

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA

1. lékařská fakulta

kpt. MUDr. Martin Májovský

Pineální léze: klinický obraz, produkce hormonů a kvalita spánku, efekt chirurgické léčby

Pineal lesions: clinical presentation, hormone secretion, sleep quality and effect of surgical treatment

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. David Netuka, Ph.D.

Praha, 2017

Doktorské studijní programy v biomedicíně

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Příloha č. 3

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Školící pracoviště: Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1.LF
UK a ÚVN

Školitel: doc. MUDr. David Netuka, PhD.

Poděkování

Chtěl bych poděkovat prof. MUDr. Vladimíru Benešovi, DrSc., který mi umožnil věnovat se neurochirurgii a přivedl mě k zajímavé problematice pineální žlázy a jejích patologií. Děkuji mému školiteli a příteli doc. MUDr. Davidu Netukovi, Ph.D. za jeho odborné vedení při přípravě této práce a za cenné rady v průběhu celého postgraduálního studia.

Dále děkuji všem z pracovního kolektivu Neurochirurgické a neuroonkologické kliniky Ústřední vojenské nemocnice, kteří mi pomohli níže uvedený výzkum realizovat. Jmenovitě bych chtěl vyzdvihnout MUDr. et RNDr. Ondřeje Bradáče PhD., který mi pomohl se statistickou analýzou dat, Šárku Menich Janeček za provedení krevních vlastní odběrů, MUDr. Ing. Martina Häckela, CSc. a MUDr. Evu Traboulsi za poskytnutí obrázků a MUDr. Lenku Pospíšilovou za biochemickou analýzu vzorků. Děkuji taktéž spolupracovníkům z Akademie věd ČR, prof. RNDr. Heleně Illnerové, DrSc., PharmDr. Aleně Sumové, CSc., DSc. a RNDr. Lence Řezáčové, PhD. za jejich podíl na přípravě a realizaci experimentální části práce.

V neposlední řadě velké díky patří všem mým blízkým, bez jejichž podpory bych tuto práci nenapsal.

Abstrakt

Úvod: Pineální krajina je hluboká oblast mozku obklopená vysoce elokventními strukturami. Expanzivních léze, které nacházíme v této oblasti, jsou cysty glandula pinealis, nádory glandula pinealis (od pineocytomu po pinealoblastom) a dále metastázy, germinální nádory, meningeomy, gliomy, hemangioblastomy a neuroektodermální nádory. V této práci jsem se zaměřil na pineální cysty, jež jsou benigní afekce lidské šišinky na pomezí varianty normy a patologie. Klinický přístup k pacientům s pineální cystou je velmi kontroverzní, zejména pokud přichází s nespecifickými potížemi. U malé části nemocných lze zvažovat chirurgickou léčbu ovšem indikační kritéria nejsou jasně definována. Hlavní funkcí šišinky je řízení cirkadiánních rytmů skrze hormon melatonin, není ale doposud známo, jak pineální cysta ovlivňuje sekreci melatoninu a jak se mění po resekcí cysty.

Materiál a metodika: Prospektivně vedená sestava zahrnuje pacienty s pineální cystou větší než 7 mm, kteří byli vyšetřeni na naší klinice mezi lety 2000 a 2016. Zaznamenána byla epidemiologická data, příznaky, chirurgické výsledky a radiologické parametry. V podskupině 4 operovaných a 3 neoperovaných pacientů byl stanoven 24-hodinový profil melatoninu, kortizolu a glykemie. Dále jsme provedli online dotazníkový výzkum, abychom porovnali praktiky léčby pacientů s pineální cystou napříč různými neurochirurgickými pracovišti.

Výsledky: Celkem jsme zařadili 110 pacientů s pineální cystou. Nejčastějším příznakem byla tenzní bolest hlavy, vertigo, migréna, kolapsový stav, nauzea a diplopie. Symptomy se zhoršily v průběhu sledování u 17 pacientů, zlepšily se u 13 pacientů a u 80 zůstaly stacionární. Průměrná délka sledování byla 79,2 měsíců. Cysta zvětšila svojí velikost v průběhu sledování u 6 pacientů a zmenšila se u 9 pacientů. Dvacet jedna pacientů podstoupilo resekcí pineální cysty a všichni kromě jednoho popsali po výkonu alespoň částečné zlepšení příznaků. Stanovení melatoninu ukázalo, že pacienti s pineální cystou mají zachovanou fyziologickou sekreci s nočním vrcholem, Po resekcí cysty došlo ke kompletní ztrátě sekrece . Kortizol byl významně zvýšen u pacientů po operaci.

Závěr: Tato práce představuje dosud největší klinickou sestavu pacientů s pineální cystou. Chirurgická léčba, pokus je správně indikována, je legitimní léčebnou metodou pro symptomatické pacienty a dosahuje uspokojivých výsledků. Úleva i od nespecifických potíží je docílena u většiny pacientů. Pacienti s pineální cystou mají normální diurnální rytmus sekrece melatoninu. Po resekcí pineální cysty dochází ke ztrátě sekrece melatoninu, což odpovídá pinealektomii a k nárůstu sekrece kortizolu. V dotazníkovém průzkumu jsme popsali rozdílnosti v léčbě pacientů s pineální cystou na různých světových pracovištích.

Abstract

Introduction: Pineal region is a deep-seated part of the brain surrounded by highly eloquent structures. Differential diagnosis of space-occupying lesions in this region encompasses pineal gland cysts, pineal gland tumours, metastases, germ cell tumours, meningiomas, gliomas, hemangioblastomas and neuroectodermal tumours. In this thesis, I focused mainly on patients with pineal cysts, which is a benign affection of the human pineal gland on the borderline between pathology and normality. The clinical management of patients with a pineal cyst remains controversial, especially when patients present with non-specific symptoms. A melatonin secretion in patients with a pineal cyst before and after a pineal cyst resection has not been studied yet and the effect of surgery on human metabolism is unknown.

Materials and Methods: We performed a prospective study between 2000 and 2016. All patients with a pineal cyst larger than 7 mm were included. Epidemiological data, presenting symptoms, surgical results and radiographic and clinical follow-up were documented. We examined melatonin, cortisol and blood glucose secretion profiles perioperatively in a subgroup of 4 patients. The control group was represented by 3 asymptomatic patients with a pineal cyst. For each patient, 24-h circadian secretion curves of melatonin, cortisol and glycemia were acquired. We used an online questionnaire to gather expert opinions on clinical management of patients with pineal cysts from neurosurgeons worldwide.

Results: A total of 110 patients were enrolled. The most common presenting symptoms were tension headache, vertigo, migraine, syncope, nausea and diplopia. Symptoms worsened during the follow-up period in 17 patients, improved in 13 patients and remained stable in 80 patients. The mean follow-up was 79.2 months. A pineal cyst increased in size during the follow-up in 6 patients and decreased in size in 9 patients. Twenty-one patients underwent pineal cyst resection; 20 patients reported some improvement in their presenting symptoms and 10 patients were symptom free after the surgery. An analysis of melatonin profiles showed an expected diurnal pattern with the night peak in patients before the surgery and in the control group. In contrast, melatonin levels in patients after the surgery were at their minimum throughout the whole 24-h period. The cortisol secretion was substantially increased in patients after the surgery.

Conclusion: This thesis presents the largest clinical series of patients with pineal cysts. Surgery, if indicated properly, is a legitimate treatment modality for symptomatic patients with satisfactory results. Relief of symptoms, even non-specific ones, was achieved in the majority of cases. Patients with a pineal cyst preserved the physiological secretion of the hormone melatonin while patients who underwent the pineal cyst resection experienced a loss of endogenous pineal melatonin production, which equated with pinealectomy. Surprisingly, cortisol secretion substantially increased in patients after the surgery. The survey shed light on the current practice of pineal cyst management across the world.

Obsah:

1. ÚVOD	6
2. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE	6
3. STANOVENÍ MELATONINU A KORTIZOLU U PACIENTŮ S PC	7
<i>Metodika</i>	<i>8</i>
<i>Výsledky</i>	<i>10</i>
4. SOUBOR PACIENTŮ S PC LÉČENÝCH KONZERVATIVNĚ A CHIRURGICKY	12
<i>Metodika</i>	<i>12</i>
<i>Výsledky</i>	<i>13</i>
5. DOTAZNÍKOVÝ VÝZKUM MEZI NEUROCHIRURGY O LÉČBĚ PACIENTŮ S PC	15
<i>Metodika</i>	<i>16</i>
<i>Výsledky</i>	<i>18</i>
6. DISKUZE	18
7. ZÁVĚRY	23
8. POUŽITÁ LITERATURA	24
9. SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA	28

1. Úvod

Pineální žláza je pozoruhodný orgán, který je v centru zájmu mnoha vědců. Funkce a význam melatoninu jsou intenzivně studovány a chronobiologie je etablovaná přírodovědní disciplína. I přes nepřeberné množství článků s novými poznatky zůstává mnoho otázek týkajících se fyziologické funkce pineální žlázy u člověka nezodpovězeno. Velká část studií je prováděna na animálních modelech a aplikace výsledků primárního výzkumu do klinické praxe vážne („bench to bedside“).

