

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové



**Endoskopická léčba posthemoragického hydrocefalu
nezralých novorozenců**

Radim Lipina

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program chirurgie

Hradec Králové
2008

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu chirurgie na Katedře chirurgie Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Student: MUDr. Radim Lipina
Neurochirurgická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

Školitel: doc. MUDr. Jiří Náhlavský, CSc.
Přednosta Neurochirurgické kliniky
Lékařské fakulty UK v Hradci Králové

Oponenti: doc. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., MBA
Přednosta Neurochirurgické kliniky
LF Masarykovy univerzity v Brně

MUDr. Martin Smrek, Ph.D.
Odborný asistent, Klinika dětské chirurgie
LF Univerzity Komenského v Bratislavě

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, Hradec Králové (tel.495816131).

doc. MUDr. RNDr. Milan Kaška, Ph.D.
Předseda komise pro obhajoby disertačních
prací v doktorském studijním programu chirurgie

Obsah

Souhrn	4
Summary.....	5
1. Úvod.....	6
2. Cíl práce a pracovní hypotéza.....	11
3. Klinická studie souboru endoskopicky operovaných pacientů... 13	
3.1 Materiál a metoda.....	13
3.2 Výsledky.....	19
3.3 Diskuse.....	23
3.4 Závěr.....	24
4. Biochemická analýza mozkomíšního moku.....	26
4.1 Materiál a metoda.....	26
4.2 Výsledky.....	28
4.3. Diskuse.....	34
4.4. Závěr.....	35
5. Souhrn výsledků.....	36
6. Závěr.....	37
7. Použitá literatura.....	39
8. Přehled publikační činnosti autora.....	44

Souhrn

Úvod

Patofyziologie vzniku posthemoragického hydrocefalu (PHH) u nezralých novorozenců je dnes vysvětlována uvolněním cytokinu TGF β 1 do mozkomíšního moku (CSF) při iniciálním krvácení a indukcí tvorby proteinů, které vytvoří „zánětlivou reakci“ v subarachnoidálních prostorech. Metodou volby při léčbě PHH je implantace ventrikulo-peritonálního (V-P) zkratu. Význam endoskopické ventrikulo-cisternostomie (ETV) u PHH není dosud jasný, přestože u části pacientů se na vzniku hydrocefalu podílí i obstrukční složka. Cílem naší práce bylo posoudit úspěšnost ETV u PHH nezralých novorozenců a zjistit vztah mezi koncentrací TGF β 1 v CSF a rozvojem hyporesorpčního hydrocefalu a úspěšností ETV. Souvislost mezi hladinou TGF β 1 a úspěšností ETV u těchto pacientů zatím nebyla zkoumána.

Materiál a metoda

V době od ledna 2004 do listopadu 2007 jsme sledovali 38 nezralých novorozenců s rozvojem PHH. 34 pacientů bylo léčeno implantací Ommaya rezervoáru a opakovanými punkcemi CSF. U 29 pacientů byla vyšetřena koncentrace cytokinu TGF β 1. U pacientů s přetrvávajícím hydrocefalem jsem provedl vyšetření mozku magnetickou rezonancí (MRI). U 25 pacientů jsme na MRI prokázali obstrukci v komorovém systému. U těchto pacientů byla provedena ETV.

Výsledky

Obstrukční hydrocefalus byl prokázán u 73,5% pacientů sledovaného souboru. Úspěšnost ETV byla u 48% pacientů. V biochemické části práce jsme prokázali statisticky významnou souvislost mezi hladinou TGF β 1 v CSF a rozvojem hyporesorpce. Hladina vyšší než 3296 pg/l znamená 81,3% pravděpodobnost přítomnosti hyporesorpce. Úspěšnost ETV u pacientů s průkazem obstrukce na MRI mozku a hladinou TGF β 1 nižší než 3296 pg/l byla v našem souboru 100%.

Závěr

V naší práci jsme prokázali, že u části nezralých novorozenců s rozvojem PHH je hydrocefalus obstrukční a úspěšnost endoskopické léčby PHH je srovnatelná s literárními údaji úspěšností ETV u pacientů této věkové skupiny s jiným typem obstrukce. Hladina TGF β 1 pak určuje spolupřítomnost hyporesorpce i u pacientů s prokázanou obstrukcí na MRI mozku a má vliv na úspěšnost ETV.

Summary

Introduction

Up to date the pathophysiology of posthemorrhagic hydrocephalus (PHH) in premature newborns is explained as a consequence of cytokine TGF β 1 release into cerebrospinal fluid (CSF) during initial bleeding, followed by induction of „inflammatory proteins“ in subarachnoidal spaces. Method of choice in treatment of PHH is ventriculo-peritoneal drainage. The role of endoscopic third ventriculostomy (ETV) in these patients is unclear, through obstruction is proved in some patients with PHH. The aim of our study was to monitor the success rate of ETV in the group of premature newborns with obstructive PHH and to ascertain the relation between TGF β 1 levels and development of hyporesorptive hydrocephalus and thus ETV success rate, which has not been reported yet.

