
	0.018224	0.028574	0.000000	0.695130	0.399443	0.005240
	29.000000	29.000000	19.000000	29.000000	29.000000	29.000000
rozvoj PIVH	0.306319	0.112661	-0.076013	1.000000	-0.357291	-0.245705
	0.106064	0.560655	0.695130	0.000000	0.057069	0.198876
	29.000000	29.000000	29.000000	19.000000	29.000000	29.000000
rozvoj HC	-0.310787	-0.163325	-0.162576	-0.357291	1.000000	-0.123954
	0.100808	0.397247	0.399443	0.057069	0.000000	0.521763
	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000	19.000000	29.000000
TGF β1	-0.211587	-0.132515	0.504669	-0.245705	-0.123954	1.000000
	0.270529	0.493182	0.005240	0.198876	0.521763	0.000000
	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000
CB	-0.028016	-0.031807	0.521267	-0.042413	-0.178445	0.526608
	0.885294	0.869894	0.003736	0.827078	0.354368	0.003338
	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000
Cronbachs Alpha = 0.295205		Standardized Cronbachs Alpha = 0.546334				

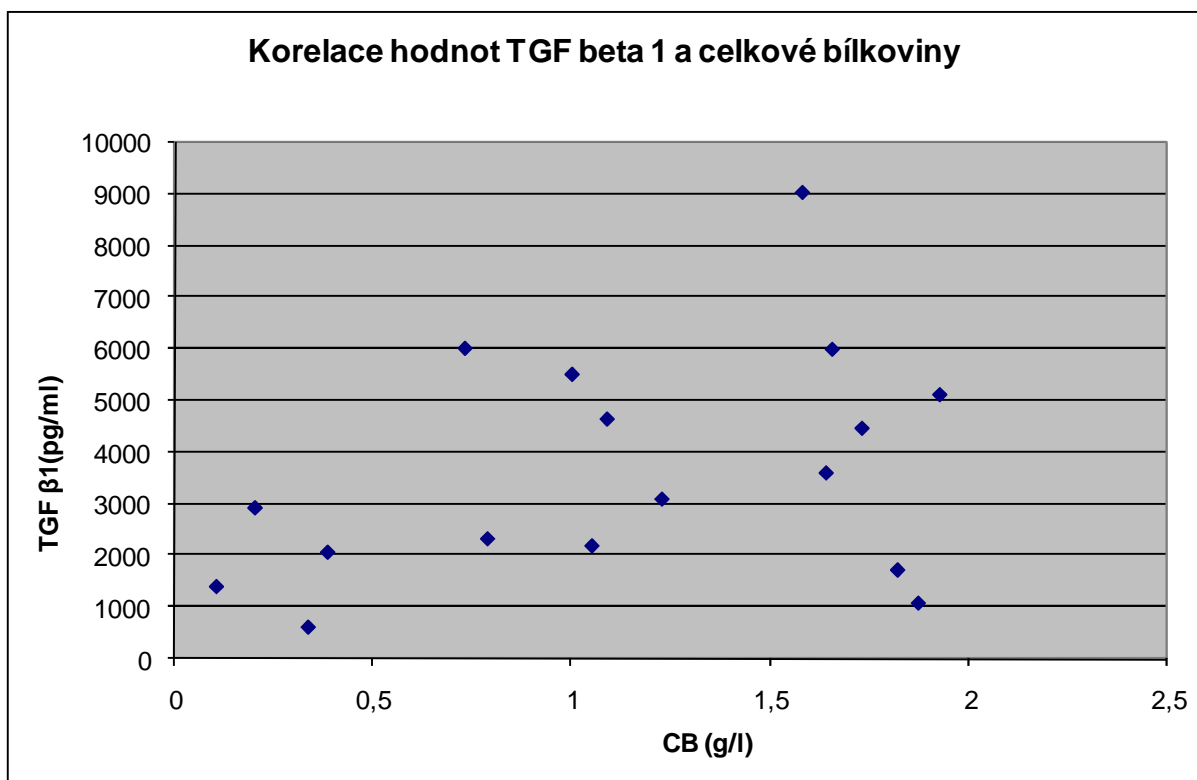
Tabulka 7. Spearmanův párový korelační koeficient

Spearmanův korelační koeficient						
	Gest. věk	hmotnost	stupeň -Papile	rozvoj PIVH	rozvoj HC	TGF β1
Gest. věk	1.000000	0.845707	-0.395841	0.388419	-0.173543	-0.194631
	0.000000	0.000000	0.033537	0.037320	0.367956	0.311666
	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000
hmotnost	0.845707	1.000000	-0.422881	0.288733	0.003592	-0.227234
	0.000000	0.000000	0.022282	0.128751	0.985247	0.235840
	29.000000	19.000000	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000
stupeň -Papile	-0.395841	-0.422881	1.000000	-0.136574	-0.253215	0.466340
	0.033537	0.022282	0.000000	0.479913	0.185057	0.010774
	29.000000	29.000000	19.000000	29.000000	29.000000	29.000000
rozvoj PIVH	0.388419	0.288733	-0.136574	1.000000	-0.206394	-0.379085
	0.037320	0.128751	0.479913	0.000000	0.282735	0.042556
	29.000000	29.000000	29.000000	19.000000	29.000000	29.000000
rozvoj HC	-0.173543	0.003592	-0.253215	-0.206394	1.000000	-0.129988
	0.367956	0.985247	0.185057	0.282735	0.000000	0.501536
	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000	19.000000	29.000000
TGF β1	-0.194631	-0.227234	0.466340	-0.379085	-0.129988	1.000000
	0.311666	0.235840	0.010774	0.042556	0.501536	0.000000
	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000
CB	-0.076257	-0.156747	0.501091	-0.185111	-0.220236	0.410345
	0.694195	0.416783	0.005624	0.336378	0.250968	0.027037
	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000	29.000000

Graf 5. Vztah mezi koncentrací CB v likvoru a stupněm PIVH (osa x-počet pacientů dle stupně PIVH, osa y- koncentrace CB v g/l)



Graf 6. Vztah mezi koncentrací CB v likvoru (osa x) a TGF β 1 (osa y)



Hodnocení vzájemného vztahu mezi koncentrací TGF β 1, celkové bílkoviny a vznikem hyporesorpčního hydrocefalu.

Pacienti skupiny B (pacienti bez průkazu obstrukce na MR s nutností provedení V-P zkratu) a pacienti skupiny D (pacienti s neúspěchem ETV a nutností provedení V-P zkratu) byli hodnoceni jako pacienti s diagnosou hyporesorpčního hydrocefalu. Pacienti skupiny A (pacienti s úspěchem dočasné léčby) a skupiny C (pacienti s úspěšnou ETV) byli hodnoceni jako pacienti, u kterých není přítomen hyporesorpční hydrocefalus.

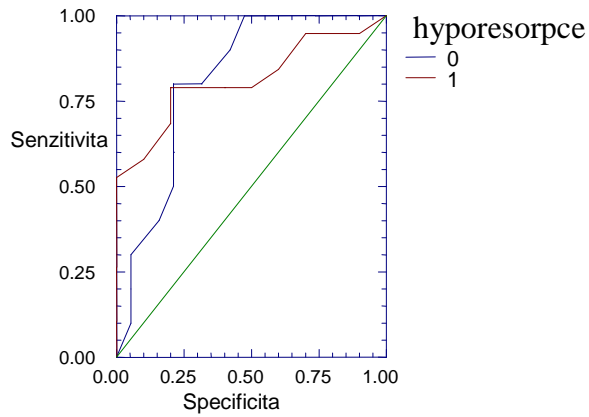
Vztah koncentrace cytokinu TGF β 1 v likvoru u obou skupin pacientů k rozvoji hyporesorpčního hydrocefalu jsme hodnotili pomocí logistické regrese. Prokázali jsme statisticky významnou pravděpodobnost při stanovení hyporesorpčního hydrocefalu na základě hodnoty TGF β 1. Pravděpodobnost správnosti zařazení pacientů do skupiny **s** nebo **bez** přítomnosti hyporesorpce na základě koncentrace TGF β 1 je 72,4%. Hodnota TGF β 1 v likvoru vyšší než 3296 pg/ml (cut-off hodnota) znamená 81,3% pravděpodobnost přítomnosti hyporesorpce. Senzitivita při stanovení hyporesorpčního hydrocefalu je 0,789, specifická 0,8, plocha pod křivkou pak 0,813. Korelační koeficient logistické regrese byl 0,22976. Přehled s hodnotami rozptylu logistické regrese je uveden v Tabulkách 8, 9 a Grafech 7 a 8.

