

Masarykova univerzita

Lékařská fakulta

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku



IMPLANTABILNÍ SLUCHOVÉ SYSTÉMY

A ZOBRAZENÍ BUNĚK HNSCC HOLOGRAFICKOU MIKROSKOPIÍ

HABILITAČNÍ PRÁCE

MUDr. Břetislav Gál, Ph.D.

Brno 2019

Poděkování

Chtěl bych poděkovat těm, kteří se nejvíce podíleli na mé chirurgické erudici, inspirovali mě ke klinické, experimentální a tvůrčí práci:

Doc. Karlu Čadovi, CSc., Prof. Romovi Kostřicovi, CSc. a především primáři Jiřímu Hložkovi. Velký dík patří rovněž týmu experimentální biofotoniky VUT v Brně za spolupráci na společném výzkumu, jmenovitě Prof. RNDr. Radimu Chmelíkovi, Ph.D., MUDr. Pavlovi Veselému, CSc. a Ing. Danielu Zichovi, CSc. V neposlední řadě moje poděkování patří mým kolegyním a kolegům, kteří se podíleli na citovaných publikacích.

Prohlášení autora

Prohlašuji, že jsem habilitační práci vypracoval samostatně a uvedl v seznamu literatury všechny použité odborné zdroje.

OBSAH HABILITAČNÍ PRÁCE

Seznam zkratk	10
Úvod a cíle habilitační práce	12
ČÁST 1: IMPLANTABILNÍ SLUCHOVÉ SYSTÉMY	
1. Terminologické vymezení základních pojmů	15
1.1. Sluch	15
1.2. Princip slyšení	16
1.3. Terminologie sluchového postižení	17
1.4. Přehled stupňů sluchového postižení podle závažnosti	17
1.4.1. Symptomatologie stupňů sluchového postižení	18
1.5. Hluchota	19
1.5.1. Hluchota prelingvální	19
1.5.2. Hluchota postlingvální	21
1.6. Rozdělení nedoslýchavosti podle typu léze	22
1.6.1. Převodní typ nedoslýchavosti	22
1.7. Senzorineurální typ nedoslýchavosti	23
2. Možnosti korekce sluchových vad	37
2.1. Sluchadla	38
2.2. Implantabilní systémy pro přímé kostní vedení	39

2.2.1.	Indikace implantabilních systémů pro přímé kostní vedení	39
2.2.2.	Princip fungování implantátů pro přímé kostní vedení	40
2.2.3.	Pasivní systémy pro přímé kostní vedení	40
2.2.4.	Aktivní systémy pro přímé kostní vedení	44
2.3.	Aktivní středoušní implantáty	51
3.	Kochleární implantace	53
3.1.	Základní informace	53
3.1.1.	Princip fungování kochleárního implantátu	53
3.1.2.	Historie kochleárních implantací ve světě	53
3.1.3.	Historie kochleárních implantací v České republice	55
3.2.	Konstrukce kochleárního implantátu	56
3.2.1.	Dodavatelé kochleárních implantátů do ČR	58
3.2.2.	Konstrukce elektrod	59
3.2.2.1.	Filozofie konstrukce elektrodových svazků	59
3.2.2.2.	Typy elektrod podle intrakochleární lokalizace	60
3.2.2.3.	Parametry délky a hloubky úhlového zavedení elektrod	61
3.2.2.4.	Portfolio dostupných elektrod v ČR.....	62
3.3.	Indikace kochleární implantace u dospělých	63
3.3.1.	Indikační kritéria ČSORLCHHK JEP	63
3.3.2.	Bilaterální implantace	72
3.3.3.	Kochleární implantace a jednostranná hluchota	73
3.3.4.	Elektroakustická stimulace	75
3.3.5.	Kmenová neuroprotéza	76

3.4. Operační postup kochleární implantace	76
3.4.1. Operační postup step by step	77
3.4.2. Faktory ovlivňující úspěšnost kochleární implantace	80
3.4.2.1. Zásady šetrné operační techniky	80
3.4.2.2. Kochleostomie versus přístup přes kulaté okénko	82
3.4.2.3. Hloubka inzerce elektrodového svazku	84
3.5. Komplikace kochleární implantace	87
3.5.1. Peroperační komplikace	87
3.5.2. Pooperační komplikace	89
3.5.2.1. Technické selhání implantátu	89
3.5.2.2. Zánětlivé komplikace	90
3.5.2.3. Komplikace související s poškozením funkce lícního nervu	92
3.5.2.3.1. Patologická stimulace lícního nervu	92
3.5.2.3.2. Paréza lícního nervu	93
3.5.2.3.3. Porucha chuti	94
3.5.2.4. Porucha vestibulární funkce	95
3.5.2.4.1. Etiologické faktory	95
3.5.2.4.2. Benigní paroxysmální vertigo	96
3.5.2.4.3. Ménièreova choroba	97
3.5.2.4.4. Patologická stimulace sakulu	98
3.5.2.4.5. Perilymfatická píštěl	98
3.6. Pooperační nastavování audioprocesoru a rehabilitace	107
3.6.1. Metody nastavování audioprocesoru kochleárního implantátu	107
3.6.2. Pooperační rehabilitační péče u dospělých pacientů	108

