

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Časná diagnostika selhání endoskopické ventrikulocisternostomie
III. komory

Tomáš Krejčí

Autoreferát dizertační práce

Doktorský studijní program: *chirurgie*

Hradec Králové

2018

Dizertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu chirurgie na Neurochirurgické klinice Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Tomáš Krejčí, Neurochirurgická klinika, FN Ostrava

Školitel: prof. MUDr. Svatopluk Řehák, CSc. Neurochirurgická klinika, FN Hradec Králové

Školitel konzultant:

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR dne v od hod.

S dizertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Doc. MUDr. RNDr. Milan Kaška Ph.D.

Předseda komise pro obhajoby dizertačních prací
v doktorském studijním programu chirurgie
Garant studijního programu

Obsah:

Souhrn.....	4
Úvod.....	9
Cíle dizertační práce.....	10
Materiál a metodika.....	11
Výsledky.....	14
Diskuze.....	23
Odpověď na pracovní hypotézy.....	34
Závěr.....	35
Literatura.....	36
Přehled publikační činnosti autora.....	46

Časná diagnostika selhání endoskopické ventrikulocisternostomie III. komory

1. Souhrn

Cíl studie:

Cílem práce je posoudit riziko selhání ETV na základě přítomnosti či absence radiologických známek deformace III. komory (bowingu III. komory) na předoperačním MR mozku u pacientů s obstrukčním hydrocefalem. Současně hodnotíme vliv velikosti bowingu III. komory, ústup bowingu po úspěšné ETV, věk pacientů, etiologii hydrocefalu, stupeň nedonošenosti, délku trvání a charakter klinických potíží a další faktory.

Typ studie:

Prospektivní klinická studie.

Soubor a metodika:

Do souboru byli zahrnuti pacienti s obstrukčním hydrocefalem operovaní na Neurochirurgické kllinice FN Ostrava v období od ledna 2008 do prosince 2016. Minimální doba sledování byla 3 měsíce. V tomto období bylo operováno 157 pacientů. Do souboru studujícího vliv bowingu III. komory bylo zahrnuto 135 pacientů. Z tohoto souboru bylo 70 pacientů dospělých, 27 dětí stáří 7 měsíců – 16 let a 38 dětí stáří méně jak 6 měsíců. Z 38 dětí mladších 6 měsíců jich bylo 22 s těžkým stupněm nedonošenosti, 9 se středním a 7 s lehkým stupněm nedonošenosti nebo fyziologických novorozenců. Velikost bowingu byla zjištěna v intervalu od 3 – 14 mm

Výsledky:

Úspěch ETV byl zaznamenán v 84 případech (62 %). Statistickou analýzou souboru jsme potvrdili, že přítomnost bowingu významně souvisí s úspěšností ETV u pacientů starších

6 měsíců ($p < 0,0005$), včetně dětí ve věku od 7 měsíců a starších ($p = 0,001$). U těchto pacientů s přítomností bowingu byla ETV významně úspěšnější s významně nižším rizikem selhání (přibližně šestkrát nižší riziko selhání). Naopak u dětí stáří 6 měsíců a mladších nebyla zjištěna souvislost mezi přítomností bowingu a úspěchem ETV ($p = 1,000$). Nenašli jsme spojitost mezi velikostí bowingu a úspěchem ETV jak u pacientů starších 6 měsíců ($p = 0,559$) tak ve skupině dětí mladších 6 měsíců ($p = 0,786$). Ve skupině dětských pacientů ve věku do 6 měsíců je statisticky vyšší riziko selhání ($p = 0,002$). Úprava bowingu III. komory vysoce koreluje s úspěchem ETV ($p < 0,0005$), byla pozorována u 96 % pacientů s úspěšnou ETV. Nebyla zjištěna závislost selhání a výskytu bowingu na pohlaví. Statisticky čtenější byl výskyt bowingu u dětských pacientů s těžkým stupněm nedonošenosti ($p = 0,049$). Nedonošenost však nemá vliv na úspěch ETV ($p = 0,262$). Byla potvrzena závislost mezi anamnezou intrakraniálního krvácení a selhání ETV u dětských i dospělých pacientů ($p < 0,0005$). Nebyla zjištěna závislost selhání na přítomnosti neuroinfekce ($p = 1,000$). Ve skupině pacientů starších 6 měsíců však nebylo zjištěno, že by se lišily jednotlivé závislosti u jednotlivých etiologických skupin hydrocefalu ve vztahu k úspěchu ETV ($p = 0,527$). Taktéž nebyla nalezena závislost mezi charakterem kliniky a úspěšností ETV ($p = 0,115$), stejně tak mezi délkou trvání kliniky ($p = 0,546$). Průměrná doba sledování všech pacientů byla 4,3 roku, přičemž 76% pacientů bylo sledováno déle jak 2 roky. V 90 % došlo k selhání ETV v období 3 měsíce od operačního výkonu, pouze 10 % pak v období pozdějším a pouze v 3,4 % později jak 1 rok od operace. Statisticky je významně pravděpodobnější, že k selhání dojde do 12 týdnů po ETV ($p < 0,0005$).

Závěr:

Náš soubor 135 pacientů je největším, ve světové literatuře publikovaným souborem věnujícím se vlivu bowingu III. komory na úspěšnost ETV a současně jediným zkoumajícím tento vztah u dětských pacientů mladších 6 měsíců. Prokázali jsme významnou souvislost mezi přítomností bowingu III. komory a úspěšností ETV u dospělých a dětských pacientů starších 6 měsíců. Bowing u těchto pacientů dokáže časně, již na základě předoperačního MR mozku, předpovědět významně vyšší úspěšnost a nižší riziko selhání ETV. Naopak u dětí mladších 6 měsíců nebyla tento vztah potvrzen a

bowing nedoporučujeme u této skupiny pacientů používat jako jedno z indikačních kritérií ETV. Na úspěšnost ETV nemá vliv velikosti bowingu, ale pouze jeho přítomnost. Současně jsme zjistili, že úprava bowingu vysoce koreluje s úspěchem ETV. Mimo pacientů s absence bowingu, jsme zjistili, že vyšší riziko selhání ETV mají pacienti s posthemoragickým hydrocefalem a děti mladší 6 měsíců.

Early diagnosis of the failure of endoscopic third ventriculostomy

Aim of the study:

The aim of the study is to determine the risk of ETV failure based on the presence or absence of radiological indications of third chamber deformation (bowing of the third chamber) on preoperative MR brain scans in patients with obstructive hydrocephalus. Additionally evaluating extend of the bowing, patients age, regression of bowing following successful ETV, etiology, degree of prematurity of newborns, persistence and character of clinical symptoms and other factors.

Type of the study:

Prospective clinical study.

The data set and methodology:

Data set comprised 157 patients with obstructive hydrocephalus operated on Neurosurgical clinic of University Hospital Ostrava between January 2008 and December 2016. The follow up duration was at least 3 months. From this cohort we were able to determine effect of bowing on ETV outcome in 135 patients. Of these patients, 70 were adults, 27 were children between 7 months and 16 years of age and 38 were infants under 6 months. From 38 infants under 6 months were 22 severe premature newborns, 9 moderately premature newborns and 7 mildly premature newborns. The extend of the bowing was determine in the range 3 – 14 mm.

Results:

ETV was noted as successful in 84 cases (62%). Statistical analysis confirmed that bowing was significantly connected with ETV success in patients older than 6 months ($p = 0,0005$), including children than 7 months ($p = 0,001$). In these patients with bowing ETV was significantly more successful with an approximately six timer lower risk of failure. Conversely, a connection between bowing and ETV success was not found in

infants up to 6 months ($p=1,000$). No link was found between the extend of bowing and ETV success in the groups older than 6 months ($p=0,559$) and younger ($p=0,786$). There is statistically higher risk of failure in patients younger than 6 months ($p=0,002$). Bowing regression is connected with ETV success as observed in 96% ($p=0,0005$). No link was observed between bowing and gender. Bowing was statistically more frequent in severely premature patients ($p=0,049$). However, prematurity does not effect rate of ETV success ($p = 0,262$). Connection was confirmed between ETV failure and patients, both adult and children, with intracranial hemorrhage ($p < 0,0005$). Neurological infection was determined not to be a factor in ETV failure ($p=1,000$). Individual differences in hydrocephalus etiology did not effect ETV outcome ($p=0,527$). Just us no connection was found between character and duration of symptoms and ETV success rate. Average follow up duration was 4.3 years, 76% of patients were followed more than 2 years. ETV failure occurred in 90% of cases within three months and only in 3.4% cases more than one year after surgery. Statistically, failure is most likely to occure within 3 months of ETV ($p=0,0005$).

Conclusion:

Our group of 135 patients is the largest published group dealing with the influence of third ventricle bowing on the success of ETV and, at the same time, first study examining this relationship in pediatric patients less than 6 months of age. We have shown a significant connection between the presence of bowing and ETV success in adult and pediatric patients over 6 months of age. Bowing in these patients can predict a significantly higher success rate and lower risk of ETV failure early on by pre-operative MR brain scans. Conversely, in children less than 6 months, this relationship was not confirmed and bowing is not recommended for use in this patient group as one of the ETV indication criteria. The success of ETV does not affect the size of bowing, but only its presence. At the same time, we found that bowing regression correlated with the success of ETV. Except patients with bowing absences, we found that patients with post-haemorrhagic hydrocephalus and children under 6 months had a higher risk of ETV failure.

2. Úvod

ETV je v současnosti považována za metodu první volby v léčbě obstrukčního hydrocefalu. Je indikována v případě obstrukce v komorovém systému distálně od akveduktu, některými autory pak i u jiných typů hydrocefalu. Úspěšnost této metody podle literálních údajů značně kolísá a pohybuje se přibližně mezi 30 – 90% v závislosti na typu souboru [15, 27]. Proto jsou vyvíjeny snahy co nejvíce zpřesnit indikační kriteria, tak aby se úspěšnost endokopických operací byla co největší. To znamená najít faktory, které dokážou časně předpovědět úspěch, či neúspěch této metody. Za faktor, který by mohl takto časně, ještě v předoperačním období posoudit šanci na úspěch, byly námi zvoleny radiologické známky deformace III. mozkové komory tzv. **bowing III. komory**.

Bowíngem je myšlena deformace spodiny III. mozkové komory pod definovanou referenční linií rozpínající se mezi horní části tegmenta mesencefala a středem chiasma. Zpravidla bývá provázen současnou přítomností vyklenutí laminy terminalis před spojnici mezi chiasma a přední komisurou. Tuto deformaci spodiny III. komory jako “bowíng” prvně označuje Dlouhy et al. v roce 2012 [10]. Prvně ji však pozoruje v roce 2002 Kehler et al., kdy poukazuje na úspěch ETV u pacientů s tímto znakem [19]. Tato deformace III. komory má značit tlakový gradient mezi III. komorou a prepontinní cisternou, tzv. místa nad a pod obstrukcí. Tento jev vzniká tak, že tenká mebrána (spodina III. komory), mezi dvěma kompartmenty s vysokým a nízkým tlakem se vyklenuje z místa s vyšším tlakem do místa s tlakem nižším [19]. Dlouhy et al. udává na skupině 56 pacientů úspěšnost 70,5% u pacientů s bowíngem III. komory, což je cca třikrát více jak u pacientů bez přítomnosti bowíngu [10]. Foroughi et al. ve svém souboru 38 pacientů uvádí úspěšnost 96% u pacientů s bowíngem III. komory, u většiny z nich pak pozoruje upravu tvaru III. komory po úspěšné ETV [12]. Kehler et al. ve své práci z roku 2006 hodnotí operovaných 109 pacientů na základě přítomnosti tří faktorů: bowíngu III. komory (a jeho velikosti), viditelné obstrukce v komorovém systému a dynamice symptomů. Na základě těchto faktorů zhotovují pětistupňovou škálu, která predikuje úspěšnost ETV [20]. Pacienti s 1–2 body neindikují k ETV, u ostatních pozorovali

úspěšnost 40–95 %. Obdobných výsledků pak na souboru 100 pacientů dosahuje Vogel et al. [54] nebo na souboru 29 pacientů Börcek et al. [2]. Bowing se tak ukazuje jako znak pozitivně ovlivňující úspěšnost ETV. Pacienti bez přítomnosti bowingu mají významně vyšší riziko selhání ETV. Lze tak u nich již časně, na základě předoperačního MR mozku, předpokládat vyšší riziko selhání této metody. Žádná z dosud publikovaných prací se nazabývá vlivem bowingu u pacientů mladších 6 měsíců, což vidíme jako nedostatek. Foroughi et al. má ve svém souboru 10 dětí mladší 6 měsíců, nicméně soubor hodnotí jako celek a této podskupině se blíže nevěnuje ve vztahu k vlivu bowingu III. komory [12]. Bylo by zajímavé zjistit, zda-li bowing funguje jako faktor pozitivně ovlivňující úspěšnost ETV i u dětí mladších 6 měsíců. Děti mladší 6 měsíců jsou všeobecně považovány za rizikovou skupinu s výrazně nižším procentem úspěšnosti ETV než jiné věkové skupiny [7, 30]. Taktéž nám na publikovaných pracích chybí fakt, že se blíže nevěnují úpravě bowingu na pooperačním MR mozku se vztahem k úspěšnosti ETV.

