



Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta



mjr. MUDr. Martin Májovský, Ph.D., FEBNS

Problematika mozkových žláz z pohledu neurochirurga

Brain glands from neurosurgical perspective

Habilitační práce

obor: Neurochirurgie

Praha, 2022

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem habilitační 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, 10.11.2022

MARTIN MÁJOVSKÝ

Poděkování

Předně bych chtěl poděkovat prof. MUDr. Davidu Netukovi, Ph.D., který mě přivedl k problematice adenomů hypofýzy včetně jejich chirurgické léčby. Po celou dobu mé profesní kariéry mi pomáhal a podporoval mě.

Dále bych chtěl poděkovat prof. MUDr. Vladimíru Benešovi, DrSc., který mi před více než deseti lety umožnil věnovat se neurochirurgii a nasměroval mě k zajímavému tématu pineální žlázy a jejích patologií.

Můj dík patří i inženýrům z Fakulty strojní ČVUT, Ing. Haně Schmirlerové, Ph.D. a Ing. Filipu Trnkovi, se kterými jsme navázali vynikající spolupráci.

V neposlední řadě děkuji všem mým blízkým, jež mi jsou velkou oporou.

Obsah:

1	Úvod	6
2	Hypofýza	9
2.1	Úvod	9
2.2	Zachování čichu po operacích pro adenom hypofýzy	12
2.3	Modelování proudění vzduchu dutinou nosní po operacích pro adenom hypofýzy	13
2.4	Dotazníkové šetření na evropských pracovištích (EU-PASS)	15
2.4.1	Úvod	15
2.4.2	Obecné výsledky	16
2.4.3	Endokrinologické výsledky	16
2.4.4	Technické aspekty operativy adenomů hypofýz	17
2.5	Využití pokročilého MR zobrazení při operacích pro adenom hypofýzy	18
2.5.1	Intraoperační MR u operací pro akromegalii	18
2.5.2	MR zobrazení a korelace s histologickým vyšetřením u pacientů s Cushingovou chorobou	19
3	Pineální žláza	20
3.1	Úvod	20
3.2	Stanovení cirkadiánního sekrečního profilu melatoninu a kortizolu u pacientů před a po resekci pineální cysty	21
3.3	Přirozený vývoj pineální cysty na základě radiologického sledování	22
3.4	Pineální apoplexie	23
3.5	Rozdíly v léčbě pacientů s pineální cystou napříč světovými pracovišti - dotazníkové šetření	24
3.6	Konzervativní a chirurgická léčba pacientů s pineální cystou	25
3.7	Optimalizace chirurgického přístupu k pineální žláze	27

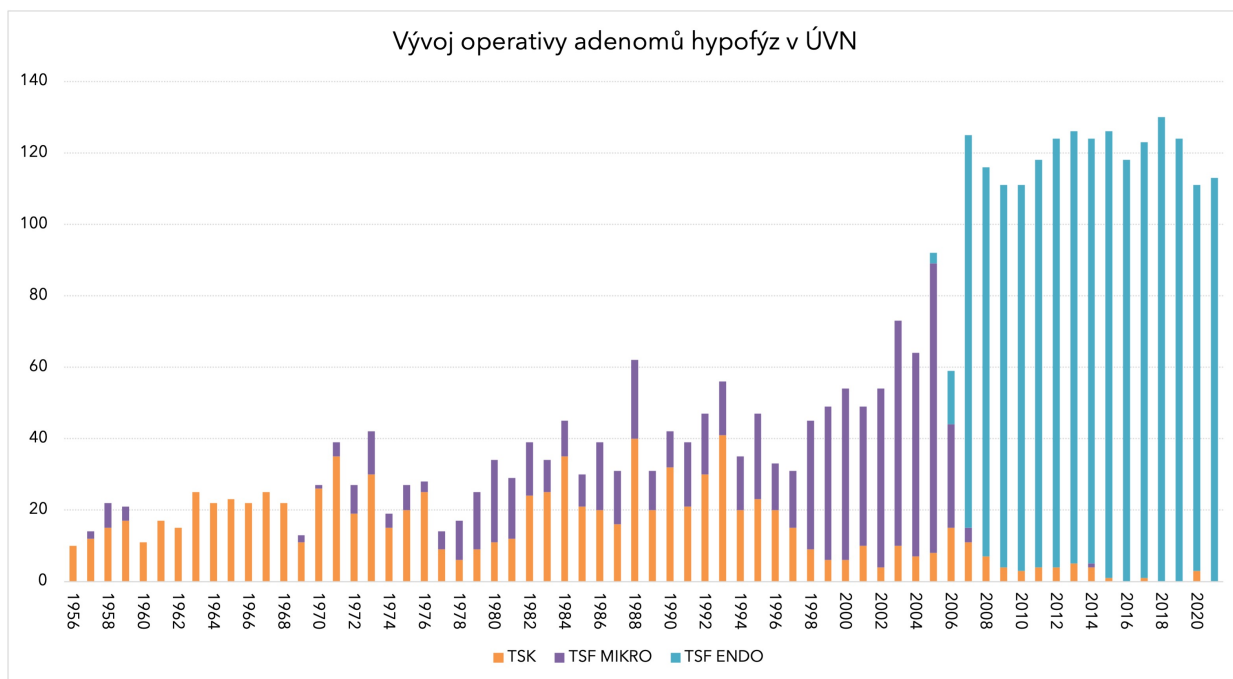
4	Závěr.....	30
5	Seznam zkratek	31
6	Seznam ilustrací.....	31
7	Seznam literatury	32

1 Úvod

Fyziologické funkce lidského těla jsou řízeny jednak cestou nervového systému (nervy) a jednak cestou žláz s vnitřní sekrecí (hormony). Nejvyšším řídicím orgánem je mozek, který integruje informace přicházející z periferie a následně moduluje podřízená centra. Procesy, které vyžadují rychlejší reakci a často se mění, jsou řízeny spíše nervově (autonomní nervstvo), zatímco dlouhodobější a trvalejší procesy spíše humorálně.

Žlázy v mozku jsou dvě, hypofýza (podvěsek mozkový) a epifýza (pineální žláza, šišinka). Hypofýza, či lépe řečeno hypotalamohypofyzární komplex, je relativně dobře prozkoumaný orgán včetně svých působků a zapojení do metabolických drah. Hypofýza řídí ostatní žlázy s vnitřní sekrecí, jako je štítná žláza, kůra nadledvin, gonády, ovlivňuje hospodaření s vodou a minerály a reguluje dospívání a tělesný růst. Naproti tomu pineální žláza zůstává enigmatickým orgánem, u kterého kromě vlivu na řízení cirkadiánních rytmů, další funkce přesně neznáme.

Chirurgické léčbě adenomů hypofýzy se Neurochirurgická klinika v Ústřední vojenské nemocnici (ÚVN) věnuje od samého začátku. První transkraniální operace byla v ÚVN provedena již v roce 1948 a v roce 1957 byla provedena první transsfenoidální operace. Zlom přišel v roce 2005 s příchodem endoskopické techniky, která se do tří let stala dominantní, zcela vytlačila mikroskopický přístup a významně snížila počet transkraniálních operací. Postupem let se klinika vypracovala na vedoucí pracoviště v České republice, v současné době provedeme více než 110 operací ročně (viz Obr. 1). Ruku v ruce s operativou se rozvíjela i akademická činnost lékařů na klinice, první původní práci na téma adenomů hypofýz publikoval profesor Kunc již v roce 1961 (Kunc, 1961). V následujících dekádách zdejší autoři opakovaně referují chirurgické výsledky v domácích časopisech (Kunc, 1973; Fusek, 1991; Plas, 1999). Dalším přelomem v operativě adenomů hypofýzy se stalo zavedení endoskopie v roce 2005 a intraoperační MRI (iMRI) v roce 2010,



Obr. 1 Historický graf vývoje operativy adenomů hypofýz v ÚVN

TSK - transkraniální přístup, TSF MIKRO - transsfenoidální mikroskopický přístup, TSF ENDO - transsfenoidální endoskopický přístup

což umožnilo zlepšit radikalitu resekce i endokrinologické výsledky (Masopust et al., 2008, 2014; Netuka et al., 2011, 2016). V posledních letech se při hodnocení výsledků pozornost obrací k dříve poněkud opomíjeným oblastem, jako je nazální morbidita, čichové funkce či kvalita života pacientů (Netuka et al., 2019). Od roku 2021 je v ÚVN k léčbě využíván stereotaktický ozařovač CyberKnife, který je určen především pro recidivující a reziduální nádory. Vyvrcholením mezioborové spolupráce byl vznik Centra excelence pro léčbu nádorů hypofýzy 1. LF UK, ÚVN a VFN v roce 2022. Toto centrum odpovídá evropským standardům (Pituitary Tumors Center of Excellence - PTCOE) a zahrnuje neurochirurgy, endokrinology, onkology, radiology, pathology i oční a ORL lékaře (Casanueva et al., 2017).

