

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta

Studijní obor: Neurovědy



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

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 10.6.2017

MARTIN MÁJOVSKÝ

Identifikační záznam:

MÁJOVSKÝ, Martin. 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]. Praha, 2017. 99 s., 2 přílohy. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Neurochirurgická a neuroonkologická klinika. Vedoucí práce Netuka, David.

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 Ph.D., 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, Ph.D. za jejich podíl na přípravě a realizaci experimentální části práce.

V poslední 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 resekcii 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 resekcii 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 resekcii 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 resekcii 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	10
2 Teoretická část	11
2.1 Pineální žláza	11
2.1.1 Vývoj pineální žlázy	11
2.1.2 Morfologie pineální žlázy	12
2.1.3 Melatonin.....	14
2.1.3.1 Struktura a funkce melatoninu	14
2.1.3.2 Deficit melatoninu	15
2.1.3.3 Substituce melatoninu	15
2.2 Pineální krajina – anatomické souvislosti	16
2.3 Expanze v pineální krajině	17
2.3.1 Pineální cysty.....	18
2.3.1.1 Epidemiologie.....	18
2.3.1.2 MR charakteristika	19
2.3.1.3 Přirozený průběh.....	19
2.3.1.4 Klinický obraz.....	20
2.3.1.5 Léčba.....	21
2.3.2 Nádory pineální krajiny	22
2.3.3 Ostatní expanze v pineální krajině	24
2.4 Chirurgie pineální krajiny	25
2.4.1 Historie chirurgie pineální krajiny.....	25
2.4.2 Mikrochirurgické přístupy do pineální krajiny	26
2.4.2.1 Supracerebelární-infratentoriální přístup (SCIT)	26
2.4.2.2 Okcipitální-transtentoriální přístup (OTT)	28
2.4.2.3 Interhemisferický-transkalozní přístup (IHT)	29
2.4.2.4 Transkortikální-transventrikulární přístup (TTV)	29
2.4.2.5 Kombinované přístupy	30
2.4.3 Endoskopické přístupy do pineální krajiny	30
2.4.4 Stereotaktické výkony v pineální krajině.....	32
3 Cíle a hypotézy disertační práce.....	33
4 Experimentální část.....	35
4.1 Stanovení melatoninu a kortizolu u pacientů s PC.....	35

4.1.1	Metodika	36
4.1.1.1	Soubor pacientů.....	36
4.1.1.2	Krevní odběry.....	36
4.1.1.3	Dotazníky.....	38
4.1.1.4	Statistická analýza	38
4.1.2	Výsledky.....	39
4.1.3	Diskuze	43
4.2	Soubor pacientů s PC léčených konzervativně a chirurgicky .	48
4.2.1	Metodika	48
4.2.1.1	Soubor pacientů.....	48
4.2.1.2	Chirurgická léčba	48
4.2.1.3	Statistická analýza	50
4.2.2	Výsledky.....	50
4.2.2.1	Chirurgická léčba	52
4.2.3	Diskuze	54
4.2.3.1	Epidemiologie.....	54
4.2.3.2	MR obraz.....	54
4.2.3.3	Přirozený průběh.....	54
4.2.3.4	Klinický obraz.....	55
4.2.3.5	Možnosti léčby.....	56
4.2.3.6	Efekt chirurgické léčby	57
4.3	Dotazníkový výzkum mezi neurochirurgy o léčbě pacientů s PC	62
4.3.1	Metodika	62
4.3.2	Výsledky.....	65
4.3.3	Diskuze	69
5	Závěr	72
6	Seznam zkratk.....	74
7	Seznam ilustrací.....	75
8	Seznam tabulek	75
9	Seznam literatury	76
10	Přílohy	92
10.1	Pittsburský index kvality spánku (PSQI)	92

10.2	Epworthská škála spavosti (ESS)	94
10.3	Beckova škála deprese II (BDI-II)	95
10.4	Dotazník MIDAS	97
10.5	Test vlivu bolesti hlavy HIT-6	98
10.6	Publikace, které jsou podkladem disertační práce	99

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 nepřeborné 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 vázne („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 Teoretická část

2.1 Pineální žláza

2.1.1 Vývoj pineální žlázy

Pineální žláza (šišinka, *glandula pinealis*, *epiphysis cerebri*, *corpus pineale*) je fylogeneticky stará struktura, kterou nacházíme prakticky u všech obratlovců. Vyvíjela se původně jako fotoreceptivní orgán a tuto funkci si zachovává i u řady současných druhů (odtud pojem parietální oko, viz Obr. 1). Morfologická a molekulární podobnost mezi pinealis a sítnicí komorového oka, zejména receptorové vrstvy, je důkazem společné evoluce těchto orgánů. Homologii mezi tyčinkami a čípky sítnice a pineálními neurony nacházíme jak v přítomnosti fototransdukčních proteinů, tak v sekreci melatoninu oběma typy buněk (Mano & Fukada, 2006).

U savců pineální žláza ztrácí vlastní fotoreceptivní funkci, slouží jako neuroendokrinní orgán secernující cirkadiánní hormon melatonin a informaci o okolním osvětlení získává nepřímo nervovými drahami. Pinealis tak řídí nejen cirkadiánní rytmy (spánek/bdění), ale i rytmy infradiánní v závislosti na změně roční doby (hibernace, estrus). Není bez zajímavosti, že velikost pineální žlázy u jednotlivých druhů souvisí se zeměpisnou šířkou jejich výskytu. Zvířata, která žijí v tropických oblastech mají zakrnělou pineální žlázu, nebo jim zcela chybí (krokodýli, někteří chudozubí, vačnatci) a naopak zvířata obývající arktické oblasti ji mají mohutně vyvinutou (mrož lední, někteří lachtani a tuleni). Jako vysvětlení se nabízí fakt, že řízení biorytmů je daleko důležitější v oblastech, kde se významně mění délka dne a noci v průběhu roku (Ralph, 1975). Kytovci, jejichž chování není závislé na denní době, nemají pineální žlázu také vyvinutou a veškerý cirkulující melatonin je extrapineálního původu (Panin et al., 2012).

Ontogeneze pineální žlázy začíná u člověka v sedmém týdnu embryonálního vývoje, kdy vzniká jako dorsální výchlupka třetí komory. Prenatálně produkuje jen zanedbatelné množství melatoninu, a tak cirkadiánní rytmus u plodu zajišťuje maternální melatonin, který volně přestupuje placentární i hematoencefalickou bariéru.



OBR. 1 MADAGASKARSKÝ LEGUÁN (*CHALARODON MADAGASCARIENSIS*)

s parietálním okem viditelným jako černá skvrna na hlavě uprostřed. Děkuji za poskytnutí této fotky MUDr. Ing. Martinu Häckelovi, CSc.

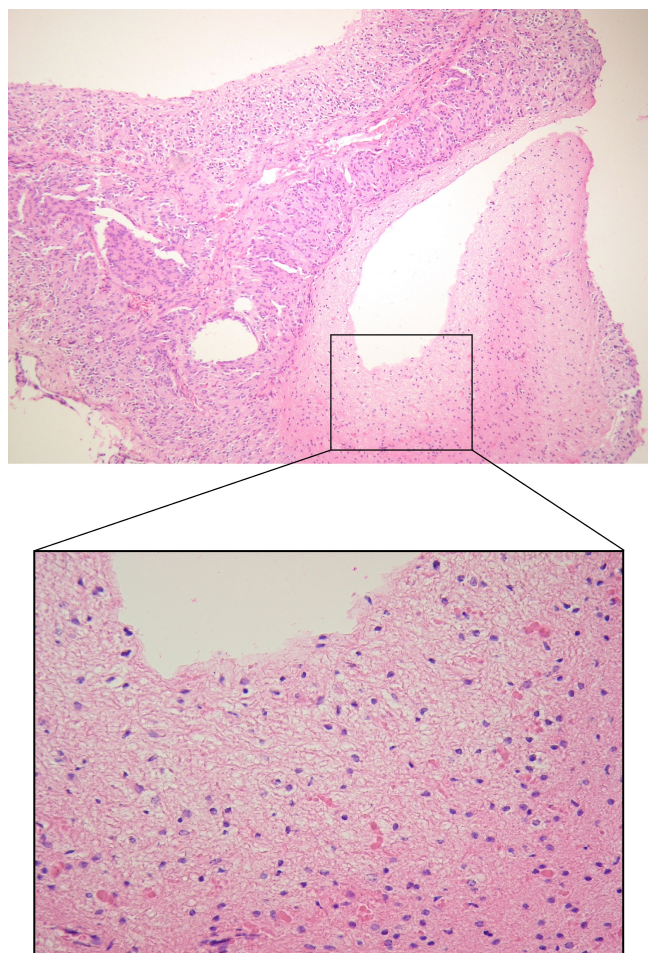
2.1.2 Morfologie pineální žlázy

Pineální žláza je drobná konická struktura vážící přibližně 120 g, která tvoří zadní stěnu třetí mozkové komory a vybíhá dorsálně do jedné z mozkových cisteren – *cisterna quadrigemina* (viz Obr. 4).

Mikrostruktura je tvořena trámci intersticiálních astrocytů, jež poskytují podporu pro vysoce specializované neurony – pinealocyty, produkující melatonin. Pinealocyty jsou uspořádány do drobných shluků a sousedí s bohatou sítí fenestrovaných kapilár. Mají nepravidelný tvar, vybíhají v úzké, často kyjovitě končící, cytoplazmatické výběžky. Obsahují dobře vyvinutý Golgiho komplex, velké jádro, četné polysomy a lyzosomy a v

cytoplazmatických výběžcích lze nalézt četné tubuly hladkého endoplazmatického retikula a mikrotubuly. Na rozdíl od neurogliových buněk zde téměř chybí mikrofilamenta. V pineální tkáni nalézáme extracelulární shluky organických látek a sloučenin kalcia zvané *acervulus cerebri* či *corpora aranacea*, jež jsou dobře patrná na rentgenovém vyšetření.

Pineální cysta se skládá z vnitřní vrstvy gliální tkáně (viz Obr. 2), často obsahující Rosenthalovy fibrily, prostřední vrstvy vlastního parenchymu pinealis a zevní fibrózní vrstvy s astrocyty (Taraszewska et al., 2008).



OBR. 2 MIKROSKOPICKÁ STRUKTURA PINEÁLNÍ ŽLÁZY S PINEÁLNÍ CYSTOU

Nahoře: rozsáhlé úseky tkáně pinealis, vpravo vnořená část gliální stěny cysty (zvětšení 100x, barvení hematoxylin-eosin). Dole ve výřezu: stěna pineální cysty tvořená gliálními buňkami s ojedinělými Rosenthalovými fibrilami a granulárními tělísky (zvětšení 400x, barvení hematoxylin-eosin). Děkuji MUDr. Evě Traboulsi z Oddělení patologie ÚVN za poskytnutí těchto snímků mikroskopických preparátů.

2.1.3 Melatonin

2.1.3.1 Struktura a funkce melatoninu

Hlavní funkcí šišinky je endokrinní řízení cirkadiánních rytmů obratlovců skrze svůj hormon melatonin, chemicky N-acetyl-5-methoxytryptamin (Macchi & Bruce, 2004). Melatonin je uvolňován do krve ve tmě, naopak za světla je sekrece minimální. Tento fyziologický mechanismus zajišťuje navození základního cirkadiánního rytmu spánku a bdění a také rytmu sezónního (Macchi & Bruce, 2004). V lidském těle byly popsány dva typy melatoninových receptorů (MT1 a MT2), které jsou membránovými receptory spojenými s G-proteinem a s navazující transdukcí signálu na cyklické AMP a proteinkinázu A. Distribuce těchto receptorů v těle je široká, nalézáme je v retině, hypotalamu, ledvinách, nadledvinách, pankreatu, gonádách, imunitním systému a ve stěně cév (Liu et al., 1997).

Jak bylo uvedeno v kap. 2.1.1, pineální žláza u lidí již nemá svou fotoreceptivní schopnost, a proto je informace o okolním osvětlení vedena ze sítnice komplexní cestou skrze *tractus retinohypothalamicus*, *nucleus suprachiasmaticus* (SCN) a sympatické *ganglion cervicale superius* (Klein & Moore, 1979). SCN je považováno za hlavní cirkadiánní pacemaker, který je nadřazený pineální žláze. Pravděpodobný mechanismus navození spánku je inhibice aktivity SCN zvýšenou sekrecí melatoninu ve večerních hodinách (Lavie, 1997). Podobný hypnotický účinek má i exogenně podaný melatonin, působí negativní zpětnou vazbou na SCN a zároveň posouvá celý cirkadiánní cyklus (tzv. „phase-shifting“) (Liu et al., 1997). Noční vrchol sekrece melatoninu koinciduje se snížením teploty tělesného jádra, a proto se předpokládá, že má i termoregulační účinky (Hughes & Badia, 1997), což potvrzuje experiment, kdy podání melatoninu vede u člověka k okamžitému poklesu tělesné teploty (Dollins et al., 1994).

Efekt melatoninu se neomezuje pouze na řízení cirkadiánního rytmu, ale má modulační vliv i na řadu jiných funkcí. Melatonin hraje důležitou roli

v neurogenezi, maturaci hypothalamo-hypofyzární osy, tvorbě paměťové stopy či imunomodulaci (Webb & Puig-Domingo, 1995; Poon & Pang, 1996; Sapède & Cau, 2013).

2.1.3.2 Deficit melatoninu

S věkem se sekrece melatoninu přirozeně snižuje a tento pokles se dává do souvislosti s fragmentací spánku u starších lidí (Reiter & Richardson, 1992).

Zároveň se deficit melatoninu objevuje u některých patologických stavů – obezity, kardiovaskulárních chorob, metabolického syndromu a osteoporózy (Brugger et al., 1995; Arangino et al., 1999; Sakotnik et al., 1999; Reiter et al., 2012; Amstrup et al., 2015; Szewczyk-Golec et al., 2015). Dále byla popsána porucha produkce melatoninu u řady psychiatrických chorob, jako např. schizofrenie, deprese, anorexia nervosa či autismus (Ferrier et al., 1982; Brown, 1996; Sapède & Cau, 2013).

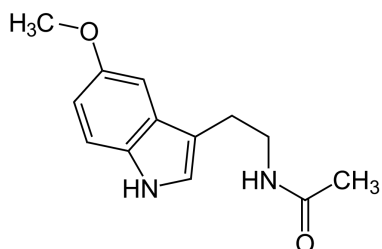
Sekrece melatoninu bývá snižovaná u pacientů s nádory v pineální krajině (Leston et al., 2009) ale i u pacientů s kraniofaryngeomem, pravděpodobně z útlaku SCN (Müller et al., 2002).

2.1.3.3 Substituce melatoninu

S tím, jak rostly poznatky o deficitu sekrece melatoninu, se začala zvažovat možnost jej exogenně substituovat. V současné době existuje dostatečná evidence pro použití melatoninu v prevenci tzv. jet-lag, tedy poruchy spánku plynoucí z narušení biorytmů po rychlém leteckém překonání několika časových pásem (Herxheimer & Petrie, 2002).

K potlačení poruch cirkadiálního rytmu u starších osob, způsobených poklesem sekrece melatoninu, se doporučuje jeho substituce (Vural et al., 2014). Podobně v léčbě spánkových poruch u pacientů s autismem je melatonin účinný (Rossignol & Frye, 2014).

Po dlouhou dobu nebyl melatonin v ČR volně dostupný, existoval jen jako lék na předpis (Circadin 2 mg). Od roku 2016 došlo ke změně a lze volně zakoupit jako doplněk stravy.



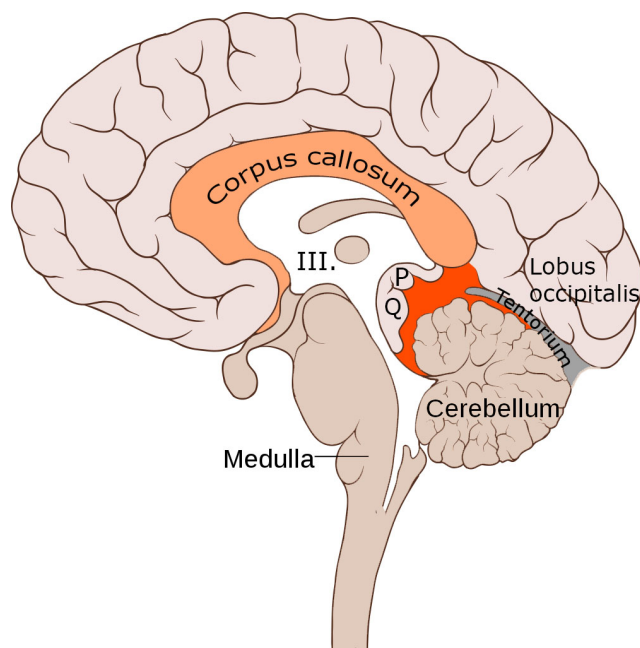
OBR. 3 CHEMICKÝ VZOREC MELATONINU

2.2 Pineální krajina – anatomické souvislosti

Pineální oblast (*regio pinealis*) je vpředu ohraničená třetí komorou, která zde vybíhá do tzv. *recessus pinealis*. Horní aspekt tvoří *vena cerebri magna* (*s. Galeni*) a *splenium corporis callosi*. Zdola je pineální krajina ohraničena čtverhrbolím (*lamina quadrigemina*) a horní plochou mozečku. Dorsálně se pineální krajina otevírá do prostoru k *incisura tentorii*, kde se *vena cerebri magna* vlévá do *sinus rectus*, který tvoří vrchol tentoria (viz Obr. 4 a Obr. 8b). Laterálním limitem *regio pinealis* je *pulvinar thalami* a *gyrus parahippocampalis*. Tepenné zásobení celé oblasti zajišťuje *arteria cerebri posterior*, zejména její zadní choroidální větve. Pineální žláza patří mezi tzv. cirkumventrikulární orgány, čili není oddělena hematoencefalickou bariérou od krevního řečiště.

Pro chirurgii v pineální krajině je důležitá znalost anatomie hlubokých mozkových žil, které leží v těsném sousedství šišinky. Soutokem párových *venae cerebri internae* a *venae basales* (*s. Rosenthalii*) zde vzniká *vena cerebri magna* (*s. Galeni*), která po krátkém průběhu okolo *splenium corporis callosi* ústí do *sinus rectus* (viz Obr. 8b). Systém hlubokých žil

drénuje *mesencephalon*, *thalamus*, *capsula interna* a bazální ganglia a jejich zachování v průběhu operace je tedy životně důležité. Dalšími žilami v této oblasti jsou *venae occipitales internae*, *vena cerebellomesencephalica* a přední vzestupné žíly z vermis mozečku.



OBR. 4 ANATOMIE PINEÁLNÍ KRAJINY

Sagitální řez mozkiem: anatomický pohled na struktury v blízkosti pineální krajiny (červeně). Zobrazena mj. třetí mozková komora (III.), pineální žláza (P), lamina quadrigemina (Q). Upraveno dle „Brain bulbar region“ autorů Patrick J. Lynch a C. Carl Jaffe, použito na základě CC BY 2.5

2.3 Expanze v pineální krajině

V pineální krajině nacházíme expanzivní procesy naprosto benigní povahy (cysty), ale i zhoubné nádory či cévní patologie. Klinická symptomatologie bývá nespecifická, vyskytují se bolesti hlavy, epileptické záchvaty, poruchy spánku u těchto pacientů zůstávají nepovšimnuty. Expanze se tak často projeví relativně pozdně útlakem tekta (hydrocefalus a Parinaudův syndrom) nebo útlakem hypotalamo-hypofyzární osy (diabetes

insipidus, hypogonadizmus), u dětí se mohou manifestovat předčasnou pubertou (Fetell & Stein, 1986).