3. Cíle dizertační práce

Cílem práce je zjištění klinických výsledků endoskopické léčby pacientů s obstrukčním hydrocefalem a stanovení indikačních kritérií k endoskopické operaci na základě klinického stavu, věku pacientů v korelaci se změnami zjištěnými při vyšetření magnetickou rezonancí. V této práci jde především o zjištění:

- 1/ Primární hypotézou je prokázat úspěšnost endoskopické léčby u pacientů s nekomunikujícím hydrocefalem.
- 2/ Zjistit, jaká je četnost sledovaného znaku deformace III. mozkové komory (tzv. bowing) u pacientů s obstrukčním hydrocefalem indikovaných k endoskopické léčbě?
- 3/ Má výskyt sledovaného znaku deformace III. mozkové komory (tzv. bowing) vliv na úspěšnost ETV?
- 4/ Liší se vliv sledovaného znaku deformace III. mozkové komory (tzv. bowing) na úspěšnost ETV u jednotlivých skupin pacientů v závislosti na věku a etiologii hydrocefalu?

5/ Má mimo přítomnosti bowingu III. komory vliv na úspěšnost ETV také velikost bowingu měřena v milimetrech?

6/ Dochází k úpravě tvaru deformace III. mozkové komory po úspěšné ETV?

4. Materiál a metodika

OD ledna 2008 do prosince 2016 bylo Neurochirurgické klinice FN Ostrava provedeno celkem 157 ETV u 157 pacientů. Operaci provedl některý ze 3 chirurgů věnující se této problematice: doc. MUDr. Radim Lipina Ph.D., MUDr. Martin Chlachula nebo MUDr. Tomáš Krejčí (autor studie). Kriteriem indikující pacienty k provedení endoskopické operace byly jednak klinické známky hydrocefalu a současně radiologické známky obstrukce v likvorových cestách na provedené MR mozku. U všech pacientů byla na předoperačním MR posuzována přítomnost deformace spodiny III. mozkové komory, tzv. bowing III. komory. Pacienti indikováni k provedení ETV byli operováni na operačních sálech Neurochirurgické kliniky FN Ostrava. Výkon byl prováděn v celkové anestezii, předoperačně bylo podáno profylakticky antibiotikum (Cefotaxim inj 2g intravenózně před kožním řezem). Výkon byl proveden pomocí rigidního endoskopu s průměrem 3mm, s přímou optikou a flexibilním přenosem optického signálu (Paediscope, Aesculap-Bbraun, Tuttlingen), nebo pomocí rigidního endoskopu s průměrem 5mm a s přímou nebo 30 stupňovou optikou (Aesculap-Bbraun, Tuttlingen).

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří splňovali následující kritéria:

- pacienti se symptomatickým obstrukčním hydrocefalem
- pacienti s předoperačním MR na kterém bylo možné zhodnotit tvar III. mozkové komory
- pacienti s minimální dobou sledování 3 měsíců

Za úspěch ETV je považováno především:

- regrese předoperačních symptomů hydrocefalu
- absence nutnosti provedení zkratové operace

Spolu s klinickým efektem endoskopické operace v souboru dále hodnotíme:

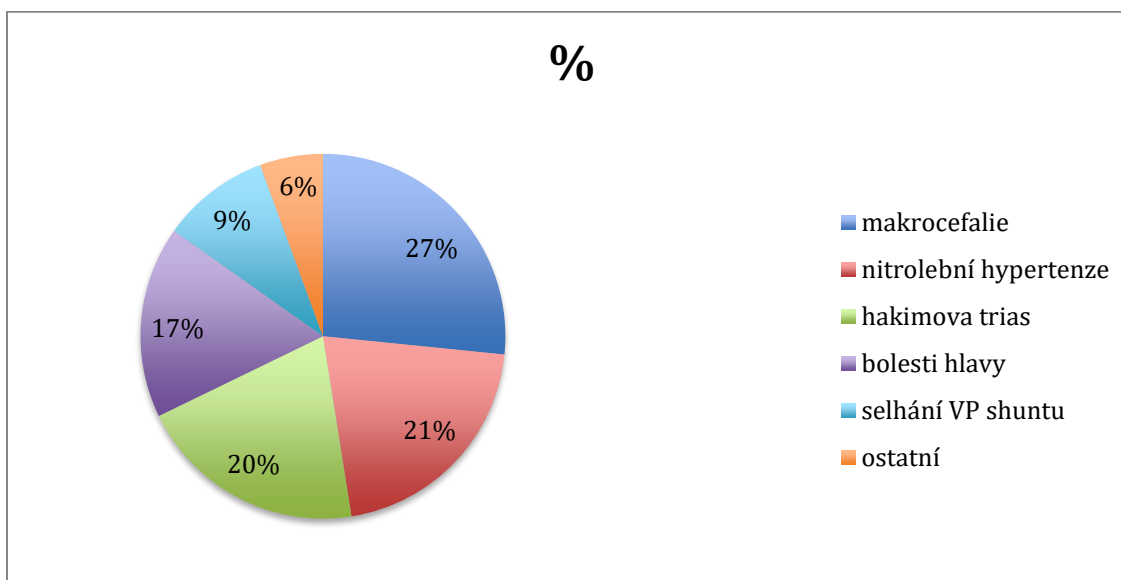
- vliv přítomnosti deformace III. mozkové komory, tzv. bowingu, na úspěšnost ETV
- posouzení vlivu bowing III. mozkové komory na úspěšnost ETV na skupině pacientů do 6 měsíců věku a na skupině pacientů starších 6 měsíců
- kvantifikace deformace III. mozkové komory (bowing III. komory) změřením s použitím nástroje pravítka open-source software DICOM Viewer (v. 2.2.8, Poznan, Poland: Medixant; 2016; <http://www.radiantviewer.com/>).
- četnost úpravy deformace III. komory po úspěšné ETV
- vliv dalších faktorů, jako je příčina hydrocefalu, přítomnost neuroinfekce a předchozí zkratové operace na úspěšnost hydrocefalu
- komplikace endoskopických operací

Ze souboru 157 pacientů vypadlo 7 pacientů ze sledování. Ze zbývajících 150 pacientů (viz charakteristika souboru v tabulce 1), s minimální dobou sledování 3 měsíce, byla ETV úspěšná v 91 případech (60,7 %), selhání bylo pozorováno v 59 (39,3 %). V souboru bylo celkem 87 (55,4 %) žen a 70 (44,6 %) mužů. Věk pacientů byl v rozptylu 3 týdnů až 80 let. Průměrný věk byl v celém souboru 28 roků s mediánem 20 roků. Děti (0-18 roků) byly v celém souboru zastoupeni v 71 případech (45 %), přičemž dětí stáří do 6 měsíců bylo v souboru 44 (28 %). Klinické projevy pacientů shrnuje graf 1. Průměrná doba sledování všech pacientů byla 4,3 roku, přičemž 76 % pacientů bylo sledováno déle jak 2 roky. Mimo pacientů jež vypadli ze sledování se nezdařilo u některých zhodnotit tvar III. komory (anatomicky změněná III. komora), proto do skupiny zabývajících se studiem vlivu bowingu na úspěšnost ETV bylo zařazeno 135 pacientů.

Tabulka 1: rozdělení souboru podle etiologie hydrocefalu

příčina hydrocefalu	počet pacientů (n)	klinicky zhodnoceno (n)	úspěšnost (n / %)
STENOZA MOKOVODU	59	55	42 / 76,4
POST-HEMORAGICKÝ HYDROCEFALUS	45	44	15 / 34
SEKUNDÁRNÍ STENOZA MOKOVODU	27	25	22 / 88
ČTYŘKOMOROVÝ HYDROCEFALUS	8	8	2 / 25
DANDY-WALKER MALFORMACE	8	8	7 / 87,5
EXPANZIVNÍ PROCES ZADNÍ JÁMY	7	6	2 / 33,3
ARNOLD-CHIARI MALFORMACE	2	2	2 / 100
JINÉ	1	0	0 / 0

Graf 1: zastoupení jednotlivých klinických projevů pacientů v procentech



5. Výsledky

Ze 150 pacientů, s minimální dobou sledování 3 měsíce, byla ETV úspěšná v 91 případech (60,7 %), selhání nastalo v 59 (39,3 %). Selhání bylo pozorováno v 53 (90 %) případech v prvních 3 měsících po provedení ETV, s mediánem 3 týdnů. Pouze v 6 (10 %) případech došlo k selhání po více jak 3 měsících, avšak pouze dvakrát (3,4 %) po více jak jenom roku po provedené ETV. Ze statistické analýzy vyplývá, že pokud dojde k selhání, je statisticky významně pravděpodobnější, že k němu dojde do 12 týdnů po ETV (binomický test, $p < 0,0005$).

V celém souboru 150 pacientů bylo 17 pacientů se **selháním ventrikulo-peritoneální drenáže** indikovaných k provedení ETV. Z těchto 17 pacientů byla ETV úspěšná u 8 (47 %) (viz. tabulka 2).

Tabulka 2: pacienti po předchozí implantaci V-P drenáže

<i>příčina</i> (<i>n</i>)	<i>úspěšnost</i> (<i>n</i>)	<i>selhání</i> (<i>n</i>)
stenóza mokovodu 9	5	4
posthemoragický h. 3	2	1
čtyřkomorový h. 2	0	2
sekundární stenóza mokovodu 2	1	1
expanse zadní jámy 1	0	1

V souboru byl dále nalezeno 12 pacientů (8 %) s **anamnézou prodělané neuroinfekce**. Z toho měli 3 pacienti současně v anamnéze intrakraniální krvácení. Z 12 pacientů byla

ETV úspěšná u 5 (41,6 %). U 3 pacientů s kombinací anamnezy neuroinfekce a intrakraniálního krvácení nebyla ETV úspěšná u žádného z pacientů. U zbývajících 9 pacientů pouze s anamnézou neuroinfekce byla ETV úspěšná u 5 (55,5 %) z nich. Statistickou analýzou nebyla zjištěna závislost selhání na přítomnosti neuroinfekce (Fisherův exaktní test, $p = 1,000$). Pro posouzení vlivu kombinace neuroinfekce a intrakraniálního krvácení je v souboru malý počet pacientů (3 případy).