3.7. Hodnocení efektivity kochleární implantace u dospělých	109
3.7.1. Slyšení zprostředkované kochleárním implantátem	109
3.7.2. Subjektivní hodnocení	110
3.7.3. Audiologické hodnocení	111
3.7.4. Kvalita života	112
4. Literatura	118
5. Vědecké výsledky autora vztahující se k tomuto tématu	129

ČÁST 2: ZOBRAZENÍ BUNĚK HNSCC HOLOGRAFICKOU MIKROSKOPIÍ

1. Head and Neck Squamous Cell Carcinomas (HNSCCs)	134
1.1. Role chemoterapie v léčbě HNSCC	135
1.2. Toxicita chemoterapie	136
2. Testy chemosezitivity a chemorezistence (CSRAs)	138
2.1.1. Metodika CSRA testů	138
2.1.1.1. Metody prováděné <i>in vivo</i>	139
2.1.1.2. Metody <i>in vitro</i>	139
2.1.1.2.1. Klonovací testy	139
2.1.1.2.2. Metody založené na detekci metabolické aktivity	140
2.1.1.2.3. Metody na molekulární úrovni	141
2.1.1.3. Výhody a slabiny využití <i>in vitro</i> CSRAs	141
2.1.1.4. Možný přínos CSRAs	143

3. CCHM (koherencí řízená holografická mikroskopie)	143
3.1. Princip holografického záznamu	144
4. Pilotní výzkum	145
4.1. Hypotézy a cíle výzkumu	145
4.2. Metodika pilotního výzkumu	145
4.2.1. Odběr tkáňového vzorku	145
4.2.2. Primární buněčné kultury z individuálních HNSCC	146
4.2.3. Hodnocené parametry CCHM	146
4.2.4. Výsledky pilotního projektu	148
5. Závěr	148
6. Literatura	163
7. Vědecké výsledky autora vztahující se k tomuto tématu	166
Abstrakt habilitační práce	167
Habilitation Thesis Abstract	169

Seznam zkratek

AAP	American Academy of Pediatrics
ABI	Auditory Brainstem Implant
AMEI	Active Middle Ear Implant
ART	Auditory Response Telemetry
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BAHA	Bone Anchored Hearing Aid
BAHDs	Bone Anchored Hearing Devices
CBCT	Cone Beam Computed Tomography
CCHM	Coherence Controlled Holographic Microscopy
CSF	Cerebrospinal Fluid Leak
ISNHL	Idiopathic Sensorineural Hearing Loss
dB	Decibel
DISC	Diferential Staining Cytotoxicity Assay
EAS	Electric Acoustic Stimulation
ESRT	Electrical Stapedial Reflex Threshold
FDA	Food and Drug Administration

FCCA	Flow Cytometric Chemosensitivity Assay
HHIA	Hearing Handicap Inventory for Adults
HL	Hearing Level
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
HRCT	High Resolution Computed Tomography
HT	Hearing Threshold
HTCA	Human Tumor Colony Assay
CHRT	Chemoradioterapie
KOCHHK	Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku
MCL	Maximum Comfortable Level
mikroCT	Micro Computed Tomography
OMA	Otitis Media Acuta
PTA	Pure Tone Average
SSD	Single Sided Deafness
SOM	Secretory Otitis Media
WHO	World Health Organisation

Úvod a cíle habilitační práce

Habilitační je předkládána jako komentovaný soubor vybraných publikací. Je řazena do dvou tematických částí, které jsou výsledkem hlavních směrů vědeckovýzkumné činnosti autora.

První část je věnována problematice korekce těžkého sluchového postižení implantabilními sluchovými systémy.

Dle údajů World Health Organisation je nyní na světě více než 360 milionů lidí s omezujícím sluchovým postižením. Mezi nejvíce postiženými skupinami jsou nejen děti s vrozenou vadou sluchu, ale především starší lidé s věkem podmíněnými poruchami sluchu. Ještě v nedávné minulosti jsme pacientům se závažnou poruchou sluchu, u nichž korekce sluchadly nebyla přínosná, nemohli nic nabídnout. Tito pacienti byli odkázáni na písemnou formu komunikace, nácvik odezírání nebo použití znakového jazyka.

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FN u sv. Anny v Brně byla druhým pracovištěm v České republice, které v roce 2012 zahájilo implantační program. Jako jeden ze zakládajících členů týmu jsem se podílel na zahájení činnosti centra a od roku 2016 jsem se v pozici vedoucího centra zaměřil na jeho rozvoj. Na téma implantací jsem spolu se svými spolupracovníky publikoval odborné články komentované v habilitační práci, přispíval k osvětě implantačního programu příspěvky na domácích i zahraničních konferencích, organizoval či spolupořádal vzdělávací akce a jako člen výboru České společnosti pro otorinolaryngologii a chirurgii hlavy a krku ČLS JEP jsem se podílel na jednáních s plátcí zdravotního pojištění o indikačních kritériích a mechanismech úhrady implantabilních prostředků.