2.3.1 Pineální cysty

Cysticky změněná šišinka, tedy to, co dnes nazýváme pineální cista, je lékařské vědě známa dlouhou dobu. Již zakladatel moderní patologie Virchow tuto entitu pojmenovává jako „*hydrops cysticus glandulae pinealis*“ (Virchow, 1865) a detailní popis histologické struktury poskytl poprvé pravděpodobně Campbell (Campbell, 1899). Chirurgické výkony na sebe nenechaly dlouho čekat, z r. 1914 pochází první popis operace pro PC, kdy německý chirurg Pussep provedl parciální resekci prokrvácené cysty (tedy pineální apoplexie) u desetiletého chlapce (Pussep, 1914). Už v roce 1939 Liber analyzuje výsledky 27 operovaných pacientů s PC (Liber, 1939).

2.3.1.1 Epidemiologie

PC se svojí povahou nacházejí na rozhraní varianty normy a patologie. Jedná se o velmi častý nález a přesná prevalence v populaci je dána čistě arbitrární definicí PC. Pokud budeme počítat cysty o velikosti 2 mm a více, prevalence dosahuje až k 31,5 % v MR studiích (Nolte et al., 2010) a 21,8-25,0 % v autoptických studiích (Tapp & Huxley, 1972; Hasegawa et al., 1987). Pokud stanovíme hranici na 5 mm, prevalence klesá v MR studiích na 0,7-1,5 % (Golzarian et al., 1993; Sawamura et al., 1995; Al-Holou et al., 2011; Nevins et al., 2016). Dosud největší studie, kterou publikovali Al-Holou et al., analyzovala MR vyšetření od 48 417 konsekutivních dospělých pacientů. PC větší než 5 mm byla nalezena u 478 z nich (1,0 %), častěji u žen (316 žen, 162 mužů). Řada autorů se pokoušela korelovat velikost cysty s tíží příznaků. Pochopitelně v rozvoji hydrocefalu a Parinaudova syndromu hraje velikost roli, ovšem pokud uvážíme nescifické symptomy, tak tento vztah nebyl prokázán (Seifert et al., 2008; Al-Holou et al., 2011).

2.3.1.2 MR charakteristika

Typická pineální cysta je definována jako sférický cystický útvar, jehož obsah je hypointenzní vůči bílé hmotě v T1-váženém obrazu a izointenzní vůči CSF v T2-váženém obrazu (Barboriak et al., 2001b). Po podání gadolinia může docházet k syčení stěny, protože pineální žláza se řadí k cirkumventrikulárním orgánům, jež postrádají hematoencefalickou bariéru (Inoue et al.), ovšem tloušťka syčení by neměla přesahovat 2 mm. Obsah PC často není homogenní a vykazuje vnitřní strukturu (septace), což literatura uvádí v 9–51 % případů (Fleege et al., 1994; Pastel et al., 2009; Nolte et al., 2010; Starke et al., 2016).

V klinické praxi je při nálezů cystické léze pinealis někdy vysloveno podezření na nádor (Cauley et al., 2009) a může vést dokonce k chirurgické resekci domnělého tumoru, jenž je ve skutečnosti prostou PC (Fleege et al., 1994). Fakhran et al. analyzovali předoperační snímky 52 pacientů s pineocytomem GI a prokázali, že žádný z nálezů nesplňoval výše uvedená kritéria „typické“ PC (Fakhran & Escott, 2008). Z tohoto důvodu považujeme MR diagnostiku ve většině případů za dostatečně spolehlivou.

2.3.1.3 Přirozený průběh

PC nejsou po celou dobu stabilní léze. Popsány byly anekdotické zprávy o involuci, růstu a dokonce de novo formaci (Barboriak et al., 2001a; Al-Holou et al., 2011; Mattoigno et al., 2016; Nevins et al., 2016). Zásadní studie provedené Al-Holou et al. mapují distribuci PC v populaci na základě jejich velikosti a věku pacientů. Vrchol prevalence PC dosahuje 3,7 % ve skupině 6-12 let a postupně klesá až na 0,1 % ve skupině 81-90 let. Zdá se tedy, že přirozený vývoj PC je růst v prvním decenniu života, následuje období stagnace v adolescenci a pomalá involuce v pozdějších letech.

S problematikou vývoje PC se nabízí i otázka jejich patogeneze a přestože bylo formulováno do dnešního dne více teorií, žádná nebyla potvrzena. Jeden z možných mechanismů je mírná hypoxie mozku

v perinatálním období, která vede k poruše myelinizace axonů končících v pinealis a následně k cystické přestavbě žlázy (Bregant et al., 2011). Autoři zároveň prokázali asociaci PC s atrofií corpus callosum, což dále podporuje možnou souvislost s hypoxickou leukomalácií. Ozmen et al. tuto myšlenku rozvinuli a popsali vyšší prevalenci PC u pacientů s dětskou mozkovou obrnou a periventrikulární malácií na MR (Ozmen et al., 2015). Další hypotézy, které byly nabídnuty, jsou pineální nekróza následovaná vznikem gliální jizvy (Koenigsberg et al.) či sekvestrace pineálního recesu třetí mozkové komory (Cooper, 1932; Tapp & Huxley, 1972).

2.3.1.4 Klinický obraz

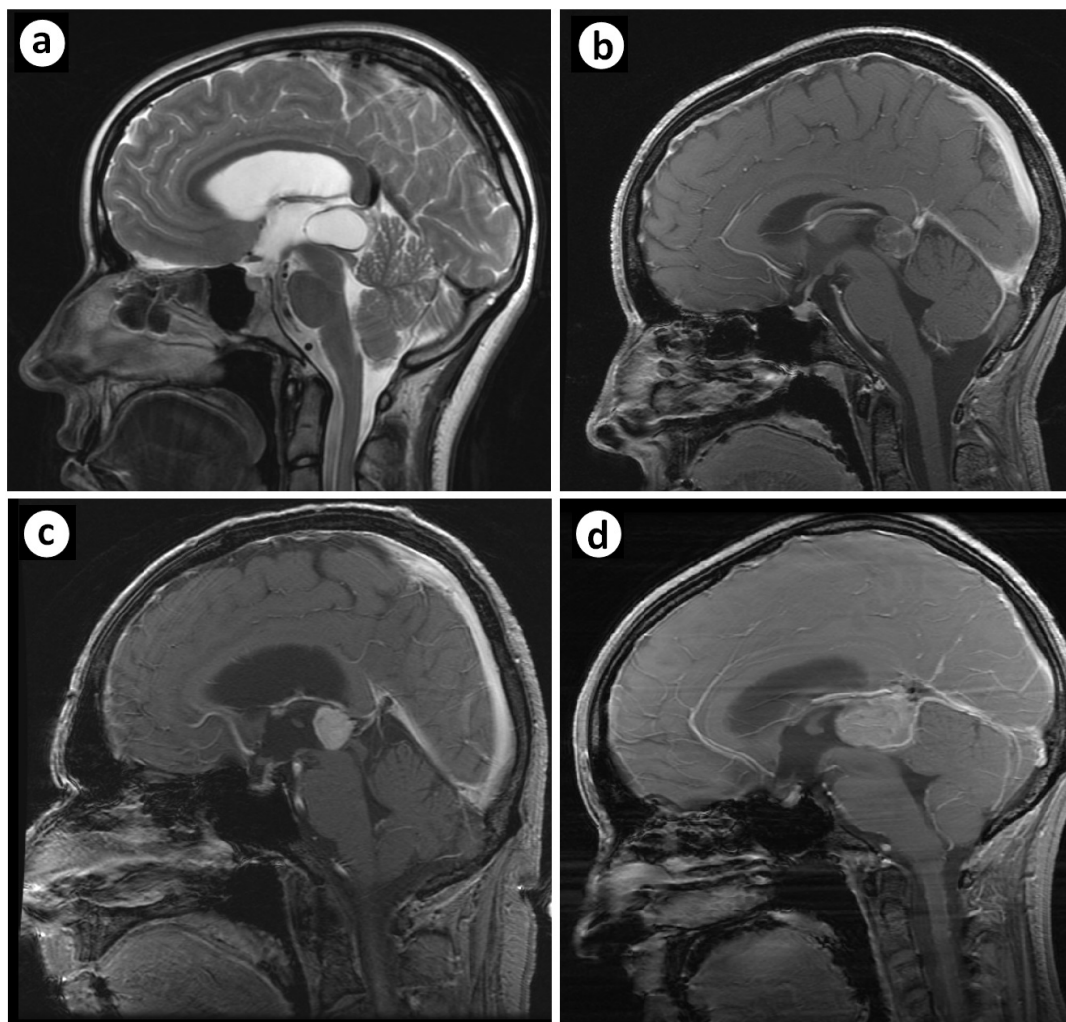
PC bývají často diagnostikovány jako vedlejší nález při zobrazení mozku pomocí počítačové tomografie či magnetické rezonance a jen u menšiny pacientů způsobují nějaké příznaky. Identifikovat tzv. symptomatické pacienty s PC je jedna z největších výzev, na které klinik u těchto pacientů narazí. Jako klasická prezentace je v učebnicích uváděn hydrocefalus a Parinaudův syndrom (Greenberg, 2016), způsobený velkou cystou komprimující tectum a *aqueductus mesencephali*. Většina cyst ovšem takových rozměrů nedosahuje, nepůsobí tlakově na své okolí a jejich nositelé se do ordinací dostávají s nespecifickými potížemi, jako jsou bolesti hlavy, vertigo, chronická únava, porucha spánku či epileptický záchvat. Někdy pacienti trpí příznaky, které lze jen obtížně vztáhnout k cystě, jako např. monoparestezie, necitlivost obličeje, tremor, ataxie, hemiparéza, porucha paměti či kolapsové stavy (Fain et al., 1994; Mena et al., 1997; Manderá et al., 2003; Morgan et al., 2008; Taraszewska et al., 2008; Menovsky et al., 2011). Skutečná role PC v etiopatogenezi těchto nespecifických příznaků je nejasná. Seifert et al. se pokusili najít kauzální spojitost s bolestmi hlavy a porovnali 51 pacientů s PC a 51 kontrol (Seifert et al., 2008). Ve výsledku pacienti s PC trpěli bolestmi hlavy dvakrát častěji než kontroly.

2.3.1.5 Léčba

Léčebnou modalitou u pacientů s PC je buď symptomatická terapie, chirurgie, a nebo nejčastěji observace. U všech pacientů považujeme za důležité ujištění o benigní povaze PC a o příznivé prognóze. V dnešní době je dostupnost MR vyšetření velmi vysoká, a tak jej podstupuje řada lidí z diagnostických rozpaků ošetřujících lékařů či dokonce na vlastní žádost. Čím dál více tak přibývá náhodně nalezených PC a opakovaně se setkáváme v ambulancích s lidmi, kteří jsou stigmatizováni diagnózou „cysty v hlavě“. Řadě neurastenických jedinců pak bývá svízelné vysvětlit, že PC nesouvisí s jejich polytopnými stesky a že neurochirurgická intervence nemusí představovat řešení.

U asymptomatických pacientů volíme observaci, tedy pravidelné kontroly včetně MR, zprvu jednou ročně, později v delších intervalech. U těch, kteří přichází s nespecifickými příznaky, začínáme symptomatickou léčbou (analgetika, rehabilitace, podpůrná psychoterapie). Absolutní indikací k operaci je obstrukční hydrocefalus či ložiskový neurologický nález (Parinaudův syndrom). Relativní indikaci pak představují nespecifické obtíže charakteru chronických bolestí hlavy, vertiga, kolapsových stavů apod. U této skupiny je operace až poslední terapeutickou možností v případech těžkých příznaků nebo při zhoršujícím se klinickém průběhu (Beneš & Mohapl, 2001). Nabízíme ji až po pečlivém vyšetření neurologickém, endokrinologickém a neuropsychologickém a po vyloučení jiných příčin potíží. Konečnou volbu ponecháváme vždy na pacientovi samotném poté, co mu vysvětlíme možné benefity a rizika operace. Chirurgické výsledky jsou relativně příznivé, např. u pacientů, kteří mají bolesti hlavy jako jediný příznak, je chirurgie kurativní v 25–100 % (Fetell et al., 1991; Fain et al., 1994; Michielsen et al., 2002; Mandera et al., 2003; Hajnsek et al., 2013; Kalani et al., 2015; Eide & Ringstad, 2017). Dokonce byl v řadě případů popsán i kompletní ústup neobvyklých příznaků jako epileptické záchvaty, tremor, parestezie či ataxie (Fain et al., 1994; Mandera et al., 2003; Morgan et al., 2008; Menovsky et al., 2011; Hajnsek et al., 2013).

Přestože jsou uvedené výsledky slibné, nejsou důkazem kauzality mezi cystou a příznaky a možným vysvětlení je silný placebo efekt operace (Kulkarni, 2015).



OBR. 5 EXPANZE VLASTNÍ PINEALNÍ ŽLÁZY

MR vyšetření v sagitální rovině: a) pineální cysta (T2 sekvence) b) pineocytom GI (T1 s kontrastní látkou) c) pineocytom GII (T1 s kontrastní látkou) d) pinealoblastom GIV (T1 s kontrastní látkou)

2.3.2 Nádory pineální krajiny

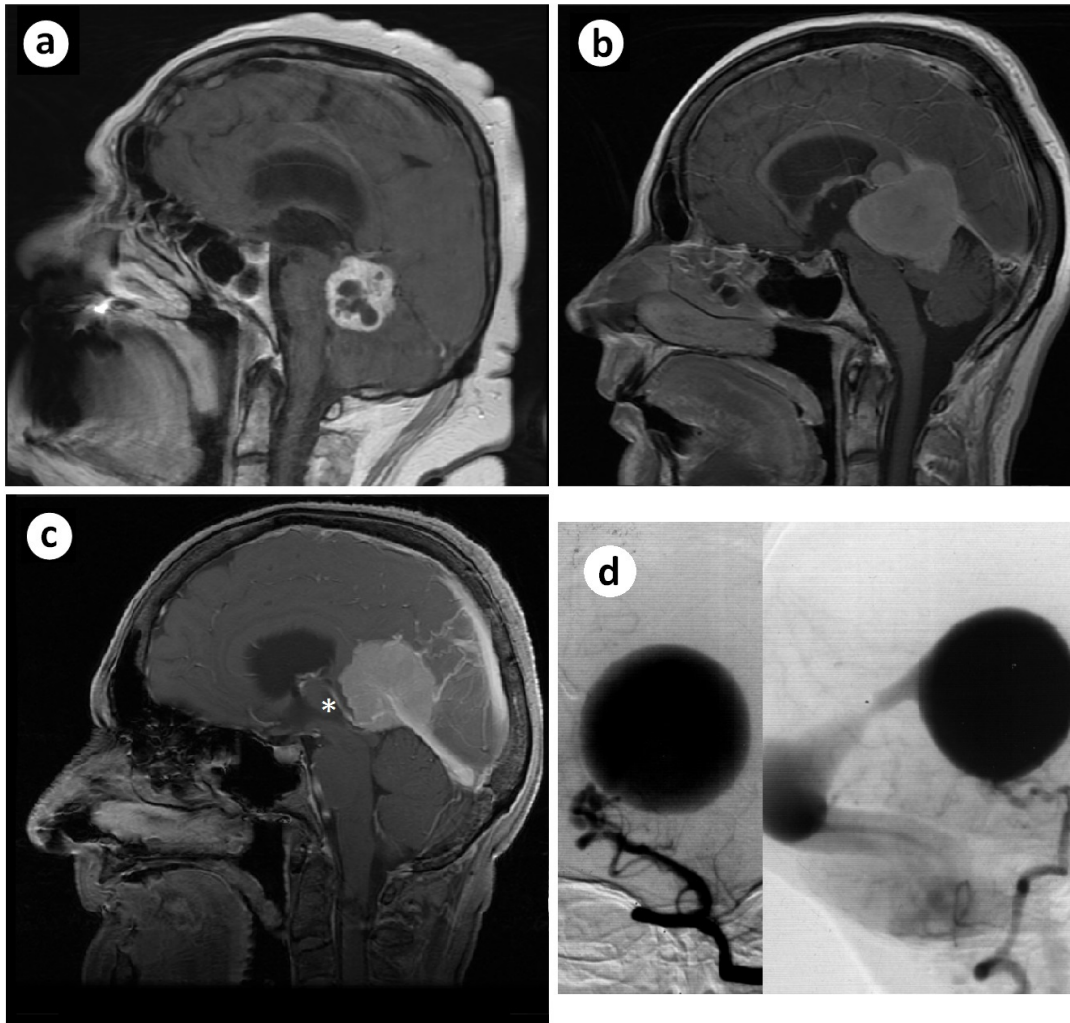
Na rozdíl od PC jsou nádory pineální krajiny vzácné a tvoří jen asi 1 % ze všech intrakraniálních tumorů (Regis et al., 1996). Histologická charakteristika nádorů je rozmanitá, zahrnuje nádory vlastní *glandula*

pinealis (od pineocytomu po pinealoblastom), metastázy, germinální nádory, meningeomy, gliomy, hemangioblastomy a neuroektodermální nádory. Mezi relativně vzácné nádory patří teprve nedávno popsany papilární nádor pineální oblasti (Pavelka et al., 2012). Germinální nádory se dále dělí na germinativní a negerminativní.

Magnetická rezonance většinou dokáže určit základní druh expanze, ale např. odlišit jednotlivé typy germinálních nádorů pomocí MR nelze. Benigní pineální cysty mají hladkou tenkou stěnu, která se zpravidla sytí po kontrastní látce (viz obr. 5a). Nádory pineální žlázy mají na postkontrastním vyšetření heterogenní strukturu, často s cystickou komponentou. Benigní nádory jsou zpravidla dobře ohraničené, zatímco pinealoblastom roste agresivně do okolních struktur a zakládá metastázy v likvorových cestách (viz Obr. 5b,c,d). Meningeomy v pineální oblasti vyrůstají většinou z oblasti *incisura tentorii* nebo z falkotentoriálního úhlu. Na MR zobrazení typicky široce nasedají na tvrdou plenu mozkovou a vytváří tzv. „dural tail sign“ (viz Obr. 6b,c). Metastázy jsou sytící se expanze, často se značným perifokálním edémem.

V diagnostice germinálních nádorů hrají důležitou roli sérové onkomarkery. β -HCG (lidský choriový gonadotropin) je zvýšený u choriokarcinomu, embryonálních karcinomů a smíšených nádorů. Elevaci AFP (alfafetoprotein) pozorujeme u nádorů ze žloutkového váčku, embryonálních karcinomů, nezralých teratomů a smíšených nádorů (Vasiljevic et al.; Radovanovic et al., 2009).

U benigních lézí (pineocytomy GI, meningeomy a zralé teratomy) je chirurgie léčbou první volby. Cílem je vždy radikální resekce, která je kurativní. Germinální nádory jsou vysoce radiosenzitivní, a proto jsou primárně indikovány k ozařování. Ostatní zhoubné nádory pineální krajiny jsou indikovány k resekci a adjuvantní chemoradioterapii. Cílem operace je maximální resekce, ovšem ne za cenu pooperační morbidit (Radovanovic et al., 2009). Další léčebnou možností je observace a pravidelné MR kontroly.