Na základě hodnoty TGF β 1 se u 10 pacientů s průkazem obstrukčního hydrocefalu podílela na rozvoji hydrocefalu i hyporesorpční složka. Z celkového počtu šestnácti pacientů s průkazem obstrukčního hydrocefalu je to 62,5%.

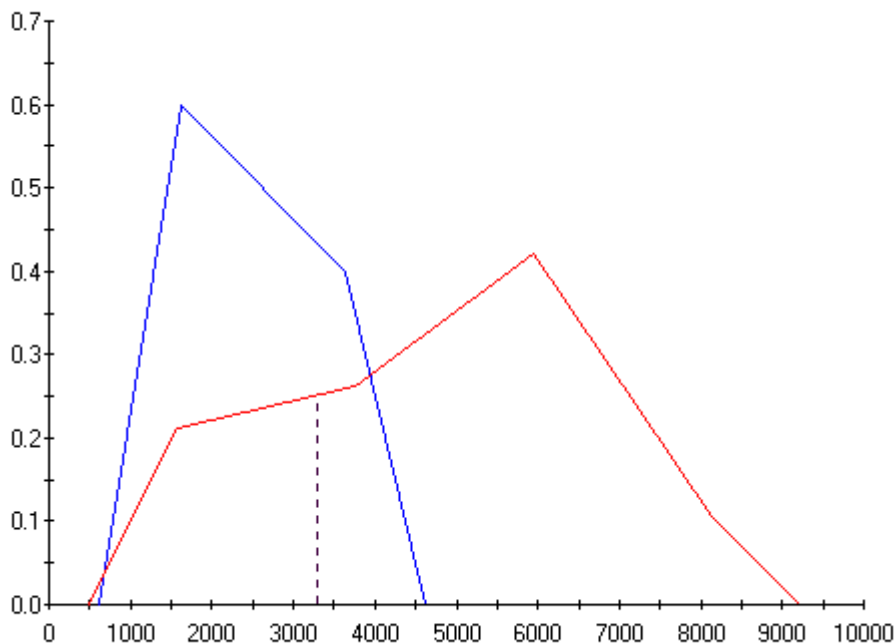
Tabulka 8. Klasifikační tabulka logistické regrese předpokladu hyporesorpce dle koncentrace TGF β 1 (0-bez hyporesorpce, 1-s hyporesorpcí, Skutečnost- počet pacientů s/bez hyporesorpce, Předpoklad- dle hodnot TGF β 1 předpokládaný počet pacientů s/bez hyporesorpce)

	Předpoklad	0	1	Celkem
Skutečnost				
0		6	4	10
1		4	15	19
Celkem		10	19	29
Procento správně klasifikovaných = 72,4%				

Graf 7. ROC křivka stanovení hyporesorpce dle koncentrace TGF β 1 v likvoru (modrá křivka- pacienti bez průkazu hyporesorpce, červená křivka- pacienti s průkazem hyporesorpce)



Graf 8. Vztah koncentrace TGF β 1 a stanovení hyporesorpčního hydrocefalu (osa x- koncentrace TGF beta 1 pg/ml, cut – off hodnota 3296, osa y – četnost pacientů, modrá křivka - bez průkazu hyporesorpce, červená křivka - s průkazem hyporesorpce)



Tabulka 9. Výstup ROC analýzy pro vztah TGF β 1 a stanovení hyporesorpčního hydrocefalu

Počet pozorování první skupiny - modrá	10		
Počet pozorování druhé skupiny - červená	19		
Cut-Off hodnota	3296,15		
Specificita se směrodatnou odchylkou	0,8	0,1265	
95%-konfidenční interval	0,5521	1	
Senzitivita se směrodatnou odchylkou	0,7895	0,0935	
95%-konfidenční interval	0,6062	0,9728	
Počet pozorování druhé skupiny	19		
Plocha pod ROC křivkou	0,8211		
Směrodatná odchylka	0,0834		
0.95-konfidenční interval	0,65	0,9921	

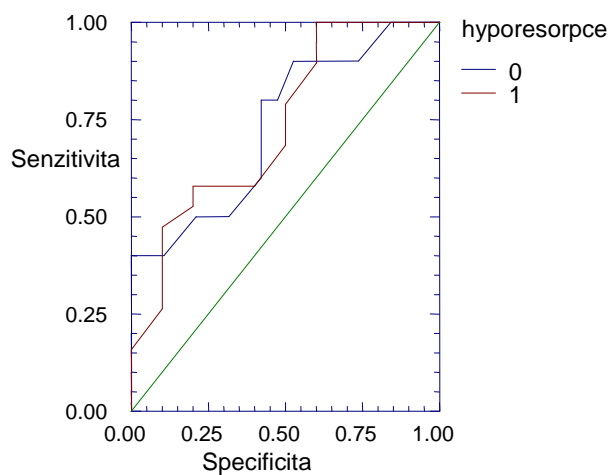
Vztah hodnoty celkové bílkoviny v likvoru u obou skupin pacientů k rozvoji hyporesorpčního hydrocefalu jsme hodnotili pomocí logistické regrese.

Prokázali jsme statisticky významnou pravděpodobnost při stanovení hyporesorpčního hydrocefalu na základě hodnoty celkové bílkoviny. Koncentrace celkové bílkoviny v likvoru vyšší než 1,4475 (cut-off hodnota) znamená 73,4% pravděpodobnost přítomnosti hyporesorpce. Sensitivita při stanovení hyporesorpčního hydrocefalu je 0,5263, specificita 0,9, plocha pod křivkou pak 0,73421. Korelační koeficient logistické regrese byl 0,16455. Přehled s hodnotami rozptylu logistické regrese je uveden v Tabulkách 10, 11 a Grafech 9 a 10.

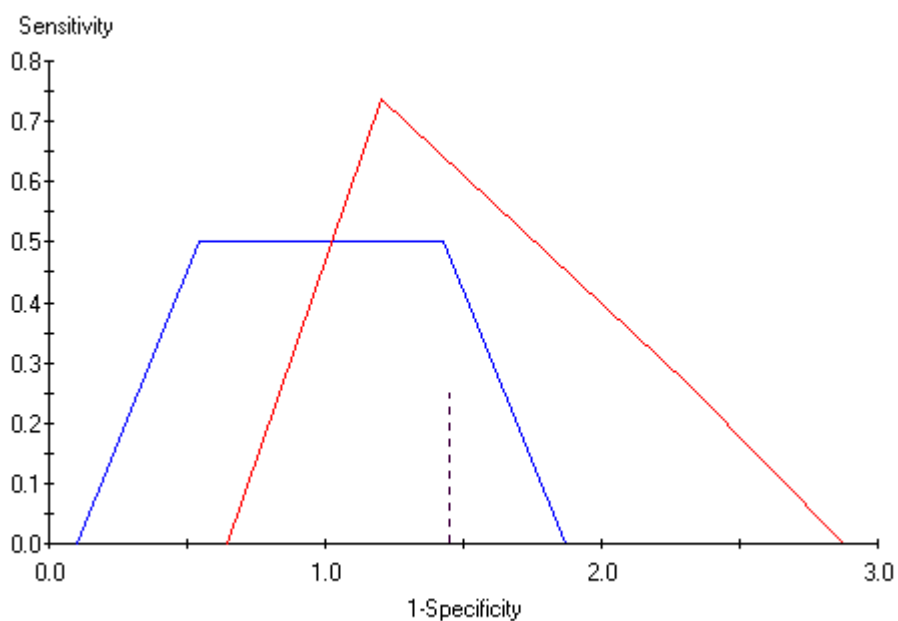
Tabulka 10. Klasifikační tabulka logistické regrese předpokladu hyporesorpce dle hodnoty celkové bílkoviny (0-bez hyporesorpce, 1-s hyporesorpcí, Skutečnost- počet pacientů s/bez hyporesorpce, Předpoklad- dle hodnot CB předpokládaný počet pacientů s/bez hyporesorpce)

	Předpoklad	0	1	Celkem
Skutečnost				
0		4	6	10
1		2	17	19
celkem		6	23	29
Procento správně klasifikovaných = 73,4%				

Graf 9. ROC křivka stanovení hyporesorpce dle koncentrace CB v likvoru (modrá křivka- pacienti bez průkazu hyporesorpce, červená křivka- pacienti s průkazem hyporesorpce)