Chirurgie pineální žlázy je daleko méně rozvinuta než pituitární chirurgie. Příčinou je nejen výrazně menší četnost expanzí v pineální krajině, ale také vyšší náročnost operace. Zdeněk Kunc referoval první chirurgickou sérii sedmi pacientů s nádorem pineální krajiny a vyjadřuje poměrně skeptický postoj k této operativě (Kunc, 1963). Dodnes zůstává dubiózní operační léčba u pacientů s pineální cystou. První naše zkušenosti představuje

série operovaných pacientů z roku 2001 (Beneš & Mohapl, 2001). Postupně jsme se začali systematicky těmto pacientům věnovat včetně hodnocení kvality spánku a stanovování sekrece melatoninu (Májovský et al., 2017).

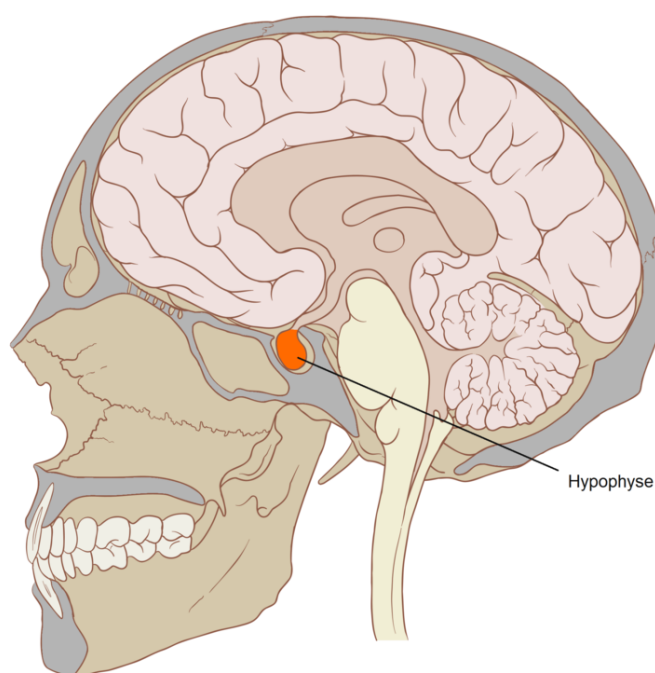
Tato habilitační práce si klade za cíl formou komentáře shrnout publikace týkající se jak hypofýzy, tak pineální žlázy, na nichž jsem se podílel. Text habilitační práce (komentář) je pro lepší orientaci označen barevným pruhem a je vždy následován samotnou publikací *in extenso*, ke které se vztahuje.

2 Hypofýza

2.1 Úvod

Hypofýza (podvěsek mozkový, lat. *glandula pituitaria*) je hlavní žlázou lidského těla, řídicím orgánem endokrinního systému, který ovlivňuje periferní žlázy. Sama je pak regulována signalizací z hypotalamu, s nímž je spojena.

Anatomicky je hypofýza uložena na bazi lební v tureckém sedle (viz Obr. 2). Od mozkových prostor je oddělena tenkou blankou arachnoidey. S hypotalamem je spojena svojí stopkou. Ventrálně od stopky, tedy ventrokraniálně od hypofýzy, je optické chiasma a laterálně od hypofýzy je kavernózní splav obsahující okohybné nervy a vnitřní krkavice. Kraniálně od hypotalamu je talamus, který tvoří laterální stěnu III. mozkové komory.



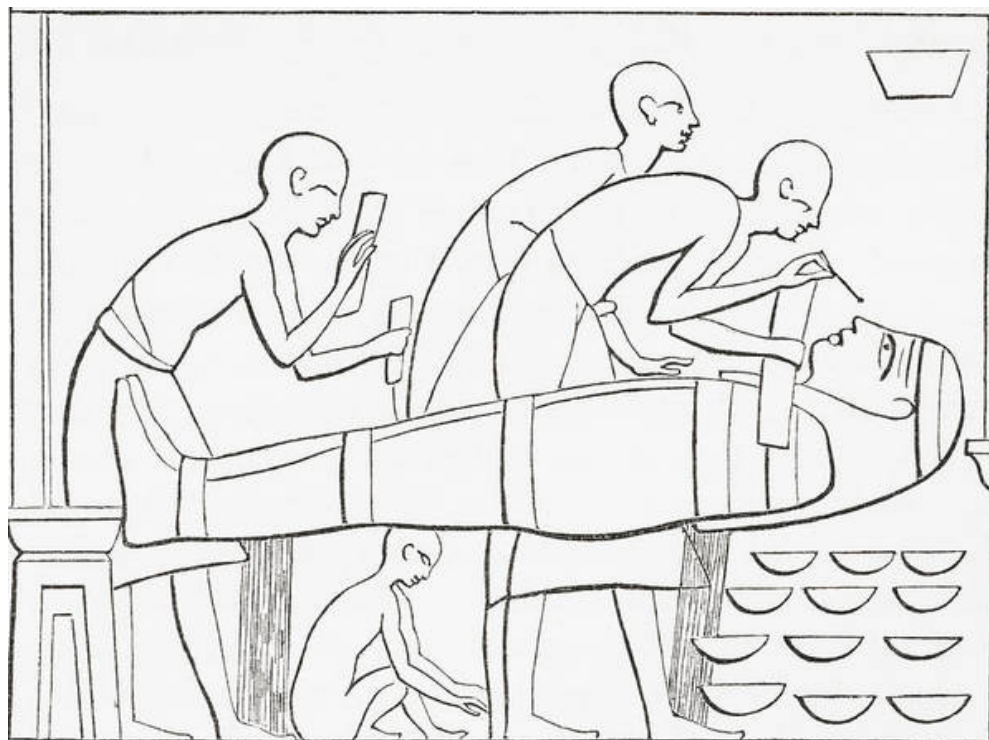
Obr. 2 Hypofýza

Upraveno dle „Skull and brain sagittal“ autora Patrick J. Lynch, použito na základě CC BY 2.5

Tyto intimní anatomické vztahy mají svoji klinickou relevanci. Když adenom roste, postupně může utlačit samotnou hypofýzu, později i optické chiasma. Gigantické adenomy mohou komprimovat III. mozkovou komoru a způsobit obstrukční hydrocefalus. V případě paraselárního růstu adenom invaduje kavernózní splav a může způsobit okohybnou poruchu.

Afekce, které hypofýzu postihují, mohou být nádorové a nenádorové. Jako neurochirurgové se v naprosté většině případů setkáváme s benigním nádorem hypofýzy - adenomem. Adenomy dále rozlišujeme na funkční a afunkční v závislosti na tom, zda zvýšeně produkují některý z hormonů. Méně časté nádory v sellární oblasti jsou kraniofaryngom, meningiom, metastáza a vzácně pak gliom, germinom či např. lymfom. Nenádorová afekce, která někdy vyžaduje chirurgické řešení, je cysta Rathkeho výchlípků. Pituitární apoplexie (krvácení, většinou do adenomu hypofýzy) je akutním stavem často indikovaným k operaci.

Operativa hypofýz se rozvíjí na přelomu devatenáctého a dvacátého století. První pokusy představují kraniotomie s výraznou retrakcí frontálního laloku. Na počátku stál i otec moderní neurochirurgie Harvey W. Cushing, který rozpracoval transnazální transsfenoidální přístup (Cushing, 1914). Není bez zajímavosti, že transnazální přístup k mozku je sám o sobě daleko starší, neboť již staří Egypťané touto cestou odstraňovali mozek v průběhu mumifikace (viz Obr. 3 (Fairbairn, 1866)), což potvrzují i CT nálezy u mumií (Jackowski et al., 2008). Nakonec i sám Cushing v průběhu své kariéry opouští transsfenoidální přístup poté, co zdokonalil přístup transkraniální a významně snížil počet komplikací. Příklad operačního mikroskopu na konci šedesátých let znamená skokové zlepšení pituitární chirurgie a vede ke zvýšení radikality operací. Dalším milníkem je příchod pituitární endoskopie v polovině devadesátých let. Endoskop překonává velkou nevýhodu mikroskopického přístupu, kterou je trubicovitý pohled a omezená vizualizace tureckého sedla. Endoskop poskytuje dobře osvětlený panoramatický pohled na sfenoidální dutinu, turecké sedlo a event. i paraselárně či supraselárně (Jho et al., 1997).