Materials and methods

We followed 38 premature newborns with PHH since January 2004 to November 2007. 34 patients were treated by Ommaya reservoir implantation and repeated taps. In 29 patients TGF β 1 level was examined. In case of persisting hydrocephalus MRI of brain was performed. In 25 patients with proved obstruction on MRI ETV was indicated.

Results

In 73,5% patients in our series the hydrocephalus was obstructive. Success rate of ETV in this group of patients was 48%. In biochemical part of our study we have proved statistically relevant probability in diagnosis of hyporesorptive hydrocephalus based on TGF β 1 level in CSF. Level exceeding 3296 pg/ml means 81,3% probability of presence of hyporesorption. Success rate of ETV in patients with MR proved obstruction and TGF β 1 level lower than 3296 pg/ml was 100% in our series.

Conclusion

The results of our work proved, that there is a group of premature newborns with obstructive PHH and according to the literature the success rate of ETV in these patients is comparable with patients of other types of obstructive hydrocephalus in the same age group. TGF β 1 level in CSF indicates participation of hyporesorption in hydrocephalus development even in patients with proved obstruction on MRI and is associated with the success rate of ETV.

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.

Posthemoragický hydrocefalus (PHH) nezralých novorozenců vzniká následkem periventrikulárního a intraventrikulárního krvácení (PIVH) vzniklého postnatálně. Rizikovou skupinou jsou novorozenci s porodní hmotností menší než 1500g a narození před 32. Týdnem gestačního věku. Incidence posthemoragického hydrocefalu u novorozenců s proběhlým PIVH se pohybuje ve velmi širokém rozmezí 5-85% a roste se závažností iniciálního krvácení [14,46,48]. Pokud stav není léčen, dochází k poškození periventrikulární bílé hmoty v důsledku zvýšeného nitrolebního tlaku, periventrikulárního edému, působení volných radikálů a prozánětlivých cytosinů [14,51]. 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 více než 60% pravděpodobnost neurologického postižení a okolo 20% pravděpodobnost úmrtí [34,38,46].

Při patogenezi vzniku PHH je dominantní přítomnost krve v mozkomíšním moku. Hydrocefalus tak vzniká v důsledku zánětlivé reakce arachnoidey či endotelu s jejich ztlustěním a tím obliterací likvorových cest se zamezením

přístupu mozkomíšního moku k místům jeho vstřebávání. 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.

V současné době je hlavní role při reakci arachnoidei přisuzována cytokinu Transforming growth factor $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), jenž může být exprimován z hematopoetické, endoteliální a pojivové tkáně. TGF $\beta 1$ hraje v organismu důležitou roli při proliferaci tkání, embryonálním vývoji, hojení ran a angiogenezi. Uvolnění TGF $\beta 1$ do mozkomíšního moku aktivuje kaskádu tvorby fibrogenních růstových faktorů, například růstového faktoru pojivové tkáně (Connective tissue growth factor), které řídí syntézu kolagenu 1 a 3 a podporují proliferaci mezenchymálních buněk. Jeho přítomnost v mozkomíšním moku tedy způsobuje jizevnatou reakci v oblasti subarachnoidálních prostor [7,15,17,20,22,52].

Zvýšená koncentrace TGF $\beta 1$ souvisí s rozvojem hydrocefalu po subarachnoidálním krvácení. TGF $\beta 1$ je v mozkomíšním moku novorozenců bez proběhlého krvácení nedetekovatelný. V případě novorozenců s proběhlým PIVH znamená zvýšená koncentrace vyšší pravděpodobnost rozvoje hyporesorpčního hydrocefalu s nutností implantace zkratu. U dětí stejné věkové skupiny s rozvojem hydrocefalu jiné než posthemoragické etiologie je hodnota cytokinu signifikantně nižší [52].

Léčba posthemoragického hydrocefalu má dva hlavní cíle. Jednak je to prevence sekundárního poškození mozku při zvýšeném nitrolebním tlaku.

Druhý cíl je vyhnout se implantaci ventrikulo-peritoneálního (V-P) zkratu. Ideální léčba posthemoragického hydrocefalu nebyla dosud nalezena. V současnosti jsou nejčastějšími terapeutickými postupy: implantace Ommaya rezervoáru nebo dočasná zevní komorová drenáž. Pokud tato dočasná léčba nevede k ústupu klinických projevů hydrocefalu, je indikována zkratová operace [14,39,46,51].

Zkratová operace zůstává tak 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. 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 [8,10,12,13,26,30,45].

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% [12,14,26,31,46] . Opakované revize a infekce drenáže zvyšují mortalitu a morbiditu a vzhledem k ceně zkratových systémů jsou i finančně velmi náročné [31].

Možnost vyhnout se implantaci V-P zkratu přinášejí endoskopické metody řešení hydrocefalu. 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. 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. Správná indikace k ETV je hlavním předpokladem úspěšnosti výkonu [8,11,23,33].