	Selhání ANO	Selhání NE	(Fisherův exaktní test) p-hodnota
Pacienti s neuroinfekcí	7	5	1,000

V celém souboru bylo zahrnuto 44 pacientů s **posthemoragickým hydrocefalem** z kterých byla zjištěna úspěšnost v 15 případech (34 %). Statistickou analýzou byla zjištěna významná závislost selhání na přítomnosti intrakraniálního krvácení u dětských i dospělých pacientů (Pearsonův Chi-kvadrát test, $p = 0,0005$).

	Selhání ANO	Selhání NE	(Pearson Chi-kvadrát test) p-hodnota
Pacienti s intrakran. krvácením	29	15	0,0005

V souboru byla dále posuzována **délka trvání kliniky** před vlastní endoskopickou operací. Klinické projevy byly rozděleny na akutní (do 6 týdnů před provedním ETV) a chronické (v trvání více jak 6 týdnů). Tento faktor nebyl sledován u pacientů mladších 6 měsíců a to z toho důvodu, že se ve většině případů potýkali s hydrocefalem již od narození a dále pro to, že se jedná z hlediska indikace o zvláštní skupinu. V souboru bylo celkem 113 pacientů starších 6 měsíců, přičemž klinicky jich bylo zhodoceno 107. Z tohoto počtu se prezentovalo akutní klinikou 53 pacientů, ETV byla úspěšná u 37 (70 %) a selhala u 16 (30 %). Pacientů s chronickou klinikou bylo 54 s úspěšností ETV u 30 (66,6 %) a selhání u 24 (44,4 %). Nebyl shledán statisticky významný vliv délky trvání kliniky na selhání ETV (Breslow-Day test, $p = 0,546$).

	Selhání ANO	Selhání NE	(Breslow-Day test) p-hodnota
akutní klinika	37	16	0,546
chronická klinika	30	24	

Základním pilířem práce je posoudit **vliv předoperační přítomnosti deformace III. komory (tzv. bowingu III. komory)** na úspěšnost ETV. Z celkového počtu 157 pacientů bylo 7 pacientů ztraceno ze sledování, nebo jejich doba sledování byla menší jak 3 měsíce. U dalších 15 pacientů nebylo možné posoudit přítomnost sledovaného znaku, tzv bowing III. komory. Celkem bylo do souboru sledující bowing III. mozkové komory zařazeno **135 pacientů**. Úspěch ETV byl zaznamenán v 84 případech (62%). Jelikož je v souboru výrazně zastoupena skupina dětí stáří do 6 měsíců, kdy indikace ETV u této věkové skupiny je stále některými autory stále zpochybňována, budeme tuto věkovou skupinu hodnotit zvlášť. Současně bude zajímavé zjištění incidence bowingu u dětí stáří do 6 měsíců a vliv bowingu na úspěšnost ETV. Soubor byl tedy rozdělen na:

- **skupinu A, pacienti stáří 6 měsíců a více**
- **skupinu B, pacienti stáří do 6 měsíců**

❖ Skupina A (pacienti starší 6 měsíců)

Z celkového počtu 113 pacientů v této věkové skupině jich bylo do souboru sledující bowing **zařazeno 97**. Z 97 pacientů bylo 59 žen (60,8 %) a 38 mužů (39,2 %). Průměrný věk byl 39,2 roků (median 42), směrodatná odchylka 24,4. Věkovým roptyl od 7 měsíců po 80 let. Z 97 pacientů byly děti ve věku 7 měsíců – 16 let zastoupeny ve 27 případech. Úspěch ETV byl zaznamenán v 70 případech (72,2 %) a selhání v 27 případech (27,8 %). U 27 dětí (vě věku 7 měsíců – 16 let) byla ETV úspěšná ve 20 případech (74 %) a selhala v 7 případech (26 %).

Statisticky byla nejprve analyzována **souvislost s demografickými znaky**.

- Není statisticky významný rozdíl ve věku pacientů s přítomností bowingu a bez (Mann-Whitneyův test, $p = 0,084$).

	Bowing ANO	Bowing NE	(Mann-Whitneyův test) p-hodnota
věk	34,69 (median 32), SD +/- 21,85	42,99 (median 49,5), SD +/- 27,06	0,084

- Není statisticky významný rozdíl ve věku pacientů se selháním ETV a bez (Mann-Whitneyův test, $p = 0,425$).

	Selhání ANO	Selhání NE	(Mann-Whitneyův test) p-hodnota
věk	41,18 (median 44,5), SD +/- 26,85	37,26 (median 38), SD +/- 23,64	0,425

- Přítomnost bowingu je dále nezávislá na pohlaví (Chi-kvadrát test, $p = 0,679$). Taktéž selhání ETV je nezávislé na pohlaví (Chi-kvadrát test, $p = 0,366$).

Bowing III. mozkové komory byl zaznamenán u 55 (56,7%) pacientů, přičemž úspěch ETV u pacientů s přítomným bowingem byl zjištěn u 50 z nich, tzv. v **91%** a selhání ETV v 5 případech, tzv. v 9%. Bowing III. mozkové komory nebyl zaznamenán u 42 (43,3%) pacientů, přičemž úspěch ETV zde byl zaznamenán u 20 z nich, tzv. v 47,6% a selhání ETV v 22 případech, tzv. v 52,4% (výsledky viz. tabulka 3).

Tabulka 3: zhodnocení vlivu bowingu na úspěšnost ETV u pacientů starších 6 měsíců

celkem 97 pacientů n / %	ÚSPĚŠNOST n / %	SELHÁNÍ n / %
bowing ANO 55 / 56,7	50 / 91	5 / 9
bowing NE 42 / 43,3	20 / 47,6	22 / 52,4

Z toho vyplývá, že riziko selhání ETV je u pacientů bez přítomnosti sledovaného znaku (bowingu III. komory) je téměř šestkrát vyšší a šance na úspěch ETV téměř dvakrát menší než u pacientů u kterých nebyl na předoperačním MR mozku sledovaný znak nalezen.

- Statisticky analýzou souboru bylo zjištěno, že **u pacientů s bowingem III. komory je statisticky významně častější úspěch ETV** (Chi-kvadrát test, $p = 0,0005$).

Sledovaný znak bowing III. mozkové komory byl současně kvantifikován změřením s použitím nástroje pravítka open-source software DICOM Viewer (v. 2.2.8, Poznan, Poland: Medixant; 2016; <http://www.radiantviewer.com/>). Výsledky byly dány do souvislosti s úspěšností ETV. Průměrná velikost bowing u 55 pacientů byla 6,5mm s medianem 6,5mm a rozpětím hodnot od 3 – 14 mm.

- Statisticky **nebyla nalezena závislost** mezi velikostí bowing a úspěchem ETV (Mann-Whitney test, $p = 0,559$).

U pacientů s bowingem III. komory a s úspěšnou ETV bylo na kontrolní pooperační MR mozku zhodnocena eventuelní uprava deformace III. mozkové komory, **regrese bowingu**. U 50 pacientů s bowingem III. komory a s úspěšnou ETV došlo pooperačně u 48 (96%) pacientů k úpravě tvaru III. komory. Zajímavé je, že tato úprava tvaru III. komory byla pozorována již na časně provedené pooperační MR mozku (rozpětí 3 dny – 3 měsíce). Průměrná doba provedení kontrolní MR mozku po ETV byla 64 dnů. U 5 pacientů s bowingem III. komory u kterých selhala ETV nedošlo u 4 (80%) k úpravě tvaru III. komory. U těchto 4 pacientů, 2 byly po selhání předchozí zkratové operace, u jednoho byly na pooperační MR známky krevního kóagula v interpedunkulární cisterně a u jednoho byly perioperačně známky zvýšené tuhosti spodiny III. komory a v interpedunkulární cisterně četné a tuhé membrány.

- Dle statistické analýzy **regrese bowingu vysoce koreluje s úspěchem ETV** (Fischerův exaktní test, $p = 0,0005$).

Ve skupině A byla z 97 pacientů nejčastější **příčinou hydrocefalu** stenoza mokovodu v 46 případech, sekundární stenoza mokovodu (pro expanzivní process) v 23 případech, posthemoragický hydrocefalus v 7 případech, čtyřkomorový hydrocefalus v 8 případech, Dandy-Walker v 5, expanze zadní jámy v 6 a Arnold-Chiari malformace ve 2 případech

- Statisticky byla analyzována závislost selhání ETV na bowingu **podle jednotlivých etiologických skupin**. Nebylo zjištěno, že by se lišily jednotlivé závislosti, **rozdíl mezi skupinami nebyl potvrzen** (Breslow-Day test, $p = 0,527$).

Z nejčastějších příznaků byla ve skupině A pozorována Hakimova triada u 36 pacientů, příznaky nitrolební hypertenze u 37 a bolesti hlavy u 30 pacientů. Provedli jsme zhodnocení vlivu jednotlivých příznaků na úspěšnost ETV a současně výskyt bowingu III. mozkové komory. Nejvyšší úspěšnosti ETV bylo dosaženo u pacientů s bolestmi hlavy a to u 96,7%. Nejvíce se v úspěšnosti lišila skupina pacientů s hakimovou triadou a s přítomností bowingu III. komory, kdy byl zaznamenán úspěch ve 100 % případů, kdežto u pacientů s hakimovou triadou a bez přítomnosti bowingu III. komory bylo dosaženo úspěchu v 63,6 %.

- Statistickou analýzou **nebyla nalezena jednoznačná závislost selhání ETV na výskytu bowingu pro jednotlivé skupiny rozdělené podle klinických příznaků**. Při porovnání všech skupin nebyl rozdíl statisticky významný (Breslow-Day test, $p = 0,115$).

❖ Skupina B (děti mladší 6 měsíců)

Z celkového počtu 44 pacientů jich bylo do souboru studie **zařazeno 38**. Z toho bylo 19 dětí ženského pohlaví (50 %) a 19 mužského (50 %). Průměrné stáří bylo 65 dnů, respektive 9,28 týdnů (median 8 týdnů), směrodatnou odchylkou 5,15 týdne a s věkovým roptylem od 3 týdnů po 24 týdnů. Úspěch ETV byl v tomto souboru zaznamenán ve 14 případech (36,8 %) a selhání ve 24 případech (63,2 %).

Ze statistické analýzy demografických dat vyplývá že:

- Nebyla zjištěna závislost bowingu na pohlaví (Chi-kvadrát test, p-hodnota = 0,283) a stejně tak nebyla zjištěna závislost selhání na pohlaví (Chi-kvadrát test, p = 1,00).

Bowing III. mozkové komory byl zaznamenán u 27 (71 %) pacientů, přičemž úspěch ETV u pacientů s přítomným bowingem byl zjištěn u 10 z nich, tzv. v 37 % a selhání ETV v 17 případech, tzv. v 63 %. Bowing nebyl zaznamenán u 11 (29 %) pacientů, přičemž úspěch ETV zde byl zaznamenán u 4 z nich, tzv. v 36,4 % a selhání ETV v 7 případech, tzv. v 63,6 % (viz. tabulka 4).

Tabulka 4: zhodnocení vlivu bowingu na úspěšnost ETV u pacientů mladších 6 měsíců

celemem 38 pacientů n / %	ÚSPĚŠNOST n / %	SELHÁNÍ n / %
bowing ANO 27 / 71	10 / 29	17 / 63
bowing NE 11 / 29	4 / 36,4	7 / 63,6

- Ve skupině B **nebyla nalezena statisticky významná závislost** mezi úspěchem ETV a výskytem bowingu (Fisherův exaktní test, p = 1,000).

V souboru převládá posthemoragický hydrocefalus ve 30 případech, idiopatická stenóza mokovodu ve 4 případech, postinfekční stenóza mokovodu ve 2 případech, ostatní příčiny také ve 2 případech.