Obr. 3 Reprodukce reliéfu ze starověkého Egyptu

Reliéf znázorňuje odstranění mozku přes dutinu nosní v průběhu mumifikace
(zdroj: Fairbairn. *The Imperial Bible-Dictionary*, 1866)

2.2 Zachování čichu po operacích pro adenom hypofýzy

Čich je u člověka považován za méně důležitý smysl. Přesto jeho poruchy vedou k významnému snížení kvality života, pacienti udávají problémy s osobní hygienou, při konzumaci jídla a pití i se sexuálním životem (Croy et al., 2014). Je prokázáno, že lidé s hyposmii/anosmii mají vyšší výskyt deprese (Chen et al., 2021). Operace pro adenom hypofýzy jsou v současné době v naprosté většině případů prováděny přes dutinu nosní a porucha čichu je nepochybně potenciální komplikací výkonu. Jako nejlepší operační technika s ohledem na zachování čichu se jeví endoskopie (Majovsky et al., 2018).

Provedli jsme prospektivní kohortovou studii na pacientech, kteří byli endoskopicky operováni pro adenom hypofýzy na naší klinice (n=143). Hodnocení čichu proběhlo pomocí subjektivní olfaktometrie, tzv. Sniffin' Sticks, kterou pacienti podstoupili před operací, tři měsíce po operaci a poté jeden rok po operaci. Hodnocení probíhalo jak pro oba nosní průchody dohromady, tak samostatně.

Zjistili jsme, že pouze u 3 % pacientů, kteří měli normosmii před operací, došlo pooperačně k signifikantnímu dlouhodobému zhoršení čichu. Dále z devíti pacientů, jež měli již předoperačně poruchu čichu, došlo ke zlepšení na úroveň normosmie u 33,3 % z nich. Nenašli jsme korelaci mezi výsledky čichového testu a velikostí adenomu či věkem pacienta.

Endoskopickou resekci adenomu hypofýzy považujeme za relativně bezpečnou, kdy riziko zhoršení čichu je asi 3 %. Zlepšení čichových funkcí u signifikantní části pacientů s předoperační poruchou čichu lze vysvětlit zlepšením cirkulace vzduchu po operaci, podobně jako po funkční endoskopické endonazální operaci (FESS, (Kohli et al., 2017).

Dále jsme publikovali i přehledový článek na odpovídající téma - viz níže.

2.3 Modelování proudění vzduchu dutinou nosní po operacích pro adenom hypofýzy

V návaznosti na výše popsany projekt jsme se rozhodli blíže prostudovat anatomické změny dutiny nosní po endoskopické operaci pro adenom hypofýzy, které mají vliv na změny v proudění vzduchu při nádechu. Takové změny mohou vést k redistribuci proudění a tím k poruchám čichu, syndromu prázdného nosu (empty nose syndrome), či zhoršení schopnosti ohřívat a zvlhčovat vdechovaný vzduch. Proto vzniknul dlouhodobí projekt ve spolupráci s Ústavem mechaniky tekutin a termodynamiky Fakulty strojní ČVUT v Praze.

V první fázi jsme zařadili čtyři pacienty, kteří podstoupili endoskopickou resekci adenomu hypofýzy. Žádný z pacientů neměl onemocnění dutiny nosní a v předchorobí nebyl operován v této oblasti. Provedli jsme nejprve spirální CT vyšetření hlavy před operací a poté druhé s odstupem min. šesti měsíců po operaci. Na základě těchto dat byly vytvořeny 3D modely dutiny nosní před operací a po operaci. Pomocí metod založených na CFD (computational fluid dynamics) byla provedena série výpočtů a stanovení rychlosti proudění vzduchu, objemového toku a smykového napětí na stěně.

Hlavním výsledkem této práce je zjištění, že dochází k signifikantnímu zvětšení plochy průřezu zejména v oblasti levého středního nosního průchodu. Tato na první pohled malá změna vede k významné redistribuci proudění vzduchu právě do středního nosního průchodu a tím pádem k relativnímu snížení ventilace v čichové oblasti. U jednoho pacienta došlo po operaci ke srůstu sliznic (synechii), což také narušilo proudění vzduchu. U dalšího pacienta s výraznou deviací septa byla při operaci změněna anatomie (geometrie) v přední části dutiny nosní ještě před skořepami. Tato změna se týkala posunu deviovaného septa doprava, aby byl umožněn přístup endoskopu a nástrojů ke sfenoidální dutině. Tato změna opět vedla k významnému narušení proudění vzduchu.

Závěrem této práce je zjištění, že i při šetrné endoskopické technice dochází k určitým změnám v anatomii dutiny nosní, které vedou ke změně v proudění vzduchu, mj. ke snížení proudění v oblasti čichové sliznice. Dopady na čichové funkce pacientů nejsou

zcela jasné a bude třeba je v budoucnu ověřit na větším vzorku pacientů. Prozatím lze doporučit neurochirurgům minimalizovat následky operace na anatomii dutiny nosní, tj. např. pečlivě vracet střední konchu zpět a reponovat luxované septum.

Uvedené výsledky byly zčásti publikovány v níže uvedeném článku. Další článek je v současné době v recenzním řízení. Také jsme publikovali přehledový článek na dané téma – viz níže.

2.4 Dotazníkové šetření na evropských pracovištích (EU-PASS)

2.4.1 Úvod

Klinická praxe týkající se pacientů s adenomem hypofýzy není standardizována a poměrně výrazně se liší napříč pracovišti i regiony. Doporučené postupy (guidelines) v mnoha situacích chybí, což je poměrně běžné v neurochirurgii. Z tohoto důvodu jsme se rozhodli vytvořit mezinárodní skupinu a zmapovat rozdíly mezi jednotlivými pracovišti napříč Evropou.

Vytvořili jsme online dotazník skládající se z 58 otázek. Otázky se zaměřovaly na tři hlavní oblasti, demografické údaje (počet chirurgů, zapojení residentů, počet operací), specifika léčby jednotlivých podskupin adenomů hypofýzy (funkční a afunkční) a technické detaily operace (endoskopie, použití navigace, iMRI apod.). Toto rozdělení respektují i tři publikované články (viz níže).

Ve spolupráci s Evropskou asociací neurochirurgických společností (European Association of Neurosurgical Societies, EANS) a národními společnostmi jsme oslovili neurochirurgická pracoviště ve všech 39 evropských zemích. Žádost o vyplnění byla směřována na vedoucího daného pracoviště, či na neurochirurga, který je zodpovědný za operativu adenomů hypofýzy. Z jednoho pracoviště byla požadována vždy jen jedna odpověď.

Univarietní analýza předpokládala následující kategorie:

- akademická pracoviště / neakademická pracoviště
- pracoviště s vysokým počtem operací (>30/rok) / pracoviště s nízkým počtem operací (<30/rok)
- chirurgická technika převážně endoskopická (>90 % operací endoskopicky) / ostatní
- regiony dle OSN (OSN 1999)

Celkem se podařilo získat odpovědi z 254 pracovišť z 34 evropských zemí. Z pěti zemí nebyla žádná odpověď (Arménie, Kazachstán, Kosovo, Moldavsko, Severní

Makedonie). Nejvíce odpovědí přišlo z Německa (60), Itálie (28), Francie (22), Spojeného království (16), České republiky (13) a Španělska (10).

2.4.2 Obecné výsledky

Neurochirurgická péče o pacienty s adenomem hypofýzy není v Evropě centralizovaná, jen 7,9 % pracovišť udává 100 a více operací za rok. Pouze tato pracoviště (alespoň teoreticky) mohou splňovat mezinárodní doporučení pro centrum excelence PTCOE, jež vyžadují alespoň dva atestované neurochirurgy a minimálně 50 operací/rok pro každého z nich (Casanueva et al., 2017). 42,5 % pracovišť provede méně než 30 operací/rok.

Neatestovaní lékaři („rezidenti“) mají omezenou příležitost participovat na operacích pro adenom hypofýzy. Pouze 49,8 % pracovišť umožňuje asistovat při těchto operacích všem rezidentům. Možnost přímo provádět operaci pod dohledem zkušenějšího kolegy uvádí 21,1 % pracovišť.