Graf 10. Vztah koncentrace CB a stanovení hyporesorpčního hydrocefalu (osa x- hladina CB v g/l, cut – off hodnota 1,4475, osa y – četnost pacientů, modrá křivka- bez průkazu hyporesorpce, červená křivka - s průkazem hyporesorpce)



Tabulka 11. Výstup ROC analýzy pro vztah celkové bílkoviny a stanovení hyporesorpčního hydrocefalu

Počet pozorování první skupiny -modrá	10	
Počet pozorování druhé skupiny -červená	19	
Cut-Off hodnota	1,4475	
Specificita se směrodatnou odchylkou	0,9	0,0949
95%-konfidenční interval	0,7141	1
Senzitivita se směrodatnou odchylkou	0,5263	0,1145
95%-konfidenční interval	0,3018	0,7508
Počet pozorování druhé skupiny	19	
Plocha pod ROC křivkou	0,7421	
Směrodatná odchylka	0,1048	
0.95-konfidenční interval	0,5271	0,9571

Prokázali jsme, že koncentrace TGF β 1 i CB v likvoru má statisticky významný vztah k rozvoji hyporesorpčního posthemoragického hydrocefalu, bez závislosti na event. spolupodílu obstrukce. Vzhledem k nálezu vzájemné statisticky významné korelace mezi TGF β 1 a CB byl předpoklad stejného výsledku u obou hodnot. Hladina CB má však vztah k rozvoji hyporesorpčního hydrocefalu z klinického hlediska statisticky méně významný oproti TGF β 1, a to v důsledku nízké senzitivity.

Při posuzování vztahu numerických i nominálních hodnot souboru byla pomocí logistické regrese zjištěna 100% úspěšnost při stanovení hyporesorpčního posthemoragického hydrocefalu při použití kombinace těchto faktorů :

- hladina TGF β 1 v likvoru – nižší než cutt-off hodnota,
- stupeň PIVH dle Papile- nižší než IV,
- doba vzniku PIVH – 2. den a později po narození.

Hodnocení vzájemného vztahu koncentrace TGF β 1 a úspěšnosti endoskopické léčby.

Zjištění statisticky významného vztahu mezi koncentrací TGF β 1 a klinickým průkazem hyporesorpčního HC jsme aplikovali do námi analyzovaného souboru. Ze souboru jsme vyloučili všechny pacienty s neúspěšnou ETV, u kterých byla dle koncentrace TGF β 1 spolupřítomna hyporesorpční složka (hladina TGF β 1 vyšší než 3296 pg/ml= cut-off hodnota). V souboru zůstalo 6 pacientů, jejichž úspěšnost ETV byla 100%. I přes malý počet pacientů v takto upraveném souboru, jsme výsledek srovnali s literárně publikovanými studii léčby obstrukčního HC u dospělých pacientů. Pro srovnání byla použita práce Hopf a kol. [43], ve které autoři analyzují úspěšnost ETV u 100 pacientů. Celková úspěšnost je 76%. Tyto výsledky jsou podobné u většiny takových publikovaných prací, kde jsou velké skupiny pacientů.

Pro srovnání byl použit oboustranný test pro testování hypotéz (nulová hypotéza- rozdíly mezi soubory nejsou statisticky významné, alternativní hypotéza- rozdíly mezi soubory jsou statisticky významné). Chí- kvadrát test a Z-test prokázaly, že rozdíly ve výsledcích obou souborů nejsou statisticky významné ($p=0,05$) (Tabulka 12).

Naše výsledky prokazují, že při indikaci ETV u PHH nezralých novorozenců na základě průkazu obstrukce na MR mozku a koncentrace TGF β 1 v likvoru je úspěšnost ETV srovnatelná s literárně uváděnými výsledky léčby obstrukčního hydrocefalu vyšších věkových skupin pacientů.

Tabulka 12. Testování hypotéz (oboustranný test, P1-testovaný soubor, P2-kontrolní literární soubor)

Výběr dat					
Soubor	Velikost souboru	Pozitivní počet	Negativní počet	Poměr pozitivní	Poměr negativní
První	6.0	6.0	0.0	1.0000	0.0000
Druhý	100.0	76.0	24.0	0.7600	0.2400
Celkem	106.0	82.0	24.0	0.7736	0.2264
Konfidenční interval rozdílu (P1-P2)					
Metoda konfidenčního intervalu			Určená hodnota	dolní 95% konfidenční limit	horní 95% konfidenční limit
Score (Farrington & Manning)			0.2400	-0.1569	0.3323
Score (Miettinen & Nurminen)			0.2400	-0.1592	0.3328

Score w/Skewness (Gart-Nam)	0.2400	-0.1288	0.3306
Score (Wilson)	0.2400	-0.1571	0.3323
Score (Wilson C.C.)	0.2400	-0.2493	0.3389
Chi-Square C.C. (Yates)	0.2400	0.0680	0.4120
Chi-Square (Pearson)	0.2400	0.1563	0.3237
Oboustranný test nulového rozdílu (H0: P1 = P2 versus H1: P1 <> P2)			
Určený rozdíl (P1 - P2) = 0.2400			
		Test	
Název Testu	Distribuce Statistického rozdílu	Statistická hodnota	Zkušební úroveň na 5%
Fisher's Exact	Hypergeometric		0.3331 Ne
Chi-Square Test	Chi-Square(1)	1.861	0.1725 Ne
Chi-Square Test (C.C.)	Chi-Square(1)	0.743	0.3886 Ne
Z-Test	Normal	1.364	0.1725 Ne
Z-Test (C.C.)	Normal	0.862	0.3886 Ne
Mantel-Haenszel Test	Normal	1.358	0.1745 Ne
Likelihood Ratio	Chi-Square(1)		
T-Test using 0's and 1's	Student's T(104)	2.727	0.0075 Ano

5.4. Diskuze

Cílem naší práce bylo na základě vyšetření mozkomíšního moku najít skupinu pacientů, u kterých je hydrocefalus hyporesorpční nebo na jehož vzniku se hyporesorpce spolupodílí.

Jako marker hyporesorpce jsme vyšetřovali koncentraci cytokinu TGF β 1. Protože se jedná o vyšetření finančně náročné, prováděli jsme i rutinní vyšetření likvoru se stanovením celkové bílkoviny a sledovali jsme její závislost na hodnotě TGF β 1.

Při patogenezi posthemoragického hydrocefalu hraje dominantní roli přítomnost krve v komorovém systému nebo v subarachnoidálních prostorách. Fibróza a vytvoření adhezí mezi měkkou plenou a arachnoideou v subarachnoidálních prostorách, obzvláště v místech arachnoidálních klků, může znemožnit vstřebávání mozkomíšního moku. Ztlustělá arachnoidea a proliferativní fibróza v subarachnoidálních prostorách byly také prokázány elektronovou mikroskopií u pacientů s posthemoragickým hydrocefalem [49]. Přesný mechanismus těchto změn však nebyl dlouho vysvětlen. Od poloviny 90.let se objevují studie, které nejprve na zvířecích modelech zkoumají vliv cytokinu TGF β 1 v patogenezi posthemoragického hydrocefalu [32,82].

Cytokin TGF β 1 je polypeptid, který vykazuje různé funkce a je nacházen v různých částech organismu. Ačkoli může být produkován více buňkami, původně byl izolován z lidských krevních destiček. Je tedy uložen v krevních destičkách, ze kterých je uvolňován v latentní formě. Po uvolnění je aktivován v různých situacích a poté rychle zpět deaktivován. Některé z biologických aktivit TGF β 1 zahrnují regulaci buněčného růstu, proliferaci a diferenciaci, zánětlivou reakci a hojení ran, morfogenezi, tvorbu nádorů a imunitní odpověď. V buňkách mezenchymální tkáně TGF β 1 indukuje syntézu kolagenu a složek extracelulární matrix, jako jsou fibronectin, tenascin a proteoglykany. Působením TGF β 1 je tak vyvolána řada fibrotizujících onemocnění jako jaterní cirhoza, plicní fibroza a glomerulonefritída. TGF β 1 má také chemotaktický vliv na monocyty, makrofágy, neutrofile a fibroblasty [45,59,73].