Sledovaný znak bowing III. mozkové komory byl současně kvantifikován změřením s použitím nástroje pravítka open-source software DICOM Viewer (v. 2.2.8, Poznan, Poland: Medixant; 2016; <http://www.radiantviewer.com/>). Výsledky byly dány do souvislosti s úspěšností ETV. Průměrná velikost bowingu u 27 pacientů byla 4,3 mm s medianem 4 mm a rozpětím hodnot od 3 – 9 mm.

- Statisticky **nebyla nalezena závislost mezi velikostí bowingu a úspěchem ETV** u této skupiny pacientů (Mann-Whitney test, $p = 0,786$).

Při srovnání tohoto souboru (skupina B) s 27 dětskými pacienty ve věku 7 měsíců – 16 let (viz tabulka 5, dětské pacienti ze skupiny A) jsme zjistily následné výsledky:

- **Ve skupině dětských pacientů ve věku do 6 měsíců (sk. B) je statisticky významě vyšší riziko selhání ETV** než ve skupině dětských pacientů starších 6 měsíců (Pearsonův Chi-kvadrát test, $p = 0,002$).
- Bylo prokázáno, že pro dětské pacienty starší 6 měsíců platí (podobně jako pro celou sk. A), že výskyt bowingu je silně asociován s úspěchem ETV (Pearson Chi-kvadrát test, $p = 0,001$).

Tabulka 5: zhodnocení vlivu bowingu na úspěšnost ETV u dětí ve věku 7 měsíců–16 let

dětské pacienti ze sk.A (27x) n / %	ÚSPĚŠNOST (74%) n / %	SELHÁNÍ (26%) n / %
bowing ANO 16 / 59	14 / 87,5	2 / 12,5
bowing NE 11 / 41	6 / 54,5	5 / 45,5

Nebylo prokázáno že přítomnost bowing u skupiny dětí stáří do 6 měsíců (skupina B) ovlivňuje úspěšnost ETV. Což je v kontrastu nejen s celou skupinou A, ale i s 27 dětskými pacienty ze skupiny A.

Ve skupině jsme dále zkoumali **vliv nezralosti novorozenců na úspěšnost ETV** a současně byl sledován výskyt bowingu v daných skupinách (tabulka 6).

- Analýzou souboru bylo zjištěno, že existuje statisticky významná závislost mezi vyšším výskytem bowingu u novorozenců s těžkým stupněm nedonošenosti (Fisherův exaktní test, $p = 0,049$). Bowing se u novorozenců s těžkým stupněm nedonošenosti vyskytuje častěji.

- **Bowing ani nezralost novorozenců neovlivňují selhání ETV** (Fisherův exaktní test, $p = 0,262$).

Tabulka 6: posouzení vlivu nezralosti a bowing na úspěšnost ETV

stupeň nedonošenosti/bowing	ÚSPĚŠNOST	SELHÁNÍ
(n / %)	n / %	n / %
TĚŽKÁ pod 31 g.t. (22 / 57,9)	8 / 36,4	14 / 63,6
bowing ANO (20 / 91)	7 / 35	13 / 65
bowing NE (2 / 9)	1 / 50	1 / 50
STŘEDNÍ 32-35 g.t. (9 / 23,7)	4 / 44,5	5 / 55,5
bowing ANO (5 / 55,5)	2 / 40	3 / 60
bowing NE (4 / 44,5)	2 / 50	2 / 50
LEHKÁ/FYZIOL. (7 / 18,4)	1 / 14,3	6 / 85,7
bowing ANO (3 / 43)	1 / 33	2 / 67
bowing NE (5 / 57)	0 / 0	5 / 100

❖ **Komplikace v celém souboru (157 ETV)**

Komplikace rozdělujeme na **lehké** – nezanechávající trvalou morbiditu a komplikace **těžké** – zanechávající trvalou morbiditu, nebo mají za následek umrtí pacienta. Ze 157 výkonu jsme zaznamenali komplikaci v **9 případech, tzv v 5,7 %** (viz. tabulka 7). V 7 případech se jednalo o komplikaci lehkou, z toho 3x byla zjištěna infekční komplikace rány s nutností její revize (1,9 %), 2x likvorea – s nutností revize (1,27 %), 1x symptomatická subdurální kolekce (0,6 %) a 1x byl pozorován generalizovaný epileptický záchvat po odeznívající celkové anestezii. Ve dvou případech jsme pozorovali komplikaci těžkou. V jednom případě se jednalo o symptomatický intracerebrální hematom (0,6 %) a v jednom případě umrtí na infarkt myokardu v období do 30 dnů od ETV.

Tabulka 7: shrnutí komplikací souboru 157 operací

CHARAKTER KOMPLIKACE	n / %
Úmrtí na interní komorbidity	1 / 0,6
Intracerebrální hematom	1 / 0,6
Infekční komplikace rány	3 / 1,9
Likvorea	2 / 1,27
Epileptický záchvat po celkové anestezii	1 / 0,6
Symptomatická SD kolekce	1 / 0,6

6. Diskuze

ETV je v současnosti považována za metodu první volby v léčbě obstrukčního hydrocefalu. Její úspěšnost však značně kolísá a indikační kritéria nejsou zatím přesně definována. Úspěšnost ETV je závislá na celé řadě faktorů, na správné klinické indikaci, ale i na radiologickém a perioperačním nálezu. V diskuzi jsme se snažili shrnout současné poznatky o faktorech ovlivňující úspěšnost ETV, tak že jsme je rozdělili podle časové posloupnosti na faktory ***předoperační, perioperační a pooperační*** [22].

❖ Předoperační faktory ovlivňující úspěšnost ETV

ETV je indikována na základě obstrukce v likvorových cestách, což je jedním ze základních faktorů který ovlivňuje úspěšnost ETV. Obstrukci v likvorových cestách nám pomůže odhalit některá ze zobrazovacích vyšetření, v dnešní době především MR za použití některého z protokolů, které se neustále vyvíjí. Mezi základní je považováno prohlédnutí sagitálních ale i ostatních rekonstrukcí v T1 a především v T2 obraze s cílem najít obstrukci v oblasti akveduktu (kde je nejčastější), ale i v oblasti foramen Monroi a v místě výtokové části IV. komory. Fenomény průtoku (flow voids) lze dobře odečíst za použití fast spin echo (FSE) T2 zobrazení v sagitální projekci. Takto si můžeme potvrdit průchodnost akveduktu či samotné stomie. Další možností, jak zobrazit průtok a potenciálně jej kvantifikovat, je použití fázového kontrastu (phase contrast – PC MR) [50]. Použití PC MR je metoda využívající k zobrazení změny fázového posunu pohybujících se protonů v místě zájmu, takto dokáže zobrazit průtok mozkomíšního moku. Tato metoda (flow phase contrast) může také přímo kvantifikovat průtok. Stivaros et al. ve své pilotní studii zjistili signifikantně snížený mozkový průtok a současně snížený tok mozkomíšního moku v oblasti foramen magnum u pacientů s úspěšnou ETV ve srovnání s kontrolní skupinou a současně pozorovali zlepšení parametrů po ETV [50]. Vhodné je také použití CISS (constructive interference in steady state) T2 sekvence, jedná se o sekvenci s vysokým rozlišením, zaručující detailnější zobrazení rozhraní mozkomíšního moku a okolních struktur ve srovnání s konvenčním zobrazením. CISS nám umožňuje lépe odhalit eventuální obstrukci v likvorových cestách (především v akveduktu).

Úspěšnost ETV kolísá poměrně v širokém rozmezí od 23 – 94 %, s průměrnou úspěšností 68 % v závislosti na věku v době provedení ETV, anamnéze předchozí infekce, intraventrikulárním krvácení, na příčině hydrocefalu či v závislosti na předchozí drenážní operaci [8]. Z radiologických faktorů se nám jeví jako velmi prospěšné zhodnocení předoperačního tvaru III. komory [10, 12, 19, 20, 55]. Je popisována typická deformace spodiny III. komory a laminy terminalis, jež Dlouhý et al. nazývá tzv. „bowingem“ [10]. Bowingem je myšlena deformace spodiny III. komory pod linií spojující střed chiazma a

vrchol kmene a event. současně s deformací laminy terminalis dopředu před linií mezi chiazma a přední komisurou [10]. Tato deformace má značit tlakový gradient mezi komorovým systémem a subarachnoidálními prostory. Ze studií vyplývá, že je-li přítomen bowing III. komory, je šance na úspěšnost ETV téměř 3x vyšší, než u pacientů s absencí tohoto znaku [10, 12, 19, 20, 55]. To potvrzuje i naše studie, kde jsme zjistili téměř dvakrát vyšší úspěšnost u pacientů s bowingem III. komory a především pak šestkrát vyšší riziko selhání u pacientů s absencí tohoto znaku. Podle našich pozorování lze také u většiny pacientů s bowingem III. komory a s úspěšnou ETV pozorovat úpravu tvaru III. komory. Ať už přítomnost bowingu, tak i regrese bowingu po ETV byla v naší práci u pacientů starších 6 měsíců vysoce asociována s úspěchem ETV. Úspěšnost ETV se známkami bowingu je dle autorů uváděna v rozmezí 70,5 – 96 % [10, 12, 55]. Na druhou stranu je potřeba uvést, že absence bowingu neznamena automaticky selhání ETV, jelikož u zhruba 1/3 pacientů je úspěšná [10]. Kehler, autor jež jako první pozoroval tento fenomén, pak na základě přítomnosti 3 faktorů: bowingu III. komory, viditelné obstrukce v komorovém systému a dynamice symptomů zhotovuje 5-ti stupňovou škálu, jež predikuje úspěšnost ETV [20]. Pacienti s 1 – 2 body neindikuje k ETV, u ostatních pozoroval úspěšnost 40 – 95 %. Studium vlivu bowingu na úspěch ETV u dětí mladších 6 měsíců se nezabývá žádná ze studií. My jsme v naší práci zjistili, že výskyt bowing nesouvisí s úspěchem ETV u této věkové skupiny.

Z dalších radiologických předoperačních měření je také jako prediktor úspěšnosti a bezpečnosti provedení ETV mnohými považována velikost prepontinního prostoru (objem interpedunkulární cisterny), nicméně Souweidane et al. na souboru 100 pacientů nepozorovali vliv velikosti tohoto prostoru na úspěšnost EVT, taktéž nepozorovali vyšší riziko selhání při zašlém prepontinním prostoru [49].

Za zásadní jsou považovány mnohé klinické faktory, které ovlivňují míru úspěšnosti ETV. Na základě zhodnocení souboru pacientů a faktorů jako je věk, etiologie hydrocefalu a předchozí drenážní operace vytváří Kulkarni et al. skóre úspěšnosti ETV [25]. Schopnost tohoto skóre skutečně predikovat úspěch ETV byla opakovaně potvrzena [13, 27, 34].

Jak lze vyvodit z Kulkarniho úspěšnostního skóre, příčina hydrocefalu má významný vliv na úspěšnost ETV. Nejlepších výsledků je dosahováno u pacientů se stenózou mokovodu,

kdy úspěšnost, v závislosti na příčině stenózy (vrozená, získaná) a věku, zpravidla přesahuje 80 % [33, 43]. Podobných výsledků je dosahováno i u obstrukčního hydrocefalu na podkladě tumoru v zadní části III. komory a zadní jámy [43, 59].