Pravidelné pituitární semináře (obdoba „tumor board“) svolává pouze 56,3 % pracovišť. Na těchto seminářích jsou diskutovány indikace k operaci, chirurgické výsledky a složitější případy.

2.4.3 Endokrinologické výsledky

Z dotazníkového šetření vyplývá, že valná většina pracovišť operuje pouze 1-5 funkčních adenomů za rok (u prolaktinomů 76,4 % pracovišť, u akromegalie 52,4 % a u Cushingovy choroby 69,8 %).

Poněkud překvapivě považuje operaci za léčbu první linie pro prolaktinomy 25,2 % center, což je v rozporu s všeobecně přijímanými guidelines (Casanueva et al., 2006). V případě akromegalie 18,8 % pracovišť považuje naopak medikamentózní léčbu za léčbu první volby. U pacientů s Cushingovou chorobou používá 21,6 % pracovišť před samotnou operací ještě farmakologickou léčbu („pretreatment“) ketokonazolem či metyraponem.

Zajímavou kapitolou je pooperační substituce hydrokortisonem. U určitého procenta pacientů dochází po operaci k přechodnému, či méně často trvalému deficitu glukokortikoidů. Aby se předešlo komplikacím souvisejícím s hypokortikalismem, 58,6 % pracovišť rutinně podává hydrokortison všem pacientům. Ve 41,4 % pracovišť se substituce dává pouze selektivně u pacientů se sníženou hladinou kortizolu (přibližně v polovině případů substituci řídí neurochirurg a v polovině endokrinolog).

2.4.4 Technické aspekty operativy adenomů hypofýz

Mezi nejvýznamnější výsledky patří mj. fakt, že endoskopická technika je nejrozšířenější (56,8 %). V centrech vysokým počtem operací (>30/rok) je zastoupení endoskopie ještě vyšší, což potvrzuje i další nedávná dotazníková studie (Khalafallah et al., 2020).

Dále jsme našli významné rozdíly v technických aspektech uzavírání sedla a řešení pooperačních komplikací. Uzavření sedla závisí z velké části na tom, zda došlo k peroperační likvoree. V případě, že k ní nedošlo, nejčastěji používaným materiálem pro uzávěr je tkáňové lepidlo, dále pak hemostatická želatina (např. Spongostan) a umělé náhrady pleny. Vůbec neuzavírá sedlo 22,0 % pracovišť. V případě peroperační likvorey se užívá na prvním místě tkáňové lepidlo následované tukovým štěpem, štěpem *fascia lata* a nazoseptálním lalokem.

Pooperační likvorea je diagnostikována na většině pracovišť klinickým vyšetřením (74,8 %). Stanovení beta trace proteinu ze sekretu, což je považováno za nejlepší indikátor (Bachmann-Harildstad, 2008), využívá jen 30,7 %. Pro řešení pooperační likvorey většina pracovišť ordinuje zavedení lumbální drenáže a klid na lůžku (54,7 %), pouze menšina indikuje rovnou reoperaci (26,0 %). Pokud je již lumbální drain zaveden, většina pracovišť jej nechává otevřený 4-5 dní.

Časné pooperační MR zobrazení (tj. do 3 dnů po operaci) provádí rutinně jen malá část pracovišť (14,3 %).

2.5 Využití pokročilého MR zobrazení při operacích pro adenom hypofýzy

2.5.1 Intraoperační MR u operací pro akromegalii

Intraoperační MR (iMRI) vyšetření je v současnosti uznávanou technikou v operativě adenomů hypofýzy, která umožňuje detekovat event. nádorové residuum přímo v průběhu operace a tím zvýšit radikalitu resekce (Netuka et al., 2011; Jones & Swearingen, 2019). Efekt iMRI na endokrinologické výsledky u pacientů s akromegalií nebyl dosud zjišťován na větší kohortě pacientů.

Provedli jsme retrospektivní analýzu pacientů s akromegalií, u nichž byla provedena iMRI, a kteří dosáhli dobu sledování alespoň jeden rok od operace. Pro hodnocení endokrinologické remise byla použita kritéria z roku 2010 (Giustina et al., 2000, 2010).

Celkem jsme zařadili 105 pacientů s akromegalií. Ve 22 případech (20,9 %) bylo na základě iMRI rozhodnuto pokračovat v resekci. Endokrinologické remise celkem dosáhlo 64 pacientů (60,9 %). Doresekce po iMRI vedla k remisi u 9 pacientů (8,6 %). Endokrinologický deficit (různě vyjádřený hypopituitarismus) se rozvinul u 10 pacientů (12,5 %).

Výsledkem práce je fakt, že iMRI umožňuje dosáhnout nejen většího rozsahu resekce, ale i zlepšit endokrinologické výsledky u funkčních adenomů hypofýzy.

2.5.2 MR zobrazení a korelace s histologickým vyšetření u pacientů s Cushingovou chorobou

Cushingova choroba je poměrně závažné onemocnění, jejímž podkladem je adenom hypofýzy produkující ve zvýšené míře adrenokortikotropní hormon (ACTH). Nadměrná sekrece ACTH se projeví klinicky relativně časně, a proto tyto adenomy v době diagnózy bývají malé (mikroadenomy). V praxi je někdy obtížné takový mikroadenom identifikovat na MR a poté nalézt i při operaci. Cílem této studie bylo použít kombinaci MR sekvencí s cílem zpřesnění diagnostiky adenomů u Cushingovy choroby a korelace MR s histologickým vzorkem.

Pacienti s diagnostikovanou Cushingovou chorobou podstoupili před operací MR vyšetření, které zahrnovalo sekvence SPGR, fSPGR a SE. Na základě každé sekvence byl vytvořen 3D model a určeno místo nádoru. Poté v průběhu operace byly odebrány tři vzorky se sedla (střed/vlevo/vpravo) a histologicky zpracovány. Cílem bylo zjistit shodu mezi předpokládaným umístěním nádoru dle MR a histologickým vyšetřením.

Zařadili jsme celkem 41 pacientů, kteří podstoupili endoskopickou resekci adenomu s iMRI. Shoda mezi předpokládaným umístěním nádoru dle MR a histologickým vyšetřením byla nalezena u 32 pacientů (78 %). Endokrinologické výsledky ukázaly kompletní remisi onemocnění u 36 pacientů (88 %).

3 Pineální žláza

3.1 Úvod

Pineální žláza je pozoruhodný orgán, který je v hledáčku mnoha vědců, zejména fyziologů. Funkce a význam melatoninu jsou intenzivně studovány a chronobiologie je etablovaná přírodovědní disciplína. I přes nepřehledné 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 zaostává (Májovský, 2017). Z pohledu neurochirurga (ale i např. klinického endokrinologa) zůstává pineální žláza spíše enigmatickou strukturou s nejasným významem.

Ještě méně informací máme o funkci epifýzy za patologické situace (prostá pineální cysta, tumor, apoplexie). Nevíme, jak se mění sekrece melatoninu ani jaký to má efekt na spánek nemocných. V učebnicích vždy nalezneme uveden jen klasický příznak – Parinaudův syndrom, jež ovšem v klinické praxi vídáme zřídka.

Náš odborný zájem se upřel zejména na nejčastější afekci epifýzy, pineální cystu, jejíž prevalence v populaci se odhaduje na 1% (Al-Holou et al., 2010). Jedná se o relativně běžný důvod konzultace v naší neurochirurgické ambulanci a díky široké dostupnosti magnetické rezonance se počet pacientů zvyšuje. Přestože pineální cystu popsal Rudolf Virchow před více než 150 lety (Virchow, 1865), dodnes není plně vyjasněna etiopatogeneze, epidemiologie či klinická symptomatologie této entity, natož pak léčba pacientů s pineální cystou (Májovský, 2017).

3.2 Stanovení cirkadiánního sekrečního profilu melatoninu a kortizolu u pacientů před a po resekci pineální cysty

Prostá pineální cysta je *de facto* cysticky změněná pineální žláza. Vliv cystické přestavby na funkci žlázy, zejména sekreci hormonu melatoninu, není znám. Pokud jsou pacienti s pineální cystou indikováni k operačnímu řešení, zpravidla se provádí resekce celé cysty. Efekt takového výkonu na sekreci melatoninu a potažmo na cirkadiánní rytmus (vč. sekrece kortizolu) pacienta taktéž nebyl dosud popsán.

Do studie jsme zařadili celkem sedm pacientů. Čtyři pacienti podstoupili resekci pineální žlázy. U těchto pacientů proběhlo stanovení cirkadiánního sekrečního profilu melatoninu a kortizolu před operací a poté 6-10 dní po operaci. Do kontrolní skupiny byli zařazeni tři pacienti s pineální cystou, kteří nebyli indikováni k operační léčbě.