OBR. 6 OSTATNÍ EXPANZE PINEÁLNÍ KRAJINY

a) metastáza karcinomu (sagit. T1 sekvence s kontrastní látkou), resekována použitím SCIT b) meningeom incisura tentorii (sagit. T1 s kontrastní látkou), resekován kombinovaným přístupem SCIT a OTT c) falkotentoriální meningeom (sagit. T1 s kontrastní látkou) resekován použitím OTT, Vena magna Galeni zatlačena nádorem kaudálně (hvězdička) d) malformace *vena magna Galeni* (mozková angiografie) operována cestou OTT

2.3.3 Ostatní expanze v pineální krajině

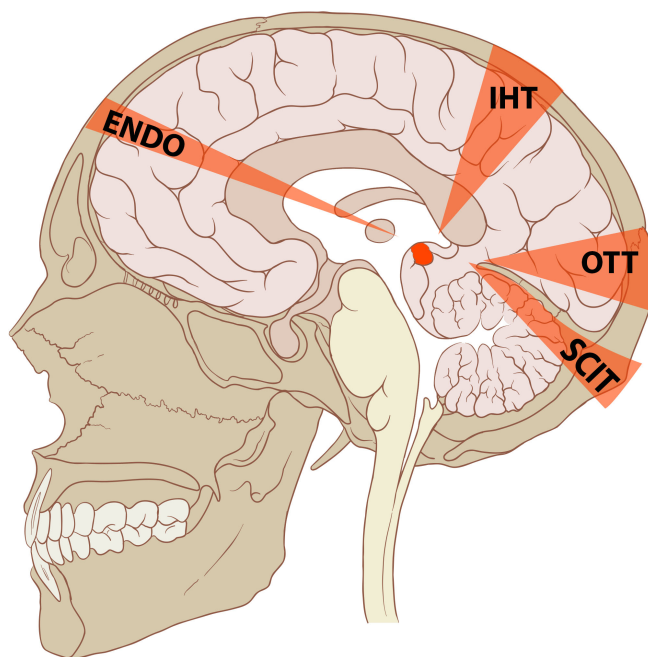
V diferenciální diagnostice expanzivních lézí je nutno pomýšlet i na cévní patologie - kavernomy, arteriovenózní malformace (AVM) a malformace *vena magna Galeni* (viz Obr. 6d). V případě symptomatických kavernomů je léčba primárně chirurgická, konkrétní přístup závisí na přesné lokalizaci (*tectum*,

splenium corporis callosi, dorsální thalamus, mozeček). AVM a malformace *vena magna Galeni* jsou dnes prakticky výlučně řešeny endovaskulárně.

2.4 Chirurgie pineální krajiny

2.4.1 Historie chirurgie pineální krajiny

Tím, že pineální krajina je uložena hluboko mezi mozkovými hemisférami, na hranici supratentoriálního a infratentoriálního kompartmentu, byl chirurgický přístup do této oblasti zprvu považován za příliš riskantní. Otec moderní neurochirurgie, Harvey W. Cushing, popsal bilaterální dekompresní kraniektomii pro gliom v oblasti *lamina quadrigemina* (Cushing, 1905). První pokus atakovat přímo pineální tumor popsal sir Victor Horsley (Horsley, 1910), přičemž první úspěšná resekce je



OBR. 7 PŘÍSTUPY DO PINEÁLNÍ KRAJINY

Sagitální řez mozkem a schematicky naznačené směry jednotlivých chirurgických přístupů: supracerebelární-infratentoriální přístup (SCIT), okcipitální-transtentoriální přístup (OTT), interhemisferický-transkalozní přístup (IHT) a transventrikulární endoskopický přístup (ENDO). Upraveno dle „Skull and brain sagittal” autorů Patrick J. Lynch a C. Carl Jaffe, použito na základě CC BY 2.5

připisována Oppenheimovi s Krausem o tři roky později (Oppenheim & Krause, 1913). Dalším průkopníkem byl Walter E. Dandy, který v roce 1921 popsal resekci nádoru pinealis interhemisferickým-transkalózním přístupem a v roce 1936 publikoval první sérii deseti takto operovaných pacientů (Dandy, 1936). Z chirurgie pineální krajiny se stává standardní záležitost a je ještě zdokonalena s příchodem operačního mikroskopu (Stein, 1971). S příchodem neuroendoskopických technik se alternativou stává transventrikulární endoskopický přístup.

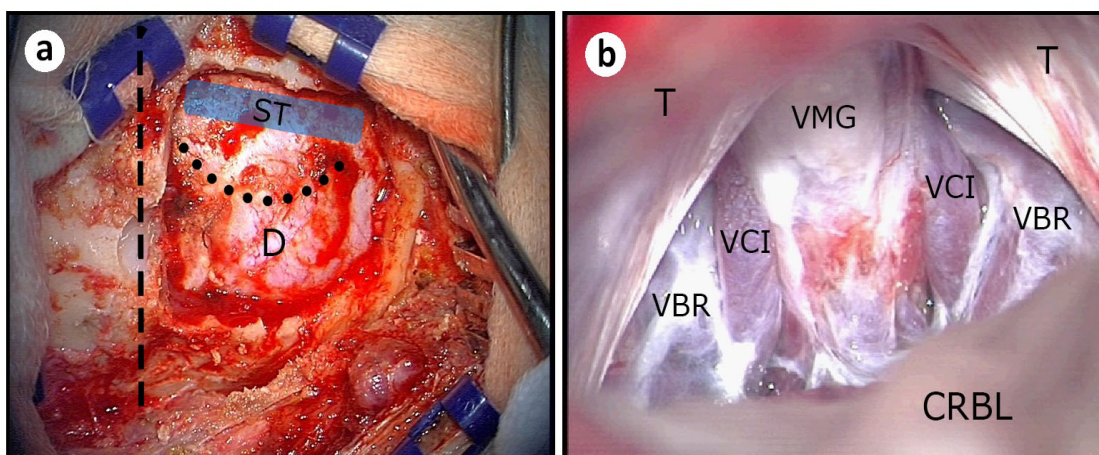
2.4.2 Mikrochirurgické přístupy do pineální krajiny

2.4.2.1 Supracerebelární-infratentoriální přístup (SCIT)

SCIT je v současné době nejrozšířenější přístup pro operace v pineální krajině (Lehecka et al., 2011; Buchvald et al., 2013; Májovský et al., 2016). Prvním, kdo popsal SCIT, je zakladatel německé neurochirurgie Fedor Krause (Krause, 1911). V českých zemích se stal průkopníkem tohoto přístupu olomoucký neurochirurg Bohuslav Zapletal (Zapletal, 1956). SCIT využívá přirozený koridor mezi horní plochou mozečku a tentoriem, který umožňuje kompletně extracerebrální přístup (viz Obr. 7 a Obr. 8b). Preferovaná poloha pacienta je vsedě, kdy se mozeček díky gravitaci posouvá kaudálně, a proto není potřeba lopatek k jeho retrakci. Další výhodou SCIT je fakt, že hluboké mozkové žíly bývají odtlačeny nádorem kraniálně, a tudíž mimo operační přístup (Azab et al., 2014). SCIT je značně verzatilní přístup, který umožňuje postihnout nádory nejen pineální krajiny, ale i mesencefala, petroklivální oblasti, dorsálního thalamu, stropu třetí komory či mesiotemporální struktury (de Oliveira et al., 2012).

Kraniotomie je provedena ve střední čáře přes *confluens sinuum* a přilehlé žilní splavy (*sinus sagitalis superior*, *sinus transversus*). Tato fáze výkonu je riziková vzhledem k možnosti poranění splavů a následné vzduchové embolii (hlava je nad úrovní srdce). Hrozící vzduchová embolie je hlavní nevýhodou operační polohy vsedě, je nutno na ní myslet a být

připraven ji okamžitě řešit. V prevenci hraje důležitou roli správné polohování, dolní končetiny by měly být zvednuté tak, aby bérce byly v úrovni srdce. U každého pacienta je indikováno zavedení centrálního žilního katetru (CŽK) do pravé srdeční síně a anesteziolog monitoruje při kraniotomii etCO₂ (end-tidal CO₂). Při vzduchové embolii dochází k náhlému poklesu etCO₂, hypotenzi a hypoxémii. Díky CŽK může být vzduch z pravé síně odsát (Dallier & Di Roio, 2015). Další možností, jak monitorovat vzduchovou embolii, je transtorakální echokardiografie (Schubert et al., 2006) nebo ještě lépe transesofageální echokardiografie (Mirski et al., 2007). K identifikaci místa nasávání vzduchu může pomoci Valsalvův manévr nebo komprese krčních žil, kdy dochází ke zvýšení žilního tlaku a dané místo krvácí.



OBR. 8 UNILATERÁLNÍ SUPRACEREBELÁRNÍ-INFRA TENTORIÁLNÍ PŘÍSTUP

Peroperační pohled. a) rozsah kraniotomie, tvrdá plena mozková (D), modře naznačen pravostranný *sinus transversus* (ST), tečkovaná čára ukazuje rozsah durotomie, přerušované střední čára b) pohled operačním koridorem na mozeček (CRBL), tentorium (T) a hluboké žíly v pineální krajině – *venae cerebri internae* (VCI), *venae basales Rosenthalii* (VBR) a *vena magna Galeni* (VMG)

V přístupovém koridoru k pineální krajině je vždy několik přemostujících žil mezi horní plochou mozečku a tentoriem. Většina autorů považuje přerušení alespoň některých těchto žil za nezbytné a bezpečné (Hernesniemi et al., 2008). Kodera et al. se snaží o mobilizaci a zachování všech přemostujících žil, zejména těch z mozečkových hemisfér (Kodera et

al., 2011). Jakola et al. popisují kazuistiky, kdy došlo k otoku mozečku a žilnímu infarktu již po přerušení jedné přemostující žíly (Jakola et al., 2013).

Po resekci samotného nádoru je velmi důležitá pečlivá hemostáza, zvláště proto, že v poloze vsedě mohou být některé cévy vlivem podtlaku kolabované. Plastika tvrdé pleny je standardně prováděna v několika vrstvách s cílem provést vodotěsný uzávěr a zabránit tak pooperační likvoree. Používáme autologní materiál (fascie, podkožní tuk), umělé náhrady dury a tkáňová lepidla. Kostní ploténka je navracena na své místo a fixována stehy či minidlažkami, abychom předešli pooperačním bolestem hlavy (Fetterman et al., 1997). Pokud je s vlastní kostní ploténkou defekt příliš velký, lze provést kranioplastiku pomocí polymetylmetakrylátu.

V posledních letech jsme pro menší léze (typicky pineální cysty) opustili středočárový SCIT a kraniotomii umisťujeme pouze na jedné straně (zpravidla pravé). S výhodou se tak vyhneme durotomii přes *sinus occipitalis* a odhalujeme pouze jeden *sinus transversus* (viz obr.5a), což ve výsledku snižuje riziko krvácení a vzduchové embolie. Podobný přístup nedávno popsal Kulwin et. al. (Kulwin et al., 2016).

2.4.2.2 Okcipitální-transtentoriální přístup (OTT)

Dalším ze zadních extracerebrálních přístupů je OTT, který je na rozdíl od SCIT supratentoriální (viz Obr. 7). Provádí se zpravidla v poloze na břiše s mírně pootočenou hlavou na stranu. Jedná se o paramediální přístup, kraniotomie musí přesahovat přes střední čáru (t.j. přes *sinus sagitalis superior*). Okcipitální lalok, který nemá přemostující žíly, je lehce retrahován laterálně a nahoru a pineální krajina je dosažena koridorem podél falkotentoriálního úhlu (viz obr. 4). Pokud nádor zasahuje kaudálně, tentorium je přeřato paralelně se *sinus rectus* a tím získán přístup do cisterna quadrigemina. Protože u OTT je dosaženo cisteren s mozkomíšním mokem relativně pozdě v průběhu operace, lze mok ihned po durotomii vypustit zavedením komorového katetru do okcipitálního rohu postranní

komory (Tanaka & Washiyama, 2003). Uzávěr dury na konci výkonu je proveden podobně jako u SCIT, tedy vodotěsně.

K chirurgickým komplikacím OTT patří především hemianopsie způsobená retrakcí okcipitálního laloku. Literatura popisuje transientní hemianopsii u 16-20 % pacientů, permanentní hemianopsii u 0-4,1 % (Tanaka & Washiyama, 2003; Qi et al., 2014; Berhouma et al., 2015).

Základním parametrem pro výběr mezi OTT a SCIT je vztah mezi lézí a *vena magna Galeni*. Je-li léze pod žilou, volíme SCIT, je-li nad ní, volíme OTT (Hart et al., 2013). Dále s výhodou používáme OTT v případech, kdy je příliš strmý úhel stoupání tentoria, což činí problém u SCIT. V dřívějších dobách se používal OTT u malformací *vena magna Galeni* (viz obr. 3d), ovšem nástup endovaskulárních technik tyto operace odsunul do minulosti.

2.4.2.3 Interhemisferický-transkalozní přístup (IHT)

IHT je paramediální supratentoriální přístup, který se podobá OTT s tím rozdílem, že kraniotomie je umístěna o něco více vpředu/nahoře na kalvě a v trajektorii přístupu je nutné protnout corpus callosum (viz Obr. 7). Incise callosa by neměla zasahovat až do splenia, aby se zabránilo vzniku alexie, agrafie či afázie - tzv. „disconnection syndrome“ (Yamamoto, 2001). Nejčastější komplikace IHT jsou hemiparéza a pooperační epilepsie, obě způsobené retrakcí hemisféry při přístupu (Aryan et al., 2006).

Na našem pracovišti IHT nepoužíváme, *callosum* považujeme za natolik delikátní strukturu, že jakýkoliv transkalozní přístup indikujeme pouze pokud není jiné cesty. V případě pineální krajiny jsme vždy vystačili s jedním ze dvou výše zmíněných přístupů.

2.4.2.4 Transkortikální-transventrikulární přístup (TTV)

Z historických důvodů uvádíme i TTV, který je dnes prakticky opuštěn na úkor extracerebrálních přístupů. Nevýhodou je kortikotomie a disekce mozkové tkáně před vstupem do komory (Kennedy & Bruce, 2011).

Snad jedinou indikací pro tento přístup by mohl být nádor zasahující z pineální krajiny až do postranní mozkové komory.

2.4.2.5 Kombinované přístupy

U gigantických tumorů lze oba základní přístupy, tj. SCIT a OTT, kombinovat (viz Obr. 6b). Zpravidla v poloze vsedě je kraniotomie umístěna dostatečně nad i pod *sinus transversus* a tím nádor atakován z obou přístupů v jedné době. Extrémní formou je tzv. supra/infratentoriální-transsinus přístup, kdy je proťat nedominantní *sinus transversus* a oba koridory spojeny (Aoki, 1985; Ziyal et al., 1998; Beck & Moriyama, 2001).

2.4.3 Endoskopické přístupy do pineální krajiny

S příchodem neuroendoskopických technik v devadesátých letech 20. století byl popsán transventrikulární endoskopický přístup (TVE) do pineální krajiny (Ellenbogen & Moores, 1997) – viz Obr. 7.

Kromě přístupu k pineální krajině umožňuje TVE provést současně endoskopickou třetí ventrikulostomii a tím vyřešit hydrocefalus při jedné operaci. Ventrikulostomie spočívá ve vytvoření otvoru ve spodině třetí mozkové komory, a tím i komunikace mezi mozkovými komorami a subarachnoideálním prostorem. Hlavní nevýhodou je fakt, že tumor nelze cestou TVE resekovat, pouze biopsovat.

Vzhledem k tomu, že léčbou první volby u některých nádorů (viz výše) je radioterapie, někteří autoři zastávají endoskopický transventrikulární výkon jako první terapeuticko-diagnostický krok, který zajistí tkáňovou diagnózu a vyřeší hydrocefalus (Morgenstern et al., 2011). Teprve poté je rozhodnuto buď o resekci tumoru ze zadního přístupu (SCIT/OTT), nebo o ozáření.

Existuje několik technických variant TVE. Výkon lze provést s využitím dvou separátních návrťů, jednoho pro ventrikulostomii nad Kocherovým bodem a druhého pro biopsii o několik centimetrů frontálněji.

Pokud to anatomická situace dovoluje a nádorová expanze zasahuje dostatečně do třetí komory, lze zvažovat návrt jen jeden, který je umístěn mezi dvěma výše zmíněnými (O'Brien et al., 2006). Zpravidla se používá rigidní endoskop, který disponuje lepší optickou kvalitou a širším pracovním kanálem (Azab et al., 2014). Flexibilní endoskop umožňuje zase lepší manévrovatelnost v mozkových komorách (Chernov et al., 2006).

Obávanou komplikací endoskopického přístupu je poškození fornixu rigidním endoskopem, což může vést k těžké poruše krátkodobé paměti (Ferrer et al., 1997).

U pineálních cyst je popsána endoskopická marsupializace a vypuštění cysty. Tento postup je méně invazivní než otevřená operace, ale s rizikem recidivy cysty. V největší dosud publikované sérii devíti pacientů došlo k recidivě u jednoho z nich (Tirakotai et al., 2004). Je popsán případ regrese PC po endoskopické třetí ventrikulostomii (Di Chirico et al., 2001). Autoři spekulují, že příčinou může být obrácení toku mozkomíšního moku ve třetí komoře a změna tlakových poměrů ve vnitřních likvorových cestách.

Endoskop lze využít jako komplementární nástroj při mikrochirurgické operaci – tzv. endoskopicky asistovaná mikrochirurgie (Shirane et al., 1999). Umožňuje podívat se tzv. „za roh“, mimo relativně dlouhý operační koridor zobrazený mikroskopem. Broggi et al. použil endoskop u 15 pacientů při resekci pineocytomu OTT přístupem. U 6 pacientů vedla inspekce resekční dutiny endoskopem k identifikaci residua nádoru, a tím pádem zvýšení radikality resekce (Broggi et al., 2010).

Pro úplnost dodejme, že je v literatuře popsána i kompletně endoskopická resekce pineálního tumoru cestou supracerebelárního-infratentoriálního přístupu (Gore et al., 2008; Sood et al., 2011; Shahinian & Ra, 2013).

2.4.4 Stereotaktické výkony v pineální krajině

Stereotaktická biopsie je jehlová biopsie prováděná předem připravenou trajektorií na základě trojrozměrných souřadnic. Existují dvě varianty – rámová a bezrámová stereotaktická biopsie. V případě hluboko uložených pineálních lézí je obecně preferována biopsie s využitím stereotaktického rámu, která poskytuje vyšší přesnost (Zacharia & Bruce, 2011).

V dnešní době představuje stereotaktická biopsie alternativu k endoskopické biopsii, především u pacientů bez hydrocefalu nebo u dorsálně uložených lézí, které nejsou přístupné ze třetí komory. Hlavní nevýhodou ve srovnání s endoskopií je nemožnost provést současně endoskopickou třetí ventrikulostomii, naproti tomu výtěžnost je dle literárních údajů vyšší – 94 % vs. 81 % (Balossier et al., 2015).

3 Cíle a hypotézy disertační 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

V prvním výzkumu experimentální části (kap. 4.1) jsem se zaměřil na sekreci dvou cirkadiánních 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 (kap. 4.2) 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., kap. 4.3).

4 Experimentální část

4.1 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 vrhalo 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.

4.1.1 Metodika

4.1.1.1 Soubor pacientů

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

Pacienti v chirurgické skupině podstoupili kompletní resekci SCIT přístupem provedeným v poloze vsedě, jak bylo popsáno v kapitole 2.4.2.