Opakovaně je diskutována a někdy i zpochybnována indikace ETV u postinfekčního a posthemoragického hydrocefalu. Recentní studie však prokazují úspěšnost ETV u zhruba 2/3 pacientů a je tedy považována za plně indikovanou [6, 13, 40, 47, 58]. Dle multicentrické studie Siomina et al. je udávána úspěšnost ETV u posthemoragického hydrocefalu 60,9 % a u postinfekčního 64,3 %, nicméně významně rizikovou skupinou pacientů pro selhání ETV byli pacienti s kombinací posthemoragického a postinfekčního hydrocefalu, kde autoři pozorovali úspěšnost pouze 23,1 % [47]. Také např. Raouf et al. pozoroval celkovou úspěšnost u 55,9 % pacientů s postinfekčním hydrocefalem, u podskupiny s endoskopicky dokumentovanou obstrukcí mokovodu byla úspěšnost 81,9 % [40]. Tyto pozorování opět potvrzují i naše data. ETV byla v našem souboru provedena u 12 pacientů s anamnezou neuroinfekce. Přičemž u 3 pacientů z 12 byla kombinace posthemoragického hydrocefalu, u těchto 3 pacientů nebyla ETV úspěšná u žádného. U dalších 9 pacientů jsme zaznamenali úspěch ETV v 55,5 %.

Za zásadní faktor ovlivňující úspěch ETV je považován věk v době provedení ETV. Obecně nižší úspěšnosti je dosahováno u dětí stáří do 6 – 24 měsíců [7, 30]. Nicméně i zde je dosahováno úspěšnosti převyšující 50 % [7, 30]. Přesto je věk v době operace považován za prediktivní faktor úspěšnosti EVT. Důvodem vyššího rizika časného selhání u této skupiny pacientů je pravděpodobně „nevyzrálá“ absorpční kapacita [6], ale také vyšší tendence k spontánnímu uzávěru stomie a novotvorbě neo-membrán v interpedunkulární cisterně, jak ve své práci prokazuje Wagner et. al. [56]. Ten, ve svém souboru 11 pacientů stáří do jednoho roku, prokázal při opakované ETV (re-EVT) časný uzávěr stomie, nebo formaci nové membrány v cisterně. Tento nálezn nás vede k zamyšlení, zda i u pacientů s časným selháním neprovádět pooperační MR k vyloučení obstrukce stomie a při pozitivním nálezu neprovádět re-EVT. V naší studii jsme zaznamenali úspěch ETV u dětí stáří do 6 měsíců v 36,8 % a u dětí ve věku od 7 měsíců do 16 let v 74 %, u všech dětí bez ohledu na věk pak v 52,3 %.

Pacienti po předchozí implantaci V-P drenáže byli dříve považováni jako nevhodní kandidáti pro ETV. Bylo zažito paradigma že „jednou implantovaný shunt znamená

navždy shunt“ [6]. Existovaly obavy, že odvádění mozkomíšního moku mimo komorový systém, naruší mechanismus jeho fyziologické absorpce. Tyto domněnky se však nepotvrdily a celá řada pozorování, včetně našich zkušeností, ukazují vysokou úspěšnost ETV jako alternativa řešení selhání V-P drenáže [29, 35, 47]. Zvažujeme-li provedení ETV při selhání drenáže, není ani tak důležitá původní etiologie hydrocefalu, jako známky obstrukce v likvorových cestách v době selhání drenáže [6]. Po zkratové operaci, může dojít k sekundární stenóze mokovodu u původně komunikujícího hydrocefalu [6]. Celá řada autorů pak uvádí dokonce vyšší úspěšnost ETV po zkratové operaci, než u primárně provedené ETV u posthemoragického nebo postinfekčního hydrocefalu [29, 35, 47]. Například O'Brien et al. pozoroval zlepšení úspěšnosti ETV z 27 % na 71 % u posthemoragického hydrocefalu a z 0 % na 75 % u postinfekčního hydrocefalu [35]. V našem souboru 36 dětských pacientů operovaných v rozmezí let 2001 - 2011 jsme pozorovali celkovou úspěšnost 72 %. U pacientů s posthemoragickým hydrocefalem po selhání V-P shuntu byla úspěšnost 64 %, v případě 9 pacientů, u kterých byla již v minulosti provedena neúspěšná ETV, byla úspěšnost 56 % [29]. V recentním souboru z období 2008 – 2016 jsme zaznamenali úspěšnost 47 %. Z výše uvedeného vyplývá, že k ETV jsou indikováni ti pacienti se selhání VP shuntu, kteří mají v době selhání radiologické známky obstrukčního hydrocefalu, bez ohledu na původní příčinu hydrocefalu. Stejně tak původní neúspěšná EVT není kontraindikací.

Někteří autoři se zabývají výzkumem celé řady biomarkerů vyšetřovaných v mozkomíšním moku, některé z nich je možné použít v diagnostice hydrocefalu [16, 17, 31, 48]. Z těchto biomarkerů vyjmenujme například NFL protein (neurofilament light protein), MPB protein (myelin basic protein), isoformy β -amyloidu, rozpustný amyloidový prekurzor, které jsou užívány především v diagnostice normotenzního hydrocefalu [16]. U pacientů s normotenzním hydrocefalem lze v mozkomíšním moku nalézt také zvýšené hladiny homocysteinu [48]. V případě akutního hydrocefalu je uváděna zvýšená koncentrace atriálního natriuretického peptidu (ANP) nebo arginin vasopresinu (AVP) v mozkomíšním moku [17]. Jedna z mála studií, věnující se možnosti predikce úspěšnosti EVT na základě vyšetření hladin biomarkeru v mozkomíšním moku, je práce našeho pracoviště [31]. Na souboru 29 pacientů byl posuzován vliv koncentrace

transformujícího růstového faktoru beta 1 (TGF- β 1) na úspěšnost ETV. Soubor tvořili nezralí novorozenci s posthemoragickým hydrocefalem a prokázanou obstrukcí likvorových cest na MR. Koncentrace TGF- β 1 byla stanovována z mozkomíšního moku v době implantace Ommaya rezervoáru. U pacientů s hladinou TGF- β 1 pod 3,296 pg/ml byla úspěšnost EVT 100 %, hodnoty přesahující 3,296 pg/ml znamenaly 81,3 % pravděpodobnost přítomnosti hyporesorbce a tedy selhání EVT [31].

❖ Perioperační faktory ovlivňující úspěšnost ETV

Celá řada perioperačních faktorů a jejich vliv na úspěšnost ETV je diskutována. Nejčastěji bývá uváděna absence pulzace spodiny III. komory, přítomnost adhezí v subarachnoidálním prostoru, ale i další faktory které negativně ovlivňují úspěšnost ETV [14, 21, 41, 60]. Greenfield et al. hodnotí svůj soubor 109 pacientů na základě přítomnosti 3 perioperačních rizikových faktorů selhání ETV: abnormální anatomie III. komory, přítomnost ztlustělých membrán v subarachnoidálním prostoru a absence pulzace spodiny III. komory po vytvoření stomie [43]. U pacientů, u kterých nebyl žádný ze znaků přítomen, byla úspěšnost 88 %. Pacienti s jedním rizikovým faktorem EVT selhala v 71 %, u pacientů se dvěma a více faktory EVT selhala ve 100 %, u žádného pacienta s absencí pulzace spodiny III. komory nebyla EVT úspěšná. Romero et al. pak k výše uvedeným 3 faktorům doplňuje ještě přítomnost Liliequistovy membrány a její perforaci, kalný likvor nebo větší perioperační krvácení a nutnost koagulace okrajů stomie za účelem retrakce spodiny pro její nadbytečnou velikost [41]. Je všeobecně uznáváno, že je-li přítomna Liliequistova membrána, musí být vždy protnuta, jelikož by v opačném případě bránila komunikaci mezi III. komorovou a cisternami. Dle Romera et al. riziko selhání EVT silně koreluje s počtem přítomnosti rizikových faktorů, především pak s absencí pulzace spodiny III. komory po ETV, stejně tak s přítomností tuhých membrán v subarachnoidálním prostoru a s přítomností Liliequistovy membrány [41]. Také Kombogiorgas et al. ve své studii potvrzuje že přítomnost adhezí v cisterně a dále i ztlustění spodiny III. komory negativně ovlivňuje úspěšnost ETV [21]. K dalšímu zajímavému zjištění dochází ve chvíli, kdy srovnává šířku stomie (poměrně k velikosti vzdálenosti mezi klinoidálním výběžkem a bazilární arterií – vyjádřeno v procentech) u

úspěšné a neúspěšné ETV. Zjišťuje, že u pacientů bez předchozí zkratové operace, s velikostí stomie nad 30 % (z výše uvedené distance), je vyšší úspěšnost ETV [21].

Warf et al. považuje známky excesivního, postinfekčního zajištění subarachnoidálních prostor zjištěných během endoskopie, za významný rizikový faktor selhání EVT a u těchto pacientů rovnou provádí V-P drenáž [58]. Warf et al. také uvádí vyšší úspěšnost ETV v kombinaci s koagulací choroidálního plexu (KCHP) ve srovnání se samotnou ETV a to především u dětí do stáří do 1 roku a s kongenitální stenózou mokovodu (úspěšnost u samostatné ETV 48,6 % vs. 81,9 % u kombinace ETV + KCHP) [56]. Ještě výrazně lepších výsledků dosahuje u dětí stáří do 2 let s idiopatickým, komunikujícím hydrocefalem, kdy u prosté ETV pozoroval úspěšnost 20 % a 72,4 % u ETV + KCHP, což je velmi překvapivé až kontroverzní zjištění [57]. Nicméně, soubor autora tvořil vcelku reprezentativní počet 64 dětí, přičemž 16 dětí podstoupilo prostou ETV a 48 dětí ETV + KCHP, při průměrné době sledování 34,4 měsíců [57]. Jako příčinu úspěšnosti této metody vidí ve zvýšené poddajnosti mozku (compliance) u těchto pacientů, po ETV + KCHP dochází k zmírnění vlivu pulzních vln na mozkový parenchym (ETV pomáhá absorbovat pulzace a KCHP redukuje pulzní vlny) [57].

Pozorování pulzace spodiny III. komory se věnuje také Kamel et. al., uvádí vyšší úspěšnost u pacientů s pulzací spodiny po ETV a současně publikuje tzv. „hydrostatický test“ na souboru 30 pacientů [18]. Po provedení stomie uzavírá výtokový port endoskopu a provádí irigaci po dobu 10 sekund, následně přerušuje irigaci a otevírá výtokový port, za pozitivní považuje vyklenutí spodiny do III komory proudem nakumulované tekutiny v bazálních cisternách. U pacientů s perioperační známkou pulzace spodiny a s pozitivním „hydrostatickým testem“ uvádí úspěšnost ETV 86,9 %, u pacientů s absencí obou uvedených znaků pozoroval úspěšnost pouze ve 14,2 % [18].

Demonstraci využití perioperační MR, respektive MR ventrikulografie v endoskopické léčbě hydrocefalu uvádí Tabakow et. al. na souboru 11 pacientů [51]. I z takto malého souboru pacientu lze vyvodit klinický přínos této metody. Díky předoperační MR ventrikulografii můžeme potvrdit místo obstrukce v likvorových cestách, dále je možné perioperační potvrzení patence stomie. U 2 pacientů byl zaznamenán slabý průtok kontrastní látky stomii, u těchto pacientů došlo k selhání ETV. U dalších 2 pacientů ovlivnila MR ventrikulografie další postup chirurga. U prvního pacienta byly nalezeny

těžké adheze v cisternách – ventrikulografie však prokázala zcela volný průchod kontrastní látky přes stomii a oblast cisteren, což vedlo chirurga k přerušení dalšího rozrušování adhezí v cisternách. U dalšího pacienta ventrikulografie po ETV prokázala omezený průtok stomií a oblastí cisteren – rozšíření velikosti stomie a rozrušení intracisternálních adhezí vedlo ke zlepšení ventrikulografického nálezu, u obou pacientů byla ETV úspěšná. Komplikace, ve spojitosti s nitrokomorovou aplikací kontrastní látky, nebyly pozorovány (gadoteridol 0,5 mmol/ml v ředění 1:40).