Role ETV při léčbě PHH je kontroverzní. PHH nezralých novorozenců je většinou hodnocen jako hyporesorpční a proto nesplňující kritéria pro provedení ETV. Nebyla však publikována práce zjišťující poměr mezi hyporesorpčním a obstrukčním PHH u nezralých novorozenců. Publikované práce, které řešily tento typ hydrocefalu endoskopicky, uvádějí nižší úspěšnost. 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 [1,2,3,5,6,11,16,18,37,40,42,43,44,50].

Jako příčina nižší úspěšnosti ETV v případě PHH je uváděna spolupřítomnost hyporesorpce i u pacientů s prokázanou obstrukcí na magnetické rezonanci (MR) mozku. Zatím však nebyla publikována metoda, která by byla schopna spolupřítomnost poruchy vstřebávání likvoru detekovat.

V pracích, které zkoumaly vliv koncentrace TGF β 1 na vznik hydrocefalu, se předpokládá, že PHH je vždy komunikující, hyporesorpčního typu [15,22,52]. Přitom u části pacientů je prokázána obstrukce při stenóze mokovodu či blokádě výtokových částí 4. Komory [40]. 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 také zatím nezhodnotila vliv hladiny cytokinu TGF β 1 na úspěšnost endoskopického zákroku. Vysoká koncentrace TGF beta 1 v likvoru je spojena s vyšší četností implantace V-P zkratu [52]. Je předpoklad, že u dětí s průkazem obstrukce na MR mozku a nižší hladině TGF β 1, která znamená nízkou pravděpodobnost tvorby jizevnaté reakce v subarachnoidálních prostorách, může být procento úspěšnosti ETV vysoké.

Přes pokroky v objasnění etiologie a patogeneze vzniku PHH zůstává tedy 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 PHH 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 úspěšnost operace.

2. Cíl práce a pracovní hypotéza

Cílem práce je zjištění klinických výsledků endoskopické léčby PHH 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.

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.

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 koncentrace těchto parametrů 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 hladiny těchto parametrů v likvoru nižší a že vyšetření mozkomíšního moku může být součástí indikačních kritérií pro endoskopickou léčbu PHH.

3. Klinická studie souboru endoskopicky operovaných pacientů

3.1 Materiál a metoda

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, kteří splňovali následující kritéria k zahájení léčby:

- narození před 32. týdnem gestačního věku,
- ultrazvukem prokázané proběhlé periventrikulární, nebo periventrikulární a intraventriculární 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.

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 PHH byla zahájena léčba. Rodiče pacientů byli informováni o algoritmu léčby a podepsali informovaný souhlas s léčbou.

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. 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 / 1000ml,

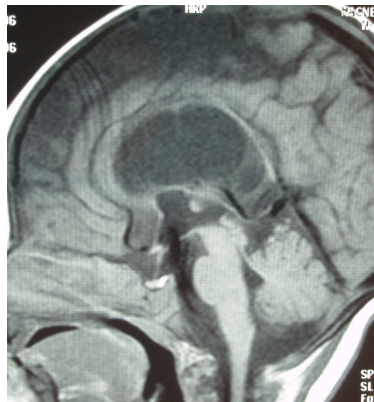
- negativní bakteriologický nález.

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.

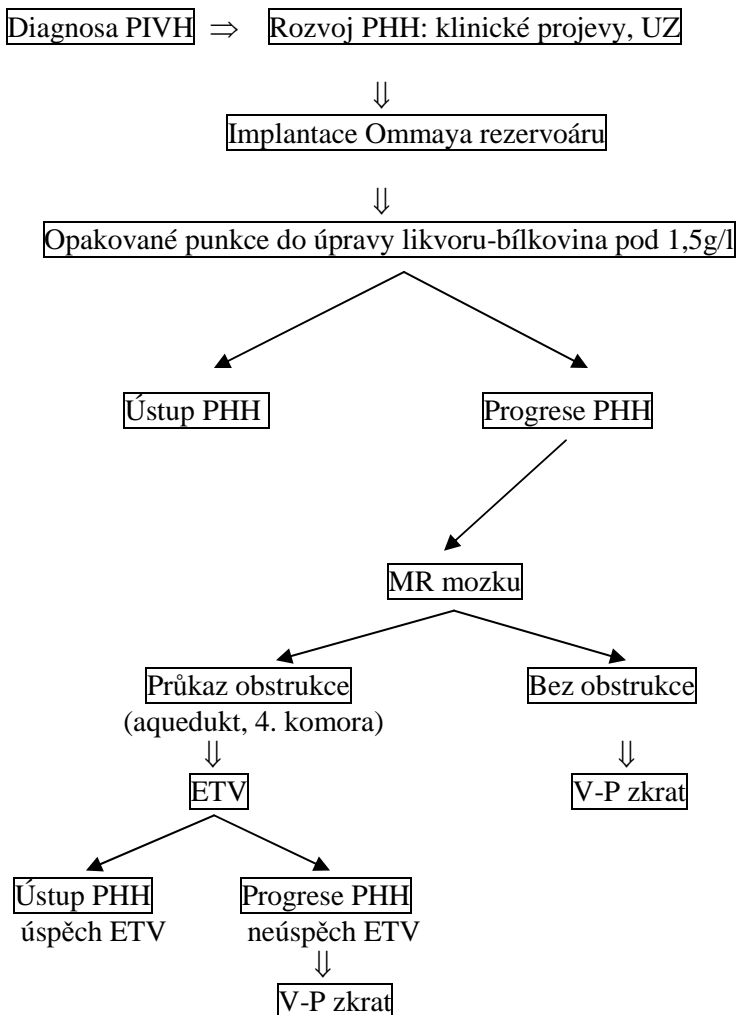
Pacienti s obstrukčním hydrocefalem byli hlavním předmětem studie. U těchto pacientů byl proveden endoskopický výkon-ETV a byli dále sledováni klinicky a ultrazvukově. U pacientů, u kterých došlo po ETV k ústupu klinických a radiologických známek hydrocefalu, byl nález hodnocen jako úspěch endoskopické léčby a byla u nich v odstupu minimálně 3 měsíců provedena kontrolní magnetická rezonance se zaměřením na průkaz funkčnosti vytvořené ETV (Obrázek 1).