Cílem první části habilitační práce bylo shrnout publikační výstupy a zároveň poskytnout ucelený přehled současného stavu problematiky na téma implantabilních sluchových systémů v léčbě těžkého sluchového postižení u dospělých pacientů, který v takové formě a rozsahu není v naší odborné literatuře dostupný.

Úvodní část je věnována vymezení základních pojmů a přehledu klasifikací sluchového postižení. Na základě typu a tíže sluchových vad jsou následně přehledně zmíněny možnosti jejich korekce. Je explicitně popsán princip implantabilních systémů pro přímé kostní vedení. V tomto směru je naše klinika celorepublikovým lídrem a jako první pracoviště v České republice zahájila implantace aktivních systémů pro přímé kostní vedení. Zkušenosti a pilotní výsledky byly publikovány a v předkládané práci jsou komentovány v kontextu srovnání s doposud preferovanými pasivními systémy. Další stať je věnována kochleárním implantacím u dospělých pacientů. V práci je uceleně zpracován přehled v ČR dostupných kochleárních implantačních systémů, zmíněna platná indikační kritéria a komentovány výsledky jednostranné kochleární implantace indikované u postlingválně ohluchlých pacientů, u nichž již nebyla efektivní sluchová korekce sluchadly. Na základě analýzy byla prokázána efektivita unilaterální kochleární implantace a signifikantní zlepšení audiometrických parametrů, zejména porozumění řeči při slovní audiometrii. U naprosté většiny pacientů, bylo po implantaci dosaženo schopnosti porozumění řeči bez nutnosti odezírání a u cca čtvrtiny implantovaných pacientů zvládnutí i nejtěžších poslechových situací, včetně telefonování a poslechu hudby. Mimo to jsou podrobně v předkládané práci diskutovány možnosti volby operační techniky, typu elektrodového svazku a faktory ovlivňující efektivitu implantace. Velká pozornost je věnována analýze komplikací kochleárních implantací u dospělých pacientů. Znalost rizik spojených s kochleární implantací je předpokladem úspěšného chodu implantačního centra a korektní informovanosti

kandidátů implantace. I s ohledem na výsledky našeho centra lze považovat kochleární implantaci za bezpečný výkon, naprostou většinu tvoří komplikace mírné, přechodného charakteru a úspěšně řešitelné konzervativními postupy a komplikace závažného charakteru jsou spíše ojedinělé.

Druhá část habilitační práce je komentářem pilotního výzkumu a spolupráce s výzkumnou skupinou katedry experimentální biofotoniky Fakulty strojního inženýrství VUT v Brně. Prvotním cílem výzkumu bylo vypracování metodiky a stanovení parametrů hodnocení *in vitro* pozorování primárních linií HNSCC (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma) koherencí řízenou holografickou mikroskopií (CCHM). CCHM umožňuje vysoce kontrastní zobrazení živých buněk. Rozdíl optických drah způsobený průchodem světelného svazku přes buňku je přímo úměrný ekvivalentu suché hmoty, tedy hustotě hmotnosti veškerého materiálu buňky zbavené vody. Pomocí získaných dat lze hodnotit a kvantifikovat buněčné parametry, zejména migraci, motilitu, celulární růst a dělení. Další fáze výzkumu bude zaměřena na zvládnutí metodiky kultivace primárních linií HNSCC a standardizace postupu kvantitativní analýzy změn morfologických a dynamických vlastností nádorových buněk pomocí CCHM. *In vitro* hodnocení morfologicko-dynamických vlastností živých nádorových buněk primokultur HNSCC může přinést cenné informace o biologických vlastnostech nádoru a pozorování změn celulárních parametrů v přítomnosti systémových léčiv může přispět ke stanovení rezistence/senzitivity k danému léčivu a v konečném důsledku k volbě účinné systémové léčby.

ČÁST 1: IMPLANTABILNÍ SLUCHOVÉ SYSTÉMY

1. Terminologické vymezení základních pojmů

1.1. Sluch

Sluch je jedním z pěti smyslů, založený na percepci akustických podnětů. Spolu se zrakem tvoří nejdůležitější informační zdroje. Zatímco zrakem jsou vnímány zejména prostorové vztahy, sluch je prvořadý pro lidskou komunikaci. Má zásadní význam pro rozvoj řeči, jazyka a myšlení, rozvíjení psychiky a udržování společenských mezilidských vztahů. Jedinec s těžkým sluchovým postižením od narození se sám nenaučí orální řeči [1]. Slyšící člověk si mnohdy ani není vědom, jaké množství informací získává sluchovou cestou. Teprve při setkání se sluchově postiženým jedincem zjišťujeme, jak jeho vada redukuje přísun těchto informací.