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, nauzea	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

4.1.1.2 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 nejpřirozenější 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. 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 šest až deset 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

cirkadiánní 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)

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

4.1.1.4 Statistická analýza

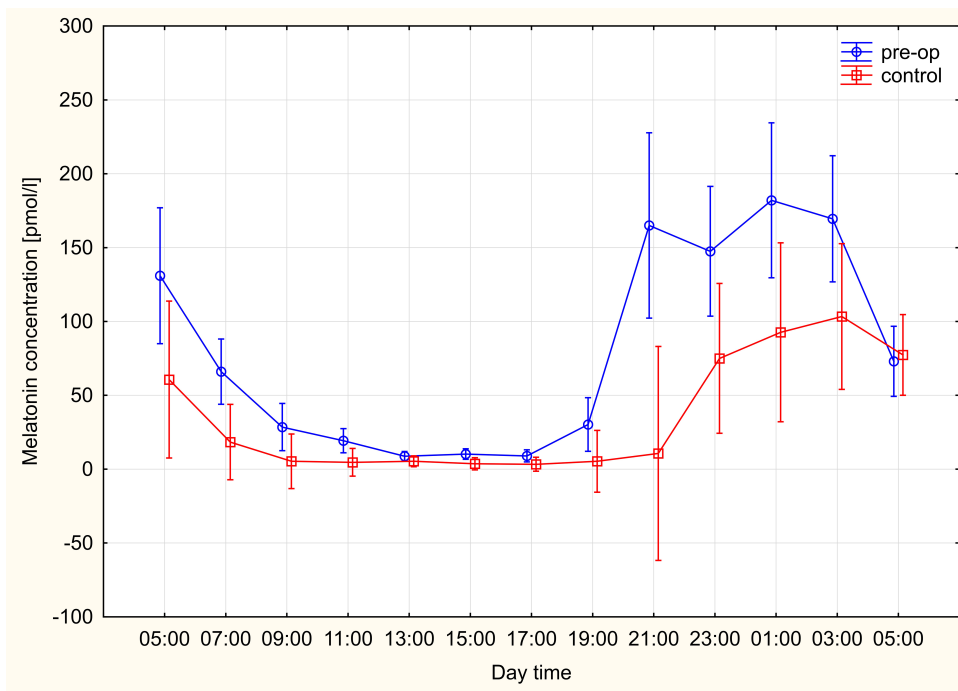
K analýze výsledků byla užita analýzy rozptylu (ANOVA) pro opakovaná měření pro jednotlivé proměnné (před- a pooperační časový profil). Hodnoceny byly hlavní efekty - čas a léčba a jejich interakce. Dále byla vypočtena plocha pod křivkou profilu (AUC) pomocí lichoběžníkového pravidla pro studované proměnné a srovnány jejich hodnoty před a po operaci. Srovnání kategoriálních proměnných bylo provedeno pomocí chí-kvadrát testu, srovnání spojitých proměnných pomocí oboustranného t-testu. Za signifikantní byla považovaná hodnota $p < 0,05$.

4.1.2 Výsledky

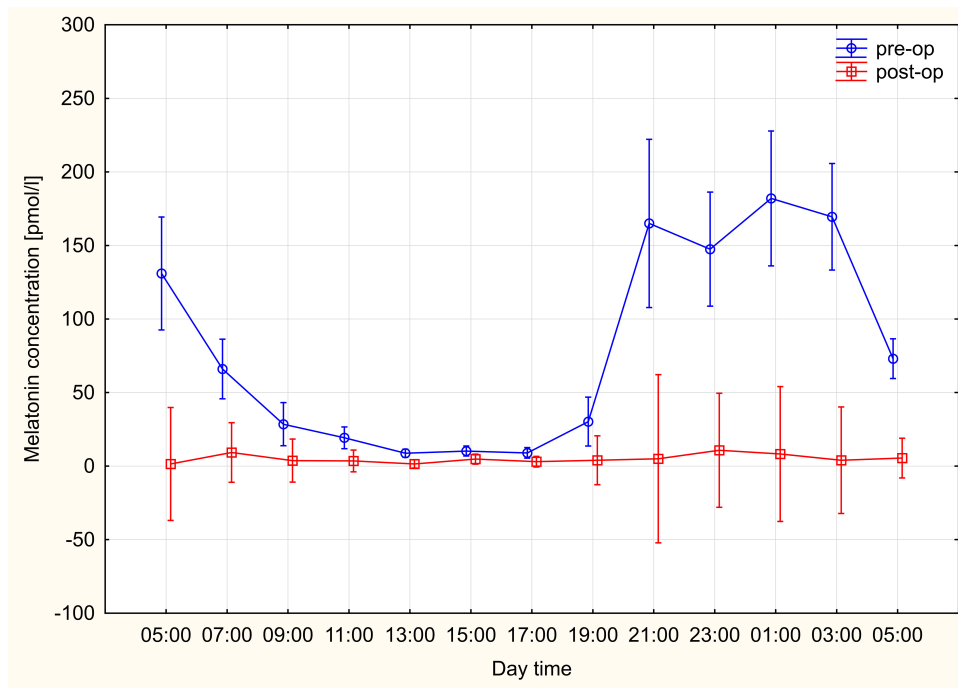
Porovnání sekrečních profilů melatoninu u pacientů před operací a u kontrol je znázorněn na Obr. 9. Obě dvě křivky vykazují diurnální průběh s maximem v nočních hodinách a poklesem přes den; u obou je statisticky významný efekt času ($p < 0,001$), nikoliv však efekt skupiny či interakce. Naproti tomu sekrece melatoninu v chirurgické skupině po operaci byla minimální po celých 24 hodin. Srovnání profilu před a po operaci (Obr. 10) 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 Obr. 11. 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. 12), 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).

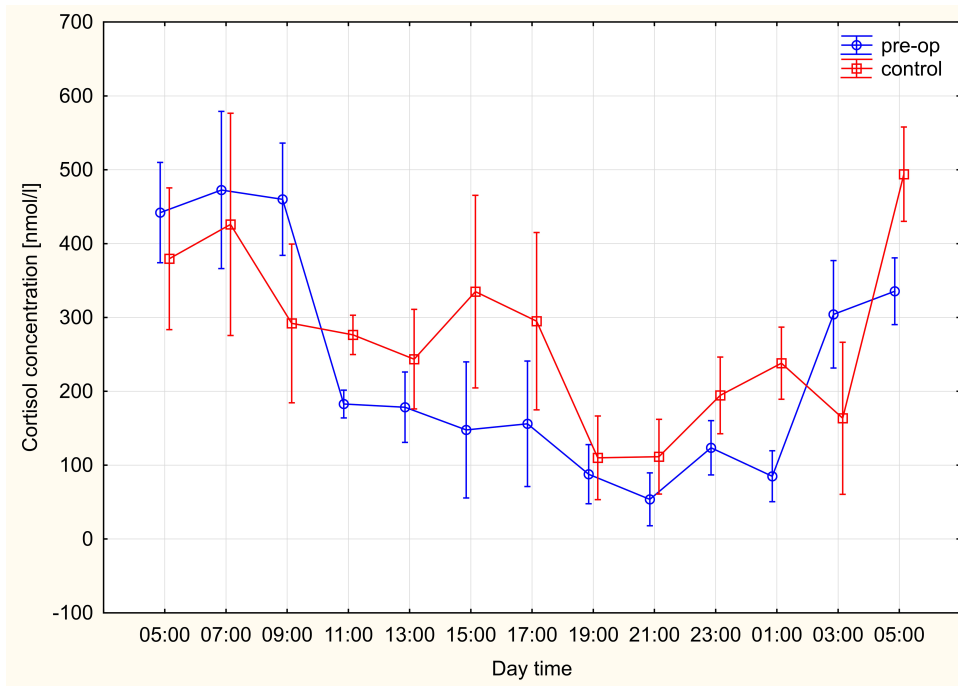
Glykemický profil vykazoval efekt času při srovnání pacientů před operací a u kontrol ($p = 0,031$, Obr. 13) i v chirurgické skupině před operací a po operaci ($p < 0,001$, Obr. 14). Ani jedno z těchto srovnání nevykazuje efekt skupiny či efekt interakce. AUC před a po operaci se liší pouze o 0,5 % (138,6 vs. 139,3).



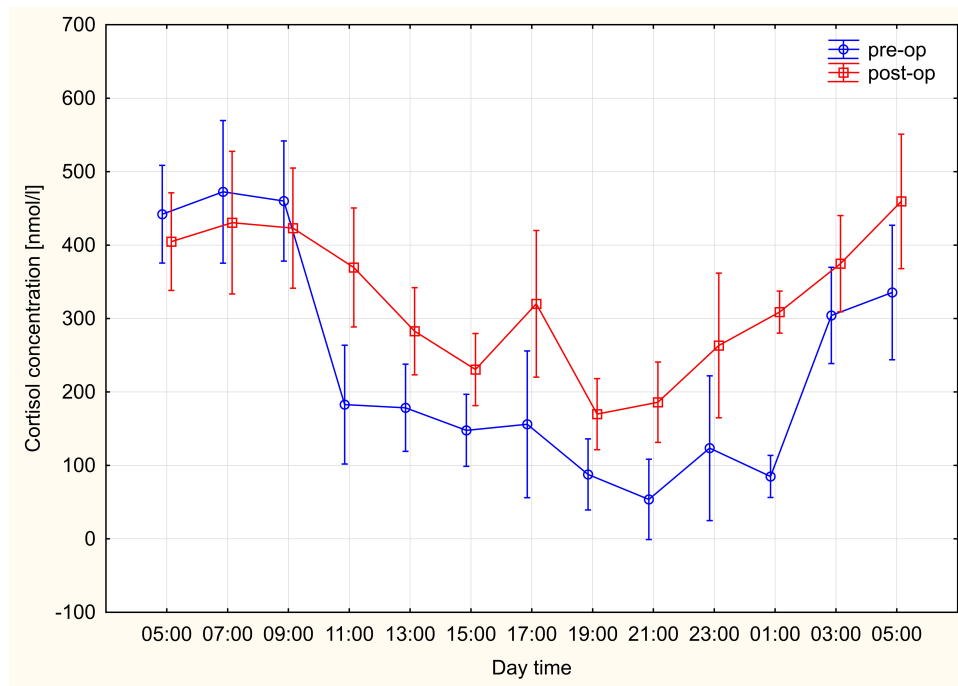
OBR. 9 MELATONINOVÝ PROFIL – SROVNÁNÍ PŘED OPERACÍ A KONTROLNÍ SKUPINOU



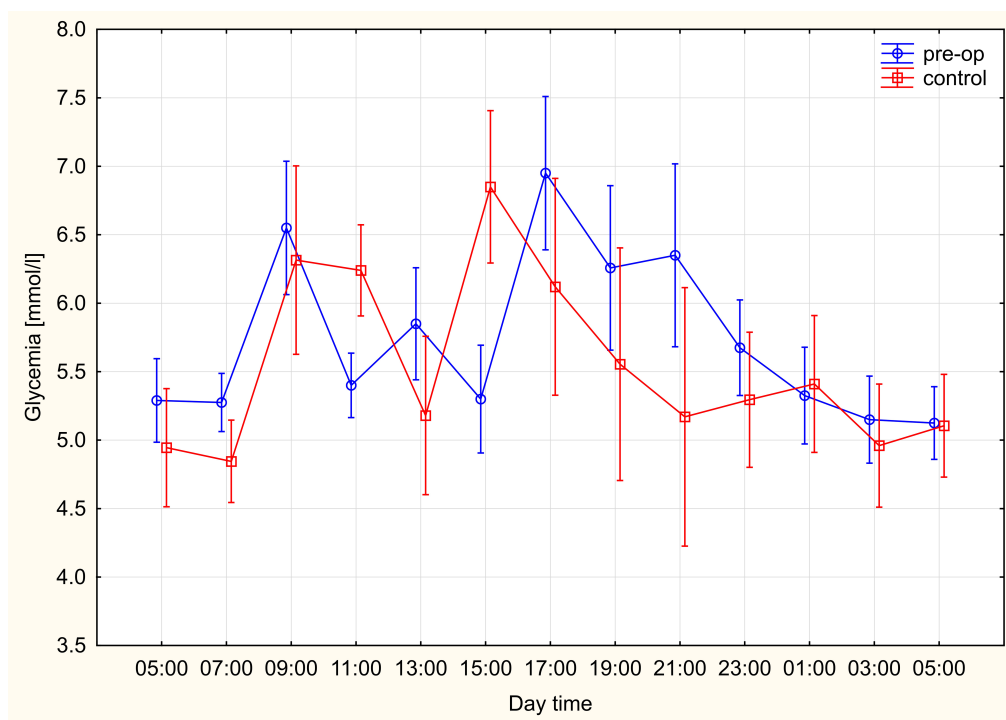
OBR. 10 MELATONINOVÝ PROFIL – SROVNÁNÍ PŘED OPERACÍ A PO OPERACI



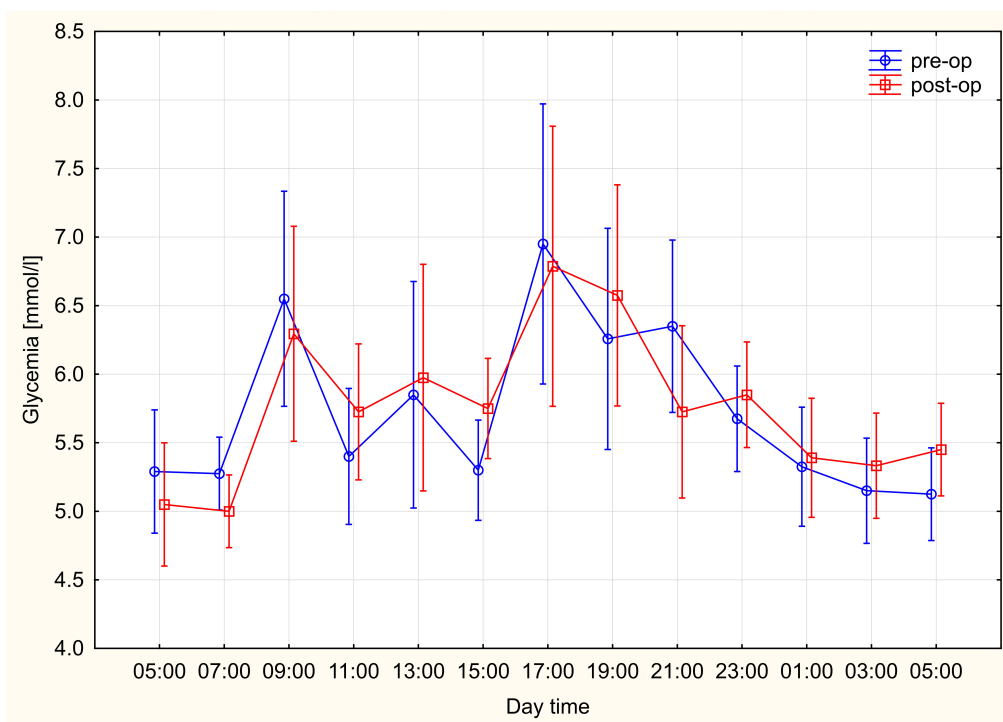
OB. 11 KORTIZOLOVÝ PROFIL - SROVNÁNÍ PŘED OPERACÍ A KONTROLNÍ SKUPINOU



OB. 12 KORTIZOLOVÝ PROFIL - SROVNÁNÍ PŘED OPERACÍ A PO OPERACI



OBR. 13 GLYKEMICKÝ PROFIL - SROVNÁNÍ PŘED OPERACÍ A KONTROLNÍ SKUPINOU



OBR. 14 GLYKEMICKÝ 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 ± 1,3) a po operaci pokleslo na 3,5 (SD ± 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 ± 2,5) a dosáhlo 13,3 (SD ± 2,2) po operaci. V kontrolní skupině bylo průměrné PSQI skóre 11,7 (SD ± 6,7). Průměrné ESS skóre před operací bylo 5,0 (SD ± 3,7), po operaci 4,8 (SD ± 2,2) a u kontrol 5,3 (SD ± 2,3). Průměrné BDI-II skóre dosáhlo 7,5 (SD ± 5,3) předoperačně, 8,0 (SD ± 4,2) pooperačně a 5,3 (SD ± 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.

4.1.3 Diskuze

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. Mander et al. vyšetřil čtyři dětské pacienty s PC a dospěl ke stejnému závěru – pacienti měli zachovanou sekreci melatoninu s normálním rytmem (Mander 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

stanovili hladiny 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 resekcí pineocytomu GI (Slawik et al., 2016). Předoperační hodnoty ukázaly typický večerní vzestup u pěti 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. Nejpresnější 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 zkresluje 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 popsany 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 resekcí 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 resekcí GI pineocytomu na kvalitu spánku (Krieg et al., 2012). Jako kontrolní skupina autorům posloužili pacienti po resekcí nízkostupňového gliomu a pacienti

po mikrodisektomii 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 disektomii 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 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.

Standardizované dotazníky neprokázaly signifikantní rozdíly mezi skupinami. Pozorovali jsme pokles kvality spánku u všech vyšetřených, ale míra depresivity a denní spavosti byla v normě. Slawik et al. vyšetřili osm pacientů před a po resekci pineocytomu GI pomocí PSQI, ESS a Dotazníku ranních a večerních typů (Morningness-Eveningness Questionnaire), ovšem nenalezli statisticky významné rozdíly (Slawik et al., 2016). Murata et al. vyšetřili pacienty po resekci pineálního tumoru a chemo/radioterapii s odstupem až 11 let. Ze 14 pacientů pouze tři uvedli nějaké potíže se spánkem a pouze u dvou z nich to potvrdila polysomnografie (Murata et al., 1998).

Náš výzkum má několik limitací, které musíme zmínit. Předně, vyšetřený vzorek pacientů je malý, dále pak fakt, že pooperační odběry byly provedeny relativně brzy po výkonu (6-10 dní), což bylo dáno nutností CŽK pro odběry. Vzhledem k tomu, že došlo k radikální resekci PC a žádný viditelný zbytek pineální tkáně nebyl ponechán *in situ*, neočekáváme v budoucnu u pacientů obnovu sekrece melatoninu. Několik prací studovalo hladiny melatoninu časně po rozsáhlé břišní operaci a žádná z nich neprokázala ztrátu sekrece jako v našem případě (Derenzo et al., 2005; Gögenur et al., 2007a, 2007b). Nishimura et al. prokázali zachovanou sekreci

i diurnální rytmus melatoninu v prvních pooperačních dnech (Nishimura et al., 1998).

I přes malý vzorek vyšetřených pacientů můžeme z naší práce vyvodit několik závěrů. Zaprvé, pacienti s PC mají zachovanou fyziologickou sekreci melatoninu s cirkadiánní oscilací. Zadruhé, resekce PC vede k signifikantnímu poklesu sekrece melatoninu, který prakticky odpovídá pinealektomii (Májovský et al., 2017b). Zatřetí, naše studie je první, která poukazuje na elevaci hladiny kortizolu po pinealektomii u lidí.