Výsledky ukázaly, že pacienti před operací i pacienti v kontrolní skupině mají zachovanou fyziologickou sekreci melatoninu a kortizolu s patrnou cirkadiánní křivkou. Po resekci pineální cysty došlo k signifikantnímu poklesu sekrece melatoninu na minimální hodnoty (plocha pod křivkou, AUC o 93,4 %) a vymizení cirkadiánního rytmu. Naopak došlo po operaci k signifikantnímu zvýšení hladiny kortizolu (vyjádřeno plochou pod křivkou o 43,6 %).

Práce přináší dva zásadní výsledky, které dosud nebyly publikovány. Jednak bylo zjištěno, že pacienti s pineální cystou mají zachovanou fyziologickou sekreci melatoninu a kortizolu. Druhým zjištěním je, že resekce pineální cysty znamená ztrátu sekrece melatoninu, což odpovídá pinealektomii. Patofyziologické důsledky těchto změn nejsou známy.

3.3 Přirozený vývoj pineální cysty na základě radiologického sledování

Pineální cysta není vždy po celou dobu života pacienta stabilní. Existují případy, kdy cysta roste i případy spontánní regrese cysty. Přirozený průběh pineální cysty nebyl dosud přesně prostudován, existují pouze průřezové studie postavené na souborech pacientů, kteří podstoupili MR vyšetření z jakékoliv indikace (Al-Holou et al., 2010, 2011).

Do studie jsme zařadili pacienty z naší prospektivně vedené databáze pineálních cyst, kteří podstoupili alespoň jedno MR vyšetření. Zjišťován byl maximální rozměr cysty na sagitálním T2-váženém obrazu. U pacientů, kteří podstoupili dvě a více MR vyšetření byla zaznamenána případná změna velikosti cysty.

Celkem jsme zařadili 133 pacientů s pineální cystou. Průměrná velikost cysty dosáhla 12.7 ± 5.2 mm (rozsah 7-35 mm). K růstu cysty došlo u sedmi pacientů (5.3 %) a k regresi velikosti u 10 (7.5 %). Byl nalezen signifikantní rozdíl ve věku mezi skupinami pacientů, kterým cysta rostla a kterým regredovala ($p = 0.01$). Pacienti, jimž cysta rostla, byly významně mladší.

Potvrdili jsme fakt, že pineální cysta je dynamická struktura, jež v prvních dvou dekádách života může růst a v pozdějším věku má tendenci regredovat. Z tohoto pohledu je třeba zdůraznit, že pouhý růst cysty u mladých pacientů by neměl být sám o sobě důvodem k chirurgické intervenci. Dále jsme zjistili, že velikost cysty při diagnóze nepredikuje její chování.

3.4 Pineální apoplexie

Pineální apoplexie je vzácný stav, kdy dochází ke krvácení do pineální žlázy, pineální cysty, či tumoru (Majeed & Enam, 2007). Jedná se o analogii pituitární apoplexie, která je častější a je lépe prostudována (Briet et al., 2015). Pineální apoplexie je onemocnění s neznámou patofyziologií, incidencí i klinickým významem (Kim & Kwon, 2020).

Retrospektivně jsme zařadili pacienty s pineální apoplexií, kteří byli vyšetřeni na naší klinice v letech 2000-2020. Apoplexie byla pro účely této studie definována jako heterogenní cystický útvar v *pinealis* s patrnou hladinkou oddělující sediment a tekutinu. Dále jsme provedli přehled dosud publikované literatury.

Celkem jsme identifikovali osm pacientů s pineální apoplexií. Tři z nich byli operováni (jednou resekce, jednou endoskopická ventrikulostomie a jednou kombinace obou technik). Pět pacientů bylo léčeno konzervativně. Nejčastěji se pacienti prezentovali bolestí hlavy a hydrocefalem. U jednoho pacienta jsme provedli stanovení cirkadiálního sekrečního profilu melatoninu, který prokázal zachovalou fyziologickou produkci.

Z přehledu literatury a našeho souboru vyplývá, že pineální apoplexie může proběhnout zcela asymptomaticky, ale i způsobit akutní hydrocefalus a náhlou smrt. U pacientů s mírným průběhem je indikována observace. V případě obstrukčního hydrocefalu je na místě resekce léze, zkratová operce, či obojí. Na základě jednoho měření předpokládáme, že pineální apoplexie neznamena ztrátu sekrece melatoninu.

3.5 Rozdíly v léčbě pacientů s pineální cystou napříč světovými pracovišti - dotazníkové šetření

Léčba pacientů s pineální cystou je napříč pracovišti velmi nejednotná. Kontroverzní je zejména přístup k pacientům s nespecifickými symptomy, jako např. bolesti hlavy, vertigo, či nauzea (Menovsky et al., 2011). I přes vysokou prevalenci pineálních cyst v populaci dosud neexistují doporučené postupy ("guidelines").

Provedli jsme online dotazníkové šetření na neurochirurgických pracovištích napříč světem. Osloveni byli neurochirurgové, kteří měli zvanou přednášku na evropském neurochirurgickém kongresu EANS 2014 pořádaném v Praze.

Celkem jsme zařadili 110 odpovědí. Nejvíce odpovědí jsme zaznamenali ze Spojených států amerických (15 odpovědí) a Německa (14), následovala Itálie (8), Nizozemí (5), Francie (5), Brazílie (5) a Izrael (5). Většina respondentů patřila mezi vysoce kvalifikované neurochirurgy z akademických institucí (85 %) s více než dvacetiletou praxí (53 %).

Shoda v odpovědích panovala na tom, že pacienti s hydrocefalem (90 % respondentů) a Parinaudovým syndromem (80 %) jsou indikováni k operaci. Překvapivě i růst cysty je dle 68 % respondentů důvodem pro operaci. Pouze 15 % dotázaných operuje v případě nespecifických příznaků. Preferovaný chirurgický přístup je mikroskopický supracerebelární infratentoriální přístup (62 %) následovaný endoskopickým transventrikulárním (19 %), okcipitálním transtentoriálním (13 %) a endoskopickým supracerebelárním infratentoriálním přístupem (10 %).

Tato práce ukázala, jak heterogenní je klinická praxe ve vztahu k pacientům s pineální cystou. Poměrně jasnou indikací k chirurgické léčbě jsou příznaky způsobené tlakem cysty na okolí („mass effect“). Velmi kontroverzní zůstává operativa v případě nespecifických symptomů.

3.6 Konzervativní a chirurgická léčba pacientů s pineální cystou

Léčba pacientů s pineální cystou je nejednotná. Valná většina pacientů je léčena konzervativně (observace a symptomatická terapie). Indikace k chirurgické léčbě jsou nejasné (Májovský et al., 2016). Dostupná literatura nabízí nevelké retrospektivní sestavy pacientů.

Vyhodnotili jsme prospektivně vedenou databázi pacientů s pineální cystou v rozmezí let 2000-2016. Všichni pacienti měli opakované klinické vyšetření a 3T MR. Od roku 2012 vyšetřovací protokol zahrnoval standardizované a validované dotazníky zaměřené na kvalitu spánku, depresivitu a bolesti hlavy.

K chirurgické léčbě byli indikováni pacienti s obstrukčním hydrocefalem a Parinaudovým syndromem. Pacienti s nespecifickými symptomy byli indikováni k operaci v případě progresivních či refrakterních obtíží po vyloučení jiných možných příčin. K vyhodnocení efektu léčby jsme si vypůjčili škálu používanou pro hodnocení pacientů po operaci pro Chiariho malformaci Chicago Chiari Outcome Score (CCOS, (Aliaga et al., 2012; Yarbrough et al., 2014).

Celkem jsme zařadili 110 pacientů (82 žen, 28 mužů). Nejčastějším příznakem byly tenzní bolesti hlavy (62,7 %), následované vertigem (16,4 %), migrénou (12,7 %), synkopou (10,9 %), nauzeou (8,2 %), diplopií (8,2 %), únavou (6,4 %), epileptickým záchvatem (6,4 %), poruchou spánku (5,5 %), paresteziemi končetin (4,5 %), tremorem (3,6 %) a bolestmi hlavy charakteru cluster headache (3,6 %). Pouze jeden pacient se prezentoval obstrukčním hydrocefalem a Parinaudovým syndromem.