V poslední řadě je nutné zmínit technické selhání z důvodu příčin, jež znemožňují samotný operační výkon. Důvody, jež vedou k předčasnému ukončení ETV jsou především anatomické anomálie komorového systému, které neumožňují orientaci a provedení ETV, operace také může být předčasně ukončena pro krvácení, které znemožní viditelnost. V některých případech se nezdaří samotný průnik do komorového systému (při použití MR navigace vzácné, navíc z podstaty hydrocefalu lze ve většině případů očekávat ventrikulomegalii), eventuálně může dojít k selhání přístrojové techniky, proto je vždy nutná její kontrola před začátkem výkonu.

❖ Pooperační faktory ovlivňující úspěšnost ETV

V pooperačním období, které bývá také nazýváno jako adaptační, je zásadní sledování klinického stavu po provedené ETV a nález na kontrolním zobrazovacím vyšetření (především MR). Přetrvávání klinických známek hydrocefalu značí selhání ETV. Selhání lze rozdělit jako časně a pozdní, za časně je většinou autorů považováno selhání do 3 měsíců po ETV. Bylo opakovaně zjištěno, že má-li ETV selhat, nastává tak především v prvních týdnech po ETV, pozdní selhání jsou pak vzácná [11, 33, 44]. Časně selhání může mít celou řadu příčin (špatná indikace, přítomnost poruchy resorpce, špatné provedení atd.), pozdní selhání je ve většině případů na podkladě okluze stomatu [4, 56], současně se předpokládá, že vyšší tendenci k spontánnímu uzávěru stomie mají děti, jak uvádí Wagner [56]. Ten upozorňuje na možnost časněho uzávěru stomie u dětí stáří do jednoho roku. [56]. Na vyšší četnost časněho selhání pak pozorují i jiní autoři. Faggini et al. pozoruje časně selhání u 17 z 84 pacientů s mediánem 57 dnů, u zbývajících 67

pacientů pozoruje pozdní selhání u 5 pacientů s mediánem 5 roků, incidence pozdního selhání byla vyšší u pacientů s postinfekčním hydrocefalem [11]. Dle Santamarta et al. a jeho zkušeností vyplývá, že má-li dojít k selhání ETV dochází tak v prvních 16 dnech po ETV v 90 % [44]. Salvador et al. pak na souboru 168 pacientů zjistil, že 19 % pacientů selhalo v prvním měsíci a pouze 5,4 % v období více jak 1 měsíc po ETV [43]. V našem souboru došlo v 90 % k selhání do 3 měsíců po ETV a pouze ve 3,4 % v období po jednom roce po ETV při průměrné době sledování 4,3 roku. Kulkarami et al. srovnává četnost selhání ETV ve srovnání s V-P drenáží [24, 26]. Zjistil, že relativní riziko selhání ETV je oproti zkratové operaci vyšší v prvních 3 měsících, avšak v další době riziko selhání ETV progresivně klesá a naopak četnost selhání VP drenáží se zvyšuje [24, 26]. Jednou ze známek selhání ETV je přetrvávání zvýšeného intrakraniálního tlaku (ICP), jeho pooperační monitoraci se zabývá celá řada autorů. Jendou z možností monitorace ICP po provedené ETV je zavedení „pojistné“ zevní komorové drenáže (ZKD) a v případě potřeby odpuštěním mozkomíšního moku ICP korigovat. Například Roytowski et al. uvádí pozitivní prediktivní hodnotu (PPV) pooperačního sledování ICP pomocí ZKD 76,3 % a negativní prediktivní hodnotu (NPV) 100 % [42]. Metodu také srovnává s vlivem intraoperačního dojmu chirurga na očekávanou úspěšnost ETV (přítomnost adhezí, pulzace spodiny, atd), kdy dosahuje podobné PPV 76,5 % a NPV 76,9 % [42]. Je však nutné zmínit nejčastější komplikaci ZKD, tzv. infekční komplikace které sám Roytkowski pozoroval v 11,7 % [42]. Sledování ICP po ETV se také věnuje Cinalli et al., který po více jak polovině ETV pozoroval přetrvávání zvýšeného ICP v prvním pooperačním dnu, přičemž jeho pokles byl v dalších dnech jen pozvolný s normalizací za 2 – 9 dnů [5]. U pacientů s přetrvávající elevací ICP a současně vyjádřenými klinickými známkami hydrocefalu pomohla opakovaná, odlehčující lumbální punkce překlenout toto období, přičemž u těchto pacientů byla následně ETV hodnocena jako úspěšná [5]. Lumbální punkce by tedy u některých pacientů mohla pomoci překlenout „adaptační“ období po EVT a zvýšit tak její úspěšnost. V podobné studii Ozisik et al. využívá zevní lumbální drenáž (ZLD) u selektivně vybraných pacientů – s trvajícím známkami elevace ICP, nebo profylakticky (např. pro krvácení po biopsii apod.) [37]. Zaměříme-li se pouze na 12 pacientů s přetrvávajícími známkami hydrocefalu po zavedení ZLD na dobu 24 – 48h, byla úspěšnost ETV 85 %. Bez použití ZLD by pravděpodobně velká část z nich

byla hodnocena jako selhání ETV a byla by u nich provedena drenážní operace [37]. Budoucností monitoringu ICP u pacientů s hydrocefalem by mohla být čidla s telemetrickým přenosem dat [39]. Za důsledek přetrvávání zvýšeného ICP pooperačně lze považovat i zvýšenou incidenci likvorey u pacientů se selháním ETV. Dle výsledků Kombogiorgase et al. je pooperační likvorea silně asociována s přítomností selhání ETV [21].

Zajímavé jsou výsledky likvoro-dynamických testů před a po provedené ETV zkoumající odporovou rezistenci (R_{out}) a cerebrospinnální elastanci [32, 52]. Tisell et al. ve své studii sleduje několik faktorů : vliv hodnot R_{out} zjištěné při lumbálním infusním testu (LIT) a komorovém infusním testu (VIT) těsně před ETV, prediktivní hodnotu elastance, jak se změní R_{out} a elastance po ETV, současně hodnotí i změnu velikosti komor po ETV [52]. Uvádí, že R_{out} zjištěná při předoperačním VIT a LIT se signifikantně nelišila, pokles R_{out} při kontrole po 3 měsících koreloval s úspěšností ETV, nebyla nalezena žádná korelace mezi předoperační R_{out} a klinickým výsledkem. Vysoká elastance korelovala s úspěšností ETV, nicméně zůstala nezměněna. Elastance byla dále spojena s redukcí šíře III. komory, které silně korelovalo s úspěšností EVT. Vajda et al. využívá měření indexu pulsatility (PI) měřeného pomocí dopplerovské transkraniální sonografie [53]. U pacientů s úspěšnou ETV pozoruje signifikantní snížení PI, což korelovalo s MR potvrzeným průtokem stomií.

Další studie se věnují vlivu pooperačního radiologického nálezu na úspěšnost ETV. Sleduje se především detekce přítomnosti toku stomií, redukce šíře komor, redukce periventrikulárního edému a další znaky v korelaci s klinickým úspěchem ETV [1, 23, 28, 44, 45, 46]. Nález flow void fenoménu v místě stomie, či jeho detekce pomocí PC MR koreluje s úspěšností ETV (obrázek č.4) [23, 28]. Například ve studii Kulkarni et al. byl průtok stomií detekován u 94 % klinicky úspěšných ETV, kdežto pouze u 25 %, u kterých ETV selhala [23]. Nicméně je nutné mít na paměti, že absence toku stomií neznamena automaticky selhání ETV a naopak [4, 23]. Bargallo et al. zjistili závislost mezi objemem průtoku stomií a úspěšností ETV při vyšetření fázovým kontrastem [1]. Objem průtoku stomií větší jak 75mm^3 koreloval s úspěšností EVT se senzitivitou 76,7 % a specificitou 87,5 % [1]. Z jiných pozorování vyplývá, že k redukcí šíře komor může dojít jak u pacientů s úspěšnou ETV, tak i u pacientů se selháním. Nicméně redukce šíře

komor je signifikantně vyšší u pacientů s úspěšnou ETV. Opět Kulkarni et al. pozorovala redukcí šíře komor u 16 % úspěšně léčených pacientů, kdežto jen u 7 % se selháním ETV, avšak k redukcí šíře komor o více jak 15 % původní šířky došlo jen u 48 % úspěšně léčených pacientů [23]. Kulkarni používá ve své studii tzv. „frontal-occipital horn ratio“ (největší šířka frontální + okcipitálních rohů /největším biparietálním rozměrem), tento poměr by měl nejlépe korelovat s objemem komor (normální hodnota 0,36 – 0,38) [23, 36]. Di Rocco využívá MR volumetrie k sledování objemu komor po ETV [9]. Po úspěšné ETV došlo k zmenšení objemu komorového systému 3. pooperační den na 76 % původního objemu, dále na 69 % původního objemu po 2 týdnech, na 42 % ve 2 měsících a na 40 % v 6 měsících po úspěšné ETV [9]. Taktéž pozoroval po úspěšné ETV v průměru zvětšení objemu subarachnoidálních prostor na 192 % původního objemu 3. pooperační den, na 210 % po 2 týdnech, na 428 % po 2 měsících a na 468 % po 6 měsících [9]. Z výsledků je patrné, že úprava velikosti komorového systému a restaurace cirkulace mozkomíšního moku je spíše pozvolná, lze ji tedy očekávat v delším časovém horizontu. V jiné studii se Pindrik et al. zabývá změnou velikosti šířky III. komory a plochy jejího příčného průřezu, prokazuje v průměru o 17,4 % (0,32 cm) zmenšení šířky III. komory po úspěšné ETV a v průměru rozšíření o 21 % (0,35 cm) při jejím selhání [38]. Současně pozoroval snížení příčné plochy III. komory po úspěšné ETV o 19,7 % (1,85 cm²) a zvýšení o 17,3 % (1,17 cm²) při selhání ETV [38]. Buxton et al. se také zabývá vlivem změny tvaru III. komory na úspěšnost ETV [3]. Ve svém souboru 38 pacientů, s mediánem sledování 1,65 měsíce, uvádí jako faktor s nejvyšší PPV 88 % redukcí distance mezi přední a zadní komisurou, redukce šířky III. komory měla v tomto souboru PPV 73 % a redukce šířky III. komory 68 % [3]. V našem souboru jsme u pacientů s předoperačně zjištěným bowingem III. komory pozorovali úpravu této deformace u 96% pacientů s úspěšnou ETV a to již v časném pooperačním období (3 dny). Z výše uvedených pozorování vyplývá, že redukce objemu komorového systému a rozšíření subarachnoidálních prostor je pozvolné a trvá zpravidla několik týdnů, proto nepovažujeme tyto faktory jako ideální k hodnocení předpovědi časného selhání ETV. Nicméně z našich pozorování vyplývá, že jako faktor poukazující na úspěch ETV může sloužit regrese bowingu III. komory na pooperačním MR mozku. V našem souboru byla

regrese deformace tvaru III. komory (bowingu) vysoce asociována s úspěchem ETV. Dle našich pozorování lze tento znak pozorovat již několik dní po provedené ETV.

7. Odpověď na pracovní hypotézy

1/ Primárním cílem je prokázat úspěšnost endoskopické léčby u pacientů s nekomunikujícím hydrocefalem.

Úspěšnost jsme ETV zaznamenali v 91 (60,7 %) případech a selhání v 59 (39,3 %) případech při průměrné době sledování 4,3 roku. Potvrdili jsme úspěšnost této metody.

2/ Zjistit, jaká je četnost sledovaného znaku deformace III. mozkové komory (bowing) u pacientů s obstrukčním hydrocefalem indikovaných k endoskopické léčbě?

Bowingu byl v celém souboru zaznamenán u 60,7 % (82 z 135) pacientů. Statisticky byl významně vyšší u novorozenců s těžkým stupněm nedonočenosti, v ostatních skupinách se statisticky nelišil.