Pacienti, u kterých nedošlo po endoskopické léčbě k ústupu hydrocefalu, byli indikováni k provedení V-P zkratu. Tito pacienti byli hodnoceni jako neúspěch endoskopické léčby. Algoritmus léčby je znázorněn na Obrázku 2.

Obrázek 1. 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.



Obrázek 2. Algoritmus léčby PHH nezralých novorozenců



Pooperační sledování

Pacienti byli dále sledováni na Neonatologickém oddělení 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 3 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 3 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.

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.

3.2. Výsledky

V době trvání studie, t.j. od ledna 2004 do listopadu 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 intraventrikulární krvácení. Tito pacienti byli dále sledováni a u 38 pacientů (t.j. 62,3 %) došlo k rozvoji PHH.

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. U celkem 9 pacientů (26,5%) byl obstrukční hydrocefalus na MR nebo CT mozku vyloučen a pacienti byli indikováni k V-P drenáži s diagnosou hyporesorpčního posthemoragického hydrocefalu.

Pacienti s obstrukčním hydrocefalem

Skupina pacientů s nálezem obstrukčního hydrocefalu byla hlavním předmětem studie. 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 1). Celková doba sledování se pohybovala v rozmezí 4-42 měsíců, s průměrem 18 měsíců. 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 týdnů po operaci. Přehled klinických dat pacientů operovaných endoskopicky je uveden v Tabulce 1.

Vztah klinických údajů souboru k úspěšnosti ETV

Vliv anamnestických a klinických údajů (porodní hmotnosti, stupně závažnosti PIVH, gestačního věku, doby vzniku hydrocefalu a charakteru dočasné léčby) na úspěšnost endoskopické léčby jsme hodnotili pomocí logistické regrese. Prokázali jsme statisticky významný vztah kombinace těchto faktorů na úspěšnost endoskopické léčby :

- stupeň závažnosti PIVH dle Papile,
- gestační věk.

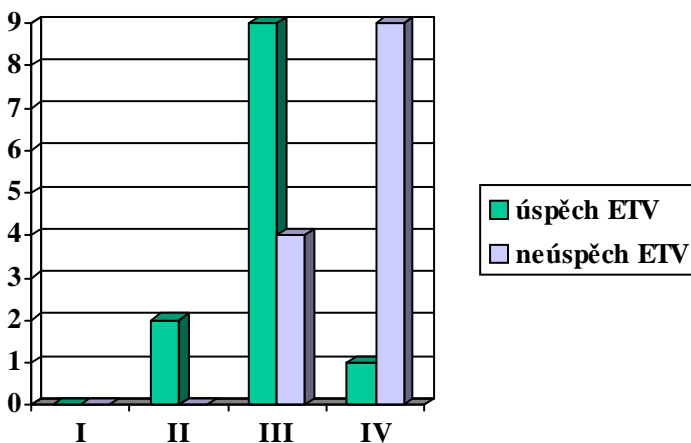
Korelační koeficient logistické regrese byl 0,48343.

Tabulka 1. Přehled pacientů s obstrukčním hydrocefalem operovaných endoskopicky (HC-hydrocefalus)

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

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 1).

Graf 1. 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 sensitivitou 0,8333 a specificitou 0,5385. Plocha pod křivkou je 0,713.

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

3.3 Diskuse

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.[42] 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.[44], který popisuje 71,4% úspěšnost ETV při léčbě PHH. Všichni úspěšní pacienti však prodělali ETV jako sekundární výkon po předchozím selhání V-P zkratu. Buxton[5,6] uvádí úspěšnost 30 % u pacientů indikovaných k ETV primárně. Beems a Grotenhuis naproti tomu nepopisují signifikantní rozdíl mezi pacienty léčenými ETV primárně (úspěšnost 44,4%) a sekundárně (úspěšnost 50%). V práci Peretty a kol.[37] 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

hypoosorpce u obstrukčního hydrocefalu, což snižuje úspěšnost ETV u této skupiny pacientů. Toto je pak náplní další části této práce.

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.[18], 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.

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.

3.4 Závěr

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 stenomyelomokovodu 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.