Ještě méně informací máme o funkci pinealis za patologické situace (cysta, nádor, apoplexie). Přestože pineální cystu (PC) popsal Rudolf Virchow před více než 150 lety, dodnes není plně vyjasněna etiopatogeneze, epidemiologie či klinická symptomatologie této entity, natož pak léčba pacientů s PC.

Vzhledem k široké dostupnosti moderních zobrazovacích vyšetření mozku vzrůstá počet pacientů, kteří přichází do odborných ambulancí s diagnostikovanou PC. Na neurology a neurochirurgy je kladena zodpovědnost o dalším postupu, a proto považují zvolené téma za důležité a aktuální.

2. Hypotézy a cíle práce

Hypotézy, ze kterých výzkum vycházel, byly následující:

- i. pacienti s PC mají zachovanou fyziologickou sekreci melatoninu a kortizolu
- ii. po resekci PC není ovlivněna sekrece melatoninu
- iii. po resekci PC není ovlivněna sekrece kortizolu
- iv. nejčastějším příznakem PC je hydrocefalus a Parinaudův syndrom
- v. nespecifické příznaky (např. bolesti hlavy, vertigo, kolapsové stavy) nemají přímou souvislost s PC a proto nejsou pacienti s těmito příznaky indikováni k operační léčbě
- vi. růst cysty je indikací k operační léčbě
- vii. klinická praxe týkající se léčby pacientů s PC se významně liší na jednotlivých neurochirurgických pracovištích

Příloha č. 3

V prvním výzkumu experimentální části jsem se zaměřil na sekreci dvou cirkadiálních hormonů, melatoninu a kortizolu u pacientů s PC a eventuální vliv resekce PC (hypotézy i., ii. a iii.). Cílem bylo vyhodnotit nejen míru sekrece, ale i diurnální rytmus obou důležitých endokrinních regulátorů v lidském těle.

V klinické části jsem zpracoval soubor pacientů s pineální cystou, kteří prošli naší klinikou za uplynulé roky. Zaměřil jsem se na epidemiologii, příznaky, přirozený vývoj onemocnění a v neposlední řadě jsem se snažil vyhodnotit přínos operační léčby a její komplikace (hypotézy iv., v. a vi.). Cílem bylo definovat pozici chirurgie v léčebném procesu, indikační kritéria a navrhnout diagnosticko-terapeutické doporučení pro pacienty s PC.

Jak bylo již uvedeno, žádná všeobecně uznávaná doporučení pro léčbu pacientů s PC neexistují, a proto jedním z cílů práce bylo zhodnotit rozdílnost přístupů na jednotlivých pracovištích formou dotazníkového výzkumu (hypotéza vii.)

3. Stanovení melatoninu a kortizolu u pacientů s PC

Přestože je prevalence PC v populaci vysoká, znalosti o vlivu na funkci pineální žlázy nejsou dobře prozkoumány. Především není jasné, zda cysticky transformovaná pinealis secernuje melatonin ve fyziologickém diurnálním rytmu a také nevíme, zda je zachována alespoň nějaká sekrece po resekci PC. Literatura ukazuje, že po pinealektomii pro nádor dochází k poruše sekrece melatoninu (Neuwelt & Lewy, 1983; Lehmann et al., 1996; Murata et al., 1998; Jan et al., 2001; Kocher et al., 2006; Leston et al., 2009). Murata et al. vyšetřili 12 pacientů po léčbě pro pineální nádor (resekce nebo chemoradioterapie) a většina z nich měla významný deficit melatoninu (Murata et al., 1998). Z uvedeného vyplývá možnost, že k podobnému výsledku vede i resekce PC. Takové zjištění by vrhlo jiné světlo na operace PC a otevřelo otázku klinických důsledků deficitu melatoninu, zejména ve smyslu poruch spánku. Slawik et al. vyšetřili 8 pacientů po odstranění pineocytomu, u nichž našli deficit večerní sekrece melatoninu při odběru ze slin, ale polysomnografické vyšetření spánku bylo v normě (Slawik et al., 2016). Macchi et al. stanovovali melatonin z moči u 13 pacientů po resekci pineální léze (vč. 4 pacientů s PC) a spánek hodnotili pomocí standardizovaných dotazníků (Macchi et al., 2002). U všech pacientů byli hladiny melatoninu nízké, ovšem spánek narušen jen mírně. Některé další, menší studie zase hovoří o insomnii či naopak hypersomnii a zvýšené spavosti u pacientů po resekci pineálního tumoru (Petterborg et al., 1991; Etzioni et al., 1996; Lehmann et al., 1996; Jan et al., 2001). Není bez zajímavosti, že u většiny těchto osob došlo k úpravě po substituci melatoninu.

Metodika

Soubor pacientů

Čtyři pacienti (tři ženy a jeden muž), kteří byli indikováni k resekci pineální cysty byli prospektivně vybráni do studie v r. 2013 (označeni arabským číslem). Jako kontrolní skupina byli zařazeni tři pacienti s pineální cystou (dvě ženy, jeden muž), kteří nebyli indikováni k operační léčbě (označeni písmenem). Soubor pacientů se základními údaji přehledně shrnuje Tabulka 1.

Pacienti v chirurgické skupině podstoupili kompletní resekci SCIT přístupem provedeným v poloze vsedě.

TABULKA 1: SOUBOR PACIENTŮ VYŠETŘENÝCH NA SEKRECI HORMONŮ

Č. pacienta	Pohlaví	Věk (roky)	Velikost cysty (mm)	Příznaky	Operace
1	F	23	23	silná cefalea, nauzea, monoparéza	ano
2	F	22	14	silná cefalea	ano
3	M	33	12	cefalea, vertigo, nausea	ano
4	F	51	11	vertigo, nauzea, nestabilita při chůzi	ano
A	F	21	18	cefalea	ne
B	F	40	15	asymptomatická	ne
C	M	35	10	asymptomatický	ne

Krevní odběry

Vyšetřovací protokol byl u pacientů před operací a v kontrolní skupině identický. U všech pacientů jsme stanovovali 24-hodinový profil melatoninu, kortizolu a glykémie a dále jsme provedli jednorázový odběr – panel biochemických vyšetření hormonů a zánětlivých parametrů. Celý vyšetřovací protokol přehledně shrnuje Tabulka 2. Ke krevním odběrům bylo nutno zavést pacientům centrální žilní katetr (CŽK), protože periferní vstup do žilního řečiště se ukázal jako nedostatečný pro tak časté krevní odběry.

V den příjmu byli pacienti neurologicky vyšetřeni, byla odebrána anamnéza a zaveden CŽK. Abychom zajistili co možná nejpřírozanější podmínky a klidný spánek, byli pacienti umístěni na jednolůžkových pokojích, kde bylo zatemněno mezi 22:00 a 6:00. První noc byla adaptační a první krevní vzorek byl odebrán v 5:00 druhého dne.

Příloha č. 3

Poté byly odběry opakovány každé dvě hodiny až do 5:00 třetího dne, odebráno tedy bylo celkem 13 vzorků. V průběhu noci bylo dbáno na to, aby byli pacienti co nejméně vyrušeni a osvětleni, proto sestra provádějící odběr používala pouze kapesní svítilnu s červeným světlem. Osvícení samotného vzorku bylo minimalizováno během celé preanalytické fáze. Zkumavky s kyselinou ethylendiamintetraoctovou (EDTA), do kterých byla krev odebírána, byly obaleny v neprůhledných obalech, neprodleně transportovány do biochemické laboratoře. V laboratoři byly vzorky centrifugovány a EDTA plasma byla ve slabém červeném světle odpipetována a zamražena v neprůhledných mikrozskumavkách na -80°C . Následné stanovování melatoninu probíhalo pomocí komerčně vyráběného RIA kitu (DIASource, Louvain-la-Neuve, Belgie), normální hodnoty 3-1000 pg/ml. Kortizol byl stanoven pomocí komerčně vyráběného elektroluminiscenčního kitu (Roche Diagnostics, Basel, Švýcarsko), normální hodnoty 64-536 nmol/l. Glykémie byla stanovena hexokinázovou metodou.

Pooperační odběry cirkadiálních profilů byly prováděny z CŽK 6-10 dní po výkonu. Časy odběrů i technika a zpracování vzorků byly stejné jako je popsáno výše.