Moinuddin a kol. [59] publikovali experimentální studii, při které byl u myši indukován hydrocefalus intratekální aplikací TGF β 1 a následně sledovány histopatologické změny na měkkých plenách. Autoři došli k závěru, že TGF β 1 zvyšuje buněčnost a stimuluje fibrosní změny a zúžení leptomeningeálních prostor, což vede ke zhoršení dynamiky průtoku v subarachnoidálních prostorech. Histopatologické změny v subarachnoidálních prostorech jsou stejné, jaké nalézáme u pacientů s hyporesorpčním hydrocefalem po proběhlém subarachnoidálním krvácení. Elevace hladiny TGF β 1 v mozkomíšním moku dle autorů hraje důležitou roli a v součinnosti s dalšími faktory se podílí na vývoji hyporesorpčního, komunikujícího hydrocefalu.

Cherian a kol. [12] v experimentální studii podávali intratekálně krev u krys. Nálezů ukazují, že hladiny fibronectinu, lamininu a vitronektinu byly elevovány u krys s rozvojem hydrocefalu, jen nesignifikantní změny pak byly u zvířat bez rozvoje hydrocefalu. Elevace těchto proteinů extracelulární matrix souvisí s hladinou TGF β 1. Ve studii bylo tedy prokázáno signifikantní zvýšení hladiny extracelulárních proteinů v korelaci s koncentrací TGF β 1 v likvoru u krys, u kterých došlo po intratekálním podání krve k rozvoji hydrocefalu. Jestli je však elevovaná hodnota proteinů v přímé souvislosti s TGF β 1, není jasné. Autoři také prokázali, že zvýšená hladina proteinů přetrvává ještě dlouho po normalizaci TGF β 1, který celý patofyziologický mechanismus nastartuje.

Závěrem experimentálních studií je, že exprese TGF β 1 koreluje a pravděpodobně hraje důležitou roli v rozvoji hydrocefalu po proběhlém IVH.

Vztah hladiny TGF β 1 k rozvoji PHH byl vyšetřován i v klinických studiích. Autoři Flood a kol. [29] zaměřili práci na časový průběh elevace TGF β 1. Vyšetřovali hladinu TGF β 1 u pacientů s proběhlým subarachnoidálním krvácením u 11 pacientů a sledovali

také její kolísání v průběhu časového odstupu od krvácení. Nálezů pak srovnávali s kontrolní skupinou a hladinou albuminu v krvi, jako ukazatele akutního krvácení při porušení hematoencefalické bariéry mozku. Zjistili dvoufázový průběh elevace TGF β 1. První vrchol byl v průběhu 1. a 2. dne po krvácení, pak došlo k poklesu hladiny a další zvýšení pak nastalo mezi 9. a 10. dne a trvalo do 19. dne po krvácení. Autoři vysvětlují první zvýšení hladiny TGF β 1 jeho uvolněním z krevních destiček při iniciálním krvácení, což také korelovalo se zvýšenou hladinou albuminu v mozkomíšním mozku. Druhý vrchol zvýšení TGF β 1 již nebyl doprovázen elevací albuminu v mozkomíšním mozku, nesouvisel tedy s předpokládaným opětovným krvácením, ale k uvolnění TGF β 1 došlo v rámci tkáňově specifické odpovědi na inzult z chorioidálního plexu, astrocytárních a ependymálních buněk.

Whitelaw a kol. [94] ve studii vyšetřují hladinu TGF β 1 v mozkomíšním mozku u nezralých novorozenců s proběhlým PIVH a korelují hladiny s klinickým rozvojem PHH a úspěšností dočasné léčby, úspěšností fibrinolytické léčby a nutností implantace ventrikulo-peritoneálního zkratu. Nálezů potvrzují hypotézu, že uvolnění TGF β 1 a jeho hladina v likvoru hraje důležitou roli v rozvoji hyporesobčního hydrocefalu. Výsledky také pomáhají vysvětlit neúspěšnost fibrinolytické léčby. Omezením při hodnocení studie je malý počet pacientů - 19, kontrolní skupina pak měla 12 dětí. Dalším omezením je pak, na tak malý počet pacientů, více typů léčby (Ommaya, fibrinolytická léčba). Autoři vyšetřovali, tak jako ve většině prací, latentní formu TGF β 1. Odběr vzorku také nebyl proveden ihned po krvácení, ale až při započetí léčby dočasného PHH (5-32 den po PIVH) průměrné hodnoty TGF β 1 u kontrolní skupiny byly 495 pg/ml, což se významně lišilo od hodnot vyšetřované skupiny. Hodnota u dětí s progresivním hydrocefalem pak byla 9700 pg/ml s mediánem 10,25 pg/ml. Studie prokázala, že hladina TGF β 1 nad 6500 pg/ml má 80% senzitivitu a 78% specifitu pro vznik PHH vyžadujícím ventrikulo-peritoneální zkrat. Mezi hodnotami TGF β 1 u dětí s PHH s úspěšností dočasné léčby a u dětí vyžadujících V-P zkrat byl také významný rozdíl.

Ve většině prací je sledována hodnota latentní formy TGF β 1. Aktivace latentní formy TGF β 1 v subarachnoidálních prostorech je zřejmě uskutečněna v mikroprostředí subarachnoidálních prostor působením proteáz, jako například plasminu, dále lokální acidifikací tkání po jejich poranění a také interakcí s ostatními cytokiny. Protože aktivní forma TGF β 1 je pouze dočasná, prováděli jsme v naší studii také stanovení jen latentní formy TGF β 1 [29].

Heep a kol. [41] v práci sledovali hladinu VEGF, TGF β 1, IL-6 a IL-10 v mozkomíšním moku u předčasně narozených novorozenců. Cílem bylo vyšetření koncentrace těchto faktorů na tvorbu arachnoidální fibrózy, hyporesorpce CSF a zvýšení nitrolebního tlaku, korelujícím s rozvojem PHH. Autoři došli k závěru, že zvýšení uvolňování VEGF bylo zjištěno u nezralých novorozenců s PHH. Uvolnění prozánětlivého cytokinu IL-6 nesouvisí s uvolňováním VEGF u pacientů s PHH. Signifikantní zvýšení hladiny VEGF v mozkomíšním moku a perzistující vysoká hladina TGF β 1 jsou prognostické faktory, které ukazují na závažnost postižení mozku u nezralých novorozenců po proběhlém PIVH.

V další práci autoři Heep a kol. [39] sledovali hladiny TGF β 1 a PC1NP (aminoterminální propeptid kolagenu typu 1) v mozkomíšním moku u 3 skupin pacientů : pacientů s hydrocefalem vzniklým při rozštěpové vadě, dále s obstrukčním triventrikulárním hydrocefalem u pacientů bez známek předchozího krvácení a u pacientů s PHH vzniklým následkem PIVH. Doba odběru mozkomíšního moku byla u 3. skupiny pacientů v minimálním odstupu 4 týdnů po krvácení, kdy již hodnota celkové bílkoviny byla normální. V likvoru byly zvýšené hladiny TGF β 1 a PC1NP, pravděpodobně jako důsledek probíhající fibroproliferativní reakce arachnoidey, která pak vedla k hyporesorbčnímu hydrocefalu.

V našem souboru jsme stanovili minimální hladinu TGF β 1, která již statisticky významně ovlivňuje přítomnost hyporesorbčního hydrocefalu. Tato hodnota je 3296 pg/ml. Naše naměřené hodnoty absolutní hodnoty se liší od výsledků některých publikovaných studií. Rozdíly v absolutních hodnotách zřejmě souvisí s ELISA metodou použitou při vyšetřování a hlavně s časovým odstupem mezi proběhlým krvácením a odběrem vzorku. Po prvotním zvýšení dochází k poklesu hladiny TGF β 1, ale tato zůstává stále vyšší než u kontrolního vzorku pacientů. Snížení je pravděpodobně způsobeno degradací, odstraňováním krevních produktů fagocytárními buňkami, reabsorbí mozkomíšního moku, sekvestrací do extracelulárního prostoru, nebo pravděpodobnou kombinací těchto jevů. Od 9. dne po krvácení však dochází k opětovnému zvýšení hladin na hodnoty 1667 ± 774 , které trvá do 19. dne po krvácení. Buňky chorioidálního plexu a měkkých plen jsou pravděpodobným zdrojem sekundární elevace TGF β 1. Na zvířecích modelech je prokázána jejich schopnost syntézy a sekrece tohoto cytokinu při traumatickém poškození mozku. Imunohistochemickou analýzou buněk chorioidálního plexu je prokázáno zvýšení hladiny a schopnosti tvorby TGF β 1 po proběhlém krvácení. Dalším alternativním zdrojem může být zvýšení selektivní permeability hematoencefalické bariéry po subarachnoidálním krvácení [29].