4. Biochemická analýza mozkomíšního moku

4.1. Materiál a metoda

Skupina pacientů

V práci je prospektivně analyzována koncentrace cytokinu Transforming Growth Factor β 1 a celkové bílkoviny v mozkomíšním moku u skupiny předčasně narozených novorozenců s proběhlým PIVH a s rozvojem posthemoragického hydrocefalu. Pacienti byli hospitalizováni na Neonatologickém oddělení 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 PIVH,
- klinické a radiologické známky rozvoje hydrocefalu,
- zavedení Ommaya rezervoáru.

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

Algoritmus léčby a rozdělení pacientů do skupin

Algoritmus diagnostický a léčebný byl shodný jako v klinické části práce (Obrázek 2). 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 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 není přítomen hyporesorpční hydrocefalus.

Skupina D- neúspěšná ETV: pacienti s neúspěšnou dočasnou léčbou a neúspěšnou endoskopickou léčbou. Hydrocefalus u těchto pacientů hodnotíme jako hyporesorpční.

Odběr a analýza 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 PHH. 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 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.

Koncentrace TGF- β 1 byla stanovena kumulativně na konci studie, pomocí soupravy TiterZyme-EIA TGF- β 1 firmy Assay Designs, USA. 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.

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.

4.2. Výsledky

Celkem bylo vyhodnoceno 29 vzorků mozkomíšního moku u 29 pacientů. Hladina cytokinu TGF β 1 se pohybovala v rozmezí od 488,4 do 9213,6 pg/ml s průměrnou hodnotou 3924,2 pg/ml. Hodnota 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 2.

Tabulka 2. Přehled anamnestických a klinických dat souboru

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

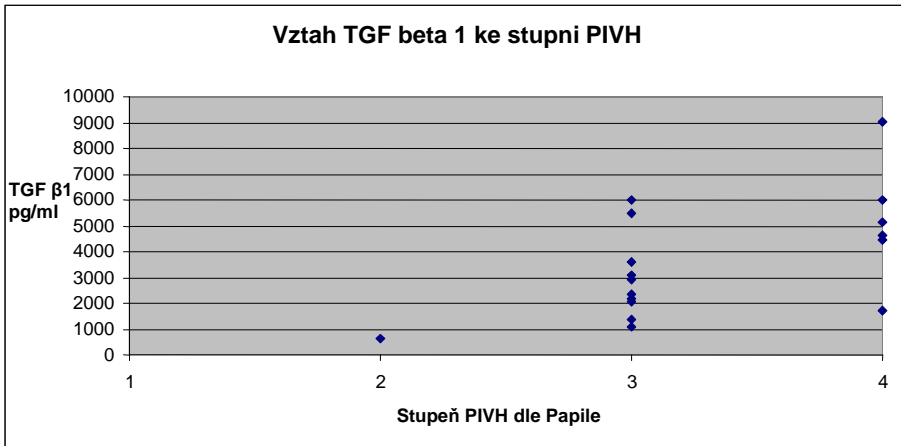
Vzájemný vztah anamnestických dat souboru a hladin TGF β 1 a celkové bílkoviny v likvoru.

Výsledky hladin cytokinu TGF β 1 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 hladinu 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 v obou testech.

Byla zjištěna statisticky významná korelace mezi hladinou TGF β 1 a stupněm krvácení dle Papile na hladině pravděpodobnosti $p=0,01$. (graf 2) Dále byla zjištěna statisticky významná korelace mezi stupněm krvácení dle Papile a hodnotou celkové bílkoviny v likvoru na hladině pravděpodobnosti $p=0,005$.

Hodnoty TGF β 1 a celkové bílkoviny v likvoru mají statisticky významnou souvislost se stupněm závažnosti proběhlého krvácení. S ostatními sledovanými anamnestickými daty není statisticky významný vztah.

Graf 2. Vztah mezi koncentrací TGF β 1 v likvoru a stupněm PIVH (osa x- počet pacientů dle stupně PIVH, osa y- koncentrace TGF β 1)



Hodnocení vzájemného vztahu mezi hladinou 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 přítomností hyporesorpčního hydrocefalu (celkem 19 pacientů)**. Pacienti skupiny A (pacienti s úspěchem dočasné léčby) a skupiny C (pacienti s úspěšnou ETV) byli hodnoceni jako pacienti **bez přítomnosti hyporesorpčního hydrocefalu (celkem 10 pacientů)**.