TABULKA 2 VYŠETŘOVACÍ PROTOKOL U PACIENTŮ S PC A V KONTROLNÍ

SKUPINĚ

cirkadiální profily (24h)	sérový melatonin sérový kortizol glykémie
biochemický panel (jednorázový odběr)	hormony (ACTH, STH, TSH, LH, FSH, T3, T4, fT3, fT4, prolaktin, progesteron, estradiol, parathormon, 25-hydroxy-cholecalciferol) zánětlivé parametry (C-reaktivní protein, prokalcitonin, interleukin-6)
dotazníky	poruchy spánku (Pittsburgh Sleep Quality Index, Epworth Sleepiness Scale) depresivita (Beck Depression Inventory II) cefalea (Visual Analogue Score, Headache Impact Test 6)

Dotazníky

Po příjmu pacienti vyplnili baterii krátkých standardizovaných, validovaných dotazníků zaměřujících se možné příznaky PC (viz Tabulka 2, podrobně viz přílohy). Kvalita spánku byla hodnocena pomocí Pittsburgh Sleep Quality Index (Buysse et al., 1989) a Epworth Sleepiness Scale (Johns, 1991). Depresivita byla měřena pomocí Beck Depression Inventory II (Beck et al., 2010). K zhodnocení vlivu

Příloha č. 3

bolestí hlavy na kvalitu života byl využit Headache Impact Test 6 (Kosinski et al., 2003) a Migraine Disability Assessment Score (Stewart et al., 2000).

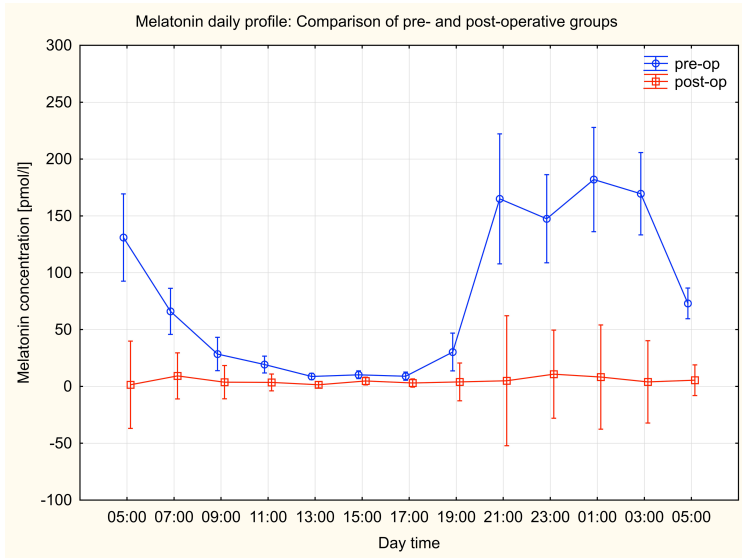
Výsledky

Křivky sekrečních profilů melatoninu u pacientů před operací a u kontrol vykazují diurnální průběh s maximem v nočních hodinách a poklesem přes den; u obou je statisticky významný efekt času ($p < 0,001$), nikoliv však efekt skupiny či interakce. Naproti tomu sekrece melatoninu v chirurgické skupině po operaci byla minimální po celých 24 hodin. Srovnání profilu před a po operaci (Obr. 1) vykazuje statisticky významný efekt interakce čas x skupina ($p < 0,001$). Pokud porovnáme AUC před a po operaci, zjišťujeme, že došlo k poklesu sekrece melatoninu o 93,4 % (1876 vs. 123).

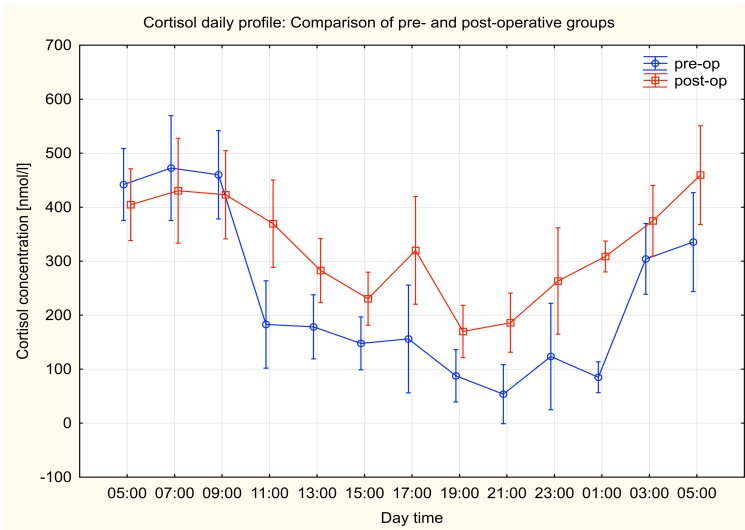
Porovnání sekrečních profilů kortizolu u pacientů před operací a u kontrol je znázorněno na. Opět pozorujeme diurnální průběh s maximem sekrece v ranních hodinách, efekt času je statisticky významný ($p < 0,001$), ovšem nikoliv efekt skupiny ($p = 0,495$) či interakce čas x skupina ($p = 0,244$). Když porovnáme sekreci kortizolu v chirurgické skupině před operací a po operaci (Obr. 2), nalézáme statisticky významný efekt času ($p < 0,001$), ovšem nikoliv efekt skupiny ($p = 0,259$) či interakce čas x skupina ($p = 0,284$). Pokud srovnáme AUC před a po operaci, zjišťujeme, že došlo k zvýšení sekrece kortizolu o 43,6 % (5281 vs. 7582).

Glykemický profil vykazoval efekt času při srovnání pacientů před operací a u kontrol ($p = 0,031$) i v chirurgické skupině před operací a po operaci ($p < 0,001$). Ani jedno z těchto srovnání nevykazuje efekt skupiny či efekt interakce. AUC před a po operaci se liší pouze o 0,5 % (138,6 vs. 139,3).

Příloha č. 3



OBR. 1 MELATONINOVÝ PROFIL – SROVNÁNÍ PŘED OPERACÍ A PO OPERACI



OBR. 2 KORTIZOLOVÝ PROFIL - SROVNÁNÍ PŘED OPERACÍ A PO OPERACI

Hodnoty v biochemickém panelu nepřesáhly fyziologické meze ani v jednom parametru. Rozdíly mezi skupinami nebyly statisticky významné.

Pacienti po operaci udávaly statisticky významnou úlevu od bolestí hlavy. Průměrné skóre VAS bylo před operací 7,5 (SD \pm 1,3) a po operaci pokleslo na 3,5 (SD \pm 1,3, $p= 0,005$). Dotazníky na kvalitu spánku (PSQI a ESS) a depresivitu (BDI-II) nevykazují statisticky významný rozdíl mezi skupinami. Průměrné PSQI skóre bylo v chirurgické skupině před operací 12,3 (SD \pm 2,5) a dosáhlo 13,3 (SD \pm 2,2) po operaci. V kontrolní skupině bylo průměrné PSQI skóre 11,7 (SD \pm 6,7). Průměrné ESS skóre před operací bylo 5,0 (SD \pm 3,7), po operaci 4,8 (SD \pm 2,2) a u kontrol 5,3 (SD \pm 2,3). Průměrné BDI-II skóre dosáhlo 7,5 (SD \pm 5,3) předoperačně, 8,0 (SD \pm 4,2) pooperačně a 5,3 (SD \pm 1,2) v kontrolní skupině.

Průměrná délka anestezie byla 188 min a průměrná délka operačního výkonu 131 min. Nedošlo k žádné komplikaci spojené s operací.

4. Soubor pacientů s PC léčených konzervativně a chirurgicky

Metodika

Soubor pacientů

Naše kohorta byla sestavena z pacientů s PC, kteří byli vyšetřeni na Neurochirurgické klinice I.LF a ÚVN v období let 2000-2016. U každého pacienta byla odebrána anamnéza a byl důkladně neurologicky vyšetřen. V letech 2012-2016 bylo součástí vyšetření i vyplnění standardizovaných, validovaných dotazníků zaměřujících se možné příznaky PC. Kvalita spánku byla hodnocena pomocí Pittsburgh Sleep Quality Index (Buysse et al., 1989) a Epworth Sleepiness Scale (Johns, 1991). Depresivita byla měřena pomocí Beck Depression Inventory II (Beck et al., 2010). K zhodnocení vlivu bolestí hlavy na kvalitu života byl využit Headache Impact Test 6 (Kosinski et al., 2003) a Migraine Disability Assessment Score (Stewart et al., 2000). Plné znění dotazníků je uvedeno v příloze.

Pineální cysta byla diagnostikována vždy na základě MR vyšetření a byla definována jako cystická léze v pineální krajině s tenkou stěnou, jejíž tloušťka na kontrastních skenech nepřesahuje 2mm. Velikost cysty byla měřena jako největší rozměr na midsagitálním T2-váženém skenu, zařazeni byli pouze pacienti s PC větší

Příloha č. 3

než 6 mm. Pravidelné každoroční MR kontroly byly prováděny na 3T MR přístroji GE Signa HDxt.

Chirurgická léčba

Indikace k chirurgické léčbě byla posouzena přísně individuálně po extenzivním vyšetřování a po diskuzi s pacientem. Operace byla nabídnuta jen těm pacientům, kteří měli těžké či progresivní příznaky a u kterých byly vyloučeny jiné možné příčiny než PC. Konečné rozhodnutí bylo vždy na daném pacientovi, který byl plně informován o potenciálních benefitech i rizicích operace.