3/ Má výskyt sledovaného znaku deformace III. mozkové komory (tzv. bowing) vliv na úspěšnost ETV?

Potvrdili jsme, že přítomnost bowingu významně souvisí s úspěšností ETV u pacientů starších 6 měsíců ($p < 0,0005$), včetně dětí ve věku od 7 měsíců a starších ($p = 0,001$). U těchto pacientů s přítomností bowingu byla ETV významně úspěšnější s významně nižším rizikem selhání (přibližně šestkrát nižší riziko selhání). Naopak u dětí stáří 6 měsíců a mladších nebyla zjištěna souvislost mezi přítomností bowingu a úspěchem ETV ($p = 1,000$).

4/ Liší se vliv sledovaného znaku deformace III. mozkové komory (tzv. bowing) na úspěšnost ETV u jednotlivých skupin pacientů v závislosti na věku a etiologii hydrocefalu?

Zavislost mezi výskytem bowingu a úspěšností ETV nebyla potvrzena u dětí mladších 6 měsíců ($p = 1,000$). U ostatních věkových skupin ($p < 0,0005$), včetně dětí ve věku od 7 měsíců a starších ($p = 0,001$) byla potvrzena závislost mezi výskytem bowingu a úspěšností ETV.

5/ Má mimo přítomnosti bowingu III. komory vliv na úspěšnost ETV také velikost bowingu měřena v milimetrech?

Nenašli jsme spojitost mezi velikostí bowingu a úspěchem ETV jak u pacientů starších 6 měsíců ($p = 0,559$) tak ve skupině dětí mladších 6 měsíců ($p = 0,786$).

6/ Dochází k úpravě tvaru deformace III. mozkové komory po úspěšné ETV?

Úprava bowingu III. komory vysoce koreluje s úspěchem ETV ($p < 0,0005$), byla pozorována u 96 % pacientů s úspěšnou ETV.

8. Závěr

Náš soubor 135 pacientů je největším, ve světové literatuře publikovaným souborem věnujícím se vlivu bowingu III. komory na úspěšnost ETV a současně jediným souborem zkoumajícím tento vztah u dětských pacientů mladších 6 měsíců. Prokázali jsme významnou souvislost mezi přítomností bowingu III. komory a úspěšností ETV u dospělých a dětských pacientů starších 6 měsíců. Bowling u těchto pacientů dokáže časně, již na základě předoperačního MR mozku předpovědět významně vyšší úspěšnost a nižší riziko selhání ETV. Naopak u dětí mladších 6 měsíců nebyla tento vztah potvrzen a bowling nedoporučujeme u této skupiny pacientů používat jako jedno z indikačních kritérií ETV. Zjistili jsme, že na úspěšnost ETV nemá vliv velikosti bowingu, ale pouze jeho přítomnost. Současně jsme zjistili, že úprava bowingu vysoce koreluje s úspěchem ETV a je tak vhodným a snadně zjistitelným ukazatelem úspěchu ETV u těchto pacientů. Mimo pacientů s absencí bowingu, jsme zjistili, že vyšší riziko selhání ETV mají pacienti s posthemoragickým hydrocefalem a děti mladší 6 měsíců. Nebylo zjištěn vliv přítomnosti neuroinfekce a délky trvání kliniky na selhání ETV. Nebyl zjištěn statisticky

významný rozdíl výskytu selhání ETV u pacientů starších 6 měsíců rozdělených podle etiologie a podle klinických příznaků. Stejně tak nebyl zjištěn vliv stupně nedonošenosti na selhání ETV u dětí mladších 6 měsíců. Potvrdili jsme také, že má-li dojít s k selhání ETV, dojde k němu vysoce pravděpodobně v prvních 3 měsících po operaci.

Tato zjištění považujeme za klinicky velmi přínosná, přispívající k dalšímu doplnění indikačních kritérií k provedení ETV. Současně však považuje za nutné dále pracovat na zpřesnění indikačních kritérií a podporovat výzkum v této oblasti.

9. Literatura

1. Bargallo N, Olondo L, Garcia AI, Capurro S, Caral L, Rumia J: Functional analysis of third ventriculostomy patency by quantification of CSF stroke volume by using cine phase-contrast MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2514-2521.
2. Börcek AÖ, Uçar M, Karaaslan B. Simplest radiological measurement related to clinical success in endoscopic third ventriculostomy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017 Jan;152:16-22.
3. Buxton N, Turner B, Ramli N, Vloeberghs M. Changes in third ventricular size with neuroendoscopic third ventriculostomy: a blinded study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(3): 385-7.
4. Cinalli G, Sainte-Rose C, Chumas P, Zerah M, Brunelle F, Lot G, et al. Failure of third ventriculostomy in the treatment of aqueductal stenosis in children. *J Neurosurg.* 1999: 448–454.
5. Cinalli G, Spennato P, Ruggiero C, Aliberti F, Zerah M, Trischitta V, et al. Intracranial pressure monitoring and lumbar puncture after endoscopic third ventriculostomy in children. *Neurosurgery* 2006; Jan;58(1): 126-36.

6. Cinalli G, Spennato P. Controversies in the endoscopic management of the various forms of hydrocephalus. In: Sgouros S (eds). *Neuroendoscopy, current status and future trends*. Springer 2014: 47-56.
7. Constantini S, Sgouros S, Kulkarni AV. Neuroendoscopy in infants and the international infant hydrocephalus study (IIHS). In: Sgouros S (eds). *Neuroendoscopy, current status and future trends*. Springer 2014: 31-46.
8. Di Rocco C, Frassanito P, Massimi L, Tamburrini G. Prediction of outcome of endoscopic third ventriculostomy. *World Neurosurg* 2013; Nov;80(5): 509-11.
9. Di Rocco F, Grevent D, Drake JM, Boddaert N, Puget S, Roujeau T, et al. Changes in intracranial CSF distribution after ETV. *Childs Nerv Syst* 2012; 28(7): 997-1002.
10. Dlouhy BJ, Capuano AW, Madhavan K, Torner JC, Greenlee JD. Preoperative third ventricular bowing as a predictor of endoscopic third ventriculostomy success. *J Neurosurg Pediatr* 2012; Feb;9(2): 182-90.
11. Faggin R, Calderone M, Denaro L, Meneghini L, d'Avella D. Long-term operative failure of endoscopic third ventriculostomy in pediatric patients: the role of cine phase-contrast MR imaging. *Neurosurg Focus* 2011; Apr;30(4): E1.
12. Foroughi M, Wong A, Steinbok P, Singhal A, Sargent MA, Cochrane DD: Third ventricular shape: a predictor of endoscopic third ventriculostomy success in pediatric patients. Clinical article. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 7: 389–396.
13. Furlanetti LL, Santos MV, de Oliveira RS. The success of endoscopic third ventriculostomy in children: analysis of prognostic factors. *Pediatr Neurosurg*. 2012; 48(6): 352-9.
14. Greenfield JP, Hoffman C, Kuo E, Christos PJ, Souweidane MM. Intraoperative assessment of endoscopic third ventriculostomy success. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 2(5): 298–303.
15. Hellwig D, Grotenhuis JA, Tirakotai W, Riegel T, Schulte DM, Bauer BL, Bertalanffy H. Endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus. *Neurosurg Rev*. 2005 Jan;28(1):1-34.

16. Jeppsson A, Zetterberg H, Blennow K, Wikkelsø C. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: pathophysiology and diagnosis by CSF biomarkers. *Neurology* 2013; 80(15): 1385-92.
17. Johanson CE, Duncan JA 3rd, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res* 2008; May 14; 5-10.
18. Kamel MH, Kelleher M, Aquilina K, Lim C, Caird J, Kaar G. Use of a simple intraoperative hydrostatic pressure test to assess the relationship between mobility of the ventricular stoma and success of third ventriculostomy. *J Neurosurg* 2005; 103(5): 848-52.
19. Kehler U, Gliemroth J. Extraventricular intracisternal obstructive hydrocephalus. A hypothesis to explain successful 3rd ventriculostomy in communicating hydrocephalus. *Pediatric Neurosurg* 2003; 38: 98–101.
20. Kehler U, Regelsberger J, Gliemroth J, Westphal M: Outcome prediction of third ventriculostomy: a proposed hydrocephalus grading system. *Minim Invasive Neurosurg* 2006; 49: 238–243.
21. 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(10): 1256–1262.
22. Krejčí T, Mrůzek M, Večeřa Z, Krejčí O, Chlachula M, Lipina R. Předpověď úspěšnosti a selhání endoskopické ventrikulocisternostomie III. komory. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(4): 413-422.
23. Kulkarni AV, Drake JM, Armstrong DC, Dirks PB. Imaging correlates of successful endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosurg* 2000; 92(6): 915-9.
24. Kulkarni AV, Drake JM, Kestle JR, Mallucci CL, Sgouros S, Constantini S. Endoscopic third ventriculostomy vs cerebrospinal fluid shunt in the treatment of hydrocephalus in children: a propensity score-adjusted analysis. *Neurosurgery* 2010; 67:588–593.
25. Kulkarni AV, Drake JM, Mallucci CL, Sgouros S, Roth J, Constantini S. Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of childhood hydrocephalus. *J Pediatr* 2009; Aug;155(2): 254-9.

26. Kulkarni AV, Hui S, Shams I, Donnelly R. Quality of life in obstructive hydrocephalus: endoscopic third ventriculostomy compared to cerebrospinal fluid shunt. *Childs Nerv Syst* 2010; 26:75–79.
27. Kulkarni AV, Riva-Cambrin J, Browd SR. Use of the ETV Success Score to explain the variation in reported endoscopic third ventriculostomy success rates among published case series of childhood hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 7(2): 143–146.
28. Lev S, Bhadelia RA, Estin D, et al: Functional analysis of third ventriculostomy patency with phase-contrast MRI velocity measurements. *Neuroradiology* 1997; 39: 175–179.
29. Lipina R, Hrbac T, Chlachula M, Krejci T, Kunčíkova M. Endoskopická ventrikulocisternostomie u dětí s předchozí implantací ventrikuloperitoneální drenáže. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/ 109(2): 207– 210.
30. Lipina R, Reguli S, Dolezilová V, Kuncíková M, Podesvová H. Endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus in children younger than 6 months of age: is it a first-choice method? *Childs Nerv Syst* 2008; 24(9): 1021-7.
31. Lipina R, Reguli S, Novackova L, Podesvova H, Brichtova E. Relation between TGF-beta 1 levels in cerebrospinal fluid and ETV outcome in premature newborns with posthemorrhagic hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 2010; Mar;26(3): 333-41.
32. Magnaes B: Hydromechanical testing in non-communicating hydrocephalus to select patients for microsurgical third ventriculostomy. *Br J Neurosurg* 1989; 3: 443–450.
33. Mugamba J, Stagno V. Indication for endoscopic third ventriculostomy. *World Neurosurg* 2013; 79(2 Suppl): S20.e19-23.
34. Naftel RP, Reed GT, Kulkarni AV, Wellons JC. Evaluating the Children's Hospital of Alabama endoscopic third ventriculostomy experience using the Endoscopic Third Ventriculostomy Success Score: an external validation study. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 8(5): 494-501.
35. O'Brien DF, Javadpour M, Collins DR, Spennato P, Mallucci CL. Endoscopic third ventriculostomy: an outcome analysis of primary cases and procedures