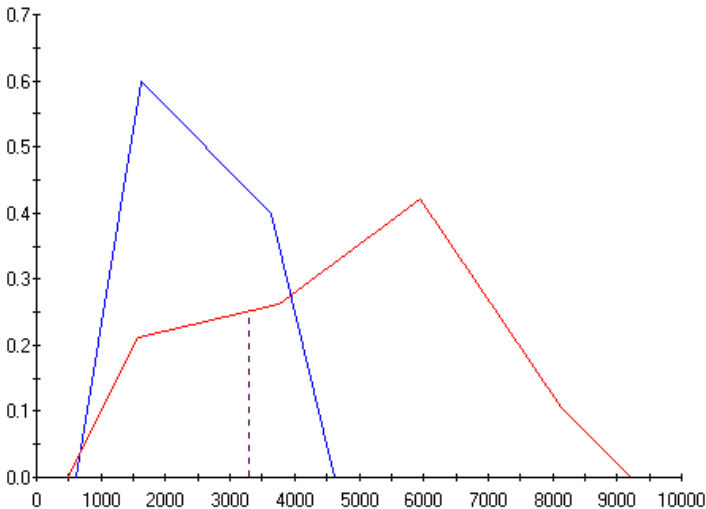
Vztah koncentrace cytokinu TGF β 1 v likvoru u obou skupin pacientů k rozvoji hyporesorpčního hydrocefalu jsme hodnotili pomocí logistické

regrese. Prokázali jsme statisticky významnou pravděpodobnost při stanovení hyporesorpčního hydrocefalu na základě hodnoty TGF β 1. Koncentrace 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, specificita 0,8, plocha pod křivkou pak 0,813. Korelační koeficient logistické regrese byl 0,22976 (Graf 3). Na základě hodnoty TGF β 1 se u 10 pacientů s průkazem obstrukčního hydrocefalu podílela na rozvoji hydrocefalu i hyporesorpční složka. Z celkového počtu 16ti pacientů s průkazem obstrukčního hydrocefalu je to 62,5%.

Při hodnocení vztahu celkové bílkoviny k rozvoji hyporesorpce jsme zjistili 73,4% pravděpodobnost stanovení přítomnosti hyporesorpce (cut-off hodnota 1,45g/l). Senzitivita při stanovení hyporesorpčního hydrocefalu je 0,5263, specificita 0,9, plocha pod křivkou pak 0,73421. Korelační koeficient logistické regrese byl 0,16455.

Koncentrace celkové bílkoviny má vztah k rozvoji hyporesorpčního hydrocefalu z klinického hlediska statisticky méně významný oproti TGF β 1, a to v důsledku nízké senzitivity.

Graf 3. Vztah koncentrace TGF β 1 a stanovení hyporesorpčního hydrocefalu (osa x- koncentrace TGF β 1 pg/ml, cut – off hodnota 3296, osa y – četnost, modrá křivka - pacienti bez průkazu hyporesorpce, červená křivka - pacienti s průkazem hyporesorpce)

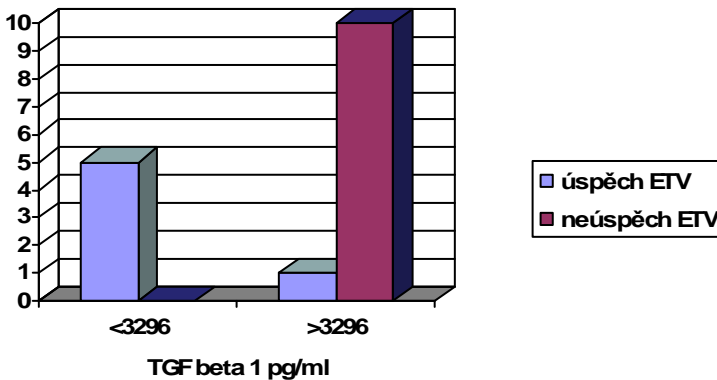


Hodnocení vzájemného vztahu koncentrace TGF β 1 a úspěšnosti endoskopické léčby.

Zjištění statisticky významného vztahu mezi hladinou TGF β 1 a klinickým průkazem hyporesorpčního HC jsme aplikovali do skupiny 16 pacientů, kteří byli operováni endoskopicky. Zjistili jsme, že u všech pacientů s hodnotou TGF β 1 nižší než cut-off (3296 pg/ml) byla ETV úspěšná. Naopak všichni pacienti s neúspěšnou ETV měli hladinu TGF β 1 vyšší než stanovená cut-off hodnota. V našem souboru byl jen jeden pacient s úspěšnou ETV a vysokou

koncentrací TGF β 1 (Graf 4). Vzhledem k malému počtu pacientů v této části souboru však nejsou výsledky statisticky významné.

Graf 4. Úspěšnost ETV dle hodnot TGF β 1 (osa y-počet pacientů)



4.3 Diskuse

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 [15,20,22,52]. 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.

4.4 Závěr

V práci jsem prokázali, že koncentrace cytokinu TGF β 1 v mozkomíšním moku, odebraná při začátku dočasné léčby PHH, souvisí s rozvojem poruchy resorpce mozkomíšního moku. 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 spolupřítomnu hyporesorpční složku hydrocefalu.

Koncentrace 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.

5. Souhrn výsledků

V klinické části práce bylo naším cílem zjistit, u jaké části nezralých novorozenců s rozvojem posthemoragického hydrocefalu je tento hydrocefalus obstrukční a jaká je úspěšnost endoskopické léčby u skupiny pacientů s obstrukčním posthemoragickým hydrocefalem.