4.2 Soubor pacientů s PC léčených konzervativně a chirurgicky

4.2.1 Metodika

4.2.1.1 Soubor pacientů

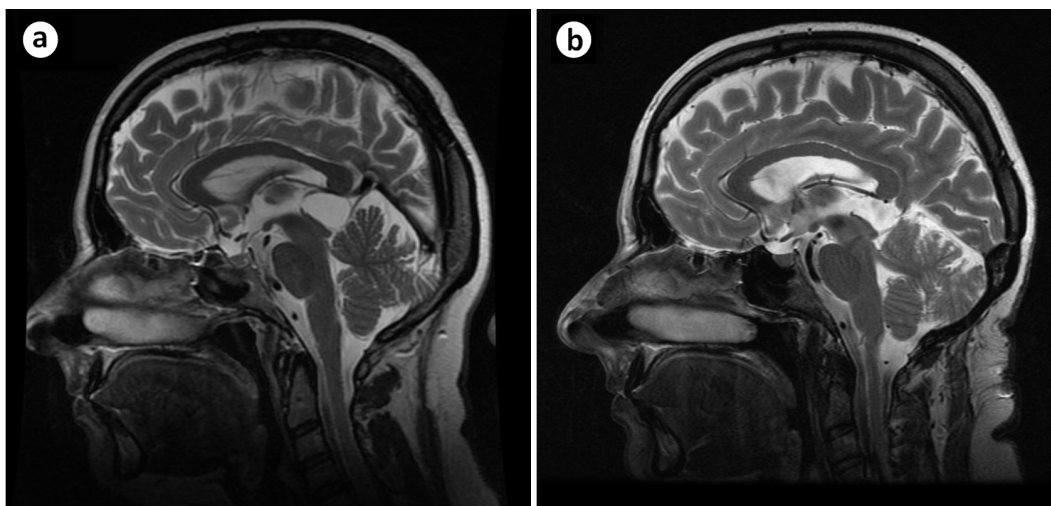
Naše kohorta byla sestavena z pacientů s PC, kteří byli vyšetřeni na Neurochirurgické klinice 1.LF a ÚVN v období let 2000-2016. U každého pacienta byla odebrána anamnéza a byl důkladně neurologicky vyšetřen. V letech 2012-2016 bylo součástí vyšetření i vyplnění standardizovaných, validovaných dotazníků 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 2 mm. Velikost cysty byla měřena jako největší rozměr na midsagitálním T2-váženém skenu, zařazeni byli pouze pacienti s PC větší než 6 mm. Pravidelné každoroční MR kontroly byly prováděny na 3T MR přístroji GE Signa HDxt.

4.2.1.2 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 (viz Obr. 15). Každý resekát byl podroben histologickému vyšetření a diagnóza PC potvrzena neuropatologem (viz Obr. 2)



OBR. 15 MR SNÍMKY PACIENTA S PINEÁLNÍ CYSTOU PŘED A PO OPERACI
Sagitální T2 obraz a) před operací, b) po operaci

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), viz Tabulka 3. 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 čtyři 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 lebny), které nás opravňují zapůjčení CCOS jako hodnotícího nástroje.

TABULKA 3 CHICAGO CHIARI OUTCOME SCALE

Chicago Chiari Outcome Scale*				
Bolest	Ostatní příznaky	Funkční výsledek	Komplikace	Celkové skóre
1: zhoršení	1: zhoršení	1: neschopen každodenních činností	1: trvalé komplikace, nekompensované	4: neschopnost
2: nezměněné, nebo refrakterní na léčbu	2: nezměněné	2: střední postižení (schopen <50% činností)	2: trvalé komplikace, dobře kompenzované	8: postižení
3: zlepšené, nebo kontrolováno léčbou	3: zlepšené	3: mírné postižení (schopen >50% činností)	3: přechodné komplikace	12: funkčně přijatelný výsledek
4: bez bolesti	4: bez příznaků	4: plně funkční	4: bez komplikací	16: excelentní výsledek

* The Chicago Chiari Outcome Scale (CCOS) přeloženo dle Aliaga et al. CCOS používá čtyři kategorie hodnotící výsledek operace (bolest, ostatní příznaky, funkční výsledek a komplikace). Každá kategorie nabývá hodnot 1 až 4, minimální CCOS skóre je tedy 4, maximální 16.

4.2.1.3 Statistická analýza

Porovnání spojitých proměnných bylo provedeno pomocí nepárového t-testu. Jako hladina statistické významnosti bylo zvoleno $p=0,05$. Program STATISTICA 12.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA) byl použit k statistickému hodnocení.

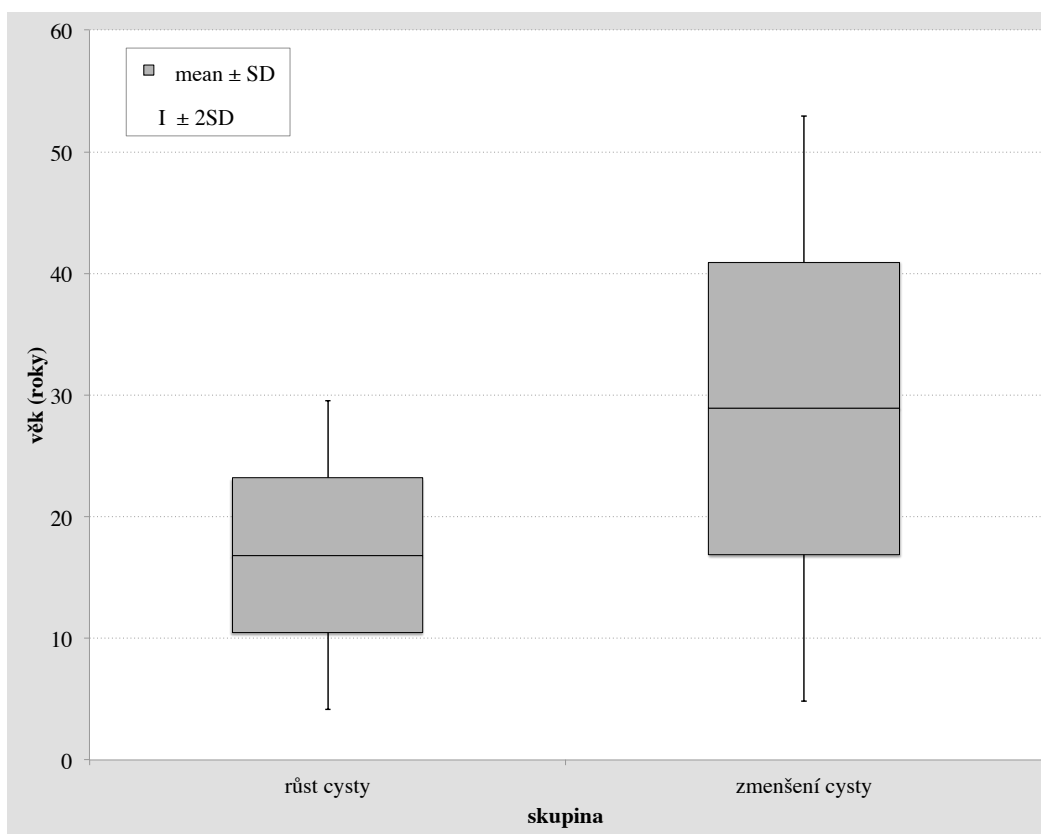
4.2.2 Výsledky

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 tří pacientů (2,7 %), neuralgie trigeminu u dvou pacientů (1,8 %), adenom hypofýzy u dvou pacientů (1,8 %), meningiom v zadní jámě u jednoho pacienta (0,9 %) a schizofrenie u jedné 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 šesti pacientů (5,5 %) a naopak regredovala u devíti (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. 16).



OBR. 16 PRŮMĚRNÝ VĚK PACIENTŮ VE VZTAHU K RŮSTU/ZMENŠENÍ CYSTY

4.2.2.1 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 (viz Tabulka 4). 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 sedm 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.

TABULKA 4 SKUPINA PACIENTŮ OPEROVANÝCH PRO PINEÁLNÍ CYSTU

č.	pohlaví	věk (roky)	klinický průběh	velikost (mm)	symptomy	komplikace	CCOS*
1	M	60	zhoršení	14	tenzní cefalea, vertigo	0	16
2	F	50	zhoršení	13	tenzní cefalea	0	15
3	F	58	zhoršení	10	synkopa	0	15
4	M	48	zhoršení	30	tenzní cefalea, nauzea	0	15
5	F	59	zhoršení	11	tenzní cefalea, vertigo, únava, tremor	0	14
6	F	44	zhoršení	23	tenzní cefalea, vertigo, nauzea	0	16
7	M	45	zhoršení	21	tenzní cefalea, synkopa	0	14
8	M	46	zhoršení	16	tenzní cefalea, epileptický záchvat	0	16
9	M	28	stabilní	35	tenzní cefalea, synkopa, parestézie	0	16
10	F	25	zhoršení	24	tenzní cefalea, vertigo, synkopa, únava, parestézie	0	13
11	F	38	zhoršení	25	tenzní cefalea, vertigo, diplopie	0	15
12	F	39	stabilní	17	tenzní cefalea, epileptický záchvat	0	16
13	M	34	zhoršení	12	tenzní cefalea, vertigo	osteomyelitis	12
14	F	36	zhoršení	9	tenzní cefalea, migréna, únava	0	14
15	F	33	stabilní	16	tenzní cefalea, migréna, diplopie	0	16
16	F	24	stabilní	18	tenzní cefalea, diplopie	0	15
17	F	23	zhoršení	23	tenzní cefalea	hematom	14
18	F	23	zhoršení	14	tenzní cefalea	0	16
19	M	10	zhoršení	12	tenzní cefalea, vertigo	0	16
20	F	24	zhoršení	26	hydrocefalus	0	16
21	F	17	zhoršení	10	tenzní cefalea, vertigo, nauzea, únava	0	16

* CCOS: Chicago Chiari Outcome Scale

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

4.2.3 Diskuze

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

4.2.3.1 Epidemiologie

Jak bylo uvedeno dříve, prevalence PC v populaci závisí především na arbitrární velikostní definici. Dosud největší radiologická studie zahrnující 48 417 dospělých pacientů zvolila spodní hranici 5 mm a zjistila prevalenci PC 0,99 % (Al-Holou et al., 2011). V naší práci jsme byli ještě striktnější a minimální velikost stanovili na 7 mm, protože v literatuře není popsán případ symptomatického pacienta s menší cystou. Vyšší výskyt PC u žen v našem souboru je v souladu se všemi dosud publikovanými většími pracemi.

4.2.3.2 MR obraz

Multilobulární struktura je u PC relativně častá, našli jsme ji u 25,5 % pacientů, literární zdroje uvádí 9-51 % (Fleege et al., 1994; Pastel et al., 2009; Nolte et al., 2010; Starke et al., 2016). Samotná přítomnost sept v PC by neměla vést k podezření na nádorový proces. Fakhran et al. prozkoumali MR dokumentaci 52 pacientů s pineocytomem GI (Fakhran & Escott, 2008) a ani v jednom případě nebyla splněna kritéria PC, která definovali Barboriak et al. a která jsme použili i v našem souboru (Barboriak et al., 2001b). MR diagnóza by tedy měla být relativně spolehlivá a přítomnost vnitřní struktury PC rozhodně není *per se* indikací k biopsii.

4.2.3.3 Přirozený průběh

V našem souboru jsme pozorovali progresi velikosti cysty u šesti pacientů (5,5 %) a naopak regresi u devíti (8,2 %). To, že PC nejsou stabilní entitou, je známo. Velké radiologické studie ukazují nejvyšší prevalenci v mladším školním věku a poté pozvolný pokles (Al-Holou et al., 2010,

2011). Naše data jsou v souladu s tímto předpokladem, neboť jsme našli statisticky významný rozdíl v průměrném věku mezi našimi pacienty, kterým PC rostla a kterým se naopak zmenšila ($p=0,026$). Z výše uvedeného vyplývá, že růst PC v mládí je součástí přirozeného průběhu, a tudíž sám o sobě není indikací k operační léčbě.

4.2.3.4 Klinický obraz

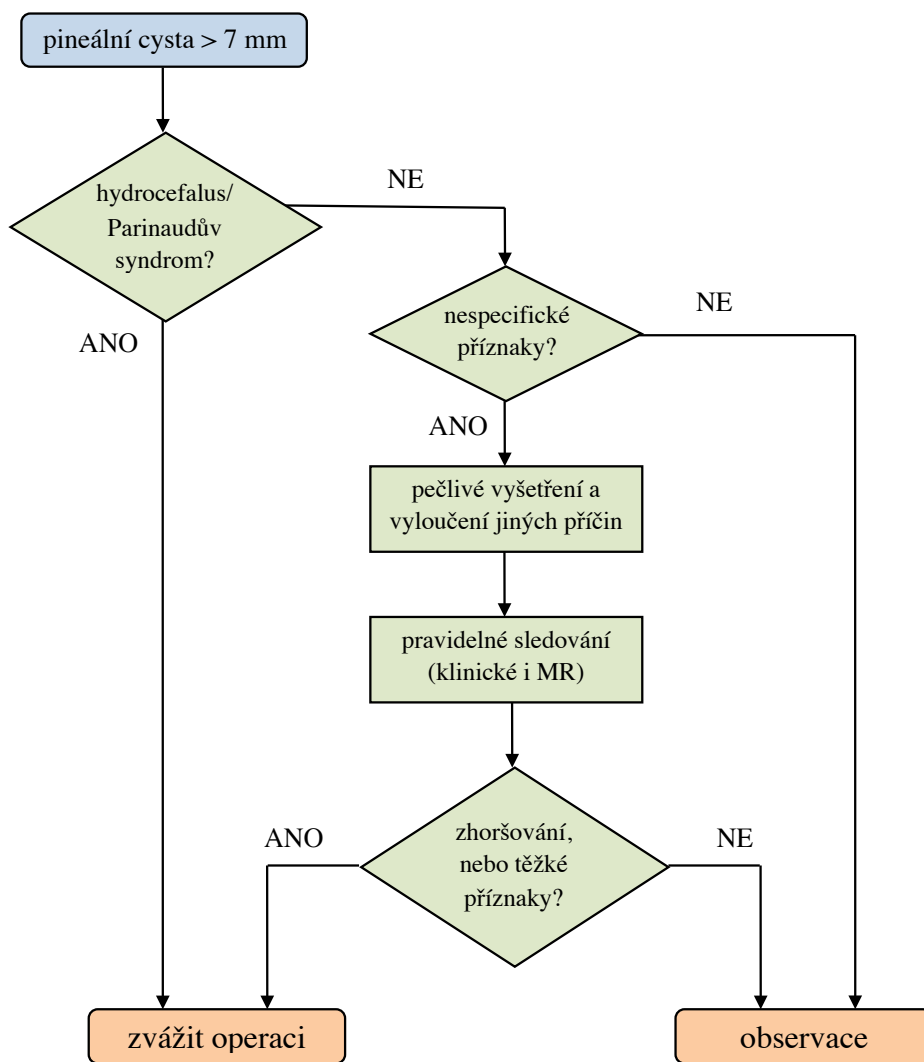
Klasickým příznakem u pacientů s PC je podle učebnic hydrocefalus a Parinaudův syndrom, ovšem v našem souboru jsme takového pacienta měli pouze jednoho (0,9 %). Dosud největší chirurgická série s 56 operovanými pacienty nezahrnuje ani jeden takový případ (Hajnsek et al., 2013), stejně jako největší radiologická 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; Hajnsek et al., 2013). V naší sestavě mělo anamnesticky epileptický paroxysmus 6,4 % pacientů a největší chirurgická série dokonce uvádí 37,5 % (Hajnsek 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 4.1.2), 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).

4.2.3.5 Možnosti léčby

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 ujištění 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. Není 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 proporci operovaných 16,6-20,9 % (Fetell et al., 1991; Kalani et al., 2015; Eide & Ringstad, 2017). Celý diagnosticko-léčebný algoritmus shrnuje Obr. 17.



OBR. 17 NAVRHOVANÝ DIAGNOSTICKO-LÉČEBNÝ POSTUP U PACIENTŮ S PINEÁLNÍ CYSTOU

4.2.3.6 Efekt chirurgické léčby

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 (Yarbrough 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 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 ale 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 transienční 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 přerušování přemostujících žil či diplopie (Jakola et al., 2013).

V literatuře existuje kromě naší práce devět retrospektivních studií, které zahrnují osm, a více operovaných pacientů s PC (viz Tabulka 5). Celkem tyto studie zahrnují 211 pacientů operovaných pro PC a žádná neobsahuje kontrolní skupinu konzervativně léčených. Velikost cyst se pohybuje v rozmezí 7-35 mm a použité operační přístupy jsou SCIT, OTT, endoskopická fenestrace a stereotaktická aspirace. Bohužel ne všechny práce udávají jasně klinické výsledky, některé se jen omezují na konstatování, že došlo k „ústupu potíží“ (Kreth et al., 1996; Hajnsek et al.,

2013; Kalani et al., 2015). Eide et al. použili vlastní, *ad hoc* vytvořenou škálu (Eide & Ringstad, 2017). Ty studie, které výsledky kvantifikují, ukazují významné zlepšení příznaků, a to v rozsahu 42,9-100,0 %, přičemž recentní studie přesahují devadesátiprocentní hranici (Fetell et al., 1991; Fain et al., 1994; Michielsen et al., 2002; Mandra et al., 2003; Hajsek et al., 2013; Kalani et al., 2015; Eide & Ringstad, 2017; Májovský et al., 2017a). I tak je hodnocení velmi heterogenní, neboť neexistuje jednotná škála, a výsledky se velmi špatně porovnávají. Považujeme proto do budoucna za důležité sjednotit způsob hodnocení chirurgické léčby.

TABULKA 5 : PŘEHLED CHIRURGICKÝCH STUDÍ S PACIENTY PO RESEKCI PC

Autoři	Rok publikace	Počet pacientů	Průměrná velikost cyst (mm)	Chirurgický přístup (počet pacientů)	OTT	stereobiopsie	mikrochirurgická fenestrace	endoskopická fenestrace	Délka sledování (měsíce)	Komplikace (%)	Zlepšení symptomů (%)	Recidiva (%)
Fettel et al.	1991	9	16	9	0	0	0	0	nelze	0,00%	66,7	0
Fain et al.	1994	24	17	23	0	1	0	0	nelze	12,5	nelze	nelze
Kreth et al.	1996	14	nelze	0	0	14	0	0	48	0	42,9	nelze
Mena et al.	1997	15	17	13	1	1	0	0	79,2	13,3	nelze	6,7 [‡]
Tirakotai et al.	2004	9	nelze	0	0	0	0	9	nelze	0	nelze	11,1
Hajisek et al.	2013	56	nelze	56	0	0	0	0	nelze	0	100	nelze
Kalani et al.	2015	18	15	nelze	nelze	0	0	0	19,2	77,8	94,4	0
Berhouma et al.	2015	24	nelze	0	20	0	0	4	144	25	nelze	0
Eide et Ringstad	2017	21	17	nelze	nelze	0	6	0	46,1	0	90,5	0
Majovsky et al.	2017	21	19	21	0	0	0	0	71,2	9,5	95,2	0

* jeden pacient po stereobiopsii recidivoval

Jednotlivé chirurgické přístupy, které byly ve studiích použity jsou mikrochirurgický SCIT, OTT, transventrikulární endoskopický a stereotaktická aspirace. Mikrochirurgie (tedy SCIT a OTT) nabízí nejvyšší míru zlepšení příznaků, která přesahuje 90 %. Jak již bylo uvedeno, OTT je zatížen relativně vysokým rizikem pooperační hemianopsie (až 25 %, Berhouma et al., 2015), proto preferujeme jednoznačně SCIT. Hajsnek et al. publikovali největší sérii, kdy operovali 56 pacientů SCIT přístupem a nezaznamenali ani jednu komplikaci.

Cílem operace by měla být kompletní nebo subtotální resekce PC. Eide et al. porovnali ve své práci 15 pacientů, u kterých PC resekovali a 6 pacientů, u kterých cystu jen mikroskopicky fenestrovali. Signifikantně lepší výsledek autoři pozorovali ve skupině s kompletní resekci PC.