Operovali jsme 21 pacientů (19,1 %). Pineální cysty těchto pacientů byly v průměru větší, než průměr celé kohorty ($18,0 \pm 7,2$ mm vs. $14,2 \pm 5,4$ mm). Výsledky ve smyslu zlepšení předoperačních příznaků byly relativně příznivé, a to i v porovnání s literaturou (Masina et al., 2022). Deset pacientů (47,6 %) bylo po operaci zcela bez příznaků, průměrné CCOS skóre bylo $15,1 \pm 1,2$. K chirurgické komplikaci došlo u dvou pacientů, jeden měl pooperační hematom a druhý osteomyelitis.

Tato práce ukázala, že klasická symptomatika pineálních cyst, tedy obstrukční hydrocefalus a Parinaudův syndrom, je v praxi relativně vzácná. Daleko běžnější jsou nespecifické symptomy, jako např. bolesti hlavy, vertigo, nauzea a synkopa). Chirurgická léčba u těchto pacientů, pokud je indikována správně, je legitimní léčebný postup, který přináší uspokojivé výsledky.

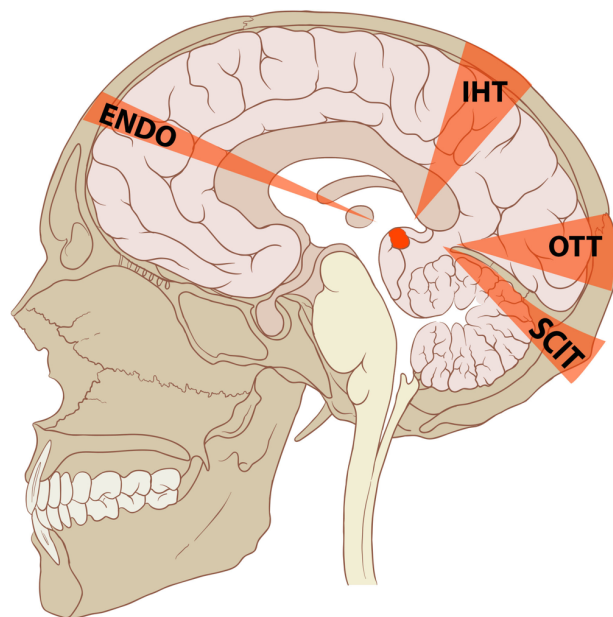
V souvislosti s touto prací jsme se podíleli i na dosud největší publikované meta-analýze, která celkem zahrnovala 294 operovaných pacientů s pineální cystou (Masina et al., 2022) - viz níže. Dále jsme publikovali i dva přehledové články na odpovídající téma - viz níže.

3.7 Optimalizace chirurgického přístupu k pineální žláze

Chirurgický přístup do pineální oblasti byl zprvu považován za příliš riskantní, protože epifýza je uložena hluboko mezi mozkovými hemisférami na hranici supratentoriálního a infratentoriálního kompartmentu. I zde stojí na počátku Harvey W. Cushing, který popsal bilaterální dekompresní kraniektomii pro gliom v oblasti *tectum mesecephali* (Cushing, 1905). První pokus atakovat přímo pineální tumor popsal sir Victor Horsley (Horsley, 1910), přičemž první úspěšná resekce je připisována Oppenheimovi s Krausem o tři roky později (Oppenheim & Krause, 1913). Dalším průkopníkem byl žák Cushinga, 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 postupně stává standardní záležitost a je ještě zdokonalena s příchodem operačního mikroskopu (Stein, 1971) a později i příchodem endoskopu (Robinson & Cohen, 1997).

V českých zemích se stal průkopníkem v této oblasti olomoucký neurochirurg Bohumil Zapletal (Zapletal, 1956). První sérii sedmi operovaných nádorů pineální krajiny referuje Zdeněk Kunc, zakladatel našeho pracoviště (Kunc, 1963).

Možnosti chirurgických přístupů zahrnují supracerebelární infratentoriální, okcipitální transtentoriální, interhemisferický transkalózní a endoskopický transventrikulární přístup (viz Obr. 4). V současné době nejrozšířenější je supracerebelární infratentoriální přístup, jenž je tradičně prováděn mikroskopicky, méně často endoskopicky (Gore et al., 2008; Sood et al., 2011; Shahinian & Ra, 2013). Jeho hlavní výhodou je, že se jedná o extracerebrální přístup k pineálním lézím, který pokud je prováděn v sedě, vyžaduje minimální retrakci mozečku.



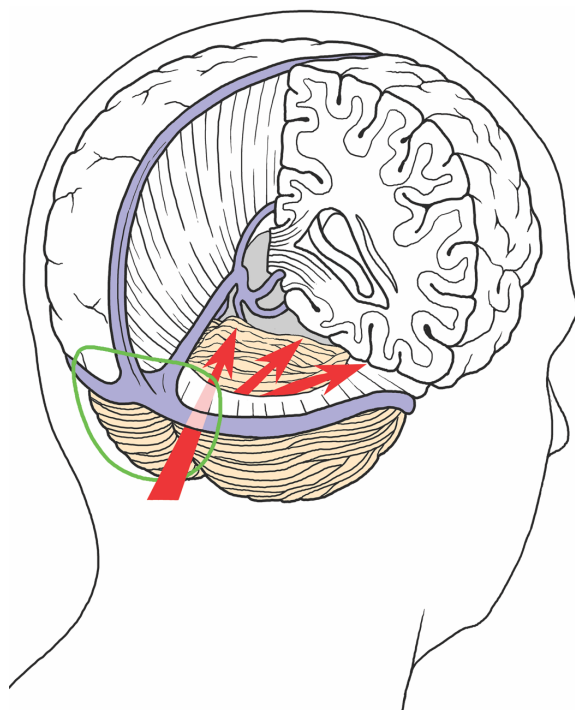
Obr. 4 Přístupy k pineální žláze

ENDO - endoskopický, IHT - interhemisferický transkalózní, OTT - okcipitální transtentoriální, SCIT - supracerebelární infratentoriální. Upraveno dle „Skull and brain sagittal“ autorů Patrick J. Lynch a C. Carl Jaffe, použito na základě CC BY 2.5

Také na našem pracovišti tento přístup preferujeme a modifikujeme dle léze (viz Obr. 5). V případě lézí lokalizovaných jen v pineální krajině většinou postačí jednostranná (v případě pravorukého chirurga pravostranná) kraniotomie, která umožňuje šetřit přemostující žíly ve střední čáře a na druhé straně mozečku. U lézí zasahujících až do mostomozečkového úhlu je kraniotomie situována laterálně až po sinus sigmoideus a blíží se tak retrosigmoideální kraniotomii (Beneš & Majovsky, 2020). Supracerebelární infratentoriální přístup umožňuje dosáhnout i supratentoriálně a to pomocí sekce tentoria. Díky tomu lze atakovat léze v dorsomediálním temporálním laloku i okcipitálním laloku. Předním limitem je až Liliequistova membrána a *processus clinoideus posterior*. Publikovali jsme na toto téma jeden přehledový článek a dvě kapitoly v knihách.

Jako spoluautoři jsme se podíleli na kadaverózní studii, jež se zabývala chirurgickou anatomií tzv. „extreme lateral supracerebellar infratentorial approach“ (Giammattei et al., 2021). Jedná se laterální variantu výše popsaného supracerebelárního infratentoriálního

přístupu, jež umožňuje dosáhnout na léze při *incisura tentorii*, *pulvinar thalami* i v mesencefalu.



Obr. 5 Možnosti SCIT přístupu

4 Závěr

Tato práce je výsledkem víceletého úsilí týmu, který se shromáždil kolem Neurochirurgické a neuroonkologické kliniky 1.LF UK a zahrnuje lékaře různých odborností, zdravotní sestry ale i výzkumníky jiných institucí. Vážíme si vřelé spolupráce s dalšími neurochirurgickými pracovišti z České republiky i ze zahraničí.

V průběhu let se podařilo odpovědět na řadu otázek, které vyvstávají při léčbě pacientů s různými afekcemi hypofýzy i pineální žlázy a výsledky přetavit do konkrétních klinických postupů. Za nejdůležitější zjištění v oblasti adenomů hypofýzy považujeme fakt, že nedochází k signifikantnímu zhoršení čichu po endoskopických endonazálních operacích. Při bližším zkoumání proudění vzduchu v dutině nosní vidíme jisté změny, které vedli k úpravě chirurgické techniky transsfenoidálního přístupu. V oblasti pineální žlázy je podstatný fakt, že pacienti s pineální cystou mají zachovanou sekreci melatoninu a resekce pineální cysty odpovídá pinealektomii. Dále je důležité, že růst cysty v prvních dvou dekádách života je považován za přirozený průběh a neměl by být důvodem chirurgické intervence. Tato informace je zvláště podstatná ve světle zjištění z našeho dotazníkovém šetření, kde 68 % respondentů pacienty s růstem cysty v praxi indikuje k operaci. Poprvé jsme ke klinickému hodnocení efektu resekce pineální cysty použili škálu CCOS, což bylo opakovaně reprodukováno dalšími autory (El Damaty et al., 2019; Choque-Velasquez et al., 2020; Fleck et al., 2022).