- performed after ventriculoperitoneal shunt malfunction. *J Neurosurg* 2005; 103(5 Suppl): 393-400.
36. O'Hayon BB, Drake JM, Ossip MG, et al: Frontal and occipital horn ratio: a linear estimate of ventricular size for multiple imaging modalities in pediatric hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 1999, 29: 245–249.
 37. Ozisik P, Roth J, Beni-Adani L, Constantini S. Continuous spinal drain following endoscopic third ventriculostomy: a proposal to change the definition of failure. *Childs Nerv Syst* 2011; 27(11): 1973-8.
 38. Pindrik J, Jallo GI, Ahn ES. Changes in third ventricular size in pediatric patients undergoing endoscopic third ventriculostomy. *Childs Nerv Syst* 2013; 29(11): 2027-34.
 39. Radovnický T, Vachata P, Sameš M. Telemetrický monitoring intrakraniálního tlaku v diagnostice hydrocefalu a nitrolební hypertenze. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/109(6): 723-727.
 40. Raouf A, Zidan I, Mohamed E. Endoscopic third ventriculostomy for post-inflammatory hydrocephalus in pediatric patients: is it worth a try? *Neurosurg Rev. Neurosurg Rev.* 2015; Jan;38(1):149-55.
 41. Romero L, Ros B, Ibáñez G, Ríus F, González L, Arráez M. Endoscopic third ventriculostomy: can we predict success during surgery? *Neurosurg Rev* 2014; 37(1):89-97.
 42. Roytowski D, Semple P, Padayachy L, Carara H. Intracranial pressure monitoring as an early predictor of third ventriculostomy outcome. *World Neurosurg* 2013; Nov;80(5): 605-11.
 43. Salvador SF, Oliveira J, Pereira J, Barros H, Vaz R. Endoscopic third ventriculostomy in the management of hydrocephalus: Outcome analysis of 168 consecutive procedures. *Clin Neurol Neurosurg* 2014; 126: 130-6.
 44. Santamarta D, Díaz Alvarez A, Gonçalves JM, Hernández J. Outcome of endoscopic third ventriculostomy. Results from an unselected series with noncommunicating hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; Apr;147(4): 377-82.

45. Schwartz TH, Ho B, Prestigiacomo CJ, et al: Ventricular volume following third ventriculostomy. *J Neurosurg* 1999; 91: 20–25.
46. Schwartz TH, Yoon SS, Cutruzzola FW, et al: Third ventriculostomy postoperative ventricular size and outcome. *Minim Invasive Neurosurg* 1996; 39: 122–129.
47. Siomin V, Cinalli G, Grotenhuis A, Golash A, Oi S, Kothbauer K, et al. Endoscopic third ventriculostomy in patients with cerebrospinal fluid infection and/or hemorrhage. *J Neurosurg* 2002; 97(3): 519-24.
48. Sosvorova L, Bestak J, Bicikova M, Mohapl M, Hill M, Kubatova J, Hampl R. Determination of homocysteine in cerebrospinal fluid as an indicator for surgery treatment in patients with hydrocephalus. *Physiol Res* 2014; Sep 4;63(4): 521-7.
49. Souweidane MM, Morgenstern PF, Kang S, Tsiouris AJ, Roth J. Endoscopic third ventriculostomy in patients with a diminished prepontine interval. *J Neurosurg Pediatr* 2010; Mar;5(3): 250-4.
50. Stivaros SM, Sinclair D, Bromiley PA, Kim J, Thorne J, Jackson A. Endoscopic third ventriculostomy: predicting outcome with phase-contrast MR imaging. *Radiology* 2009; Sep;252(3): 825-32.
51. Tabakow P, Czyz M, Szewczyk P, Weiser A, Jarmundowicz W. Usefulness of intraoperative magnetic resonance ventriculography during endoscopic third ventriculostomy. *Neurosurgery* 2013; 73(4): 730-8.
52. Tisell M, Edsbacke M, Stephensen H, Czosnyka M, Wikkelsø C. Elastance correlates with outcome after endoscopic third ventriculostomy in adults with hydrocephalus caused by primary aqueductal stenosis. *Neurosurgery* 2002; 50(1): 70-7.
53. Tuli S, Alshail E, Drake JM. Third ventriculos- tomy versus cerebrospinal fluid shunt as a first proce- dure in pediatric hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg*. 1999 30:11–15.
54. Vajda Z, Büki A, Vetö F, Horváth Z, Sándor J, Dóczi T. Transcranial Doppler-determined pulsatility index in the evaluation of endoscopic third ventriculostomy (preliminary data). *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141(3): 247-50.

55. Vogel TW, Bahuleyan B, Robinson S, Cohen AR. The role of endoscopic third ventriculostomy in the treatment of hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr* 2013; Jul;12(1): 54-61.
56. Wagner W, Koch D. Mechanisms of failure after endoscopic third ventriculostomy in young infants. *J Neurosurg* 2005; 103(1 Suppl): 43-9.
57. Warf BC. Congenital idiopathic hydrocephalus of infancy: the results of treatment by endoscopic third ventriculostomy with or without choroid plexus cauterization and suggestions for how it works. *Childs Nerv Syst* 2013; 29(6): 935-40.
58. Warf BC. Hydrocephalus in Uganda: the predominance of infectious origin and primary management with endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosurg* 2005; 102(1 Suppl): 1–15.
59. Wong TT, Liang ML, Chen HH, Chang FC. Hydrocephalus with brain tumors in children. *Childs Nerv Syst* 2011; 27(10): 1723-34.
60. Zohdi A, Ibrahim I. Variations in the site and size of third ventriculocisternostomy. *Minim Invasive Neurosurg* 1998; 41:194–197.

10. Přehled publikací autora

❖ PŮVODNÍ VĚDECKÉ PRÁCE V IMPAKTOVANÉM ČASOPISE

Krejčí T., Potičný S., Hrbáč T., Lipina R., Večeřa Z., Dvořáčková J., Paleček T., Extrakraniálně metastazující meningeomy. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/109(3): 322-328 (**IF 0,159**)

Lipina R., Hrbáč T., Chlachula M., **Krejčí T.**, Kunčíková M., Endoskopická ventriculocisternostomie u dětí po předchozí implantaci ventriculoperitoneálního shuntu, *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/109(2): 207-210 (**IF 0,159**)

❖ OSTATNÍ VĚDECKÉ PRÁCE V IMPAKTOVANÉM ČASOPISE

Krejčí T., Mrůzek M., Večeřa Z., et al. Předpověď úspěšnosti a selhání endoskopické ventriculocisternostomie III. komory, *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(4): 413-422. (**IF 0,209**)

Krejčí T., Paleček T., Buzrla P., Křen L., Večeřa Z., Potičný S., Krejčí O., Lipina R. Calcifying pseudoneoplasm of neural axis (brain stone) – case report and literature review. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(5): 568-575 (**IF 0,209**)

Krejčí T., Hrbáč T., Lipina R., Paleček T., Primárně extradurální meningeom prezentující se Garcinovým syndromem – kazuistika. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75(4): 490-49 (**IF 0,366**)

Filip M., **Krejčí T. (korespondující autor),** Linzer P., et al., Zkušenosti s použitím thuliového laseru Revolix jr. při resekci glioblastomu – kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N* 2017; 80/113(4): 477-479 (**IF 0,209**)

Večeřa Z., Hanzlíková P., **Krejčí T.** et al., Současné možnosti in vivo protonové (1H) MR spektroskopie v dia-gnostice mozkového abscesu. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112(3): 294-298 (**IF 0,209**)

❖ PŮVODNÍ VĚDECKÉ PRÁCE V RECENZOVANÉM ČASOPISE

Lipina R., Matoušek P., **Krejčí T.,** Krajča J., Komínek P., Využití peroperačního endonazálního ultrazvukového vyšetření při hodnocení radikality endoskopických operací selární oblasti, *Endoskopie* 2012; 21(1): 21-24

Matoušek P, Lipina R, Komínek P, Šmehlík P, **Krejčí T,** Syrovátka J., Zeleník K, Transnazální endoskopická exstirpace nádorů očnice, *Čes. a slov. Oftal.,* 68, 2012, No. 5

❖ OSTATNÍ VĚDECKÉ PRÁCE V RECENZOVANÉM ČASOPISE

Krejčí T., Zástava krvácení z mozkového splavu, Využití přípravku TachoSil v neurochirurgii, hrudní a břišní chirurgii /vybrané kazuistiky/, *Medical Tribune CZ,* 2009

Lipina R., **Krejci T.** Chirurgická léčba hydrocefalu u dospělých. *Neurol. praxi* 2016; 17(4): 224-227.

❖ KAPITOLA V KNIZE

Krejčí T., Kastner J., Epidemiologie lézí spodiny lební, In *Endoskopická chirurgie baze lební,* Lipina R., Matoušek P., str. 27-33, Tobiáš, 2014. ISBN 978-80-7311-139-7

❖ PŘEDNÁŠKY A POSTERY NA ODBORNÍCH SETKÁNÍCH

- Intradurální tumory krční a hrudní páteře. Krejčí T., Mrůzek M. Intradurální tumory krční a hrudní páteře. Krejčí T., Mrůzek M. Košické vertebrologické dni, 4/2009.
- Intradurální tumory krční a hrudní páteře. Krejčí T., Mrůzek M. Dny mladých neurologů. 3/2010. Martin. Slovenská republika.
- Komplikace na neurochirurgickém oddělení. Krejčí T. Výroční kongres České neurochirurgické společnosti. Ostrava, 11/2010.
- Hemangioblastom a Von Hippel-Lindauova choroba. Dny mladých neurologů. 5/2011. Přerov.
- Vliv tvaru III na úspěšnost ETV, Krejčí T., Lipina R., Výroční kongres ČNCHS, Brno 10/2013
- Obstrukční hydrocefalus při stenozě mokovodu, Krejčí T., Lipina R., Velké Bílovice 11/2013
- Mozkový kámen, Krejčí T., Lipina R., Neurokazuistický kongres, Praha 4/2014
- Atypické léze selární krajiny řešené endoskopicky, Krejčí T., Lipina R., Matoušek P., Neurokazuistický kongres, Praha 4/2014
- Symptomatické cavum septi pellucidi, Krejčí T., Lipina R., Vacek P., Český a Slovenský neurologický sjezd, Ostrava, 11/2014
- Mozkový kámen - kazuistika a přehled literatury. Krejčí T. Multioborové symposium Soláň 2015.
- Symptomatické cavum septi pellucidi et vergae a cavum veli interpositi. Krejčí T. Lipina R. Vacek P. Multioborové symposium Soláň 2015.
- Likvorodynamické testy - indikace ke zkratové operaci. Krejčí T. Multioborové symposium Soláň 2016.
- Endoskopické operace periferních nervů. Krejčí T. Multioborové symposium Soláň 2016.
- Symptomatické cavum septi pellucidi. Krejčí T., Lipina R., Vacek P. Multioborové symposium Soláň 2017.
- Srovnání endoskopicky asistované a klasické techniky dekomprese ulnárního nervu v kubitálním tunelu. Krejčí T. Český a slovenský neurologický sjezd, Brno, 22. – 25.11.2017

- Poster: Symptomatické cavum septi pellucidi, Krejčí T., Lipina R., Vacek P., Český a Slovenský neurochirurgický kongres, Liberec, 12/2014
- Poster: Endoscopic third ventriculostomy – evaluation of success rate according to the shape of the third ventricle. Krejci T., Lipina R., EANS congress, Prague, 11/2014
- Poster: Calcifying pseudoneoplasm of neural axis (brain stone) – case report and literature review. Krejci T., Lipina R., EANS congress, Prague, 11/2014
- Poster: Metastatic meningiomas, our experience and review of the literature. Krejci T., Lipina R., EANS congress, Bratislava, 11/2012

❖ ZAHRANIČNÍ STÁŽE

2/2016 – měsíční zahraniční stáž v USA, Weill Cornell medical centre New York – Presbyterian hospital (prof.Schwartz)

3/2017 – 3 týdenní stáž, Itálie, Neapol, Endoscopic Endonasal Skull base Surgery fellowship (prof. Cappabianca)