Kompletní resekce PC není dosažitelná u zbylých dvou přístupů – transventrikulární endoskopie a stereotaktické aspirace. Výhodou obou metod je jistě menší invazivita týkající se chirurgického přístupu, která je ovšem vykoupena rizikem recidivy PC (Mena et al., 1997; Tirakotai et al., 2004). Kreth et al. stereotakticky aspirovali PC u 14 pacientů, ovšem klinické zlepšení bylo jen u 42,9 % z nich. V této sérii nedošlo k žádné komplikaci ani k recidivě PC (Kreth et al., 1996). Endoskopii zastupuje největší série devíti pacientů, u nichž byla provedena fenestrace a biopsie cysty (Tirakotai et al., 2004). Autoři bohužel nezmiňují klinické výsledky, pouze uvádějí, že jedna cysta recidivovala a že nedošlo k chirurgické komplikaci.

4.3 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 nabízejí. 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., 2016).

4.3.1 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 being a surgical lesion?

- (a) yes
- (b) no

5. In your opinion, which of the following symptoms are legitimate indication for a 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 examine 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

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 when accessing a pineal cyst?

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

11. Based on your experience, what are the results of 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.

4.3.2 Výsledky

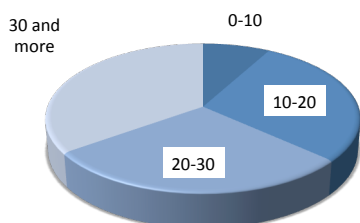
Z oslovených 457 neurochirurgů jich vyplnilo náš dotazník 119 (26 %). Z těchto 119 odpovědí jsme vyřadili devět, které byly neúplné a jednu, která byla podána pozdě. Tedy 110 odpovědí bylo prozkoumáno a vyhodnoceno. Nejvíce odpovědí bylo ze Spojených států amerických (15 odpovědí), dále pak ze Spolkové 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 %). Výsledky jsou graficky shrnuty na Obr. 18.

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

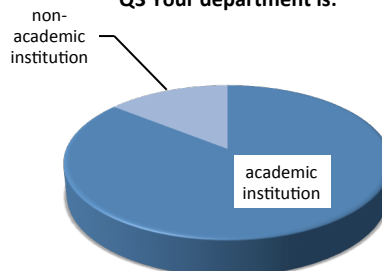
(25 %), endokrinologické poruchy (12 %), vertigo (7 %), jiné (5 %) a intuice lékaře (3 %). Pacienty s nespecifickými příznaky operuje alespoň někdy 15 % dotazovaných (ot. 7). Nejoblíbenější chirurgický přístup (ot.10) je mikrochirurgický SCIT (62 %), následovaný ETV (19 %), OTT (13 %) a endoskopickým 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.)

Obr. 18 ODPOVĚDI NA VYBRANÉ OTÁZKY DOTAZNÍKU SHRNUTÉ DO GRAFŮ

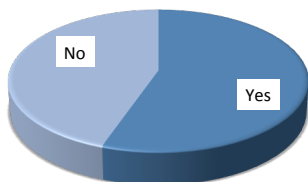
Q2 How many years of clinical practice do you have?



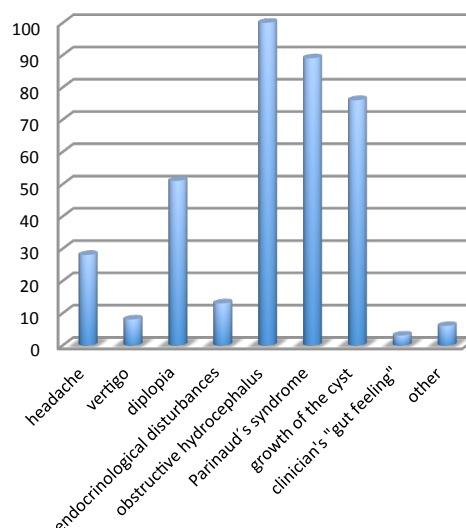
Q3 Your department is:



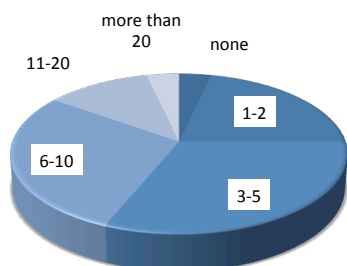
Q4 Do you consider a pineal cyst as a surgical lesion?



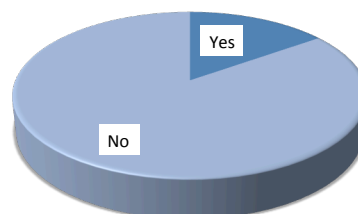
Q5 In your opinion, which of the following symptoms is a legitimate indication for pineal cyst resection?



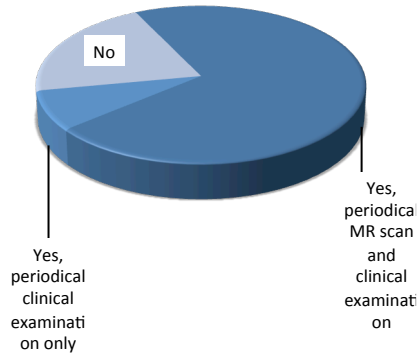
Q6 How many patients with a pineal cyst do you see per year in your department (newly diagnosed)?



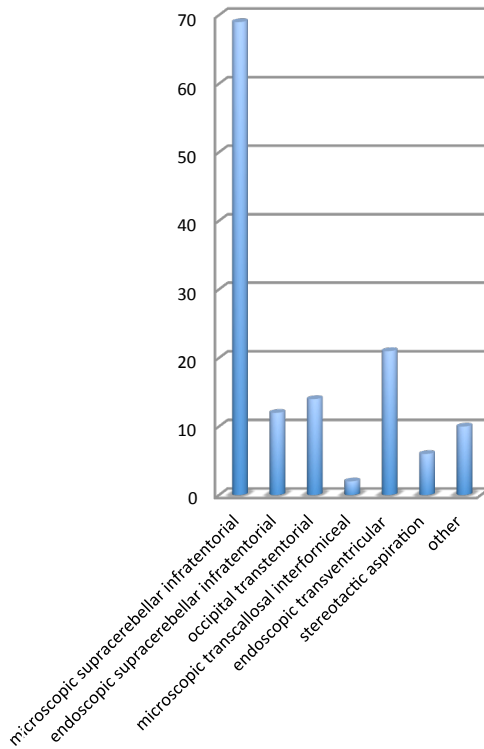
Q7 Do you sometimes indicate surgery in patients with a pineal cyst that present with non-specific complaints?



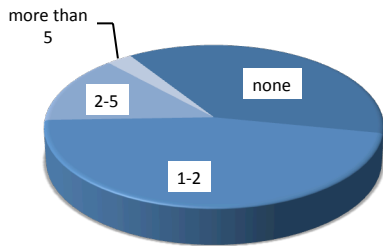
Q8 Do you follow-up adult patients with asymptomatic pineal cysts?



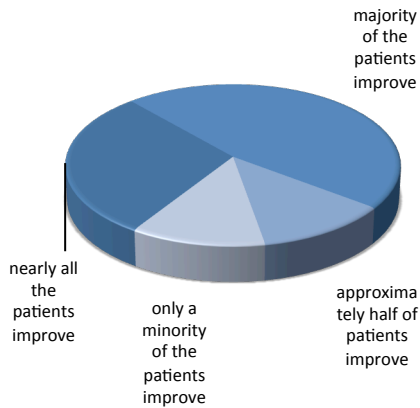
Q10 What surgical approach do you prefer in accessing a pineal cyst?



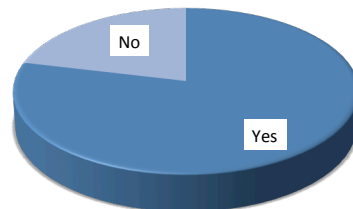
Q9 Approximately, how many patients with a pineal cyst do you operate on in your department per year?



Q11 Based on your experience, what are the results from pineal cyst surgery?



Q12 Do you think an international registry of patients with a pineal cyst could be useful?



4.3.3 Diskuze

Většina účastníků výzkumu se shodla, že PC způsobující specifické příznaky z útlaku okolních struktur jsou indikovány k chirurgickému řešení. Jmenovitě pacienty s obstrukčním hydrocefalem operuje 90 % dotázaných a pacienty s Parinaudovým syndromem 80 %. V tomto bodě není většího sporu, PC působí jako „mass lesion“ a měla by být tudíž radikálně odstraněna. Někteří autoři doporučují u pacientů s obstrukčním hydrocefalem zkratové operace (endoskopická třetí ventrikulostomie, ventrikuloperitoneální shunt), které ovšem neřeší problém kauzálně, a proto je nepokládáme za vhodné.

Růst cysty považuje 68 % dotázaných za důvod k operaci. Literatura však ukazuje, že přirozený vývoj PC je takový, že roste v prvních letech života, dosahuje vrcholu v mladším školním věku a adolescenci a poté postupně regreduje. Al-Holou et al. provedli velkou epidemiologickou studii na souboru 48 417 pacientů, v níž našli vrchol prevalence ve věkové skupině 6-12 let (3,7 %) (Al-Holou et al., 2010, 2011). Nezdá se, že by tyto změny velikosti měly vliv na klinický obraz nemocných a jsou považovány za přirozený průběh PC (Barboriak et al., 2001b; Al-Holou et al., 2011). Z těchto důvodů považujeme pouhý růst beze změny charakteru sycení PC u mladých pacientů za normální a operaci nepokládáme za odůvodněnou.

Pouze 15 % účastníků našeho výzkumu operuje pacienty s nespecifickými příznaky (např. bolesti hlavy, vertigo, únava, poruchy spánku) a pouhá 3 % jich indikuje pacienty k operaci na základě své intuice. Role PC v etiopatogenezi nespecifických příznaků je dubiózní, podrobněji byl studován pouze vztah mezi PC a bolestí hlavy. Seifert et al. porovnali výskyt bolestí hlavy u 51 pacientů s PC a 51 zdravých kontrol (Seifert et al., 2008). Výsledkem byla dvakrát vyšší prevalence cefaley u pacientů s PC, což naznačuje, že zde existuje kausální spojitost. Jako možné vysvětlení byla nabídnuta hypotéza intermitentní obstrukce *aquaeductus mesencephali* (Kalani et al., 2015), komprese *vena magna Galeni* (Eide & Ringstad, 2016;

Eide et al., 2016) či porucha sekrece melatoninu (Karadaş et al., 2012). Literatura obsahuje několik kazuistik, kdy došlo k úlevě od bolestí hlavy jako jediného příznaku PC (Fain et al., 1994; Hajnsek et al., 2013; Kalani et al., 2015). Naproti tomu řada autorů nepovažuje bolesti hlavy za důvod k operaci (Fetell et al., 1991; Al-Holou et al., 2011; Berhouma et al., 2015) a jeden z našich respondentů uvádí, že přestal tyto pacienty operovat pro neuspokojivé výsledky.

Někdy pacienti s PC přichází s neobvyklými až bizarními příznaky jako jsou tremor, monoparestezie, necitlivost kůže či sucho v ústech. Jsou opět popsány případy, kdy došlo ke kompletní úpravě po resekci PC (Menovsky et al., 2011; Kalani et al., 2015) a i z naší sestavy tyto pacienty známe.

Zvážíme-li relativně vysokou prevalenci PC v populaci (1-2 %) a široké rozšíření MR diagnostiky, jen malá část osob s PC vyhledává neurochirurgickou konzultaci (ot. 6). Pouze na 4 % klinik našich dotázaných vyšetří ambulantně více než 20 pacientů za rok. Obvyklý roční „caseload“ na ambulancích je 1-2 pacientů (21 % respondentů), 3-5 pacientů (32 %) a 6-10 pacientů (27 %). Možné vysvětlené je fakt, že u řady pacientů se jedná o incidentální nález, a proto nevyhledají lékařskou péči. Další možností je, že neurologové či praktičtí lékaři neodesílají pacienty k neurochirurgické konzultaci snad proto, že operaci nepovažují u PC za léčebnou možnost.

Počet operovaných pacientů s PC za rok je 1-2 u 46 % dotázaných, 3-5 u 14 % a více než 5 u 3 % (ot. 9). Třicet sedm procent pracovišť neoperuje pacienty s PC. Pokud vezmeme v úvahu odpovědi na ot. 6 a ot. 9, pak vyplývá, že k operačnímu řešení je v průměru indikováno 25 % vyšetřených pacientů. V naší vlastní sérii 110 pacientů s PC jsme operovali 19,1 % z nich. Zde je třeba zdůraznit fakt, že populace pacientů na neurochirurgických ambulancích je již preselektovaná, často hledající druhý či třetí názor.

Jak bylo řečeno, operace pro PC jsou relativně vzácné a jsou indikovány u pacientů s těžkými příznaky, které nelze ovlivnit konzervativní léčbou. Pouze jednotky operací za rok jsou prováděny na dotazovaných

pracovištích. Toto pozorování není překvapující, uvážíme-li, že pineální žláza je jednou z centrálních struktur mozku a operativa v této oblasti je zatížena rizikem závažných komplikací (Fleege et al., 1994; Hernesniemi et al., 2008; Berhouma et al., 2015). Z toho důvodu by měla být operativa pineálních lézí soustředěna do specializovaných center a do rukou několika zkušených neurochirurgů.

Preferovaný operační přístup (ot. 10) je jednoznačně mikrochirurgický SCIT, s odstupem následovaný endoskopickým transventrikulárním, OTT a endoskopickým SCIT (pro popis jednotlivých přístupů viz kap. 2.4.). I přes nejistoty v operačních indikacích a zjevná rizika spojená s výkonem je resekce PC vnímána našimi respondenty pozitivně, podle 64 % z nich se stav většiny pacientů zlepší (ot. 11).

Pravidelné kontroly pacientů s PC provádí 80 % dotázaných, většina z nich včetně MR vyšetření mozku. Al-Holou et al. nedoporučují rutinní MR kontroly, pokud je grafický vzhled PC „typický“ (Al-Holou et al., 2011). Na našem pracovišti považujeme MR kontroly za opodstatněné jednak z důvodu monitorace změny velikosti cysty a jednak z obavy z možného nádorového procesu pinealis připomínajícího prostou cystu.

Zajímavý příspěvek do diskuze o indikačních kritériích pro resekci PC poskytl jeden respondent, který v ot. 13 uvedl, že za důležitý příznak považuje intermitentní nauzeu. Fenomén intermitentní bolesti hlavy a nauzey bývá vysvětlován přechodnou obstrukcí *aquaeductus mesencephali* pineální cystou, podobně jako v případě koloidních cyst třetí komory (tzv. ventilový mechanismus). Klinické příznaky jsou vysvětlovány krátkodobým vzestupem ICP při obstrukci likvorových cest v závislosti na poloze hlavy a těla. Kalani et al. připisují řadu dalších příznaků tomuto fenoménu, včetně poruch visu, parestézií či synkop (Kalani et al., 2015). Hypotézu zvýšeného ICP u pacientů s PC rozpracovali Eide a Ringstadt, kteří ovšem za příčinu považují kompresi hlubokých mozkových žil, nikoliv aquaeduktu (Eide & Ringstad, 2016; Eide et al., 2016).

5 Závěr

V této práci jsem se snažil prezentovat výsledky několikaletého úsilí Neurochirurgické a neuroonkologické kliniky 1.LF UK a 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, z nichž vycházejí (viz kap. 3):

- 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 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

pacienty 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 resekci 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?

6 Seznam zkratek

- AFP – alfafetoprotein
- ANOVA – analysis of variance (analýza rozptylu)
- AUC – area under curve (plocha pod křivkou)
- AVM – arteriovenózní malformace
- BDI-II – Beck Depression Inventory II
- cAMP – cyclic adenosin monophosphate
- CCOS – Chicago Chiari Outcome Scale
- CŽK – centrální žilní katetr
- EDTA – kyselina ethylendiamintetraoctová
- ESS – Epworth Sleepiness Scale
- ETV – endoskopická třetí ventrikulostomie
- HIT-6 – Headache Impact Test 6
- ICP – intracranial pressure (nitrolební tlak)
- IHT – interhemisferický-transkalozní přístup
- MIDAS – Migraine Disability Assessment Score
- MR – magnetická rezonance
- OTT – okcipitální-transtentoriální přístup
- PC – pineální cysta
- PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index
- SCIT – supracerebelární-infratentoriální přístup
- SCN – suprachiasmatic nucleus
- TTV – transkortikální-transventrikulární přístup
- TVE – transventrikulární endoskopický přístup
- β -HCG – lidský choriový gonadotropin

7 Seznam ilustrací

OBR. 1 MADAGASKARSKÝ LEGUÁN (<i>CHALARODON MADAGASCARIENSIS</i>).....	12
OBR. 2 MIKROSKOPICKÁ STRUKTURA PINEÁLNÍ ŽLÁZY S PINEÁLNÍ CYSTOU	13
OBR. 3 CHEMICKÝ VZOREC MELATONINU.....	16
OBR. 4 ANATOMIE PINEÁLNÍ KRAJINY	17
OBR. 5 EXPANZE VLASTNÍ PINEÁLNÍ ŽLÁZY	22
OBR. 6 OSTATNÍ EXPANZE PINEÁLNÍ KRAJINY	24
OBR. 7 PŘÍSTUPY DO PINEÁLNÍ KRAJINY	25
OBR. 8 UNILATERÁLNÍ SUPRACEREBELÁRNÍ-INFRATENTORIÁLNÍ PŘÍSTUP.....	27
OBR. 9 MELATONINOVÝ PROFIL – SROVNÁNÍ PŘED OPERACÍ A KONTROLNÍ SKUPINOU	40
OBR. 10 MELATONINOVÝ PROFIL – SROVNÁNÍ PŘED OPERACÍ A PO OPERACI.....	40
OBR. 11 KORTIZOLOVÝ PROFIL - SROVNÁNÍ PŘED OPERACÍ A KONTROLNÍ SKUPINOU	41
OBR. 12 KORTIZOLOVÝ PROFIL - SROVNÁNÍ PŘED OPERACÍ A PO OPERACI	41
OBR. 13 GLYKEMICKÝ PROFIL - SROVNÁNÍ PŘED OPERACÍ A KONTROLNÍ SKUPINOU	42
OBR. 14 GLYKEMICKÝ PROFIL - SROVNÁNÍ PŘED OPERACÍ A PO OPERACI	42
OBR. 15 MR SNÍMKY PACIENTA S PINEÁLNÍ CYSTOU PŘED A PO OPERACI.....	49
OBR. 16 PRŮMĚRNÝ VĚK PACIENTŮ VE VZTAHU K RŮSTU/ZMENŠENÍ CYSTY	52
OBR. 17 NAVRHOVANÝ DIAGNOSTICKO-LÉČEBNÝ POSTUP U PACIENTŮ S PINEÁLNÍ CYSTOU	57
OBR. 18 ODPOVĚDI NA VYBRANÉ OTÁZKY DOTAZNÍKU SHRNUITÉ DO GRAFŮ	67

8 Seznam tabulek

TABULKA 1: SOUBOR PACIENTŮ VYŠETŘENÝCH NA SEKRECI HORMONŮ.....	36
TABULKA 2 VYŠETŘOVACÍ PROTOKOL U PACIENTŮ S PC A V KONTROLNÍ SKUPINĚ.....	38
TABULKA 3 CHICAGO CHIARI OUTCOME SCALE.....	50
TABULKA 4 SKUPINA PACIENTŮ OPEROVANÝCH PRO PINEÁLNÍ CYSTU	53
TABULKA 5 : PŘEHLED CHIRURGICKÝCH STUDIÍ S PACIENTY PO RESEKCI PC	60

9 Seznam literatury

1. Al-Holou, W.N., Maher, C.O., Muraszko, K.M., and Garton, H.J.L. (2010). The natural history of pineal cysts in children and young adults. *J. Neurosurg. Pediatr.* 5: 162–6.
2. 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.
3. 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.
4. Amstrup, A.K., Sikjaer, T., Heickendorff, L., Mosekilde, L., et al. (2015). Melatonin improves bone mineral density at the femoral neck in postmenopausal women with osteopenia: a randomized controlled trial. *J. Pineal Res.* 59: 221–9.
5. 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.
6. Aoki, N. (1985). Combined occipital transtentorial and infratentorial supracerebellar approach in the concorde position for the treatment of an arteriovenous malformation in the upper vermis: case report. *Neurosurgery* 17: 815–7.
7. Arangino, S., Cagnacci, A., Angiolucci, M., Vacca, A.M., et al. (1999). Effects of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men. *Am. J. Cardiol.* 83: 1417–1419.
8. Aryan, H.E., Ozgur, B.M., Jandial, R., and Levy, M.L. (2006). Complications of interhemispheric transcallosal approach in children: review of 15 years experience. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 108: 790–3.
9. Azab, W.A., Nasim, K., and Salaheddin, W. (2014). An overview of the current surgical options for pineal region tumors. *Surg Neurol Int* 5: 39.