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

V biochemické části práce bylo cílem zjistit, zda můžeme na základě vyšetření mozkomíšního moku určit pacienty u kterých nebude spolupřítomna na základě vyšetření likvoru. Ověřovali jsme, zda existuje vztah mezi koncentrací cytokinu TGF β 1 a celkové bílkoviny v mozkomíšním moku a úspěšností endoskopické léčby.

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.

6. 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.

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.

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 hladinou TGF β 1 v likvoru, odebranou v době vzniku PHH, nižší než 3296 pg/ml.

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. Vzhledem k ceně vyšetření koncentrace TGF β 1 v likvoru bude v budoucnu nutné potvrdit vztah hodnoty 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.

7. Použitá literatura

1. 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
2. Balthasar AJR, Kort H, Cornips EMJ, et al. Analysis of the succes and failure of endoscopic third ventriculostomy in infants less than 1 year of age. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 151-155
3. Beems T, Grotenhuis JA. Is the succes 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
4. Bret J. Recanalization of the cerebral aqueduct. *Sbor věd prací UK Hradec Králové: nakladatelství UK* 1982; 25: 330-333
5. Buxton A, Macarthur D, Mallucci C, et al. Neuroendoscopy in the premature population. *Childs Nerv Syst* 1998; 14: 649-652
6. Buxton A, Macarthur D, Mallucci C, et al. Neuroendoscopic third ventriculostomy in patients less then 1 year old. *Pediatr Neurosurg* 1998; 29: 73-76
7. 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
8. Cinalli G. Alternatives to shunting. *Childs Nerv Syst* 1999; 15: 718-731
9. Cinnali G, Spennato P, Ruggiero C, et al. Complications following endoscopic intracranial procedures in children. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 633-644
10. 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

11. 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
12. 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
13. Drake J, Kestle J, Milner R, et al. Randomized trial of cerebrospinal fluid shunt valve design in pediatric hydrocephalus. *Neurosurgery* 1998; 43: 294-305
14. 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
15. 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
16. Fritsch MJ, Kienke S, Ankermann T, et al. Endoscopic third ventriculostomy in infants. *J Neurosurg (Pediatrics 1)* 2005; 103: 50-53
17. Galbreath E, Kim SJ, Park K, et al. Overexpression of TGF-beta 1 in the central nervous systém of transgenic mice results in hydrocephalus. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54: 339-349
18. 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
19. Hadač J. Ultrazvukové vyšetření mozku přes velkou fontanelu. Triton 2000, Praha
20. 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
21. 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

22. 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
23. Hopf NJ, Grunert P, Fries G, et al. Endoscopic third ventriculostomy: outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Neurosurgery* 1999; 44: 795-806
24. International PHVD Drug Trial Group. International randomized controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthemorrhagic ventricular dilatation in infancy. *Lancet* 1998; 352: 433-440
25. Kadrian D, Gelder J, Florida D, et al. Long-term reliability of endoscopic third ventriculostomy. *Neurosurgery* 2005; 56: 1271-1278
26. Kala M. *Hydrocefalus*. Galén 2005, Praha
27. 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
28. 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
29. 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
30. Koudelka J, Pařízek J. Nitrobřišní komplikace ventrikuloperitoneálního shuntu při léčbě hydrocefalu u dětí. *Čs Pediat* 1990; 45: 723-725
31. Levy ML, Masri LS, McComb JG. Outcome For Preterm Infants with Germinal Matrix Hemorrhage and Progressive Hydrocephalus. *Neurosurgery* 1997; 41: 1111-1118
32. 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

33. Novak Z, Chrastina J. Neuroendoskopie. Maxdorf 2005, Praha
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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; 23: 765-772
38. 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
39. 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
40. 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
41. Sgouros S, Kulkarni AV, Constantini S. The international infant hydrocephalus study: concept and rationale. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 338-345
42. 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
43. Siomin V, Weiner H, Wissoff J, et al. Repeat endoscopic third ventriculostomy: Is it worth trying? *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 551-555
44. 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
45. Škodová I, Tichý M. Naše zkušenosti s chirurgickou léčbou kojeneckého hydrocefalu. *Čs Neurol Neurochir* 1986; 49/82: 325-328
 46. 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
 47. Ventriculomegaly Trial Group. Randomised trial of early tapping in neonatal post-haemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child* 1990; 65: 3-10
 48. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. Philadelphia: Saunders 1995:403-463
 49. Volpe JJ. Neuronal proliferation, migration, organization and myelination. In: Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. Philadelphia: Saunders 2000: 45-99
 50. Wagner W, Koch D. Mechanism of failure after endoscopic third ventriculostomy in young infants. *J Neurosurg* 2005; 103: 43-49
 51. Whitelaw A. Intraventricular hemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Semin Neonatol* 2001; 6: 135-146
 52. Whitelaw A, Christie S, Pople I. Transforming growth factor beta 1: a possible signal molecule for posthaemorrhagic hydrocephalus? *Pediatr Res* 1999; 46: 576-580
 53. 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

8. Přehled publikační činnosti autora

Původní články, statě ve sbornících

Lipina R, Paleček T, Reguli S, Kovářová M. Death in consequence of late failure of endoscopic third ventriculostomy. Child Nerv Syst 2007, 2: 815-819
IF 1,257