Sluchový vjem je možno rozčlenit do několika úrovní. Bazální úrovní je vnímání zvukového pozadí. Jedná se o zvuky, které registrujeme podvědomě a které trvale registrují podmínky prostředí, ve kterém se nacházíme. Druhá úroveň bývá nazývána I. signální soustavou, vyskytuje se u člověka i zvířat a zjednodušeně představuje všechny nepodmíněné reflexy vyvolané sluchovým vjemem, například vyjádření pocitu bolesti, smutku, nelibosti či vzteku. Třetí úrovní zvukových informací je rovina verbální, tzv. II. signální soustava. Je specificky lidská, představuje registraci slov, vnímání řeči a je základem myšlení. První a druhá signální soustava jsou nedílné, vzájemně se doplňují a tvoří lidskou psychiku, přičemž řídicí roli má druhá signální soustava.

1.2. Princip slyšení

Zvuk je mechanické vlnění v látkovém prostředí, které je schopno vyvolat sluchový vjem. Za fyziologických podmínek jsou akustické vibrace přenášeny zevním zvukovodem a středním uchem do tekutin vnitřního ucha. Součástí vnitřního ucha je kochlea, v ní Cortiho orgán se smyslovými buňkami, které akustickou energii transformují na nervové impulzy. Ty jsou kochleární částí osmého hlavového nervu vedeny nervovou dráhou až do mozku. Primární sluchová kůra je lokalizována v Heschlových závitech temporálních laloků, je uspořádána tonotopicky a zajišťuje identifikaci jednotlivých tónů. Z primární sluchové oblasti směřují asociační vlákna do sekundární oblasti, kde dochází k integraci somatosenzitivních, zrakových i sluchových vjemů. Sekundární sluchová oblast zprostředkovává porozumění řeči a je součástí sluchové paměti. Jednotlivé etáže sluchové dráhy vysílají část vláken do kontralaterální dráhy, a tím je zajištěna bilaterální projekce do mozkové kůry. I proto jednostranná centrální léze sluchové dráhy nezpůsobí hluchotu a v typickém případě se vyznačuje výrazně nižším porozuměním řeči, poruchou identifikace zvuků a směrového slyšení ve srovnání se sluchovým prahem pro čisté tóny.

Dojde-li k poruše vedení zvuku ve zvukovodu nebo středním uchu, vzniká převodní vada sluchu, u níž lze uvažovat o operačním řešení poruchy převodního ústrojí nebo účinné korekci sluchadlem. Pokud je poškozena percepce zvuku, tzn. že léze je na úrovni sluchových receptorových buněk ve vnitřním uchu nebo sluchového nervu, mluvíme o percepčním neboli sensorineurálním typu nedoslýchavosti. Nejčastějším typem percepční nedoslýchavosti je kochleární typ, vznikající na úrovni vnitřního ucha. Ireverzibilní percepční nedoslýchavost je primárně korigována prostřednictvím sluchadel. Podmínky pro korekci a zesílení jsou však proti převodní nedoslýchavosti v některých případech horší vlivem

recruitment fenoménu a zhoršené tónové diskriminace. Často jedinou efektivní metodou sluchové rehabilitace u nejtěžšího stupně kochleárního typu sluchového postižení je přímá stimulace sluchového nervu v hlemýždi kochleárním implantátem.

1.3. Terminologie sluchového postižení

Sluchové postižení je širokým, zastřešujícím termínem pro částečnou či úplnou ztrátu sluchu, který kromě porušeného vnímání zvuků a řeči, zahrnuje i přidružené sociální důsledky.

Poruchou sluchu je označováno dynamické a relativně rychle nastupující zhoršení sluchu jakékoliv etiologie, které má přechodný charakter.

Sluchová vada je na rozdíl od sluchové poruchy stavem trvalým a znamená ustálený stav zhoršeného sluchu, který se zpravidla léčbou nedá zlepšit, naopak mívá zpravidla progresivní charakter.

Nedoslýchavost definujeme jako vrozenou či získanou částečnou ztrátu sluchu způsobující kvantitativní nebo kvalitativní poruchu sluchové ostrosti. Z audiometrického hlediska za nedoslýchavost považujeme stav, při kterém je práh sluchu ve fyziologickém frekvenčním rozsahu 125–8000 Hz alespoň ve dvou frekvencích horší než 20 dB HL.

1.4. Přehled stupňů sluchového postižení podle závažnosti

Světová zdravotnická organizace (WHO) vydala v roce 1980 a v roce 2001 aktualizovala klasifikaci závažnosti sluchového postižení [2]. Sluchová ztráta je kvantifikována jako

průměrná hodnota naměřených sluchových prahů při tónové audiometrii na kmitočtech 500, 1000, 2000 a 4000 Hz. Tab. 1.