Ve všech případech byl použit SCIT přístup v poloze vsedě. Cílem operace byla kompletní resekce PC. Každý resekát byl podroben histologickému vyšetření a diagnóza PC potvrzena neuropatologem.

Všechny komplikace byly zaznamenány, včetně likvorey, pooperačního krvácení, ranné infekce a nového neurologického deficitu. Klinický výsledek byl měřen pomocí škály Chicago Chiari Outcome Scale (CCOS). CCOS je standardizovaný (Aliaga et al., 2012), validizovaný (Yarbrough et al., 2014) nástroj určený k evaluaci výsledků operační léčby u pacientů s Chiari I malformací. Jedná se kompozitní škálu hodnotící 4 kategorie (bolest, ostatní příznaky, funkční výsledek a komplikace), přičemž v každé kategorii má čtyři stupně a nabývá hodnot od 4 do 16. U naší sestavy jsme CCOS použili pro lepší reprodukovatelnost a možnost srovnání vlastních výsledků. Pacienti s PC a s Chiari I malformací mají jisté podobnosti v klinické symptomatologii (bolesti hlavy, vertigo, nejistota při chůzi), přirozeném průběhu (většinou stabilní po mnoho let) a chirurgické léčbě (operace v zadní jámě lebni), které nás opravňují zapůjčení CCOS jako hodnotícího nástroje.

Výsledky

Celkem jsme do naší observační kohortové studie zařadili 110 pacientů (82 žen, 28 mužů). Průměrný věk v době diagnózy byl $32,6 \pm 12,6$ let (7-62 let). Průměrný čas klinického sledování (follow-up time) byl $71,2 \pm 49,7$ měsíců/pacienta (12-192 měsíců/pacienta), což představuje celkem 653 pacientoroků. Tři pacienti v naší skupině měli příbuzného prvního stupně s PC.

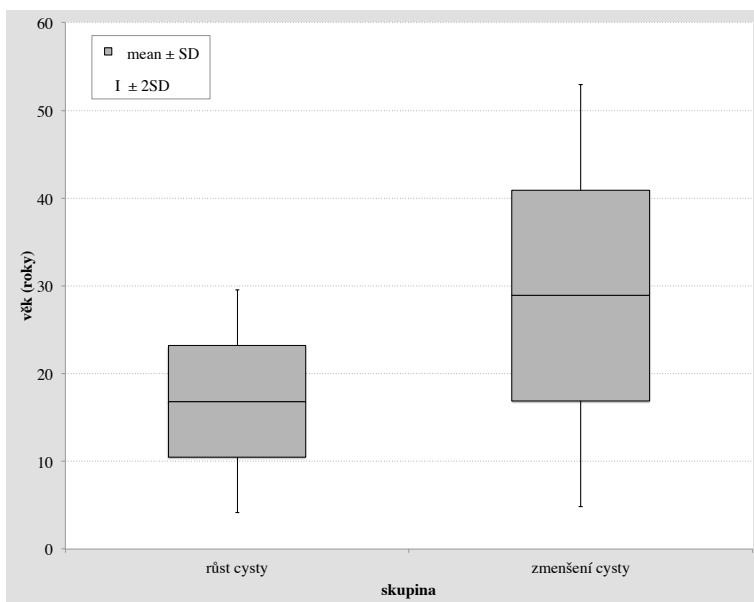
Nejčastějším příznakem byla tenzní cefalea (62,7 %), následovaná vertigem (16,4 %), migrénou (12,7 %), synkopou (10,9 %), nauzeou (8,2 %), diplopií (8,2 %), chronickou únavou (6,4 %), epileptickými záchvaty (6,4 %), poruchou spánku (5,5 %), paresteziemi končetin (4,5 %), tremorem (3,6 %), a cluster headache (3,6 %). Jeden pacient měl hydrocefalus a Parinaudův syndrom (0,9 %). PC byla incidentálním nálezem u 11,8 %. Ke zhoršení klinických potíží došlo v průběhu sledování u 17 pacientů (15,5 %), ke zlepšení u 13 pacientů (11,8 %) a zbylých 81 pacientů bylo stabilních (73,6 %). Komorbidity, které jsme zaznamenali, jsou arachnoideální cysta u

Příloha č. 3

3 pacientů (2,7 %), neuralgie trigeminu u 2 pacientů (1,8 %), adenom hypofýzy u 2 pacientů (1,8 %), meningiom v zadní jámě u 1 pacienta (0,9 %) a schizofrenie u 1 pacientky (0,9 %).

Dotazníky na kvalitu spánku (i.e. PSQI and ESS), depresivitu (BDI-II) a bolesti hlavy (HIT-6 and MIDAS) nevykazovaly statisticky významné rozdíly mezi chirurgickou a observovanou skupinou pacientů.

Průměrná velikost PC dosáhla $14,2 \pm 5,4$ mm (7-35 mm). PC rostla v průběhu sledování u 6 pacientů (5,5 %) a naopak regredovala u 9 (8,2 %). Multilobulární struktura s vnitřními septy byla pozorována u 28 pacientů (25,5 %). Když jsme porovnali pacienty, kterým PC rostla, s těmi, kterým se zmenšila, našli jsme statisticky významný rozdíl ve velikosti cysty mezi těmito dvěma skupinami ($p = 0,026$, viz Obr. 3).



OBR. 3 PRŮMĚRNÝ VĚK PACIENTŮ VE VZTAHU K RŮSTU/ZMENŠENÍ

CYSTY

Chirurgická léčba

Operovali jsme celkem 21 pacientů, což představuje 19,1 % z celé kohorty. Průměrný věk v době operace byl $39,7 \pm 14,2$ let (20-63), průměrná doba sledování do operace byla $39,4 \pm 25,8$ měsíců (0-120) a průměrná doba celkového sledování byla $101,7 \pm 71,9$ měsíců (12-228). Průměrná velikost PC byla $18,0 \pm 7,2$ mm (9-35). Téměř všichni pacienti trpěli před operací bolestmi hlavy (90,5 %) a třetina měla vertigo (33,3 %). K progresi příznaků během sledování došlo u 81,0 % pacientů. Demografické údaje, stejně jako symptomy a výsledky chirurgické léčby, jsou shrnuty níže. Časná chirurgická komplikace byla zaznamenána u jedné pacientky (č. 17), u které došlo ke krvácení do III. mozkové komory. Krvácení si vyžádalo zavedení zevní komorové drenáže na 7 dní a pacientka byla bez následků po celou dobu dalšího sledování. Celková 30denní mortalita 0,0 % a 30denní morbidita byla 4,8 % (zmíněná pacientka č. 17). Tři měsíce po operaci se u jednoho pacienta (č. 13) rozvinula aseptická osteomyelitida a kostní ploténka musela být odstraněna.

Dvacet pacientů (95,2 %) udalo po operaci určité zlepšení původních potíží, 10 z nich (47,6 %) bylo zcela bez příznaků. Bolesti hlavy kompletně ustaly u 9 pacientů, zlepšily se u 8 pacientů a zůstaly beze změny u 2. Vertigo zcela ustoupilo u 6 pacientů, zlepšilo se u jednoho a zůstalo beze změny také u jednoho. Kolapsové stavy se neopakovaly u 3 pacientů a frekvence ze snížila u jednoho. K remisi diplopie, epileptických záchvatů a nauzey došlo ve všech případech. Průměrné CCOS bylo $15,1 \pm 1,17$ (12-16). Po dobu sledování nedošlo k recidivě PC.

5. Dotazníkový výzkum mezi neurochirurgy o léčbě pacientů s PC

Klinická praxe je u pacientů s pineální cystou velmi rozdílná mezi jednotlivými pracovišti napříč světem i Evropou. Jedná se o relativně kontroverzní téma, přičemž někteří autoři nepovažují PC za chirurgickou lézi, zatímco jiní považují operaci za legitimní léčebnou metodu a pacientům ji nabízí. Jasná doporučení (guidelines) či kvalitní studie na toto téma chybí, a tak se lékaři rozhodují spíše podle své zkušenosti, intuice a nebo zvyklostí pracoviště. Abychom objasnili tyto rozdíly, rozhodli jsme se provést dotazníkovou studii mezi odborníky v oboru neurochirurgie z celého světa (level of evidence V). Výsledky našeho šetření jsme publikovali v časopisu *Acta Neurochirurgica* v roce 2016 (Májovský et al., 2016b).