Vliv zvýšené koncentrace TGF β 1 na rozvoj hyporesorpčního hydrocefalu jsme v naší práci, podobně jako jiní autoři, prokázali statisticky významně. Ostatní autoři však při hodnocení vycházejí z předpokladu, že posthemoragický hydrocefalus vzniká vždy následkem hyporesorpce. V naší práci pokládáme hyporesorpci za jednu z možností patofyziologického mechanismu při vývoji PHH. Již v klinické části naší práce jsme prokázali, že část PHH má přítomnou obstrukční složku. Výsledky teoretické části studie ukazují, že pacienti s čistě obstrukčním HC nemají statisticky významně elevovanou hodnotu TGF β 1. Tito pacienti jsou pak úspěšní při endoskopické léčbě. U pacientů s podílem hyporesorpce dle hodnot TGF β 1 ETV úspěšná není. Zvýšená koncentrace TGF β 1 tedy souvisí s rozvojem hyporesorpčního hydrocefalu a naopak její nižší hladina je indikačním kritériem předpovídajícím úspěšnost endoskopické léčby.

Z našich výsledků dále vyplývá, že hladina TGF β 1 souvisí se stupněm závažnosti iniciálního PIVH, což může vypovídat o celkovém množství krve, které se dostane z komor do subarachnoidálních prostor, kde je pak samotné místo působení cytokinu.

Hladina CB také dle našich výsledků souvisí s hladinou TGF β 1 i s přítomností hyporesorpčního hydrocefalu. Má však výrazně nižší sensitivitu ve srovnání s TGF β 1, proto ji zatím na základě těchto výsledků nezařazujeme do indikačních kritérií pro ETV.

Vzhledem k časovému průběhu uvolnění TGF β 1 do likvoru a mechanismu jeho působení můžeme konstatovat, že s léčbou se začíná pozdě - v době rozvoje ventrikulomegalie či PHH, kdy je již rozběhnutá kaskáda patofyziologických jevů, které pak vedou k rozvoji hydrocefalu. Opakované punkce či zevní komorová drenáž a event. proplachy pak již nemohou ovlivnit tento děj. Řešením by byla časná léčba ihned po proběhlém PIVH - a to jen u pacientů, u kterých by iniciální hladina TGF β 1 převyšovala určitou hodnotu. Cílem naší práce však nebylo najít způsob prevence rozvoje PHH, i když i toto je pole pro další klinický výzkum, ale určit skupinu pacientů, u kterých je PHH čistě obstrukční, bez podílu hyporesorpce. U těchto pacientů je pak vysoká pravděpodobnost úspěšnosti endoskopické operace, která je srovnatelná s úspěšností endoskopické léčby obstrukčního hydrocefalu dospělých pacientů.

5.5. Závěr

V práci jsem prokázali, že hladina cytokinu TGF β 1 v mozkomíšním moku, odebraná při začátku dočasné léčby PHH, souvisí s rozvojem poruchy resorpce mozkomíšního

moku. Stejnou souvislost, ale s výrazně nižší senzitivitou, má i hodnota celkové bílkoviny. Na hodnotu TGF β 1 a CB má vliv zejména stupeň PIVH.

Hodnota TGF β 1 může tedy určit přítomnost spolupodílu hyporesorpce i u prokázaného obstrukčního hydrocefalu. V našem souboru mělo 62,5% pacientů s průkazem obstrukce spolupřítomno hyporesorpční složku hydrocefalu.

Prokázali jsme také, že nezralí novorozenci s nižší hladinou TGF β 1 a průkazem obstrukčního hydrocefalu mají srovnatelnou úspěšnost endoskopické léčby s literárně uváděnou úspěšností ETV u obstrukčního hydrocefalu dospělých pacientů. V našem souboru byla úspěšnost ETV u těchto pacientů 100%.

Hladina TGF β 1 tak významně ovlivňuje úspěšnost ETV při léčbě PHH a podle její hodnoty je možné vybrat pacienty, u kterých je hydrocefalus čistě obstrukční. Dle našich poznatků by měla být zahrnuta do indikačních kritérií endoskopické léčby PHH nezralých novorozenců, čemuž zatím brání vysoká cena vyšetření.

Podobná práce, která by hodnotila vztah hladiny TGF β 1 k patofyziologickému typu hydrocefalu nebo k úspěšnosti endoskopické léčby, nebyla zatím v české ani zahraniční literatuře publikována.

6. Souhrn výsledků

V klinické části práce bylo naším cílem zjistit, u jaké části nezralých novorozenců s rozvojem posthemoragického hydrocefalu je tento hydrocefalus obstrukční, a kde je tedy předpoklad, že bude úspěšná ETV a nebude tedy nutno zavést V-P zkrat. Tito pacienti byli operováni endoskopickou technikou - byla u nich provedena ETV.

Dalším cílem klinické části práce, bylo sledování úspěšnosti endoskopické léčby u skupiny pacientů s obstrukčním posthemoragickým hydrocefalem. Úspěšnost jsme pak srovnávali s literárně publikovanými údaji úspěšnosti endoskopické léčby v této věkové skupině pacientů.

Analýzou klinické části práce jsme došli k těmto výsledkům:

1. U části nezralých novorozenců po proběhlém PIVH a s rozvojem PHH je přítomna obstrukce na radiologickém vyšetření. PHH není možné tedy hodnotit ve všech případech jen jako čistě hyporesorpční. V našem souboru bylo 73,5% pacientů s obstrukčním hydrocefalem.
2. Pacienti s nálezem obstrukčního PHH na MR mozku nebo CT jsou indikováni k endoskopické léčbě
3. Úspěšnost endoskopické léčby v našem souboru byla 48%
4. Úspěšnost endoskopické léčby v naší skupině pacientů je srovnatelná s literárně uváděnou úspěšností ETV u dětí této věkové skupiny

Výsledky klinické části práce potvrdily předpokládané hypotézy, že existuje skupina nezralých novorozenců s posthemoragickým hydrocefalem, který je obstrukčního typu. Dále jsme také potvrdili hypotézu, že úspěšnost endoskopické léčby pacientů s posthemoragickým obstrukčním hydrocefalem se neliší od úspěšnosti endoskopické léčby u pacientů ostatních typů obstrukčního hydrocefalu stejné věkové skupiny.

V biochemické části práce bylo cílem zjistit, zda můžeme na základě vyšetření mozkomíšního moku určit pacienty u kterých nebude spolupřítomna hyporesorpce při vzniku hydrocefalu a kteří budou tudíž profitovat z endoskopické léčby. Ověřovali jsme, zda existuje vztah mezi koncentrací cytokinu TGF β 1 a celkové bílkoviny v mozkomíšním moku a úspěšností endoskopické léčby. Vyšetřovali jsme mozkomíšní mok u skupiny pacientů s nutností implantace ventrikulo-peritoneálního zkratu, kde je

hydrocefalus hyporesorpční . Výsledky jsme pak srovnávali s koncentrací cytokinu u skupiny pacientů s úspěšnou endoskopickou léčbou, kde není přítomna hyporesorpce a hydrocefalus je čistě obstrukční.

Analýzou biochemické části práce jsme došli k těmto výsledkům:

1. Koncentrace cytokinu TGF β 1 v likvoru nezralých novorozenců s rozvojem PHH významně ovlivňuje patofyziologický typ hydrocefalu.
2. Vyšší koncentrace cytokinu TGF β 1 (> 3296 pg/ml) znamená vysokou pravděpodobnost rozvoje hyporesorpčního hydrocefalu, a tedy vysokou pravděpodobnost selhání endoskopické léčby.
3. Vznik hyporesorpčního hydrocefalu ovlivňuje i koncentrace celkové bílkoviny v likvoru, má však nižší klinický význam z důvodu nízké senzitivity.
4. Specificita průkazu hyporesorpčního hydrocefalu dle hodnot TGF β 1 je 0,8, sensitivita pak 0,789.
5. Úspěšnost ETV u pacientů s nižší hladinou TGF β 1 než 3296 pg/ml je výrazně vyšší (v našem souboru 100%) a je srovnatelná s výsledky endoskopické léčby obstrukčního hydrocefalu u dospělých pacientů.

V biochemické části práce jsme potvrdili pracovní hypotézu, že koncentrace TGF β 1 souvisí s rozvojem hyporesorpčního hydrocefalu a je podle ní možno předpovědět úspěšnost ETV u pacientů s PHH. Koncentrace TGF β 1 je tedy indikačním kritériem pro provedení endoskopické operace u posthemoragického hydrocefalu nezralých novorozenců.