10. Balossier, A., Blond, S., Touzet, G., Lefranc, M., et al. (2015). Endoscopic versus stereotactic procedure for pineal tumour biopsies: Comparative review of the literature and learning from a 25-year experience. *Neurochirurgie*. 61: 146–54.
11. Barboriak, D.P., Lee, L., and Provenzale, J.M. (2001a). Serial MR Imaging of Pineal Cysts. *Am. J. Roentgenol*. 176: 737–743.
12. Barboriak, D.P., Lee, L., and Provenzale, J.M. (2001b). Serial MR imaging of pineal cysts: implications for natural history and follow-up. *AJR. Am. J. Roentgenol*. 176: 737–43.
13. Beck, A.T., Steer, R.A., Ball, R., and Ranieri, W.F. (2010). Comparison of Beck Depression Inventories-IA and-II in Psychiatric Outpatients. *J Pers Assess* 67: 588–597.
14. Beck, H., and Moriyama, E. (2001). Transverse sinus-tentorium splitting approach for pineal region tumors--case report. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 41: 217–21.
15. Beneš, V., and Mohapl, M. (2001). Symptomatické cysty pineální krajiny - chirurgická léčba. *Československá Neurol. a Neurochir*. 64: 280–284.
16. 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.
17. 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.
18. Bregant, T., Rados, M., Derganc, M., Neubauer, D., et al. (2011). Pineal cysts - a benign consequence of mild hypoxia in a near-term brain? *Neuro Endocrinol. Lett*. 32: 663–6.
19. Broggi, M., Darbar, A., and Teo, C. (2010). The value of endoscopy in the total resection of pineocytomas. *Neurosurgery* 67: ons159-65.
20. Brown, G.M. (1996). Pineal Function in Psychiatric Disorders. In *Melatonin: A Universal Photoperiodic Signal with Diverse Actions*, S. Pang, R. Reiter, and P. Tang, eds. (Karger Publishers), pp 174–179.

21. Brugger, P., Marktl, W., and Herold, M. (1995). Impaired nocturnal secretion of melatonin in coronary heart disease. *Lancet* (London, England) *345*: 1408.
22. Buchvald, P., Suchomel, P., Beneš, V., Kaiser, M., et al. (2013). Expanze pineální krajiny. *Česká a Slov. Neurol. a Neurochir. Časopis Českých a Slov. Neurol. a Neurochir.* *76*: 667–677.
23. 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.
24. Campbell, A.W. (1899). Notes of two cases of dilatation of central cavity or ventricle of the pineal gland. *Tr Path Soc* *50*:
25. 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.
26. Cauley, K. a, Linnell, G.J., Braff, S.P., Filippi, C.G., et al. (2009). Serial follow-up MRI of indeterminate cystic lesions of the pineal region: experience at a rural tertiary care referral center. *AJR Am J Roentgenol* *193*: 533–537.
27. Cooper, E.R. (1932). The Human Pineal Gland and Pineal Cysts. *J. Anat.* *67*: 28–46.
28. Cushing, H. (1905). The establishment of cerebral hernia as a decompressive measure for inaccessible brain tumors. *Surg. Gyn. Obs.* *1*: 297–314.
29. Dallier, F., and Roio, C. Di (2015). Sitting position for pineal surgery: Some anaesthetic considerations. *Neurochirurgie.* *61*: 164–7.
30. Dandy, W.E. (1936). Operative experience in cases of pineal tumor. *Arch. Surg.* *33*: 19.
31. 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.
32. Dollins, A.B., Zhdanova, I. V, Wurtman, R.J., Lynch, H.J., et al. (1994). Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 91: 1824–8.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Ellenbogen, R.G., and Moores, L.E. (1997). Endoscopic management of a pineal and suprasellar germinoma with associated hydrocephalus. *Minim. Invasive Neurosurg.* 40:.
 37. Engel, U., Gottschalk, S., Niehaus, L., Lehmann, R., et al. (2000). Cystic lesions of the pineal region - MRI and pathology. *Neuroradiology* 42: 399–402.
 38. 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.
 39. 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.
 40. Fakhran, S., and Escott, E.J. (2008). Pineocytoma mimicking a pineal cyst on imaging: True diagnostic dilemma or a case of incomplete imaging? *Am. J. Neuroradiol.* 29: 159–163.
 41. Ferrer, E., Santamarta, D., Garcia-Fructuoso, G., Caral, L., et al. (1997).

- Neuroendoscopic management of pineal region tumours. *Acta Neurochir. (Wien)*. 139: 12–21.
42. Ferrier, I.N., Arendt, J., Johnstone, E.C., and Crow, T.J. (1982). Reduced nocturnal melatonin secretion in chronic schizophrenia: relationship to body weight. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 17: 181–7.
 43. Fetell, M.R., Bruce, J.N., Burke, A.M., Cross, D.T., et al. (1991). Non-neoplastic pineal cysts. *Neurology* 41: 1034–40.
 44. Fetell, M.R., and Stein, B.M. (1986). Neuroendocrine aspects of pineal tumors. *Neurol. Clin.* 4: 877–905.
 45. Fetterman, B.L., Lanman, T.H., and House, J.W. (1997). Relief of headache by cranioplasty after skull base surgery. *Skull Base Surg.* 7: 1–4.
 46. Fleege, M. a, Miller, G.M., Fletcher, G.P., Fain, J.S., et al. (1994). Benign glial cysts of the pineal gland: unusual imaging characteristics with histologic correlation. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 15: 161–6.
 47. Gögenur, I., Middleton, B., Burgdorf, S., Rasmussen, L.S., et al. (2007a). Impact of sleep and circadian disturbances in urinary 6-sulphatoxymelatonin levels, on cognitive function after major surgery. *J. Pineal Res.* 43: 179–84.
 48. Gögenur, I., Ocak, U., Altunpinar, O., Middleton, B., et al. (2007b). Disturbances in melatonin, cortisol and core body temperature rhythms after major surgery. *World J. Surg.* 31: 290–8.
 49. Golzarian, J., Balériaux, D., Bank, W.O., Matos, C., et al. (1993). Pineal cyst: normal or pathological? *Neuroradiology* 35: 251–3.
 50. Gore, P.A., Gonzalez, L.F., Rekate, H.L., and Nakaji, P. (2008). Endoscopic supracerebellar infratentorial approach for pineal cyst resection: technical case report. *Neurosurgery* 62: 108–9; discussion 109.
 51. Greenberg, M.S. (2016). *Handbook of neurosurgery* (Thieme).
 52. 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.
 53. Hart, M.G., Santarius, T., and Kirillos, R.W. (2013). How i do it - Pineal

- surgery: Supracerebellar infratentorial versus occipital transtentorial. *Acta Neurochir. (Wien)*. 155: 463–467.
54. Hasegawa, A., Ohtsubo, K., and Mori, W. (1987). Pineal gland in old age; quantitative and qualitative morphological study of 168 human autopsy cases. *Brain Res.* 409: 343–349.
55. Hernesniemi, J., Romani, R., Albayrak, B.S., Lehto, H., et al. (2008). Microsurgical management of pineal region lesions: personal experience with 119 patients. *Surg. Neurol.* 70: 576–583.
56. Herxheimer, A., and Petrie, K.J. (2002). Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, A. Herxheimer, ed. (Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd), p CD001520.
57. Horsley, V. (1910). Discussion of paper by CMH Howell on tumors of the pineal body. *Proc R Soc Med* 3: 77–8.
58. Hughes, R.J., and Badia, P. (1997). Sleep-promoting and hypothermic effects of daytime melatonin administration in humans. *Sleep* 20: 124–31.
59. Chernov, M.F., Kamikawa, S., Yamane, F., Ishihara, S., et al. (2006). Neurofiberscopic biopsy of tumors of the pineal region and posterior third ventricle: indications, technique, complications, and results. *Neurosurgery* 59: 267-77-77.
60. Chirico, A. Di, Rocco, F. Di, and Velardi, F. (2001). Spontaneous regression of a symptomatic pineal cyst after endoscopic third-ventriculostomy. *Childs. Nerv. Syst.* 17: 42–6.
61. 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.
62. Inoue, Y., Saiwai, S., Miyamoto, T., and Katsuyama, J. Enhanced high-resolution sagittal MRI of normal pineal glands. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 18: 182–6.

63. Jakola, A.S., Bartek, J., and Mathiesen, T. (2013). Venous complications in supracerebellar infratentorial approach. *Acta Neurochir. (Wien)*. 155: 477–8.
64. 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.
65. Johns, M.W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14: 540–5.
66. Kain, Z.N., Zimolo, Z., and Heninger, G. (1999). Leptin and the perioperative neuroendocrinological stress response. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84: 2438–42.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Kennedy, B.C., and Bruce, J.N. (2011). Surgical Approaches to the Pineal Region. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 22: 367–380.
71. Klein, D.C., and Moore, R.Y. (1979). Pineal N-acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyltransferase: control by the retinohypothalamic tract and the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res.* 174: 245–62.
72. Kodera, T., Bozinov, O., Sürücü, O., Ulrich, N.H., et al. (2011). Neurosurgical venous considerations for tumors of the pineal region resected using the infratentorial supracerebellar approach. *J. Clin.*

- Neurosci. *18*: 1481–5.
73. Koenigsberg, R.A., Faro, S., Marino, R., Turz, A., et al. Imaging of pineal apoplexy. *Clin. Imaging* *20*: 91–4.
 74. 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.
 75. 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.
 76. Krause, F. (1911). *Chirurgie des Gehirns und Rückenmarks* (Berlin: Urban and Schwarzenberg).
 77. Kreth, F.W., Schätz, C.R., Pagenstecher, A., Faist, M., et al. (1996). Stereotactic management of lesions of the pineal region. *Neurosurgery* *39*: 280-9-91.
 78. 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.
 79. Kulkarni, A. V. (2015). Editorial: Pineal cyst resection. *J. Neurosurg.* *123*: 350–351.
 80. Kulwin, C., Matsushima, K., Malekpour, M., and Cohen-Gadol, A.A. (2016). Lateral supracerebellar infratentorial approach for microsurgical resection of large midline pineal region tumors: techniques to expand the operative corridor. *J. Neurosurg.* *124*: 269–76.
 81. Lavie, P. (1997). Melatonin: Role in Gating Nocturnal Rise in Sleep Propensity. *J. Biol. Rhythms* *12*: 657–665.
 82. Lehecka, M., Laakso, A., and Hernesniemi, J. (2011). *Helsinki Microneurosurgery Basics and Tricks*.
 83. Lehmann, E.D., Cockerell, O.C., and Rudge, P. (1996). Somnolence associated with melatonin deficiency after pinealectomy. *Lancet* (London, England) *347*: 323.
 84. Leston, J., Mottolese, C., Champier, J., Jouvet, A., et al. (2009). Contribution

- of the daily melatonin profile to diagnosis of tumors of the pineal region. *J. Neurooncol.* 93: 387–94.
85. Liber, A.F. (1939). Cystic Hydrops of the Pineal Gland. *J Nerv Ment Dis* 89: 782–794.
86. Liu, C., Weaver, D.R., Jin, X., Shearman, L.P., et al. (1997). Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron* 19: 91–102.
87. 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.
88. Macchi, M.M., and Bruce, J.N. (2004). Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front. Neuroendocrinol.* 25: 177–95.
89. Májovský, M., Netuka, D., and Beneš, V. (2016). Clinical management of pineal cysts: a worldwide online survey. *Acta Neurochir. (Wien).* 158: 663–669.
90. Májovský, M., Netuka, D., and Beneš, V. (2017a). Conservative and surgical treatment of patients with pineal cysts: A prospective case series of 110 patients. *World Neurosurg.*
91. Májovský, M., Řezáčová, L., Sumová, A., Pospíšilová, L., et al. (2017b). Melatonin and cortisol secretion profile in patients with pineal cyst before and after pineal cyst resection. *J. Clin. Neurosci.* 39: 155–163.
92. Mander, M., Marcol, W., Bierzyńska-Macyszyn, G., and Kluczevska, E. (2003). Pineal cysts in childhood. *Childs. Nerv. Syst.* 19: 750–5.
93. Mano, H., and Fukada, Y. (2006). A Median Third Eye: Pineal Gland Retraces Evolution of Vertebrate Photoreceptive Organs. *Photochem. Photobiol.* 83: 11–8.
94. Mattogno, P.P., Frassanito, P., Massimi, L., Tamburrini, G., et al. (2016). Spontaneous Regression of Pineal Lesions: Ghost Tumor or Pineal Apoplexy? *World Neurosurg.* 88: 64–69.
95. Mena, H., Armonda, R.A., Ribas, J.L., Ondra, S.L., et al. (1997).

- Nonneoplastic pineal cysts: a clinicopathologic study of twenty-one cases. *Ann. Diagn. Pathol.* 1: 11–18.
96. Menovsky, T., Ridder, D. De, and Grotenhuis, J.A. (2011). Non-specific symptoms related to pineal cysts. *Minim. Invasive Neurosurg.* 54: 50.
 97. Middleton, B. (2013). Measurement of melatonin and 6-sulphatoxymelatonin. *Methods Mol. Biol.* 1065: 171–99.
 98. Michielsen, G., Benoit, Y., Baert, E., Meire, F., et al. (2002). Symptomatic pineal cysts: clinical manifestations and management. *Acta Neurochir. (Wien)*. 144: 233–42; discussion 242.
 99. Mirski, M.A., Lele, A.V., Fitzsimmons, L., and Toung, T.J.K. (2007). Diagnosis and treatment of vascular air embolism. *Anesthesiology* 106: 164–77.
 100. Morgan, J.T., Scumpia, A.J., Webster, T.M., Mittler, M. a, et al. (2008). Resting tremor secondary to a pineal cyst: case report and review of the literature. *Pediatr. Neurosurg.* 44: 234–8.
 101. Morgenstern, P.F., Osbun, N., Schwartz, T.H., Greenfield, J.P., et al. (2011). Pineal region tumors: an optimal approach for simultaneous endoscopic third ventriculostomy and biopsy. *Neurosurg. Focus* 30: E3.
 102. Müller, H.L., Handwerker, G., Wollny, B., Faldum, A., et al. (2002). Melatonin secretion and increased daytime sleepiness in childhood craniopharyngioma patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87: 3993–6.
 103. 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.
 104. 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.
 105. 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.

106. Nevins, E.J., Das, K., Bhojak, M., Pinto, R.S., et al. (2016). Incidental Pineal Cysts: Is Surveillance Necessary? *World Neurosurg.* 90: 96–102.
107. 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.
108. Nishimura, S., Fujino, Y., Shimaoka, M., Hagihira, S., et al. (1998). Circadian secretion patterns of melatonin after major surgery. *J. Pineal Res.* 25: 73–7.
109. Nolte, I., Brockmann, M. a, Gerigk, L., Groden, C., et al. (2010). TrueFISP imaging of the pineal gland: more cysts and more abnormalities. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 112: 204–8.
110. O'Brien, D.F., Hayhurst, C., Pizer, B., and Mallucci, C.L. (2006). Outcomes in patients undergoing single-trajectory endoscopic third ventriculostomy and endoscopic biopsy for midline tumors presenting with obstructive hydrocephalus. *J. Neurosurg.* 105: 219–26.
111. Oliveira, J.G. de, Párraga, R.G., Chaddad-Neto, F., Ribas, G.C., et al. (2012). Supracerebellar transtentorial approach-resection of the tentorium instead of an opening-to provide broad exposure of the mediobasal temporal lobe: anatomical aspects and surgical applications: clinical article. *J. Neurosurg.* 116: 764–72.
112. Oppenheim, H., and Krause, F. (1913). Operative Erfolge bei Geschwulsten der Sehhugel und Vierhugelgend. *Berl Klin Wochenschr* 50: 2316–2322.
113. 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.
114. Ozmen, E., Derinkuyu, B., Samanci, C., Akmaz Unlu, H., et al. (2015). The prevalence of pineal cyst in patients with cerebral palsy. *Diagnostic Interv. Radiol.* 21: 262–266.
115. Panin, M., Gabai, G., Ballarin, C., Peruffo, A., et al. (2012). Evidence of

- melatonin secretion in cetaceans: Plasma concentration and extrapineal HIOMT-like presence in the bottlenose dolphin *Tursiops truncatus*. *Gen. Comp. Endocrinol.* 177: 238–245.
116. Pastel, D. a, Mamourian, A.C., and Duhaime, A.-C. (2009). Internal structure in pineal cysts on high-resolution magnetic resonance imaging: not a sign of malignancy. *J. Neurosurg. Pediatr.* 4: 81–4.
117. Pavelka, Z., Smrčka, M., Křen, L., Keřkovský, M., et al. (2012). Papilární nádor pineální oblasti u dítěte – kazuistika. *Ces. Slov Neurol N* 75: 754–756.
118. 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.
119. Poon, A.M.S., and Pang, S.F. (1996). Pineal Melatonin-Immune System Interaction1. In *Melatonin: A Universal Photoperiodic Signal with Diverse Actions*, S. Pang, R. Reiter, and P. Tang, eds. (Karger Publishers), pp 71–83.
120. Pussep, L. (1914). Die operative Entfernung einer Zyste der Glandula pinealis. *Neurol Zentralbl* 33: 560–563.
121. Qi, S., Fan, J., Zhang, X., Zhang, H., et al. (2014). Radical resection of nongerminomatous pineal region tumors via the occipital transtentorial approach based on arachnoidal consideration: experience on a series of 143 patients. *Acta Neurochir. (Wien).* 156: 2253–62.
122. Radovanovic, I., Dizdarevic, K., Tribolet, N. de, Masic, T., et al. (2009). Pineal region tumors--neurosurgical review. *Med. Arh.* 63: 171–3.
123. Ralph, C. (1975). The pineal gland and geographical distribution of animals. *Int J Biometeorol.* 19: 289–303.
124. Regis, J., Bouillot, P., Rouby-Volot, F., Figarella-Branger, D., et al. (1996). Pineal region tumors and the role of stereotactic biopsy: review of the mortality, morbidity, and diagnostic rates in 370 cases. *Neurosurgery* 39: 907-12–4.