Metodika

Vytvořili jsme online dotazník se 13 otázkami pomocí Google Forms Freeware (Google, Mountain View, CA, USA). První tři otázky se týkaly osobních informací respondentů a dalších deset otázek bylo zaměřeno na léčbu pacientů s PC. Vzhledem k tomu, že dotazník byl v anglickém jazyce, dovoluujeme si jeho zadání a odpovědi v následující sekci uvést v původní podobě:

1. Where do you come from?
2. How many years of clinical practice do you have?
 - (a) 0–10 years
 - (b) 10–20 years
 - (c) 20–30 years
 - (d) 30 years and more
3. Your department is:
 - (a) an academic institution
 - (b) a non-academic institution
4. Do you consider a pineal cyst as a surgical lesion?
 - (a) yes
 - (b) no
5. In your opinion, which of the following symptoms is a legitimate indication for pineal cyst resection?
 - (a) headache
 - (b) vertigo
 - (c) diplopia
 - (d) endocrinological disturbances
 - (e) obstructive hydrocephalus
 - (f) Parinaud's syndrome
 - (g) growth of the cyst
 - (h) clinician's gut feeling
 - (i) other
6. How many patients with a pineal cyst do you see per year in your department (newly diagnosed)?
 - (a) none
 - (b) 1–2
 - (c) 3–5
 - (d) 6–10
 - (e) 11–20
 - (f) more than 20
7. Do you sometimes indicate surgery in patients with a pineal cyst

Příloha č. 3

that present with non-specific complaints (i.e. headache, sleep disturbances)?

- (a) yes
- (b) no

8. Do you follow-up adult patients with asymptomatic pineal cysts?

- (a) yes, periodical MR scan and clinical examination
- (b) yes, periodical clinical examination only
- (c) no

9. Approximately, how many patients with a pineal cyst do you operate on in your department per year?

- (a) none
- (b) 1–2
- (c) 3–5
- (d) more than 5

10. What surgical approach do you prefer in accessing a pineal cyst?

- (a) microscopic supracerebellar infratentorial
- (b) endoscopic supracerebellar infratentorial
- (c) occipital transtentorial
- (d) microscopic transcallosal interforaminal
- (e) endoscopic transventricular
- (f) stereotactic aspiration

11. Based on your experience, what are the results from pineal cyst surgery?

- (a) nearly all the patients improve
- (b) the majority of the patients improve
- (c) approximately half of the patients improve
- (d) only a minority of the patients improve

12. Do you think an international registry of patients with a pineal cyst could be useful?

- (a) yes
- (b) no

13. Would you like to make a comment?

Potenciální respondenti byli vybráni na základě seznamu pozvaných řečníků z výročního neurochirurgického kongresu EANS pořádaného v Praze v roce 2014 a byli obesláni e-mailem s doprovodným dopisem. E-maily byly rozeslány v první polovině března 2015 a odpovědi jsme přijímali během následujících šesti týdnů. Pouze kompletní odpovědi vyplněné do 30.dubna 2015 jsme zařadili do našich výsledků.

Výsledky

Z oslovených 457 neurochirurgů jich vyplnilo náš dotazník 119 (26 %). Z těchto 119 odpovědí jsme vyřadili 9, které byly neúplné a jednu, která byla podána pozdě. Tedy 110 odpovědí bylo prozkoumáno a vyhodnoceno. Nejvíce odpovědí bylo ze Spojených států amerických (15 odpovědí), dále pak ze Spolkové republiky Německo (14 odpovědí), Itálie (8), Francie (5), Holandska (5), Brazílie (5) a Izraele (5). Z exotičtějších zemí stojí za zmínku odpovědi z Angoly, Egyptu, Chile či Ománu. Většina respondentů byli plně kvalifikovaní neurochirurgové z univerzitních pracovišť (85 %) s více než dvacetiletou praxí v oboru (53 %).

Většina respondentů (56 %) považuje PC za chirurgickou lézi (ot. 4). a indikací k operační léčbě jsou (ot. 5): hydrocefalus (90 % respondentů), Parinaudův syndrom (80 %), růst cysty (68 %), diplopie (46 %), bolest hlavy (25 %), endokrinologické poruchy (12 %), vertigo (7 %), jiné (5 %) a intuice lékaře (3 %). Pacienty s nespecifickými příznaky operuje alespoň někdy 15 % dotazovaných (ot. 7). Nejoblíbenější chirurgický přístup (ot.10) je mikrochirurgický SCIT (62 %), následovaný ETV (19 %), OTT (13 %) a endoskopickým SCIT (10 %). Méně užívané přístupy jsou stereotaktická aspirace (5 %) a transkalózní interhemisferický přístup (2 %). 9 % dotazovaných uvádí „jiný přístup“. Většina dotazovaných (72 %) sleduje asymptomatické pacienty na pravidelných klinických i MR kontrolách, 8% sleduje pacienty pouze klinicky a 20 % je nesleduje vůbec (ot. 8). Vytvoření mezinárodního registru pacientů s PC považuje za přínosné 78 % respondentů.

6. Diskuze

Stanovení melatoninu a kortizolu u pacientů s PC

Fyziologická sekrece melatoninu vykazuje relativně velké interindividuální rozdíly v míře sekrece melatoninu a s věkem postupně klesá (Sack et al., 1986; Waldhauser et al., 1988; Sharma et al., 1989). Naše výsledky jasně demonstrují, že pacienti s PC mají zachovanou sekreci melatoninu s diurnálním rytmem srovnatelnou se zdravými osobami. Manderá et al. vyšetřil 4 dětské pacienty s PC a dospěl ke stejnému závěru – pacienti měli zachovanou sekreci melatoninu s normálním rytmem (Manderá et al., 2003). Jiná kazuistika popisuje pacienta s PC, který trpěl těžkými nočními bolestmi hlavy (Karadaş et al., 2012). Krevní odběry odhalily deficit melatoninu a po jeho suplementaci (6 mg/den) došlo k plné úpravě stavu.

Resekce PC vedla u našich pacientů ke ztrátě sekrece melatoninu, tedy pinealektomii. Leston et al. vyšetřili 24 pacientů s různými tumory pineální oblasti (pineacytomy, germinomy, meningiomy a gliomy), kterým stanovily hladiny

Příloha č. 3

melatoninu před a po resekci tumoru (Leston et al., 2009). Přibližně polovina pacientů měla před operací zachovanou bifázickou sekreci melatoninu a po resekci tumoru došlo u všech ke ztrátě sekrece, podobně jako v naší sestavě. Slawik et al. provedli stanovení večerního melatoninu ze slin u 6 pacientů před a po resekci pineocytomu GI (Slawik et al., 2016). Předoperační hodnoty ukázaly typický večerní vzestup u 5 pacientů, pooperačně pak došlo k významnému poklesu, většinou pod limit detekovatelnosti použité metody.

Melatonin může být měřen v různých tělesných tekutinách pomocí rozdílných laboratorních metod. Nejpřesnější výsledky lze získat stanovením metodou RIA ze séra, což je postup, který jsme použili v naší práci. Další možností je stanovování melatoninu ze slin nebo moči, kde jsou ovšem koncentrace významně nižší a výsledky méně přesné (Middleton, 2013). Navíc odběr slin vyžaduje dobrou spolupráci pacienta a nevyhnutelně buzení v průběhu noci, což ještě více zkrusluje výsledky (Benloucif et al., 2008). Dvacetičtyřhodinové profily melatoninu a kortizolu, tak jak byly provedeny v naší studii, jsou spolehlivé, přesné a reprodučibilní. Bylo opakovaně ukázáno, že tyto dva hormony jsou dobrým ukazatelem nastavení vnitřního pacemakeru a intraindividuálně stabilní (Selmaoui & Touitou, 2003).

Abychom vyrovnali popsaný pooperační deficit melatoninu, nabízí se tento hormon substituovat. Exogenní podávání melatoninu je považováno za bezpečné (Andersen et al., 2016) a literatura nabízí několik kazuistik úspěšné substituce u pacientů po resekci pineálního nádoru (Etzioni et al., 1996; Jan et al., 2001).

Očekávaný klinický dopad ztráty sekrece melatoninu by byla porucha spánku, kterou jsme ovšem nepozorovali. Příčinou může být malý vzorek pacientů a velmi orientační metody hodnocení kvality spánku pomocí dotazníků. Krieg et al. zkoumali efekt pinealektomie u pacientů po resekci GI pineocytomu na kvalitu spánku (Krieg et al., 2012). Jako kontrolní skupina autorům posloužili pacienti po resekci nízkostupňového gliomu a pacienti po mikrodissektomii bederní meziobratlové ploténky (tedy bez kraniotomie). Výsledkem byl srovnatelný výskyt poruch spánku u pacientů po resekci pineocytomu a u pacientů po resekci gliomu. Ve skupině po dissektomii byl výskyt signifikantně nižší než v obou předchozích. Tyto výsledky naznačují, že kauzální příčinou zhoršení kvality spánku je spíše kraniotomie samotná než resekce léze pinealis.

Další potenciální důsledky pinealektomie na lidský organismus jsou ještě daleko hůře postihnutelné než poruchy spánku. Můžeme jen spekulovat, jak je ovlivněn kardiovaskulární, imunitní či pohlavní systém našich pacientů.

Na základě uvedených výsledků po resekci PC jsme se rozhodli modifikovat naši chirurgickou techniku. V zájmu zachování alespoň částečné sekrece melatoninu resekujeme nyní především dorsální a kaudální aspekt PC s cílem ponechat reziduum funkční pineální tkáně *in situ*.