Zmíněné oblasti výzkumu jistě nejsou uzavřenu kapitolou. V budoucnu očekáváme ještě lepší popis změn funkce dutiny nosní po operaci adenomů hypofýzy v jemnějším měřítku než dosud. Co se týká problematiky pineálních cyst, považujeme za potřebnou multicentrickou prospektivní observační studii, event. mezinárodní registr pacientů.

5 Seznam zkratek

1.LF UK - 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
ACTH - adrenokortikotropní hormon
AUC - area under curve
CCOS - Chicago Chiari Outcome Scale
CT - computed tomography
ČVUT - České vysoké učení technické v Praze
EANS - European Association of Neurosurgical Societies
FESS - functional endoscopic sinus surgery
fSPGR - fast spoiled gradient echo - sekvence MR
IHT - interhemisferický transkalozní přístup
iMRI - intraoperační magnetická rezonance
MR - magnetická rezonance
OSN - Organizace spojených národů
OTT - okcipitální transtentoriální přístup
PC - pineální cysta
PTCOE - Pituitary Tumors Center of Excellence
SCIT - supracerebelární infratentoriální přístup
SE - spin echo - sekvence MR
SPGR - spoiled gradient echo - sekvence MR
ÚVN - Ústřední vojenská nemocnice

6 Seznam ilustrací

Obr. 1 Historický graf vývoje operativy adenomů hypofýz v ÚVN..... 7

Obr. 2 Hypofýza.....	9
Obr. 3 Reprodukce reliéfu ze starověkého Egyptu	11
Obr. 4 Přístupy k pineální žláze	28
Obr. 5 Možnosti SCIT přístupu	29

7 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. Bachmann-Harildstad, G. (2008). Diagnostic Values of beta-2 Transferrin and Beta-Trace Protein as Markers for Cerebrospinal Fluid Fistula. *Rhinology* 46: 82-85.
5. Beneš, V., and Majovsky, M. (2020). A Supracerebellar-Infratentorial Approach in Pineal Region Lesions BT - Pineal Region Lesions: Management Strategies and Controversial Issues. I.S. Florian, ed. (Cham: Springer International Publishing), pp 61-77.
6. Beneš, V., and Mohapl, M. (2001). Symptomické cysty pineální krajiny - chirurgická léčba. *Československá Neurol. a Neurochir.* 64: 280-284.
7. Briet, C., Salenave, S., Bonneville, J.-F., Laws, E.R., et al. (2015). Pituitary Apoplexy. *Endocr. Rev.* 36: 622-645.
8. Casanueva, F.F., Barkan, A.L., Buchfelder, M., Klibanski, A., et al. (2017). Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary* 20: 489-498.
9. Casanueva, F.F., Molitch, M.E., Schlechte, J.A., Abs, R., et al. (2006). Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 65: 265-273.
10. Chen, B., Benzien, C., Faria, V., Ning, Y., et al. (2021). Symptoms of Depression in Patients with Chemosensory Disorders. *ORL* 83: 135-143.

11. Choque-Velasquez, J., Colasanti, R., Baluszek, S., Resendiz-Nieves, J., et al. (2020). Systematic review of pineal cysts surgery in pediatric patients. *Child's Nerv. Syst. ChNS Off. J. Int. Soc. Pediatr. Neurosurg.* 36: 2927-2938.
12. Croy, I., Nordin, S., and Hummel, T. (2014). Olfactory Disorders and Quality of Life--An Updated Review. *Chem. Senses* 39: 185-194.
13. Cushing, H. (1914). The Weir Mitchell Lecture: Surgical experiences with pituitary disorders. *J. Am. Med. Assoc. LXIII*: 1515-1525.
14. Damaty, A. El, Fleck, S., Matthes, M., Baldauf, J., et al. (2019). Pineal Cyst without Hydrocephalus: Clinical Presentation and Postoperative Clinical Course After Infratentorial Supracerebellar Resection. *World Neurosurg.* 129: e530-e537.
15. Fairbairn, P. (1866). *The Imperial Bible-Dictionary: Historical, Biographical, Geographical and Doctrinal* (London: Blackie).
16. Fleck, S., Damaty, A. El, Lange, I., Matthes, M., et al. (2022). Pineal cysts without hydrocephalus: microsurgical resection via an infratentorial-supracerebellar approach--surgical strategies, complications, and their avoidance. *Neurosurg. Rev.*
17. Fusek, I. (1991). Stoletá historie chirurgie hypofýzy. *Skalpel Časopis Českých Med.* 2: 24-2
18. Giammattei, L., Starnoni, D., Benes, V., Froelich, S., et al. (2021). Extreme Lateral Supracerebellar Infratentorial Approach: Surgical Anatomy and Review of the Literature. *World Neurosurg.* 147: 89-104.
19. Giustina, A., Barkan, A., Casanueva, F.F., Cavagnini, F., et al. (2000). Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85: 526-9.
20. Giustina, A., Chanson, P., Bronstein, M.D., Klibanski, A., et al. (2010). A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95: 3141-8.
21. 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.
22. Jackowski, C., Bolliger, S., and Thali, M.J. (2008). Common and unexpected findings in mummies from ancient Egypt and South America as revealed by CT. *Radiogr. a Rev. Publ. Radiol. Soc. North Am. Inc* 28: 1477-1492.
23. Jho, H.D., Carrau, R.L., Ko, Y., and Daly, M.A. (1997). Endoscopic pituitary surgery: an early experience. *Surg. Neurol.* 47: 213-22; discussion 222-3.
24. Jones, P.S., and Swearingen, B. (2019). Intraoperative MRI for Pituitary Adenomas. *Neurosurg.*

- Clin. N. Am. 30: 413-420.
25. Khalafallah, A.M., Liang, A.L., Jimenez, A.E., Rowan, N.R., et al. (2020). Trends in endoscopic and microscopic transsphenoidal surgery: a survey of the international society of pituitary surgeons between 2010 and 2020. *Pituitary* 23: 526-533.
 26. Kim, E., and Kwon, S.M. (2020). Pineal Cyst Apoplexy: A Rare Complication of Common Entity. *Brain Tumor Res. Treat.* 8: 66-70.
 27. Kohli, P., Naik, A.N., Harruff, E.E., Nguyen, S.A., et al. (2017). The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 127: 309-320.
 28. Kunc, Z. (1961). K dnešnímu stavu chirurgie adenomů hypofýzy. *Cas. Lek. Cesk.* 100: 769-779.
 29. Kunc, Z. (1963). Chirurgie nádorů III. mozkové komory. *Cas. Lek. Cesk.* 102: 1207-1213.
 30. Kunc, Z. (1973). Problémy chirurgie chromofobních adenomů hypofýzy. *Československá Neurol. a Neurochir. Časopis Neurol. Společnosti* 36(69): 349-356.
 31. Majeed, K., and Enam, S.A. (2007). Recurrent pineal apoplexy in a child. *Neurology* 69: 112-4.
 32. Májovský, M. (2017). Pineální léze: klinický obraz, produkce hormonů a kvalita spánku, efekt chirurgické léčby. *Karlova Univerzita.*
 33. Majovsky, M., Astl, J., Kovar, D., Masopust, V., et al. (2018). Olfactory function in patients after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas-a short review. *Neurosurg. Rev.*
 34. Májovský, M., Netuka, D., and Beneš, V. (2016). Clinical management of pineal cysts: a worldwide online survey. *Acta Neurochir. (Wien).* 158: 663-9.
 35. Májovský, M., Řezáčová, L., Sumová, A., Pospíšilová, L., et al. (2017). Melatonin and cortisol secretion profile in patients with pineal cyst before and after pineal cyst resection. *J. Clin. Neurosci.* 39: 155-163.
 36. Masina, R., Ansari-pour, A., Beneš, V., Berhouma, M., et al. (2022). Surgical treatment of symptomatic pineal cysts without hydrocephalus-meta-analysis of the published literature. *Acta Neurochir. (Wien).* 164: 61-77.
 37. Masopust, V., Netuka, D., and Beneš, V. (2008). Endonasální endoskopická transsfenoidální resekce selárních lézí. *Česká a Slov. Neurol. a Neurochir. Časopis Českých a Slov. Neurol. a Neurochir.* 71/104: 704-710.
 38. Masopust, V., Netuka, D., Benes, V., Bradac, O., et al. (2014). Endonasal endoscopic pituitary adenoma resection: preservation of neurohypophyseal function. *J. Neurol. Surg. A. Cent. Eur. Neurosurg.* 75: 336-342.
 39. Menovsky, T., Ridder, D. De, and Grotenhuis, J.A. (2011). Non-specific symptoms related to