7. Závěr

V práci jsme se zaměřili na léčbu posthemoragického hydrocefalu nezralých novorozenců. Vzhledem ke vzrůstajícímu počtu takových pacientů, častým komplikacím a finanční náročnosti stávajícího léčebného algoritmu jsme zavedli u této skupiny pacientů novou metodu léčby - endoskopickou ventrikulostomii 3. komory. Ta je ve světovém písemnictví užívána již 15 let k léčbě obstrukčního hydrocefalu, avšak s kontroverzními výsledky u pacientů s PHH.

Do diagnostiky PHH jsme zavedli vyšetření magnetickou rezonancí s cílem najít skupinu pacientů vhodných k endoskopické léčbě. Zjistili jsme, že u větší části těchto pacientů je hydrocefalus obstrukčního typu, což je v rozporu se zažitým pohledem na patofyziologii PHH.

V souladu s novými poznatky o patofyziologii vzniku posthemoragického hydrocefalu jsme vyšetřovali koncentraci cytokinu TGF β 1 v mozkomíšním moku a zjistili jsme její souvislost s rozvojem hyporesorpčního hydrocefalu a s úspěšností endoskopické léčby.

V české literatuře je toto první práce, která se věnuje endoskopické léčbě PHH a vztahu k nálezům v mozkomíšním mozku. Počtem sledovaných pacientů je i jedna z největších ve srovnání se zahraniční literaturou.

Na základě výsledků této práce jsme stanovili indikační kritéria pro provedení ETV u nezralých novorozenců s rozvojem posthemoragického hydrocefalu. K endoskopické operaci jsou indikováni pacienti:

- s neúspěšnou dočasnou léčbou PHH,
- s průkazem obstrukce na MR vyšetření mozku,
- s koncentrací TGF β 1 v likvoru, odebranou v době vzniku PHH, nižší než 3296 pg/ml.

V práci jsme potvrdili předpokládané hypotézy a dosáhli splnění vytyčených cílů. Závěry naší práce nás opravňují k tvrzení, že je nutné změnit stávající algoritmus léčby posthemoragického hydrocefalu nezralých novorozenců. Zavedení endoskopických technik při léčbě PHH snižuje výskyt komplikací léčby a také její finanční náročnost.

Vyšetření mozkomíšního moku pak doplňuje indikační kritéria. I přes statisticky významné potvrzení našich hypotéz, bude nutný další výzkum a ověření indikačních kritérií v multicentrické studii. Vzhledem k ceně vyšetření hodnoty TGF β 1 v likvoru bude také nutné potvrdit vztah koncentrace celkové bílkoviny v likvoru k úspěšnosti endoskopické léčby. Perspektivou je také pokračování výzkumu prevence PIVH u nezralých novorozenců a tak snižování incidence PHH u této skupiny pacientů.

8. Vzor informovaného souhlasu

Informovaný souhlas pro rodiče či zákonného zástupce dítěte pro zařazení do studie „Endoskopická léčba posthemoragického hydrocefalu nezralých novorozenců“.

Vážená paní , vážený pane,

vzhledem k tomu, že se jako svéprávný jedinec podílíte významným způsobem na diagnostickém a léčebném postupu navrženém u Vašeho dítěte, máte právo být před Vaším rozhodnutím o těchto způsobech informován.

U Vašeho dítěte došlo v důsledku nezralosti ke krvácení do komorového systému mozku a k následnému rozvoji hydrocefalu, tj. vodnatelnosti mozkové. Tento stav ohrožuje život a další vývoj Vašeho dítěte a vyžaduje neurochirurgický zákrok. Standardní léčba spočívá v zavedení Ommaya rezervoáru, což je zařízení, které se skládá ze silikonové hadičky a nádobky(rezervoáru), která se ponechává v podkoží. Punkce rezervoáru pak umožňuje sledovat a upravit objem a tlak mozkomíšního moku v komorách mozkových. Tato se provádí přes kůži tenkou jehlou a je odebrán mozkomíšní mok do normalizace nitrolebního tlaku. Výkon se v případě potřeby opakuje. Punkce rezervoáru je nutné dle stavu opakovat a pokud nedojde k ústupu hydrocefalu, musí se zavést trvalá hadička, která spojuje mozkové komory s břišní dutinou a při zvýšení tlaku mozkomíšního moku je tento odváděn do břišní dutiny. Toto zařízení se nazývá ventrikulo-peritoneální zkrat. Vaše dítě bude zařazeno do studie Neurochirurgické kliniky s názvem " Endoskopická léčba posthemoragického hydrocefalu nezralých novorozenců. Stanovení indikačních kritérií pro endoskopické řešení na základě radiologického nálezu a biochemického vyšetření likvoru". Studie má zjistit, zda je možné endoskopickým zákrokem (bude vysvětleno níže) předejít nutnosti zavedení ventrikulo-peritoneálního zkratu.

Po zavedení Ommaya rezervoáru bude provedeno vyšetření mozku Vašeho dítěte pomocí magnetické rezonance, což je nezatěžující vyšetření a bude zvolen následný typ neurochirurgického výkonu. V případě nálezu překážky v komorovém systému mozku bude proveden endoskopický zákrok. Pokud překážka v komorovém systému nebude nalezena, bude léčba standardní, t.j.proveden V-P zkrat. Vaše dítě bude hospitalizováno a sledováno na Neonatologickém oddělení Fakultní nemocnice s poliklinikou v Ostravě-Porubě, operace bude provedena na Neurochirurgické klinice FN sP.

Zavedení **Ommaya rezervoáru** je prováděno v celkové anestezii. Místo zavedení je v oblasti vlasaté části čelní kosti, nejčastěji vpravo. Je veden krátký řez a do postranní

komory je zaveden silikonový katetr, který je spojen s rezervoárem. Rezervoár o průměru 8-12 mm se ponechá v podkoží. Výkon trvá přibližně 10 minut a je většinou bez komplikací. Ojediněle se může vyskytnout krvácení v mozkové tkáni nebo mozkových komorách, infekce měkkých tkání, mozkových plen, mozku či mozkových komor a rozvoj epilepsie po zavedení rezervoáru. Při vzniku komplikací je občas nutná operační revize.

Endoskopická ventrikulo-cisternostomie je výkon, při kterém se vytvoří náhradní cesta proudění mozkomíšního moku a obejde se tak překážka, která způsobuje hydrocefalus. Výkon se provádí v celkové anestezii. V oblasti vlasaté části čelní kosti, nejčastěji vpravo, se z krátkého řezu zavádí do komorového systému endoskop, což je 3mm široká, dutá trubice s kamerou a možností zavedení operačních nástrojů. Pomocí speciální trubičky (katetru) se vytvoří otvor ve stěně komorového systému, který umožňuje odtok mozkomíšního moku. Výkon trvá přibližně 20 minut. Výkon je většinou bez komplikací, ojediněle se může vyskytnout krvácení v mozku nebo komorovém systému, infekce měkkých tkání, mozkových plen, mozku či mozkových komor, rozvoj epilepsie, hromadění mozkomíšního moku v oblasti operační rány. Při vzniku komplikací je občas nutná operační revize.

Ventrikulo-peritoneální zkrat se provádí v celkové anestezii. V místě původního Ommaya rezervoáru se do mozkové komory zavede silikonová hadička a tato se podkožím zavede až do břišní dutiny. Součástí zkratu je ventil - speciální mechanismus, který propouští mozkomíšní mok jednosměrně směrem do břišní dutiny a udržuje v mozkových komorách normální tlak. Výkon trvá asi 20 minut. Komplikace výkonu z dlouhodobého hlediska jsou poměrně časté a dosahují až 40% během prvního roku po operaci. Zahrnují infekci, krvácení do mozkových komor nebo ucpání zkratu a vyžadují operační revizi.

Pokud odmítnete účast Vašeho dítěte ve studii, bude Vaše dítě léčeno výše uvedeným standardním způsobem, tj. implantací Ommaya rezervoáru a event. zavedením V-P zkratu.