Kromě melatoninu jsme stanovovali další důležitý cirkadiánní hormon – kortizol, jehož sekrece byla podstatně zvýšená po operaci. Vzestup kortizolu je

Příloha č. 3

očekávaný ihned po operaci jako součást odpovědi organismu na operační stres. Abychom vyloučili podíl stresové reakce, odebírali jsme kortizol 6-10 dní po operaci. Tento odstup považujeme za dostatečný, neboť několik studií prokázalo normalizaci kortizolu za 24-72 h po rozsáhlé operaci (Naito et al., 1992; Kato et al., 1997; Kain et al., 1999; Cho et al., 2000; Derenzo et al., 2005).

Žádná humánní a pouze několik animálních studií analyzovalo sekreci glukokortikoidů po pinealektomii. Řada autorů prokázala vzestup v sekreci kortikosteronu u krys (Nir et al., 1971; Oxenkrug et al., 1984; Torres-Farfan et al., 2003) a v posledních letech se objevují zprávy o možné existenci podobného fenoménu u primátů. Torres-Farfan et al. prokázali přítomnost melatoninových receptorů v nadledvině u malpy (*Cebus apella*, ploskonosá opice), které inhibují na ACTH-závislou sekreci kortizolu (Torres-Farfan et al., 2003) a Campino et al. replikovali podobný experiment s lidskou adrenální tkání se stejným závěrem (Campino et al., 2011). Tento inhibiční mechanismus může být vysvětlením pro naše pozorování a naše studie je tak první prací ukazující *in vivo* vliv melatoninu na sekreci kortizolu.

U glykemického profilu jsme nebyli schopni prokázat signifikantní rozdíly mezi skupinami. Jako vysvětlení považujeme fakt, že glykémie osciluje v závislosti na příjmu potravy a je pod silným regulačním vlivem řady hormonů (insulin, glukagon, somatostatin, adrenalin, kortizol a další). Navíc fyziologické rozmezí glykémie je relativně úzké (orientačně 3,3-5,5 mmol/l). Modulační vliv melatoninu na sérovou hladinu glukózy, pokud takový existuje, je pravděpodobně tak malý, že byl v naší studii překryt účinkem jiných působků.

Soubor pacientů s PC léčených konzervativně a chirurgicky

Prezentovaná kohorta 110 pacientů je, pokud je nám známo, největší klinický soubor pacientů s PC, který by dosud publikován v literatuře.

Klasickým příznakem u pacientů s PC je podle učebnic hydrocefalus a Parinaudův syndrom, ovšem v našem souboru jsme takového pacienta měli pouze jednoho (0,9 %). Dosud největší chirurgická série s 56 operovanými pacienty nezahrnuje ani jeden takový případ (Hajnssek et al., 2013), stejně jako největší radiologická studie s 478 pacienty (Al-Holou et al., 2011). Ve skutečnosti je hydrocefalus a Parinaudův syndrom raritní příznak, protože PC musí dosáhnout značných rozměrů (několik cm), aby způsobila útlak tekta a aquaeduktu. Naprostá většina pacientů tak přichází do ambulancí s nespecifickými příznaky, jako je bolest hlavy, únava, vertigo, poruchy spánku, tremor či diplopie.

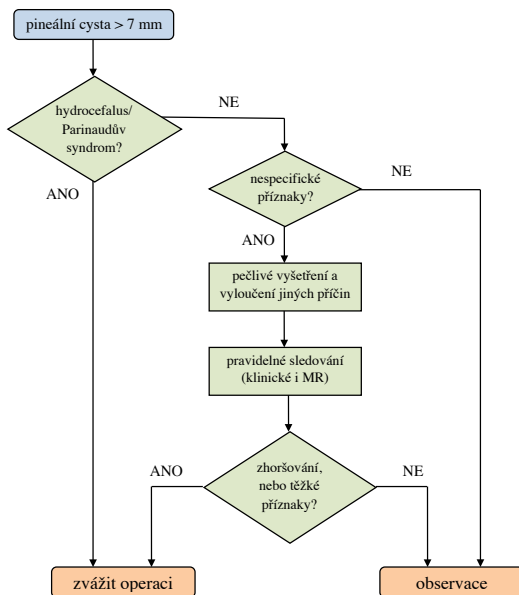
Přestože je pineální žláza extracerebrální struktura, v literatuře nalézáme spojitost mezi PC a epileptickými záchvaty (Fetell et al., 1991; Engel et al., 2000; Hajnssek et al., 2013). V naší sestavě mělo anamnesticky epileptický paroxysmus 6,4

Příloha č. 3

% pacientů a největší chirurgická série dokonce uvádí 37,5 % (Hajnssek et al., 2013). Jako možné vysvětlení byla navržena porucha sekrece melatoninu nebo komprese *vena cerebri magna, s. Galeni*. Na základě vlastního výzkumu považujeme sekreci melatoninu u pacientů s PC za normální (viz kapitola 0), a tím pádem jeho roli v patogenezi křečí za málo pravděpodobnou. Naproti tomu existují důkazy poukazující na intermitentní kompresi hlubokých mozkových žil způsobenou PC a následné zvýšení ICP (Eide & Ringstad, 2016; Eide et al., 2016).

Když uvážíme relativně vysokou prevalenci PC v populaci, je evidentní, že většina pacientů je asymptomatických a jedinou „léčebnou metodou“ je observace. Observace se v našich podmínkách sestává z pravidelných klinických a MR vyšetření, přestože někteří autoři ani to nevyžadují (Al-Holou et al., 2011; Nevins et al., 2016). Za důležité považujeme ujistění pacienta o benigní povaze PC a příznivém přirozeném průběhu. Konzervativní léčba u symptomatických pacientů spočívá ve zvládnutí bolesti, podpůrné psychoterapii a implementaci zásad spánkové hygieny. Existuje kazuistika, kdy po suplementaci melatoninu došlo k úpravě těžkých nočních bolestí hlavy (Karadaş et al., 2012).

V přísně selektovaných případech lze uvažovat o chirurgické léčbě. Neří sporu, že pacienti s hydrocefalem a Parinaudovým syndromem jsou indikováni k operačnímu řešení (Májovský et al., 2016). V akutní fázi lze hydrocefalus řešit zavedením zevní komorové drenáže (Berhouma et al., 2015) a ve druhé době se obnoví fyziologická cirkulace mozkomíšního moku odstraněním PC. Indikační rozpaky představují pacienti s nespecifickými příznaky, které je třeba pečlivě vyšetřit a vyloučit jiné choroby, které mohou být příčinou potíží. V diferenciální diagnostice zvažujeme primární bolesti hlavy, cervikokraniální syndrom, Ménièreovu nemoc, benigní paroxysmální polohové vertigo či adenom hypofýzy. Řada potíží má také charakter psychogenní, jako součást somatoformní poruchy. Je velmi složité odlišit mezi skutečnými somatickými příznaky a somatizací, protože pacienti s chronickou bolestí a poruchami spánku mají často psychické problémy a *vice versa* (Smith & Haythornthwaite, 2004). Po důkladném zvážení můžeme chirurgickou léčbu nabídnout pacientům s refrakterními potížemi jako léčbu „poslední volby“. V našem souboru jsme operovali 19,1 % z celkového počtu vyšetřených pacientů. Větší chirurgické série uvádí proporcii operovaných 16,6-20,9 % (Fetell et al., 1991; Kalani et al., 2015; Eide & Ringstad, 2017). Celý diagnosticko-léčebný algoritmus shrnuje Obr. 4.



OBR. 4 NAVRHOVANÝ DIAGNOSTICKO-LÉČEBNÝ POSTUP U PACIENTŮ S

PINEÁLNÍ CYSTOU

V našem souboru došlo alespoň k částečnému zlepšení u 95,2 %, tedy u všech až na jednoho. Tento jeden pacient, 34letý muž, byl týž, u něhož došlo k osteomyelitidě (pacient č.13). Klinický průběh byl překvapivý, neboť těsně po operaci udával kompletní úlevu od bolestí hlavy a vertiga až do doby, než mu byla odstraněna kostní ploténka pro zmíněnou infekci. Poté se bolesti i závratě vrátily s původní intenzitou. Pro tento vývoj nemáme vysvětlení, snad jediné placebo efekt první operace, který pominul po té druhé. Pacientovi jsme navrhli kranioplastiku umělou kostní ploténkou, ovšem tuto operaci již odmítl. Další pacientka, u níž byl efekt chirurgické léčby neuspokojivý, byla 59letá žena (pacientka č. 5), u které sice došlo k ústupu vertiga a tremoru („non-pain symptoms“), ale těžká bolest hlavy zůstala nezměněna. Zpětně hodnotíme indikaci u této pacientky jako spornou.

Dále jsme sledovali efekt chirurgické léčby pomocí nástroje CCOS, který byl dedikován pro pacienty s Chiari I malformací. Medián CCOS byl 15, což je srovnatelné s výsledky největšího souboru Chiari I pacientů, kteří dosáhli mediánu CCOS 14 (Yarborough et al., 2014). Ke zlepšení alespoň části příznaků došlo u 95,2 % pacientů v naší sérii, 47,6 % pacientů bylo zcela bez potíží. CCOS považujeme za

Příloha č. 3

vhodný nástroj k hodnocení operační léčby i pro pacienty s PC, vyžaduje ovšem validizaci na větším souboru pacientů.