- pineal cysts. *Minim. Invasive Neurosurg.* 54: 50.
40. Netuka, D., Májovský, M., Masopust, V., Belšán, T., et al. (2016). Intraoperative Magnetic Resonance Imaging during Endoscopic Transsphenoidal Surgery of Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas. *World Neurosurg.* 91:.
41. Netuka, D., Masopust, V., Belšán, T., Kramář, F., et al. (2011). One year experience with 3.0 T intraoperative MRI in pituitary surgery. *Acta Neurochir. Suppl.* 109: 157-159.
42. Netuka, D., Masopust, V., Fundová, P., Astl, J., et al. (2019). Olfactory Results of Endoscopic Endonasal Surgery for Pituitary Adenoma: A Prospective Study of 143 Patients. *World Neurosurg.* 129:.
43. Plas, J. (1999). Současný stav léčby adenomů hypofýzy. *Vojen. Zdrav. Listy* 68: 133-137.
44. Robinson, S., and Cohen, A.R. (1997). The role of neuroendoscopy in the treatment of pineal region tumors. *Surg. Neurol.* 48: 360-367.
45. Shahinian, H., and Ra, Y. (2013). Fully endoscopic resection of pineal region tumors. *J. Neurol. Surg. B. Skull Base* 74: 114-7.
46. Sood, S., Hoepflich, M., and Ham, S.D. (2011). Pure endoscopic removal of pineal region tumors. *Childs. Nerv. Syst.* 27: 1489-92.
47. Virchow, R. (1865). *Die Krankhaften Geschwülste* (Berlin: Verlag von August Hirschwald).
48. Wikipedia (2022). Konvuluční neuronová síť - Réseau neuronal convolutif.
49. 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.
50. Zapletal, B. (1956). Ein neuer operativer Zugang zum Gebiet der incisura Tentorii. *Zentralblatt Für Neurochir.* 16: 64-9.
51. (1999). United Nations Statistics Division -Geographic Regions.

Seznam literatury:

- 1: Májovský M, Netuka D, Beneš V. Clinical management of pineal cysts: a worldwide online survey. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 Apr;158(4):663-669. doi: 10.1007/s00701-016-2726-3. Epub 2016 Feb 20. PMID: 26897024.
- 2: Netuka D, Májovský M, Masopust V, Belšán T, Marek J, Kršek M, Hána V, Ježková J, Hána V Jr, Beneš V. Intraoperative Magnetic Resonance Imaging During Endoscopic Transsphenoidal Surgery of Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas. *World Neurosurg*. 2016 Jul;91:490-6. doi: 10.1016/j.wneu.2016.04.094. Epub 2016 May 3. PMID: 27150652.
- 3: Májovský M, Netuka D, Beneš V. Chirurgické přístupy do pineální krajiny - přehled [Surgical approaches to pineal region - review article]. *Rozhl Chir*. 2016 fall;95(8):305-11. Czech. PMID: 27650561.
- 4: Masopust V, Netuka D, Beneš V, Májovský M, Belšán T, Bradáč O, Hořínek D, Kosák M, Hána V, Kršek M. Magnetic resonance imaging and histology correlation in Cushing's disease. *Neurol Neurochir Pol*. 2017 Jan-Feb;51(1):45-52. doi: 10.1016/j.pjnns.2016.10.005. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27988033.
- 5: Májovský M, Řezáčová L, Sumová A, Pospíšilová L, Netuka D, Bradáč O, Beneš V. Melatonin and cortisol secretion profile in patients with pineal cyst before and after pineal cyst resection. *J Clin Neurosci*. 2017 May;39:155-163. doi: 10.1016/j.jocn.2017.01.022. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28209308.
- 6: Májovský M, Netuka D, Beneš V. Conservative and Surgical Treatment of Patients with Pineal Cysts: Prospective Case Series of 110 Patients. *World Neurosurg*. 2017 Sep;105:199-205. doi: 10.1016/j.wneu.2017.05.155. Epub 2017 Jun 2. PMID: 28583453.
- 7: Májovský M, Netuka D, Beneš V. Is surgery for pineal cysts safe and effective? Short review. *Neurosurg Rev*. 2018 Jan;41(1):119-124. doi: 10.1007/s10143-017-0876-2. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28702847.
- 8: Majovsky M, Astl J, Kovar D, Masopust V, Benes V, Netuka D. Olfactory function in patients after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas-a short review. *Neurosurg Rev*. 2019 Jun;42(2):395-401. doi: 10.1007/s10143-018-1034-1. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30276575.
- 9: Netuka D, Masopust V, Fundová P, Astl J, Školoudík D, Májovský M, Beneš V. Olfactory Results of Endoscopic Endonasal Surgery for Pituitary Adenoma: A Prospective Study of 143 Patients. *World Neurosurg*. 2019 Sep;129:e907-e914. doi: 10.1016/j.wneu.2019.05.061. Epub 2019 May 17. PMID: 31103759.
- 10: Giammattei L, Starnoni D, Benes V, Froelich S, Cossu G, Borsotti F, Májovsky M, Sufianov AA, Fava A, di Russo P, Elbabaa SK, González-López P, Messerer M, Daniel RT. Extreme Lateral Supracerebellar Infratentorial Approach: Surgical Anatomy and Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2021 Mar;147:89-104. doi: 10.1016/j.wneu.2020.12.042. Epub 2021 Jan 1. PMID: 33333288.
- 11: Majovsky M, Netuka D, Lipina R, Mraček J, Beneš V. Pineal Apoplexy: A Case Series and Review of the Literature. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2022 Jan;83(1):31-38. doi: 10.1055/s-0041-1723813. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34077982.

12: Májovský M, Grotenhuis A, Foroglou N, Zenga F, Froehlich S, Ringel F, Sampron N, Thomas N, Komarc M, Netuka D. What is the current clinical practice in pituitary adenoma surgery in Europe? European Pituitary Adenoma Surgery Survey (EU-PASS) results-technical part. *Neurosurg Rev.* 2022 Feb;45(1):831-841. doi: 10.1007/s10143-021-01614-1. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34337683.

13: Masina R, Ansaripour A, Beneš V, Berhouma M, Choque-Velasquez J, Eide PK, Fedorko S, Fleck S, Hernesniemi J, Koziański A, Májovský M, Podgorski A, Schroeder H, Teo C, Unterberg AW, Yeung JT, Koliás A, Santarius T. Surgical treatment of symptomatic pineal cysts without hydrocephalus-meta-analysis of the published literature. *Acta Neurochir (Wien).* 2022 Jan;164(1):61-77. doi: 10.1007/s00701-021-05054-0. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34854993; PMCID: PMC8761144.

14: Netuka D, Grotenhuis A, Foroglou N, Zenga F, Froehlich S, Ringel F, Sampron N, Thomas N, Komarc M, Kosák M, Májovský M. Endocrinological aspects of pituitary adenoma surgery in Europe. *Sci Rep.* 2022 Apr 20;12(1):6529. doi: 10.1038/s41598-022-10300-1. PMID: 35444169; PMCID: PMC9021226.

15: Májovský M, Trnka F, Schmirlerová H, Betka J, Hyhlík T, Netuka D. Is nasal airflow disrupted after endoscopic skull base surgery? A short review. *Neurosurg Rev.* 2022 Dec;45(6):3641-3646. doi: 10.1007/s10143-022-01865-6. Epub 2022 Sep 27. PMID: 36166111.

16: Černý M, Kybic J, Májovský M, Sedlák V, Pirgl K, Misiorzová E, Lipina R, Netuka D. Fully automated imaging protocol independent system for pituitary adenoma segmentation: a convolutional neural network-based model on sparsely annotated MRI. *Neurosurg Rev.* 2023 May 10;46(1):116. doi: 10.1007/s10143-023-02014-3. PMID: 37162632.