Tab. 1: WHO klasifikace stupňů sluchového postižení

Stupeň sluchového postižení	Audiometrické ISO hodnoty na lepším uchu - průměrné hodnoty sluchového prahu na 500, 1000, 2000, 4000 Hz
0 (žádné postižení)	25 dB HL nebo lepší
1 (lehký stupeň)	26–40 dB HL
2 (středně těžký stupeň)	41–60 dB HL
3 (těžký stupeň)	61–80 dB HL
4 (velmi těžký stupeň včetně hluchoty)	81 dB HL a více
Omezující sluchové postižení	Dospělí: 41 dB HL a více Děti do 15 let včetně: 31 dB HL a více

1.4.1. Symptomatologie stupňů sluchového postižení

Bez sluchového postižení: do 25 dB. Žádné nebo nepatrné sluchové potíže. Plné porozumění šepotu.

Sluchové postižení lehkého stupně: 25–40 dB HL. Porozumění řeči činí obtíže při šepotu a v hlučném prostředí; schopnost slyšet a opakovat slova normální intenzitou hlasitosti ze vzdálenosti cca 1 m.

Sluchové postižení středně těžkého stupně: 41–60 dB. Poucha porozumění hlasité řeči; schopnost slyšet a opakovat slova mluvená hlasitou řečí ze vzdálenosti 1 m.

Sluchové postižení těžkého stupně: 61–80 dB. Schopnost jen částečného porozumění řeči, při velmi silné hlasitosti (křiku).

Sluchové postižení velmi těžkého stupně včetně hluchoty: 81 dB a větší. Neschopnost slyšet a porozumět hlasu, který je křičen.

WHO vztahuje své prognózy k tzv. „**disabling hearing loss**“, tzn. ztrátám sluchu větším než 41 dB na lepším uchu pro dospělou populaci a ztrátám sluchu větším než 31 dB HL na lepším uchu u dětí do 15 let [2].

1.5. Hluchota

Hluchota (surditas) je těžké sluchové postižení, které nelze využít ke slyšení ani rozumění řeči. Audiometricky je definována jako průměrná sluchová ztráta 81 dB HL a větší.

Dle závažnosti sluchové ztráty rozeznáváme hluchotu praktickou a hluchotu totální.

Při praktické hluchotě (tzv. komunikační) jsou audiometricky zaznamenány využitelné zbytky sluchu, zejména v hlubokých frekvencích. Sluchově postižený vybavený sluchadlem vnímá zvuk mluvené řeči, ale nerozumí. Při totální hluchotě (tzv. úplné) nemá postižený žádný akustický vjem ani při intenzivní zvukové stimulaci. Sluchově postižený s jakýmkoli zesílením zvuku nevnímá zvuk, pouze případné vibrace.

1.5.1. Hluchota prelingvální

Velmi důležitý faktorem je věk, ve kterém sluchová ztráta nastala. **Prelingvální hluchota** znamená, že ke ztrátě sluchu dochází v období, než dojde k rozvoji mluvené řeči, tzn. do 3–5 let věku. Při ztrátě sluchu v tomto období může dojít k opoždění či nevratnému zastavení rozvoje řeči. V prvních letech života dítěte je položen základ pro rozvoj osobnosti dítěte. Každý měsíc, kdy dítě nemůže vnímat zvukové podněty, se na jeho vývoji nepříznivě

projevuje. Pokud mozek dítěte nemá možnost zpracovávat plnohodnotně sluchové vjemy, dochází k postupnému snižování kapacity centrálního nervového systému pro rozumění řeči v oblasti sluchové mozkové kůry. Prelingválně neslyšící dítě bez včasné rehabilitace má jen velmi malou šanci, že se naučí mluvit, číst a psát [3]. Proto má včasná diagnostika sluchové vady klíčový význam pro přirozený vývoj dítěte. Rozpoznání sluchového postižení je obtížnější, nejedná-li se o úplnou ztrátu sluchu, ale o lehkou nebo středně těžkou nedoslýchavost. Podle dostupných statistik se ročně v České republice narodí asi 600-1200 dětí se středně těžkou sluchovou vadou a dalších 100 dětí s těžkou sluchovou vadou [4]. Až v 60 % případů je sluchová vada vrozená, 40 % sluchových vad je získáno v průběhu prenatálního, perinatálního nebo postnatálního období [5]. Aby se v co největší míře předešlo závažným negativním důsledkům sluchového postižení, je absolutně nezbytné diagnostikovat sluchovou vadu u dítěte co nejdříve, v případě kongenitální vady už v novorozeneckém věku. Optimální screeningovou metodou je vyšetření otoakustických emisí (OAE), které je již dostupné na mnoha pracovištích novorozeneckých oddělení. Na rozdíl od většiny vyspělých států západní Evropy, ale i sousedních států včetně Slovenska a Polska, však není screening plošný, ale probíhá ve většině nemocnic pouze u rizikových dětí. Odhadem proto bývá neodhaleno cca 40 % vad u dětí, jejichž jediným handicapem je porucha sluchu [6]. Dlouhodobou snahou České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP je nastavení legislativy tak, aby byl novorozenecký screening prováděn plošně i u zdravých novorozenců. Z medicínského hlediska je u diagnostikované oboustranné hluchoty novorozence indikována rehabilitace sluchové vady oboustrannými sluchadly a v co nejkratším časovém horizontu oboustranná kochleární implantace synchronní, optimálně do 2 let věku dítěte. Pokud dochází k prodlevě indikace kochleární implantace, její přínos s postupujícím věkem významně klesá. Neslyšící dítě, jehož sluch je poškozen