Identifikační údaje dítěte

Identifikační údaje rodiče nebo zák. zástupce

Příjmení , jméno , rodné číslo

Příjmení , jméno , rodné číslo

Plánovaný výkon:

Vysvětlující pohovor provedl :

9. Literatura

1. Albright AL, Pollack IF, Adelson PD, et al. Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery. Thieme 1999; New York
2. Aquilina K, Edwards RJ, Pople IK. Routine placement of a ventricular reservoir at endoscopic third ventriculostomy. Neurosurgery 2003; 53: 91-97
3. Baldauf J, Oertel J, Gaab MR, Schroeder WS. Endoscopic third ventriculostomy in children younger than 2 years of age. Childs Nerv Syst 2003; 23: 623-626
4. Balthasar AJR, Kort H, Cornips EMJ, et al. Analysis of the success and failure of endoscopic third ventriculostomy in infants less than 1 year of age. Childs Nerv Syst 2007; 23: 151-155
5. Beems T, Grotenhuis JA. Is the success rate of endoscopic third ventriculostomy age dependent? An analysis of the results of third ventriculostomy in young children. Childs Nerv Syst 2002; 18: 605-608
6. Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. N Engl J Med 2000; 342: 1350-1358
7. Bret J. Recanalization of the cerebral aqueduct. Sbor věd prací UK Hradec Králové: nakladatelství UK 1982; 25: 330-333
8. Brockmeyer D, Abtin K, Carey L, Walker LM. Endoscopic Third Ventriculostomy: An Outcome Analysis. Pediatr Neurosurg 1998; 28: 236-240
9. Buxton A, Macarthur D, Mallucci C, et al. Neuroendoscopy in the premature population. Childs Nerv Syst 1998; 14: 649-652
10. Buxton A, Macarthur D, Mallucci C, et al. Neuroendoscopic third ventriculostomy in patients less than 1 year old. Pediatr Neurosurg 1998; 29: 73-76
11. Chatterjee S. How common is aqueductal stenosis in infants in the developing world? Childs Nerv Syst 2006; 22: 1046 (Abstract)

12. Cherian S, Thoresen M, Silver IA, et al. Transforming growth factor betas in a rat model of neonatal posthaemorrhagic hydrocephalus. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2004; 30: 585-600
13. Cinalli G. Alternatives to shunting. *Childs Nerv Syst* 1999; 15: 718-731
14. Cinalli G, Sainte-Rose C, Chumas P, et al. Failure of third ventriculostomy in the treatment of aqueductal stenosis in children. *J Neurosurg* 1999; 90: 448-454
15. Cinnali G, Spennato P, Ruggiero C, et al. Complications following endoscopic intracranial procedures in children. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 633-644
16. Cornips E, Van Calenbergh F, Plets H, et al. Use of external drainage for posthemorrhagic hydrocephalus in very low birth weight premature infants. *Child's Nerv Syst* 1997; 13: 369-374
17. Coots F, Offringa M. Neuromuscular paralysis for newborn infants receiving mechanical ventilation. In: *Cochrane Library* 2000; Issue 4, Oxford
18. Cramer CB, Walsh EA. Cisterna magna clot and subsequent post-hemorrhagic hydrocephalus. *Pediatr Radiol* 2001; 31: 153-159
19. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. In: *Cochrane Library* 2000; Issue 1, Oxford
20. Crowther CA, Henderson-Smart DJ. Phenobarbital prior to preterm birth preventing neonatal periventricular haemorrhage. In: *Cochrane Library* 1999; Issue 2, Oxford
21. Crowther CA, Henderson-Smart DJ. Vitamin K prior to preterm birth preventing neonatal periventricular haemorrhage. In *Cochrane Library* 1999; Issue 2, Oxford
22. De Ribaupierre S, Rilliet B, Vernet O, et al. Third ventriculostomy vs ventriculoperitoneal shunt in pediatric obstructive hydrocephalus: results from a Swiss series and literature review. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 527-533
23. Di Rocco C, Cinalli G, Massimi L, et al. Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of hydrocephalus in pediatric patients. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2006; 31: 119-219
24. DiRocco C, Marchese E, Velardi F. A survey of the first complication of newly implanted CSF shunt devices for the treatment of non tumoral hydrocephalus. Cooperative survey of the 1991-1992 Education Comitee on the ISPN. *Childs Nerv Syst* 1994; 10: 321-327

25. Drake J, Chumas P, Kestle J, et al. Late rapid deterioration after endoscopic third ventriculostomy: additional cases and review of the literature. *J Neurosurg (Pediatrics)* 2006; 105: 118-126
26. Drake J, Kestle J, Milner R, et al. Randomized trial of cerebrospinal fluid shunt valve design in pediatric hydrocephalus. *Neurosurgery* 1998; 43: 294-305
27. Duncan CC, Chiang VL. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus. In: Albright AL, Pollack IF, Adelson PD. *Principles and Practise of Pediatric Neurosurgery*. New York, Thieme 1999: 107-124
28. Fish WH, Cohen M, Franzek D, et al. Effect of intramuscular vitamin E in mortality and intracranial haemorrhage in neonates of 1000g or less. *Paediatrics* 1990; 85: 578-584
29. Flood C, Akinwunmi J, Lagord C, et al. Transforming Growth Factor beta 1 in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Subarachnoid hemorrhage: Titers derived from Exogenous and Endogenous Sources. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2001; 21: 157-162
30. Fritsch MJ, Kienke S, Ankermann T, et al. Endoscopic third ventriculostomy in infants. *J Neurosurg (Pediatrics 1)* 2005; 103: 50-53
31. Fukuhara T, Vorster SJ, Luciano MG. Risk factors for failure of endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus. *Neurosurgery* 2000; 46: 1100-1111
32. Galbreath E, Kim SJ, Park K, et al. Overexpression of TGF-beta 1 in the central nervous system of transgenic mice results in hydrocephalus. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54: 339-349
33. Gangemi M, Donati P, Maiuri F, et al. Endoscopic third ventriculostomy for hydrocephalus. *Minim Invas Neurosurg* 1999; 42: 128-132
34. Gorayeb RP, Cavalheiro S, Zymberg ST. Endoscopic third ventriculostomy in children younger than 1 year of age. *J Neurosurg (Pediatrics 5)* 2004; 100: 427-429
35. Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery*. Thieme 2003, New York
36. Hadač J. *Ultrazvukové vyšetření mozku přes velkou fontanelu*. Triton 2000, Praha
37. Hambleton G, Wiggelesworth JS. Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Arch Dis Child* 1976; 51: 651-659

38. Hansen A, Whitelaw A, Lapp C, et al. Cerebrospinal Fluid Plasminogen Activator Inhibitor-1: A Prognostic Factor In Posthaemorrhagic Hydrocephalus. *Acta Paediatrica* 1997; 86: 995-998
39. Heep A, Bartmann P, Stoffel-Wagner B, et al. Cerebrospinal fluid obstruction and malabsorption in human neonatal hydrocephaly. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 1249-1255
40. Heep A, Engelskirchen R, Holschneider A, et al. Primary intervention for posthemorrhagic hydrocephalus in very low birthweight infants by ventriculostomy. *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 47-51
41. Heep A, Wagner B, Bartman P, et al. Vascular Endothelial Growth Factor and Transforming Growth Factor beta are highly expressed in cerebrospinal fluid of premature infants with posthemorrhagic hydrocephalus. *Pediatric Research* 2004; 56(5): 768-774
42. Hudgins RJ, Boydston WR, Hudgins PA, et al. Treatment of intraventricular hemorrhage in the premature infant with urokinase. A preliminary report. *Pediatr Neurosurg* 1994; 20: 190-197
43. Hopf NJ, Grunert P, Fries G, et al. Endoscopic third ventriculostomy: outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Neurosurgery* 1999; 44: 795-806
44. International PHVD Drug Trial Group. International randomized controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthemorrhagic ventricular dilatation in infancy. *Lancet* 1998; 352: 433-440
45. Ignatz RA, Massague J. Transforming growth factor beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *J Biol Chem* 1986; 261: 4337-4345
46. Javadpour M, Malluci C, Brodbelt A, et al. The impact of third ventriculostomy on the management of newly diagnosed hydrocephalus in infants. *Pediatr Neurosurg* 2001; 35: 131-135
47. Kadrian D, Gelder J, Florida D, et al. Long-term reliability of endoscopic third ventriculostomy. *Neurosurgery* 2005; 56: 1271-1278
48. Kala M. *Hydrocephalus*. Galén 2005, Praha
49. Kitazawa K, Tada T. Elevation of Transforming Growth Factor beta1 level in cerebrospinal fluid of patients with communicating hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994; 25: 1400-1404