K chirurgické komplikaci došlo v naší sérii u dvou pacientů (9,5 %), kdy ani jedna z nich nevedla k trvalé morbiditě. Jedna pacientka měla krvácení do třetí komory s nutností zavedení zevní komorové drenáže a jednomu pacientovi musela být odstraněna kostní ploténka pro osteomyelitidu. Literatura uvádí velmi široké rozmezí 0,0-77,8 %, přičemž výrazně vyšší morbiditu vykazují práce využívající OTT přístup, kdy dochází k transientní hemianopsii (Fain et al., 1994; Hajnsek et al., 2013; Berhouma et al., 2015; Kalani et al., 2015; Eide & Ringstad, 2017). U SCIT je nejčastěji popisován žilní infarkt mozečku z přerušení přemostujících žil či diplopie (Jakola et al., 2013).

7. Závěry

V této práci jsem se snažil prezentovat výsledky několikaletého úsilí Neurochirurgické a neuroonkologické kliniky Ústřední vojenské nemocnice na poli výzkumu lézí v pineální oblasti. Výsledkem je mj. dosud největší, prospektivně vedená sestava pacientů s PC, která byla v literatuře publikována. Naše závěry lze shrnout do následujících bodů, které jsou očíslovány shodně s hypotézami práce:

- i. pacienti s PC mají zachovanou fyziologickou sekreci melatoninu a kortizolu s typickým cirkadiánním rytmem
- ii. po resekci PC dochází k úplné ztrátě sekrece melatoninu, což se rovná pinealektomií
- iii. současně se ztrátou melatoninu dochází po resekci PC k vzestupu sekrece kortizolu. Vzhledem k těmto hormonálním změnám po resekci PC je oprávněné změnit chirurgickou techniku tak, aby byla při operaci zachována alespoň část funkční pineální tkáně
- iv. hydrocefalus a Parinaudův syndrom jsou relativně vzácné příznaky u pacientů s PC
- v. po resekci PC dochází k ústupu většiny nespecifických obtíží včetně bolestí hlavy, vertiga, nauzey či epileptických záchvatů. Na základě

Příloha č. 3

našich výsledků jsme navrhli doporučení vyšetření a léčebného postupu u pacientů s PC

- vi. růst cysty v prvních dekádách života je součástí přirozeného vývoje a neměl by být indikačním kritériem k operaci
- vii. klinická praxe týkající se léčby pacientů s PC se významně liší na jednotlivých pracovištích napříč světem. Chirurgická léčba je považována některými neurochirurgy za kontroverzní a pacienti s nespecifickými příznaky nepovažují za kandidáty operace

Věříme, že se nám podařilo přidat díl do mozaiky znalostí o pineální žláze za fyziologických a patologických situací. Zároveň s výše uvedenými výsledky se vynořuje řada nových otázek, jež čekají na zodpovězení v budoucnu:

- i. jaké jsou dlouhodobé důsledky ztráty melatoninu u člověka?
- ii. souvisí ztráta melatoninu s elevací kortizolu u pacientů po resekcí PC?
- iii. měla by efekt substituce melatoninu u těchto pacientů?
- iv. jaká je optimální chirurgická technika pro operaci PC, pokud je cílem zachování sekrece melatoninu?
- v. jaká jsou vhodná indikační kritéria pro operaci?
- vi. souvisí vznik PC s perinatální hypoxií mozku?

8. Použitá literatura

1. Al-Holou, W.N., Terman, S.W., Kilburg, C., Garton, H.J.L., et al. (2011). Prevalence and natural history of pineal cysts in adults. *J. Neurosurg.* 115: 1106–14.
2. Aliaga, L., Hekman, K.E., Yassari, R., Straus, D., et al. (2012). A Novel Scoring System for Assessing Chiari Malformation Type I Treatment Outcomes. *Neurosurgery* 70: 656–665.
3. Andersen, L.P.H., Gögenur, I., Rosenberg, J., and Reiter, R.J. (2016). The Safety of Melatonin in Humans. *Clin. Drug Investig.* 36: 169–75.
4. Beck, A.T., Steer, R.A., Ball, R., and Ranieri, W.F. (2010). Comparison of Beck Depression Inventories-

Příloha č. 3

IA and-II in Psychiatric Outpatients. *J Pers Assess* 67: 588–597.

5. Benloucif, S., Burgess, H.J., Klerman, E.B., Lewy, A.J., et al. (2008). Measuring melatonin in humans. *J. Clin. Sleep Med.* 4: 66–9.
6. Berhouma, M., Ni, H., Delabar, V., Tahhan, N., et al. (2015). Update on the management of pineal cysts: Case series and a review of the literature. *Neurochirurgie* 61: 201–207.
7. Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., et al. (1989). The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 28: 193–213.
8. Campino, C., Valenzuela, F.J., Torres-Farfan, C., Reynolds, H.E., et al. (2011). Melatonin exerts direct inhibitory actions on ACTH responses in the human adrenal gland. *Horm. Metab. Res. = Horm. Und Stoffwechselforsch. = Horm. Métabolisme* 43: 337–42.
9. Derenzo, J., Macknight, B., DiVittore, N.A., Bonafide, C.P., et al. (2005). Postoperative elevated cortisol excretion is not associated with suppression of 6-sulfatoxymelatonin excretion. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 49: 52–7.
10. Eide, P.K., Pripp, A.H., and Ringstad, G.A. (2016). Magnetic resonance imaging biomarkers indicate a central venous hypertension syndrome in patients with symptomatic pineal cysts. *J. Neurol. Sci.* 363: 207–216.
11. Eide, P.K., and Ringstad, G. (2016). Increased pulsatile intracranial pressure in patients with symptomatic pineal cysts and magnetic resonance imaging biomarkers indicative of central venous hypertension. *J. Neurol. Sci.* 367: 247–255.
12. Eide, P.K., and Ringstad, G. (2017). Results of surgery in symptomatic non-hydrocephalic pineal cysts: role of magnetic resonance imaging biomarkers indicative of central venous hypertension. *Acta Neurochir. (Wien).* 159: 349–361.
13. Engel, U., Gottschalk, S., Niehaus, L., Lehmann, R., et al. (2000). Cystic lesions of the pineal region - MRI and pathology. *Neuroradiology* 42: 399–402.
14. Etzioni, A., Luboshitzky, R., Tiosano, D., Ben-Harush, M., et al. (1996). Melatonin replacement corrects sleep disturbances in a child with pineal tumor. *Neurology* 46: 261–3.
15. Fain, J.S., Tomlinson, F.H., Scheithauer, B.W., Parisi, J.E., et al. (1994). Symptomatic glial cysts of the pineal gland. *J. Neurosurg.* 80: 454–60.
16. Fetell, M.R., Bruce, J.N., Burke, A.M., Cross, D.T., et al. (1991). Non-neoplastic pineal cysts. *Neurology* 41: 1034–40.
17. Hajnsek, S., Paladino, J., Gadze, Z.P., Nanković, S., et al. (2013). Clinical and neurophysiological changes in patients with pineal region expansions. *Coll. Antropol.* 37: 35–40.
18. Cho, Y.M., Kim, S.Y., Cho, B.Y., Lee, H.K., et al. (2000). Dissociation between plasma adrenocorticotropin and serum cortisol level during the early postoperative period after gastrectomy. *Horm. Res.* 53: 246–50.
19. Jakola, A.S., Bartek, J., and Mathiesen, T. (2013). Venous complications in supracerebellar infratentorial approach. *Acta Neurochir. (Wien).* 155: 477–8.
20. Jan, J.E., Tai, J., Hahn, G., and Rothstein, R.R. (2001). Melatonin Replacement Therapy in a Child With a Pineal Tumor. *J. Child Neurol.* 16: 139–140.
21. Johns, M.W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale.

Příloha č. 3

Sleep 14: 540–5.