v takové míře, že není možné porozumění mluvené řeči ani s výkonným sluchadlem, je při komunikaci odkázáno na osvojení vizuálně motorických komunikačních prostředků, především odezírání a nácvik znakového jazyka. Tento způsob komunikace se postupně v důsledku rozvoje mozku fixuje, stává majoritním a definitivním. U prelingválně ohluchlých mladistvých a dospělých pacientů, kteří se dorozumívají znakovou řečí, je přínos zvažované kochleární neuroprotézy minimální a nepředstavují proto vhodnou indikační skupinu pro kochleární implantaci. V majoritní slyšící společnosti představují znakuující specifickou jazykovou a kulturní minoritu. Mluvený jazyk je sice za pomoci náročných logopedických aktivit osvojován pro potřeby společného komunikačního způsobu s většinovou společností, ale je pro ně velmi obtížný, jejich mluvený projev je pro slyšící nesrozumitelný a i v psaném projevu je patrná nedostatečná jazyková výbava [7]. Kochleární implantace přinesla do života neslyšících a do pojetí hluchoty významný zásah a bývá někdy v této specifické komunitě považována za nepřirozenou a rizikovou formu rehabilitace sluchu. Většina slyšících rodičů preferuje komunikaci mluvenou řečí, proto pro své neslyšící děti raději volí kochleární implantaci a maximální snahu o osvojení mluvené řeči. Jiná situace se přirozeně vyskytuje u neslyšících rodičů, kteří sami komunikují českým znakovým jazykem a chtějí se svými neslyšícími dětmi komunikovat svým přirozeným jazykem neslyšících [8].

1.5.2. Hluchota postlingvální

O postlingvální hluchotu se jedná, dojde-li ke ztrátě sluchu po období ukončení základního vývoje řeči, tedy po 3.–5. roce života. Schopnost řeči se již zpravidla neztrácí, ale při soustavné odborné péči zůstává zachována. Velmi důležitým aspektem je včasná diagnostika a co nejkvalitnější korekce sluchové vady sluchadly, která zesilují využitelné

zbytky sluchu. U zcela neslyšících jedinců, u nichž je korekce sluchadly nedostačující a nepřínosná, je jediným účinným řešením kochleární implantace, indikovaná v co nejkratším časovém intervalu od ohluchnutí.

1.6. Rozdělení nedoslýchavosti podle typu léze

Podle typu léze se nedoslýchavost dělí na převodní (hypacusis conductiva), percepční (hypacusis perceptiva, hypacusis sensorineuralis) a kombinovanou (hypacusis mixta).

1.6.1. Převodní typ nedoslýchavosti

U převodní nedoslýchavosti je postižena funkce zevního zvukovodu a středouší, což se projeví zhoršením přenosu akustické energie převodním ústrojím, zatímco funkce vnitřního ucha a sluchové dráhy je zachována. Maximální diference mezi vzdušným a kostním vedením může dosáhnout 50 dB, což odpovídá energetickému zisku, který představuje přenos zvukových vln přes řetězec sluchových kůstek. Příčiny způsobující převodní nedoslýchavost se často objevují v typickém věkovém období. V novorozeneckém věku je převodní porucha sluchu zpravidla spojena s vrozenými, nejčastěji vývojovými anomáliemi zevního ucha a středouší, které se vyskytují buď samostatně, nebo jako součást komplexnějších vrozených malformací. Kojenecký, batolecí a především předškolní věk je typický nárůstem výskytu zánětů středouší. Do 3 let věku prodělá alespoň jednu epizodu akutního středoušního zánětu 50–84 % dětí a prevalence zánětu středouší narůstá po nástupu do kolektivního zařízení. V období dospívání a dospělosti se zvyšuje výskyt převodní nedoslýchavosti následkem pracovních a sportovních úrazů – barotraumat, traumatického poranění bubínku a

středoušních kůstek či fraktur spodiny lebni. Kolem 20.-30. roku věku pozorujeme zvýšený výskyt otosklerózy, onemocnění řetězu kůstek a pouzdra labyrintu. Po padesátém roce věku se zvyšuje incidence nádorů v oblasti ucha [9].