125. Reiter, R.J., and Richardson, B.A. (1992). Some perturbations that disturb the circadian melatonin rhythm. *Chronobiol. Int.* 9: 314–21.
126. Reiter, R.J., Tan, D.-X., Korkmaz, A., and Ma, S. (2012). Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Ann. Med.* 44: 564–77.
127. Rossignol, D.A., and Frye, R.E. (2014). Melatonin in autism spectrum disorders. *Curr. Clin. Pharmacol.* 9: 326–34.
128. 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.
129. Sakotnik, A., Liebmann, P.M., Stoschitzky, K., Lercher, P., et al. (1999). Decreased melatonin synthesis in patients with coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 20: 1314–7.
130. Sapède, D., and Cau, E. (2013). The Pineal Gland from Development to Function. In *Current Topics in Developmental Biology*, pp 171–215.
131. Sawamura, Y., Ikeda, J., Ozawa, M., Minoshima, Y., et al. (1995). Magnetic resonance images reveal a high incidence of asymptomatic pineal cysts in young women. *Neurosurgery* 37: 11-5-6.
132. Seifert, C.L., Woeller, A., Valet, M., Zimmer, C., et al. (2008). Headaches and pineal cyst: a case-control study. *Headache* 48: 448–52.
133. 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.
134. Shahinian, H., and Ra, Y. (2013). Fully endoscopic resection of pineal region tumors. *J. Neurol. Surg. B. Skull Base* 74: 114–7.
135. 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.
136. Shirane, R., Shamoto, H., Umezawa, K., Su, C.-C., et al. (1999). Surgical Treatment of Pineal Region Tumours Through the Occipital Transtentorial Approach: Evaluation of the Effectiveness of Intra-Operative Micro-Endoscopy Combined with Neuronavigation. *Acta*

- Neurochir. (Wien). *141*: 801–809.
137. Schubert, A., Deogaonkar, A., and Drummond, J.C. (2006). Precordial Doppler probe placement for optimal detection of venous air embolism during craniotomy. *Anesth. Analg.* *102*: 1543–7.
 138. 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.
 139. 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.
 140. Sood, S., Hoepflich, M., and Ham, S.D. (2011). Pure endoscopic removal of pineal region tumors. *Childs. Nerv. Syst.* *27*: 1489–92.
 141. Starke, R.M., Cappuzzo, J.M., Erickson, N.J., and Sherman, J.H. (2016). Pineal cysts and other pineal region malignancies: determining factors predictive of hydrocephalus and malignancy. *J. Neurosurg.* 1–6.
 142. Stein, B.M. (1971). The infratentorial supracerebellar approach to pineal lesions. *J Neurosurg* *35*: 197–202.
 143. 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.
 144. Szewczyk-Golec, K., Woźniak, A., and Reiter, R.J. (2015). Interrelationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *J. Pineal Res.* *59*: 277–91.
 145. Tanaka, R., and Washiyama, K. (2003). Occipital transtentorial approach to pineal region tumors. *Oper. Tech. Neurosurg.* *6*: 215–221.
 146. Tapp, E., and Huxley, M. (1972). The histological appearance of the human pineal gland from puberty to old age. *J. Pathol.* *108*: 137–44.
 147. Taraszewska, A., Matyja, E., Koszewski, W., Zaczyński, A., et al. (2008). Asymptomatic and symptomatic glial cysts of the pineal gland. *Folia*

- Neuropathol. 46: 186–95.
148. Tirakotai, W., Schulte, D.M., Bauer, B.L., Bertalanffy, H., et al. (2004). Neuroendoscopic surgery of intracranial cysts in adults. *Child's Nerv. Syst.* 20: 842–851.
 149. 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.
 150. Vasiljevic, A., Szathmari, A., Champier, J., Fèvre-Montange, M., et al. Histopathology of pineal germ cell tumors. *Neurochirurgie.* 61: 130–7.
 151. Virchow, R. (1865). *Die Krankhaften Geschwülste* (Berlin: Verlag von August Hirschwald).
 152. Vural, E.M.S., Munster, B.C. van, and Rooij, S.E. de (2014). Optimal Dosages for Melatonin Supplementation Therapy in Older Adults: A Systematic Review of Current Literature. *Drugs Aging* 31: 441–451.
 153. Waldhauser, F., Weiszenbacher, 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.
 154. Webb, S.M., and Puig-Domingo, M. (1995). Role of melatonin in health and disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 42: 221–34.
 155. Yamamoto, I. (2001). Pineal region tumor: surgical anatomy and approach. *J. Neurooncol.* 54: 263–75.
 156. 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.
 157. Zacharia, B.E., and Bruce, J.N. (2011). Stereotactic biopsy considerations for pineal tumors. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 22: 359–66, viii.
 158. Zapletal, B. (1956). Ein neuer operativer Zugang zum Gebiet der incisura Tentorii. *Zentralblatt Für Neurochir.* 16: 64–9.
 159. Ziyal, I.M., Sekhar, L.N., Salas, E., and Olan, W.J. (1998). Combined supra/infratentorial-transsinus approach to large pineal region

tumors. J. Neurosurg. 88: 1050-7.

10 Přílohy

10.1 Pittsburský index kvality spánku (PSQI)

U každé z otázek označte nejvhodnější odpověď.

1. V kolik hodin jste během posledního měsíce chodil/a spát?

Nejčastěji v _____ hodin

2. Kolik minut Vám v průměru trvalo usínání každou noc v průběhu posledního měsíce?

Nejčastěji mi trvalo usínání _____ minut

3. V kolik hodin jste obvykle za poslední měsíc ráno vstávala?

Obvyklý čas vstávání _____ hodin

4. Kolik hodin v noci skutečně prospíte? (Tato doba se může lišit od počtu hodin strávených v posteli)

Počet hodin spánku za noc _____ hodin

5. Kolikrát jste měl/a za poslední měsíc potíže se spaním z důvodů, že...

a) ...se Vám nepodařilo usnout během 30 minut?

ani jednou za poslední měsíc	méně než jednou týdně	jednou nebo dvakrát týdně	tříkrát týdně nebo častěji
---------------------------------	--------------------------	------------------------------	-------------------------------

b) ...jste se probudil/a uprostřed noci nebo příliš brzy ráno?

ani jednou za poslední měsíc	méně než jednou týdně	jednou nebo dvakrát týdně	tříkrát týdně nebo častěji
---------------------------------	--------------------------	------------------------------	-------------------------------

c) ...jste musel/a vstát z důvodu nutnosti použít toaletu?

ani jednou za poslední měsíc	méně než jednou týdně	jednou nebo dvakrát týdně	tříkrát týdně nebo častěji
---------------------------------	--------------------------	------------------------------	-------------------------------

d) ...jste pocíťoval/a nepříjemný pocit nedostatku vzduchu?

ani jednou za poslední měsíc	méně než jednou týdně	jednou nebo dvakrát týdně	tříkrát týdně nebo častěji
---------------------------------	--------------------------	------------------------------	-------------------------------

e) ...jste hlasitě kašlal/a nebo chrápal/a?

ani jednou za poslední měsíc	méně než jednou týdně	jednou nebo dvakrát týdně	tříkrát týdně nebo častěji
---------------------------------	--------------------------	------------------------------	-------------------------------

f) ...Vám bylo chladno?

ani jednou za poslední měsíc	méně než jednou týdně	jednou nebo dvakrát týdně	tříkrát týdně nebo častěji
---------------------------------	--------------------------	------------------------------	-------------------------------

g) ...Vám bylo příliš horko?

ani jednou za poslední měsíc	méně než jednou týdně	jednou nebo dvakrát týdně	tříkrát týdně nebo častěji
---------------------------------	--------------------------	------------------------------	-------------------------------

h) ...jste měl/a zlé sny?

ani jednou za poslední měsíc	méně než jednou týdně	jednou nebo dvakrát týdně	tříkrát týdně nebo častěji
---------------------------------	--------------------------	------------------------------	-------------------------------

i) ...Vás něco bolelo?

ani jednou za poslední měsíc	méně než jednou týdně	jednou nebo dvakrát týdně	tříkrát týdně nebo častěji
---------------------------------	--------------------------	------------------------------	-------------------------------

6. Kolikrát jste během posledního měsíce užil(a) léky nebo jiné přípravky, které vám pomáhají usnout a spát (na lékařský předpis nebo bez předpisu)?

ani jednou za poslední měsíc	méně než jednou týdně	jednou nebo dvakrát týdně	tříkrát týdně nebo častěji
---------------------------------	--------------------------	------------------------------	-------------------------------

7. Jak často jste se během minulého měsíce cítil(a) ospalý (ospalá) při řízení auta, při jídlu nebo při jiné společenské činnosti?

ani jednou za poslední měsíc	méně než jednou týdně	jednou nebo dvakrát týdně	tříkrát týdně nebo častěji
---------------------------------	--------------------------	------------------------------	-------------------------------

8. Jak těžké bylo pro vás během posledního měsíce udržet si dostatek elánu pro dokončení činností?

ani jednou za poslední měsíc	méně než jednou týdně	jednou nebo dvakrát týdně	tříkrát týdně nebo častěji
---------------------------------	--------------------------	------------------------------	-------------------------------

9. Jak byste ohodnotila celkovou kvalitu Vašeho spánku? (Použijte hodnocení jako ve škole, známkování 1-5)

výborné	velmi dobré	dobré	spíše špatné	velmi špatné
---------	-------------	-------	-----------------	-----------------

10.2 Epworthská škála spavosti (ESS)

Dřímáte nebo usínáte v situacích popsaných níže (nejedná se o pocit únavy)? Tato otázka se týká Vašeho běžného života v poslední době. Jestliže jste následující situace neprožil/a, zkuste si představit, jak by Vás mohly ovlivnit.

Vyberte v následující škále číslo nejvhodnější odpovědi ke každé níže uvedené situaci:

- 0 = nikdy bych nedřímával / neusínal
- 1 = slabá pravděpodobnost dřímoty / spánku
- 2 = střední pravděpodobnost dřímoty / spánku
- 3 = značná pravděpodobnost dřímoty / spánku

Situace:

- 1. Při četbě vsedě
- 2. Při sledování televize
- 3. Při nečinném sezení na veřejném místě (v kině, na schůzi)
- 4. Při hodinové jízdě v autě (bez přestávky) jako spolujezdec
- 5. Při ležení – odpočinku po obědě, když to okolnosti dovolují
- 6. Při rozhovoru vsedě
- 7. Vsedě, v klidu, po obědě bez alkoholu
- 8. V automobilu stojícím několik minut v dopravní zácpě

10.3 Beckova škála deprese II (BDI-II)

Dotazník se skládá z 21 skupin různých tvrzení. Přečtete si, prosím, každou skupinu pečlivě. Zakroužkujte či podtrhněte v každé skupině jeden výrok, který nejlépe vystihuje, jak se cítíte během posledních 14 dnů, včetně dneška. Pokud Vašemu stavu odpovídá několik tvrzení, vyberte si vždy tvrzení s nejvyšším číslem. Pokaždé vyberte ze skupiny pouze jeden výrok.

1. Smutek
0 Nejsem smutný.
1 Většinou jsem smutný.
2 Pořád jsem smutný.
3 Jsem tak smutný, že se to nedá vydržet.
2. Pesimismus
0 O svou budoucnost nemám obavy.
1 O svou budoucnost mám větší obavy než dříve.
2 Myslím, že se mi nebude dařit.
3 Moje budoucnost je beznadějná a bude ještě horší.
3. Minulá selhání
0 Nemám dojem, že selhávám.
1 Selhal jsem častěji, než bych měl.
2 Když se dívám do minulosti, vidím spoustu selhání.
3 Jako člověk jsem úplně selhal.
4. Ztráta radosti
0 Raduji se stejně jako dříve.
1 Neraduji se stejně jako dříve.
2 Téměř nemám potěšení z věcí, které jsem měl rád.
3 Vůbec nemám potěšení z věcí, které jsem měl rád.
5. Pocit viny
0 Nemám nijak zvlášť pocit viny.
1 Cítím vinu za řadu věcí, které jsem udělal nebo měl udělat.
2 Mívám často pocit viny.
3 Pořád mám pocit viny.
6. Pocit potrestání
0 Nemyslím, že mě život trestá.
1 Myslím, že by mě život mohl potrestat.
2 Očekávám trest.
- 3 Myslím, že jsem životem trestán.
7. Znechucení sám ze sebe
0 Myslím si o sobě pořád to samé.
1 Ztratil jsem důvěru sám v sebe.
2 Jsem ze sebe zklamaný.
3 Sám sebou jsem znechucen.
8. Sebekritika
0 Nekritizuji nebo neobviňuji sebe více než obvykle.
1 Jsem sám k sobě kritický více než dříve.
2 Kritizuji se za všechny své chyby.
3 Obviňuji se za všechno špatné, co se přihodí.
9. Sebevražedné myšlenky nebo přání
0 Nepřemýšlím o tom, že bych se zabil.
1 Mám myšlenky o sebevraždě, ale neudělal bych to.
2 Chtěl bych se zabít.
3 Kdybych měl možnost, tak bych se zabil.
10. Plačlivost
0 Nepláču více než dříve.
1 Pláču více než dříve.
2 Pláču kvůli každé maličkosti.
3 Je mi do pláče, ale nejsem toho schopen.
11. Agitovanost
0 Nejsem více neklidný nebo napjatý než obvykle.
1 Cítím se více neklidný nebo napjatý než obvykle.
2 Jsem tak neklidný nebo rozrušený, že je těžké to vydržet.

3 Jsem tak neklidný nebo rozrušený, že nemohu vydržet zůstat v nečinnosti.

12. Pesimismus

0 O jiné lidi nebo věci jsem zájem neztratil.

1 Méně se zajímám o jiné lidi nebo věci.

2 Mnohem méně se zajímám o jiné lidi nebo věci.

3 Je těžké zajímat se o cokoliv.

13. Nerozhodnost

0 Rozhoduji se stejně dobře, jako dříve.

1 Rozhodovat se je obtížnější než obvykle.

2 Rozhoduji se mnohem obtížněji než dříve.

3 Mám problém udělat jakékoliv rozhodnutí.

14. Pocit bezcennosti

0 Necítím se bezcenný.

1 Nemyslím, že mám pro lidi stejnou cenu, jako jsem míval.

2 Ve srovnání s jinými lidmi se cítím více bezcenný.

3 Cítím se úplně bezcenný.

15. Ztráta energie

0 Mám stejně energie jako vždy.

1 Mám méně energie, než jsem míval.

2 Nemám dost energie, abych toho hodně udělal.

3 Vůbec na nic nemám energii.

16. Změna spánku

0 Nevšiml jsem si žádných změn u svého spánku.

1a Spím trochu více než obvykle.

1b Spím trochu méně než obvykle.

2a Spím mnohem více než obvykle.

2b Spím mnohem méně než obvykle.

3a Většinu dne prospím.

3b Probouzím se o 1 - 2 hodiny dříve a už nemohu usnout.

17. Podrážděnost

0 Nejsem podrážděný více než

obvykle.

1 Jsem více podrážděný než obvykle.

2 Jsem mnohem více podrážděný než obvykle.

3 Bývám pořád podrážděný.

18. Změny chuti k jídlu

0 Necítím žádné změny chuti k jídlu.

1a Mám trochu menší chuť k jídlu než obvykle.

1b Mám trochu větší chuť k jídlu než obvykle.

2a Mám mnohem menší chuť k jídlu než obvykle.

2b Mám mnohem větší chuť k jídlu než obvykle.

3a Vůbec nemám chuť k jídlu.

3b Jíst mohu pořád.

19. Koncentrace

0 Mohu se soustředit jako vždycky.

1 Nejsem schopný se soustředit jako obvykle.

2 Je těžké se na cokoliv delší dobu soustředit.

3 Nejsem schopný se soustředit na nic.

20. Únava

0 Nejsem unavený více než obvykle.

1 Unavím se snadněji než obvykle.

2 Jsem příliš unavený, než abych dělal tolik věcí, jako jsem dělával.

3 Jsem tak unavený, že nedokážu dělat skoro nic.

21. Ztráta zájmu o sex

0 V současnosti jsem nezaznamenal změnu zájmu o sex.

1 Mám menší zájem o sex než obvykle.

2 Nyní mám mnohem menší zájem o sex.

3 Úplně jsem ztratil zájem o sex.

10.4 Dotazník MIDAS

Tento dotazník slouží ke zjištění závažností Vašich bolestí hlavy a výsledek umožňuje zahájení pro Vás co nejúčinnější léčby. Přečtěte si prosím, pozorně následující otázky týkající se výskytu všech bolestí hlavy, které jste prodělal-a v posledních 3 měsících. Svou odpověď vyznačte do předtištěných políček umístěných vpravo od otázky. V případě, že jste činnost uvedenou v otázkách v posledních 3 měsících nevykonával-a, uveďte do políček vpravo nulu.

Otázka Číslo.	Znění otázky:	Počet dnů																						
1	Kolik dnů v posledních 3 měsících jste z důvodů bolesti hlavy nebyl-a v práci či ve škole?																							
2	Kolik dnů v posledních 3 měsících byla Vaše aktivita v práci nebo ve škole snížena na polovinu nebo méně z důvodu bolesti hlavy? (Nezapočítávejte dny, které jste uvedl-a v předchozí otázce číslo 1).																							
3	Kolik dnů v posledních 3 měsících jste nebyl-a schopen-na vykonávat domácí práce z důvodu bolesti hlavy.																							
4	Kolik dnů v posledních 3 měsících byla Vaše aktivita v domácnosti snížena na polovinu nebo méně z důvodu bolesti hlavy? (Nezapočítávejte dny, které jste uvedl-a v předchozí otázce číslo 3).																							
5	Kolik dnů v posledních 3 měsících jste nebyl-a schopen-na rodinných, společenských nebo volným časem spojených aktivit z důvodu bolesti hlavy?																							
Celkové skore:																								
A	Kolik dnů v posledních 3 měsících jste měl-a bolesti hlavy? (Pokud bolesti trvaly déle než jeden den, započítejte každý den zvlášť)																							
B	Ve škále 1-10 zaškrtněte, jak silné v průměru Vaše bolesti hlavy byly a do políček vpravo запиšte výsledek hodnocení. (0=žádná bolest, 10=nejsilnější možné bolesti)																							
<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>0</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0														

10.5 Test vlivu bolesti hlavy HIT-6

Test vlivu bolesti hlavy (HIT) je nástroj používaný na měření, jaký vliv mají bolesti hlavy na Vaši schopnost fungovat v práci, škole, doma a ve společenském životě. Vaše hodnocení Vám ukazuje, jak velký vliv mají bolesti hlavy na běžný každodenní život a Vaši schopnost fungovat. Tento test byl vytvořen, aby Vám pomohl popsat a vyjádřit, jak se cítíte při bolestech hlavy a v jaké činnosti Vám bolesti hlavy zabraňují.

	Sloupec odpovědí	I	II	III	IV	V
	Počet přidělených bodů za každou odpověď ve sloupci	6 bodů	8 bodů	10 bodů	11 bodů	13 bodů
		Nikdy	Zřídka	Někdy	Velmi často	Vždy
1	Když máte bolesti hlavy, jak často jsou tyto bolesti silné?					
2	Jak často omezují bolesti hlavy Vaši schopnost vykonávat běžné každodenní činnosti, včetně práce v domácnosti, v zaměstnání, ve škole anebo ve společenské činnosti?					
3	Když Vás bolí hlava, jak často si přejete, abyste si mohli lehnout?					
4	Jak často, v posledních 4 týdnech, jste se cítili kvůli bolestem hlavy příliš unavený/á na to, abyste pracovali anebo vykovali každodenní činnosti?					
5	Jak často, v průběhu posledních 4 týdnů, jste se cítili kvůli bolestem hlavy otrávený/á nebo podrážděný/á.					
6	Jak často, v průběhu posledních 4 týdnů, omezily bolesti hlavy Vaši schopnost soustředit se na práci anebo každodenní činnosti.					
	Součet bodu v jednotlivých sloupcích					
	Celkový součet bodů					

10.6 Publikace, které jsou podkladem disertační práce