Lipina R, Reguli S, Doležilová V, Kunčíková M, Podešvová H. Endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus in children younger than 6 months of age. Is it a first-choice method? Child Nerv Syst 2008, 24: 1021-1027
IF 1,257

Lipina R. Posthemoragický hydrocefalus nezralých novorozenců. Sborník XIV. Postgraduálního kurzu v neurochirurgii 2007, 52-53, ISBN 978-80-239-8981-6

Černochová I, Lipina R. Radionuclide cisternography in diagnostics of obstruction hydrocephalus in introduced ventriculoperitoneal shunt. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2004, 7(1): 85-86

Paleček T, Lipina R. Bolesti bederní páteře degenerativního původu- Low back pain syndrom. Interní medicína pro praxi 2004, 3: 115-118.

Filip M, Veselský P, Linzer P, Lipina R, Paleček T, Strnad A. Využití náhrady meziobratlové ploténky z bioaktivního titanu k léčbě degenerativního onemocnění bederní páteře-experimentální práce. Plzeňský lékařský sborník 2000: Supplementum 74

Filip M, Paleček T, Starý M, Lipina R, Mrůzek M, Školoudík D, Bár M., Czerny D. Ultrazvukový peroperační monitoring glioblastomu v 2D obraze a reálném čase. Čes a Slov Neurol a Neurochir 2004, 67/100:1: 43-48
IF 0,037

Přehledové články

Lipina R., Paleček T. Chirurgické řešení hydrocefalu v dětském věku. *Pediatric pro praxi* 2004, 3: 133-136

Přednášky na odborných setkáních

Lipina R., Podešvová H. Posthemoragický hydrocefalus nezralých novorozenců.

Českokrumlovský seminář Dětské neurologie, 06/2001

Lipina R., Paleček T., Veselský P., Nytra T. Intrakraniální arachnoidální cysty: náš přístup k léčbě, výsledky. Pracovní dny České neurochirurgické společnosti, České Budějovice 10/2001

Lipina R. Vývoj a současné možnosti léčby hydrocefalu. Sjezd mladých neurologů, Martin 02/2002

Lipina R. Endoskopie v neurochirurgii. Žilinské neurochirurgické dny, 03/2003

Lipina R., Paleček T., Medřická H. Arachnoidální cysty. Diagnostika a léčba. Pracovní dny Dětské neurologie, Luhačovice, 05/2004

Lipina R., Paleček T. Léčba posthemoragického hydrocefalu. VI. Český pediatrický kongres s mezinárodní účastí. Ostrava, 09/2004

Lipina R., Veselský P. Tumory krční míchy. Operační výsledky V. výroční kongres České spondylochirurgické společnosti, Praha, 12/2004

Lipina R. Význam dekompresivní kraniotomie u těžkých kraniotraumat dětí 3. minisymposium sepse a aktualit v intenzivní péči v pediatrii, Ostrava, 02/2005

Lipina R., Podešvová H. Může endoskopická ventrikulo-cisternostomie vést k vyřešení posthemoragického hydrocefalu nezralých novorozenců? Kuncův memoriál 2005, Praha, 03/2005

Lipina R., Paleček T., Kovářová M. Endoskopická ventrikulo-cisternostomie jako léčba obstrukčního hydrocefalu u dětí do 6 ti měsíců věku. Metoda první volby?

Pracovní dny České a Slovenské neurochirurgické společnosti, Plzeň, 12/2006

Lipina R. Endoskopická léčba hydrocefalu v dětském věku. Seminář Neurochirurgické kliniky Brno-Bohunice, 12/2006

Lipina R., Paleček T., Kovářová M.: Death in consequence of late failure of endoscopic third ventriculostomy. Case Report. 34th Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery, Taipei, Taiwan 09/2006

Lipina R., Podešvová H. Intracerebrální krvácení u novorozenců. Interim meeting, Tále , 03/2007

Lipina R. Posthemoragický hydrocefalus nezralých novorozenců. Postgraduální kurz v neurochirurgii, Hradec Králové, 04/2007

Lipina R., Paleček T., Kunčíková M., Podešvová H.: Endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus in children younger than 6 months of age. Is it a first choice method? 4 th World Conference of the International Study Group of Neuroendoscopy, Paris-Versailles, 05/2007

Lipina R., Náhlovský J., Podešvová H. Endoskopické řešení posthemoragického hydrocefalu nezralých novorozenců. Pracovní dny České a Slovenské neurochirurgické společnosti, Špinlerův Mlýn, 06/2007

Lipina R., Nováčková H., Podešvová H., Reguli Š.

Vliv hladiny TGF beta 1 v likvoru na výsledky ETV u posthemoragického hydrocefalu nezralých novorozenců. Kuncův memoriál, Praha 03/2008

Lipina R, Nováčková H, Podešvová M, Brichtová E, Reguli Š. Relation between TGF beta 1 CSF levels and ETV outcome in premature newborns with posthemorrhagic hydrocephalus.

XXIst ESPN Biennial Meeting, Monteux, May 11-15 2008