1.6.2. Senzorineurální typ nedoslýchavosti

Senzorineurální (percepční) nedoslýchavost vzniká jako důsledek poškození vnitřního ucha nebo struktur sluchové dráhy. Podle topiky léze rozlišujeme kochleární, retrokochleární a centrální nedoslýchavost. Při kochleární nedoslýchavosti je léze lokalizována do vnitřního ucha. Pro kochleární typ nedoslýchavosti je typický recruitment fenomén, tzn. nadprahové vyrovnání hlasitosti. Kochleární typ nedoslýchavosti je nejčastějším typem percepční nedoslýchavosti a vede k němu mnoho vyvolávajících příčin. V dětském věku převažují geneticky podmíněné a perinatálně manifestované poruchy sluchu, například hereditární deficit Connexinu 26, sluchové postižení vlivem hypoxie plodu, apod. V dospělém věku jsou nejčastější sluchová postižení známá jako idiopatická náhlá nedoslýchavost (ISNHL), jejichž příčina není objasněna a je předpokládána cévní nebo parainfekční etiologie. Dalšími příčinami kochleární nedoslýchavosti je ototoxické poškození a přetěžování sluchu nadměrným hlukem. Od 50. roku věku narůstá podíl presbyakuze, tedy stařecké nedoslýchavosti. Etiologické faktory kochleárních lézí a zejména ototoxicita chemoterapie byly předmětem práce:

TALACH, T., ROTTENBERG, J., **GÁL, B.**, KOSTŘICA, R., JURAIDA, M., KOCAK, I., LAKOMY, R., VOGAZIANOS, E. **Genetic risk factors of cisplatin induced ototoxicity in adult patients.**

Neoplasma 2016; 63(2):263-8. ISSN 0028-2685 IF = 1.871 (2016), Q4 ONCOLOGY, AP 20%

Retrokochleární a centrální nedoslýchavost tvoří jen asi 2 % případů pacientů se senzorineurálním typem nedoslýchavosti. Typickou příčinou retrokochleární léze jsou nádory mostomozečkového koutu, zejména vestibulární schwannom, který představuje 80–95 % nádorů zadní jámy lebny [10].

Centrální nedoslýchavost je charakterizována výrazně nižším porozuměním řeči ve srovnání se sluchovým prahem pro čisté tóny. V typickém případě postižení mívají menší slovní zásobu, problémy s porozuměním slov, obtížnou identifikací zvuků a zhoršením směrového slyšení. Kromě sluchové poruchy je zpravidla diagnostikován asociovaný ložiskový neurologický nálezn, způsobený primární patologií v oblasti temporálního laloku.

Diferenciální diagnostika jednotlivých příčin nedoslýchavosti je relativně obtížná.

V diagnostickém algoritmu je klíčovým úkolem lékaře odlišit kochleární nedoslýchavost od nedoslýchavosti retrokochleární a centrální, protože tyto sluchové poruchy jsou často způsobeny nádory, které nejsou-li včas rozpoznány, ohrožují život pacienta.

Této klíčové problematice diagnostiky retrokochleárních lézí, hodnocení výtěžnosti a ekonomické rentability jednotlivých diagnostických metod byla věnována publikace:

GÁL, B., ROTTENBERG J., PAŽOURKOVÁ M., VANÍČEK J., VOGAZIANOS E. Diagnosis of retrocochlear lesions with emphasis on expansion of the cerebellopontine angle.

Biomedical Papers [online]. 2018, 162(3), 178–183. ISSN: 1213-8118

IF = 1.087 (2017), Q4 MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL; AP 40%

Genetic risk factors of cisplatin induced ototoxicity in adult patients

T. TALACH¹, J. ROTTENBERG¹, B. GAL¹, R. KOSTRICA¹, M. JURAJDA^{2*}, I. KOCAK³, R. LAKOMY⁴, E. VOGAZIANOS⁴

¹Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, St. Anne's University Hospital Brno, Czech Republic; ²Department of Pathological Physiology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic; ³Department of Complex Oncology Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic; ⁴Department of Otolaryngology, Dorset County Hospital NHS Foundation Trust, Dorchester, United Kingdom

*Correspondence: mjuraj@med.muni.cz

Received August 20, 2014 / Accepted September 14, 2015

Ototoxicity is an important adverse effect of using Cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum) (CDDP) as a form of chemotherapy. The clinical picture of CDDP induced ototoxicity includes perceptive hearing impairment (reversible or permanent) and tinnitus. Ototoxicity manifests with considerable variability between patients. The objective of this prospective study was to investigate a possible genetic background to this variability. We assessed ototoxicity induced by therapeutic doses of CDDP in adult patients with germinative testicular tumors, or other tumors treated with an identical CDDP dosage scheme. Audiological examination before, during and after the treatment has shown deterioration in hearing; first in the high-frequencies and with increased CDDP cumulative doses, impairment in other frequencies as well. Occurrence of tinnitus was not dependent on the administered dose of CDDP, or the other risk factors examined in this study. The association of CDDP induced ototoxicity with genetic polymorphisms in candidate genes was examined. Our study has demonstrated an association of early onset of CDDP induced ototoxicity with the presence of two copies of GSTT1 gene ($p=0,009$) and with T allele of rs9332377 polymorphism in COMT gene ($p=0,001$).