22. Kain, Z.N., Zimolo, Z., and Heninger, G. (1999). Leptin and the perioperative neuroendocrinological stress response. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84: 2438–42.
23. Kalani, M., Wilson, D., Koechlin, N., Abuhusain, H., et al. (2015). Pineal cyst resection in the absence of ventriculomegaly or Parinaud's syndrome: clinical outcomes and implications for patient selection. *J Neurosurg* 123: 352–6.
24. Karadaş, O., Ipekdal, I.H., Ulaş, U.H., Odabaşı, Z., et al. (2012). Nocturnal headache associated with melatonin deficiency due to a pineal gland cyst. *J. Clin. Neurosci.* 19: 330–2.
25. Kato, M., Suzuki, H., Murakami, M., Akama, M., et al. (1997). Elevated plasma levels of interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte colony-stimulating factor during and after major abdominal surgery. *J. Clin. Anesth.* 9: 293–298.
26. Kocher, L., Brun, J., Borson-Chazot, F., Gonnaud, P., et al. (2006). Increased REM Sleep Associated with Melatonin Deficiency after Pinealectomy: A Case Study. *Chronobiol. Int.* 23: 889–901.
27. Kosinski, M., Bayliss, M.S., Bjorner, J.B., Ware, J.E., et al. (2003). A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual. Life Res.* 12: 963–74.
28. Krieg, S.M., Slawik, H., Meyer, B., Wiegand, M., et al. (2012). Sleep disturbance after pinealectomy in patients with pineocytoma WHO^I. *Acta Neurochir. (Wien).* 154: 1399–405; discussion 1405.
29. Lehmann, E.D., Cockerell, O.C., and Rudge, P. (1996). Somnolence associated with melatonin deficiency after pinealectomy. *Lancet (London, England)* 347: 323.
30. Leston, J., Mottolese, C., Champier, J., Jouvret, A., et al. (2009). Contribution of the daily melatonin profile to diagnosis of tumors of the pineal region. *J. Neurooncol.* 93: 387–94.
31. Macchi, M.M., Bruce, J.A., Boulos, Z., Cooper, T.B., et al. (2002). Sleep, Chronotype and Seasonality After Pineal Resection in Humans: Initial Findings. *Soc. Res. Biol. Rhythm. Abstr.* 9: 81.
32. Májovský, M., Netuka, D., and Beneš, V. (2016a). Clinical management of pineal cysts: a worldwide online survey. *Acta Neurochir. (Wien).* 158: 663–669.
33. Májovský, M., Netuka, D., and Beneš, V. (2016b). Clinical management of pineal cysts: a worldwide online survey. *Acta Neurochir. (Wien).* 158: 663–9.
34. Mandra, M., Marcol, W., Bierzyńska-Macyszyn, G., and Kluczevska, E. (2003). Pineal cysts in childhood. *Childs. Nerv. Syst.* 19: 750–5.
35. Middleton, B. (2013). Measurement of melatonin and 6-sulphatoxymelatonin. *Methods Mol. Biol.* 1065: 171–99.
36. Murata, J., Sawamura, Y., Ikeda, J., Hashimoto, S., et al. (1998). Twenty-four hour rhythm of melatonin in patients with a history of pineal and/or hypothalamo-neurohypophyseal germinoma. *J. Pineal Res.* 25: 159–66.
37. Naito, Y., Tamai, S., Shingu, K., Shindo, K., et al. (1992). Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 77: 426–31.
38. Neuwelt, E.A., and Lewy, A.J. (1983). Disappearance of Plasma Melatonin after Removal of a Neoplastic Pineal Gland. *N. Engl. J. Med.* 308: 1132–1135.

Příloha č. 3

39. Nevins, E.J., Das, K., Bhojak, M., Pinto, R.S., et al. (2016). Incidental Pineal Cysts: Is Surveillance Necessary? *World Neurosurg.* 90: 96–102.
40. Nir, L., Schmidt, U., Hirschmann, N., and Sulman, F.G. (1971). The effect of pinealectomy on rat plasma corticosterone levels under various conditions of light. *Life Sci. I.* 10: 317–24.
41. Oxenkrug, G.F., McIntyre, I.M., and Gershon, S. (1984). Effects of pinealectomy and aging on the serum corticosterone circadian rhythm in rats. *J. Pineal Res. 1:* 181–5.
42. Petterborg, L.J., Thalén, B.E., Kjellman, B.F., and Wetterberg, L. (1991). Effect of melatonin replacement on serum hormone rhythms in a patient lacking endogenous melatonin. *Brain Res. Bull.* 27: 181–5.
43. Sack, R.L., Lewy, A.J., Erb, D.L., Vollmer, W.M., et al. (1986). Human melatonin production decreases with age. *J. Pineal Res.* 3: 379–88.
44. Selmaoui, B., and Touitou, Y. (2003). Reproducibility of the circadian rhythms of serum cortisol and melatonin in healthy subjects: a study of three different 24-h cycles over six weeks. *Life Sci.* 73: 3339–3349.
45. Sharma, M., Palacios-Bois, J., Schwartz, G., Iskandar, H., et al. (1989). Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging. *Biol. Psychiatry* 25: 305–319.
46. Slawik, H., Stoffel, M., Riedl, L., Veselý, Z., et al. (2016). Prospective Study on Salivary Evening Melatonin and Sleep before and after Pinealectomy in Humans. *J. Biol. Rhythms* 31: 82–93.
47. Smith, M.T., and Haythornthwaite, J.A. (2004). How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med. Rev.* 8: 119–132.
48. Stewart, W.F., Lipton, R.B., Kolodner, K.B., Sawyer, J., et al. (2000). Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain* 88: 41–52.
49. Torres-Farfan, C., Richter, H.G., Rojas-García, P., Vergara, M., et al. (2003). mt1 Melatonin receptor in the primate adrenal gland: inhibition of adrenocorticotropin-stimulated cortisol production by melatonin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 450–8.
50. Waldhauser, F., Weissenbacher, G., Tatzler, E., Gisinger, B., et al. (1988). Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 66: 648–52.
51. Yarbrough, C.K., Greenberg, J.K., Smyth, M.D., Leonard, J.R., et al. (2014). External validation of the Chicago Chiari Outcome Scale. *J. Neurosurg. Pediatr.* 13: 679–684.

9. Seznam publikací doktoranda

1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace

a) s impact factorem

- * **Májovský M**, Netuka D, Beneš V. Clinical management of pineal cysts: a worldwide online survey. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 doi: 10.1007/s00701-016-2726-3. IF: **1,77**
- * **Májovský M**, Řezáčová L, Sumová A, Pospíšilová L, Netuka D, Bradáč O, Beneš V. Melatonin and cortisol secretion profile in patients with pineal cyst before and after pineal cyst resection. *J Clin Neurosci*. 2017. doi: 10.1016/j.jocn.2017.01.022 . IF: **1,39**
- * **Májovský M**, Netuka D, Beneš V. Conservative and surgical treatment of patients with pineal cysts: A prospective case series of 110 patients. *World Neurosurgery*. 2017. In press. IF: **2,685**
- * **Májovský M**, Netuka D, Beneš V. Should patients with pineal cysts be treated surgically? – Short review. *Neurosurgical Review*. 2017. In press. IF: **2,166**

b) bez IF

- * **Májovský M**, Netuka D, Beneš V. Chirurgické přístupy do pineální krajiny - přehled. *Rozhl Chir*. 2016 Fall;95(8):305-11

2. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace

a) s IF

- * **Májovský M**, Netuka D, Bradáč O, Beneš V.. Chirurgická léčba supratentoriálních kortiko–subkortikálních kavernomů. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2014, roč. 77, č. 5, s. 631-637. ISSN: 1210-7859. IF: **0,209**

Příloha č. 3

- * **Májovský M**, Masopust V, Netuka D, Beneš V. Flexible endoscope-assisted evacuation of chronic subdural hematomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 Oct;158(10):1987-92. doi: 10.1007/s00701-016-2902-5. IF: **1,77**
- * Bradac O, **Majovsky M**, de Lacy P, Benes V. Surgery of brainstem cavernous malformations. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Nov;155(11):2079-83. doi: 10.1007/s00701-013-1842-6. IF: **1,62**
- * Netuka D, **Majovsky M**, Masopust V, Belšán T, Marek J et al. Intraoperative MRI during endoscopic transsphenoidal surgery of growth hormone-secreting pituitary adenomas. *World Neurosurg*. 2016. doi: 10.1016/j.wneu.2016.04.094. IF: **2,88**
- * Masopust V, Netuka D, Beneš V, **Májovský M**, Belšán T, Bradáč O, Hořínek D, Kosák M, Hána V, Kršek M. Magnetic resonance imaging and histology correlation in Cushing's disease. *Neurol Neurochir Pol*. 2016 doi: 10.1016/j.pjnns.2016.10.005. IF: **0,75**

b) bez IF

- * **Májovský M**, Masopust V, Beneš V. Výsledky chirurgické léčby syndromu karpálního tunelu – objektivní a subjektivní hodnocení. *Praktický lékař*, 2015, roč. 95, č. 4, s. 157-160. ISSN: 0032-6739.
- * **Májovský M**, Netuka D, Masopust V, Beneš V. Endoskopické endonazální ošetření nasální likvorey při zlomenině klivu – kazuistika. *Rozhledy v chirurgii*, 2015, roč. 94, č. 7, s. 297-300. ISSN: 0035-9351
- * Belohlavek O, Fencel P, **Majovsky M**, Jaruskova M, Benes V. FLT-PET in previously untreated patients with low-grade glioma can predict their overall survival. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2014;17(1):7-12. doi: 10.5603/NMR.2014.0003 .

c) kapitoly v monografiích:

- * **Májovský M**. Vybrané kapitoly z anatomie a fyziologie CNS v knize: Tyll, T, Dostálová V. a Netuka D. *Neuroanestezie a základy neurointenzivní péče*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2014, 310 s. ISBN 978-80-204-3148-6.