50. Koch D, Wagner W. Endoscopic third ventriculostomy in infants of less 1 year of age: which factors influence the outcome? *Childs Nerv Syst* 2004; 20: 405-411
51. Koch-Wiewrodt D, Wagner W. Success and failure of endoscopic third ventriculostomy in young infants: are there different age distributions? *Childs Nerv Syst* 2004; 22: 1537-1541
52. Kombogiorgas D, Sgouros S. Assessment of the influence of operative factors in the success of endoscopic third ventriculostomy in children. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 1256-1262
53. Koudelka J, Pařízek J. Nitrobřišní komplikace ventrikuloperitoneálního shuntu při léčbě hydrocefalu u dětí. *Čs Pediat* 1990; 45: 723-725
54. Levy ML, Masri LS, McComb JG. Outcome For Preterm Infants with Germinal Matrix Hemorrhage and Progressive Hydrocephalus. *Neurosurgery* 1997; 41: 1111-1118
55. Lin JP, Goh W, Brown JK, Steers AJW. Neurological outcome following neonatal post-haemorrhagic hydrocephalus: the effects of maximum raised intracranial pressure and ventriculo-peritoneal shunting. *Childs Nerv Syst* 1991; 8: 190-197
56. Massiocotte EM, Del Bigio MR. Human villi response to subarachnoidal hemorrhage: possible relationship to chronic hydrocephalus. *J Neurosurg* 1999; 91: 80-84
57. Ment LR, Vohr B, Allan W, et al. Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Paediatrics* 2000; 105: 485-491
58. Mohanty A, Vasudev MK, Sampath S, et al. Failed endoscopic third ventriculostomy in children: management option. *Pediatr Neurosurg* 2002; 37: 304-309
59. Moinuddin SM, Tada T. Study of cerebrospinal fluid flow dynamics in TGF- beta 1 induced chronic hydrocephalic mice. *Neurological Research* 2000; 22(2): 215-222
60. Motohashi O, Suzuki M, Shida N. Subarachnoid hemorrhage induced proliferation of leptomeningeal cells and deposition of extracellular matrices in the arachnoid granulations and subarachnoid space. Immunohistochemical study. *Acta Neurochir* 1995; 136: 88-91
61. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, et al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87: 37-41

62. Nakamura Y, Okudera T, Fukuda S, et al. Germinal matrix hemorrhage of venous origin in preterm neonates. *Hum Pathol* 1990; 21: 1059-1062
63. Novak Z, Chrastina J. *Neuroendoskopie*. Maxdorf 2005, Praha
64. O'Shea TM, Preisser JS, Klinepeter KL, et al. Trends in mortality and cerebral palsy in geographically based cohort of very low birth weight neonates born between 1982 to 1994. *Pediatrics* 1998; 101: 642-647
65. Oi S, Di Rocco C. Proposal of „evolution theory in cerebrospinal fluid dynamics“ and minor pathway hydrocephalus in developing immature brain. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 662-669
66. Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage : a study of infants with birth weights less than 1500 g. *J Pediatr* 1978; 92:529-534
67. Papile LA, Munsick-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *Journal of Pediatrics* 1983; 103(2): 273-277
68. Peretta P, Ragazzi P, Carlino Ch F, et al. The role of Ommaya reservoir and endoscopic third ventriculostomy in the management of post-hemorrhagic hydrocephalus of prematurity. *Childs Nerv Syst* 2007: DOI 10.1007/s00381-006-0291-4
69. Pikus HJ, Levy ML, Gans W, et al. Outcome, Cost Analysis, and Long-term Follow-up in Preterm Infants with Massive Grade IV Germinal Matrix Hemorrhage and Progressive Hydrocephalus. *Neurosurgery* 1997; 40: 983-989
70. Plas J, et al. *Neurochirurgie*. Galén-Karolinum 2000, Praha
71. Reinprecht A, Dietrich W, Berger A, et al. Posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: long-term follow-up and shunt-related complications. *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 663-669
72. Richard E, Cinalli G, Assis D, et al. Treatment of post-haemorrhage ventricular dilatation with an Ommaya's reservoir: management and outcome of 64 preterm infants. *Child's Nerv Syst* 2001; 17: 334-340
73. Roberts AB, Sporn MB, Assoian RK, et al. Transforming growth factor type beta rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4167-4171

74. Sainte-Rose C, Piatt JH, Renier D, et al. Mechanical complication in shunts. *Pediatr Neurosurg* 1991; 17: 2-9
75. Scavarda D, Bednarek A, Litre F, et al. Acquired aqueductal stenosis in preterm infants: an indication for neuroendoscopic third ventriculostomy. *Childs Nerv Syst* 2003; 19: 756-759
76. Sgouros S, Kulkarni AV, Constantini S. The international infant hydrocephalus study: concept and rationale. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 338-345
77. Siomin V, Cinalli G, Grotenhuis A, et al. Endoscopic third ventriculostomy in patients with cerebrospinal fluid infection and/or hemorrhage. *J Neurosurg* 2002; 97: 519-524
78. Siomin V, Weiner H, Wissoff J, et al. Repeat endoscopic third ventriculostomy: Is it worth trying? *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 551-555
79. Smyth MD, Tubbs RS, Wellons JC, et al. Endoscopic third ventriculostomy for hydrocephalus secondary to central nervous system infection or intraventricular hemorrhage in children. *Pediatr Neurosurg* 2003; 39: 258-263
80. Šulaj J, Galanda M, Patráš F, et al. Programovatelné a neprogramovatelné ventily při léčbě hydrocefalu: šestiročné zkušenosti. *Neurologie pro praxi* 2002; 4: 266-270
81. Škodová I, Tichý M. Naše zkušenosti s chirurgickou léčbou kojeneckého hydrocefalu. *Čs Neurol Neurochir* 1986; 49/82: 325-328
82. Tada T, Kanai M, Kobayashi S. Induction of communicating hydrocephalus in mice by intrathecal injection of human recombinant transforming growth factor beta 1. *J Neuroimmunol* 1994; 50: 153-158
83. Taylor AG, Peter JC. Advantages of delayed VP shunting in post-haemorrhagic hydrocephalus seen in low birth weight infants. *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 328-333
84. Teo C, Rahman S, Boop FA, et al. Complications of endoscopic neurosurgery. *Childs Nerv Syst* 1996; 12: 248-253
85. Tisell M, Almström O, Stephensen H, et al. How effective is endoscopic third ventriculostomy in treating adult hydrocephalus caused by primary aqueductal stenosis? *Neurosurgery* 2000; 46: 104-111
86. Tortorolo G, Luciano R, Papacci P, et al. Intraventricular hemorrhage: past, present and future, focusing on classification, pathogenesis and prevention. *Childs Nerv Syst* 1999; 15: 652-661

87. Tuli S, Alshail E, Drake J. Third ventriculostomy versus cerebrospinal fluid shunt as a first procedure in pediatric hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 1999; 30: 11-15
88. Ventriculomegaly Trial Group. Randomised trial of early tapping in neonatal post-haemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child* 1990; 65: 3-10
89. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. Philadelphia: Saunders 1995:403-463
90. Volpe JJ. Neuronal proliferation, migration, organization and myelination. In: Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. Philadelphia: Saunders 2000: 45-99
91. Wagner W, Koch D. Mechanism of failure after endoscopic third ventriculostomy in young infants. *J Neurosurg* 2005; 103: 43-49
92. Whitelaw A. Intraventricular hemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Semin Neonatol* 2001; 6: 135-146
93. Whitelaw A. Intraventricular streptokinase after intraventricular hemorrhage. In: *The Cochrane Library* 2000; Issue 1: Oxford
94. Whitelaw A, Christie S, Pople I. Transforming growth factor beta 1: a possible signal molecule for posthaemorrhagic hydrocephalus? *Pediatr Res* 1999; 46: 576-580
95. Whitelaw A, Mowinckel MC, Abildgaard U. Low levels of plasminogen in cerebrospinal fluid after intraventricular haemorrhage: a limiting factor for clot lysis? *Acta Paediatrica* 1995; 84: 933-936
96. Whitelaw A, Pople I, Cherian S, et al. Phase 1 Trial of Prevention of Hydrocephalus After Intraventricular Hemorrhage in Newborn Infants by Drainage, Irrigation and Fibrinolytic Therapy. *Pediatrics* 2003; 111: 759-765
97. Wiewrodt D, Schumacher R, Wagner W. Hygromas after endoscopic third ventriculostomy in the first year of life: incidence, management and outcome in a series of 34 patients. *Childs Nerv Syst* 2008; 24: 57-63