Key words: cisplatin, ototoxicity, DNA copy number variations, single nucleotide polymorphisms

CDDP plays a key role in the treatment of testicular tumors, ovarian carcinoma, cervical cancer, bladder tumors, squamous-cell carcinoma of the head and neck, and lung carcinoma. In some diagnoses it is by necessity the treatment of choice, since it has no equivalent. Administration of CDDP produces serious adverse effects including nephrotoxicity and ototoxicity. By preventing CDDP nephrotoxicity, through hyper-hydration and therefore enhanced diuresis [1], the drug can be used in effective therapeutic doses to treat human malignancies. However ototoxicity following CDDP administration is another equally serious side-effect, due to the fact that its impacts are often permanent and more or less disabling. Presently, monitoring of the hearing function is not a standard part of diagnostic and therapeutic schemes of CDDP therapy [2]. Otoprotective medication is not established yet, though numerous recent studies have suggested promising results [3, 4].

Frequency analysis of the perceived sounds takes place on the mechanical level in the inner ear. High frequencies are analysed in the basal region of the cochlea, while lower frequencies are perceived, in a gradual ascending fashion,

towards the apex. Damage to the organ of Corti caused by CDDP first becomes apparent in the area of the cochlea's basal turn; higher doses are needed to cause ototoxicity in the apical parts of cochlea [3, 4]. The first signs of hearing loss can therefore be expected in the highest frequencies. This means that the hearing impairment is mostly found in the high-tone region of the audiogram. Since the analysis of high frequencies is essential for speech comprehension, their loss is the main factor leading to the disablement of the patient.

Hearing assessment can be performed by routine methods such as tone audiometry and examination using otoacoustic emissions, which are sensitive enough to detect the first signs of hearing impairment a long time before the patient starts to subjectively perceive the effects of ototoxicity [5, 6].

Pure tone audiometry (PTA) determines the auditory threshold of pure tones in the range of 125 Hz – 8 kHz. This frequency range is considered essential for perceiving human speech [7]. For most patients the perception of the pure tones of higher frequencies is difficult because these are unfamiliar sounds and therefore difficult to recognize. Special equipment is necessary for high frequency audiometry. Since the damage

to the organ of Corti caused by CDDP starts in the highest frequencies, it is necessary to find a reasonable compromise between the required sensitivity of the method and available technical means [8].

The mechanism of CDDP induced ototoxicity is oxidative stress caused by imbalance between production and removal of reactive oxygen species (ROS) and consequent induction of cell apoptosis upon activation of the enzymatic cascade of BCL-2, caspase 9 and 3 [9]. The adverse effects of ROS are blocked by a system of antioxidant enzymes. The antioxidant enzymes include glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR), superoxidodismutase (SOD), glutathione-S-transferase (GST), γ -glutamylcystein-synthetase (γ -GCS) and catalase (CAT). Reactive radical metabolism also includes inducible nitric oxide synthase (iNOS) the inhibition of which leads to reduced CDDP nephrotoxicity in laboratory animals [10]. Factors of CDDP ototoxicity may also include mediators IL-1, IL-6 and TNF^[11]. High levels of IL-6 are often referred as linked to tumor resistance to CDDP treatment, while low levels are often associated with more frequent occurrence of toxic effects [12, 13]. Recently, CDDP induced ototoxicity was associated with genetic polymorphisms found in the genes for catechol-O-methyl transferase (COMT) and thiopurin-S-methyl transferase (TPMT) [14]. The effect of these enzymes on CDDP toxicity can be explained by the regulation of CDDP bond to DNA through TPMT or through S-adenosylmethionine, which is a common substrate for both TPMT and COMT [15].

Genes coding for GSTT1 and GSTM1 show whole gene deletions, which influence the expression and therefore the activity of these enzymes. The single nucleotide polymorphism (SNP) in the gene for GSTP1 (rs1695), results in the replacement of isoleucine for valine in position 105. The variant with valine shows lower activity [16]. SNP rs4880 in gene for SOD2 causes the replacement of alanine for valine in position 16. The variant with valine reduces the production of functional tetramer SOD2 and is associated with e.g. lung carcinoma and dilatation cardiomyopathy [17]. SNP analysed in the gene for inducible nitric oxide synthase (iNOS) (rs2297518) causes the replacement of serine for leucine in position 608. Homozygotes carrying the allele with leucine show higher iNOS enzymatic activity related to

higher NO levels, which may cause cytotoxic effect [18]. The SNP rs1800587 in the non-coding region of the IL-1 gene in position -886, influences expression of IL-1 [19]. The SNP rs1800796 in gene coding IL-6 in position -572 influences the activity of IL-6 and consequently also some biochemical parameters of inflammatory response, such as CRP levels [20]. The SNP rs2279115 influences the expression of gene BCL-2, when AA genotype is associated with higher expression of BCL-2 protein and worse prognosis in patients with chronic lymphatic leukaemia [21, 22]. The SNP rs1944423 is located in BCL-2 gene in the potential binding site for transcription factors [23]. The promoter of the TNF alpha gene contains two SNP TNFA -308 G/A (rs1800629) and -238 G/A (rs361525). These promoter polymorphisms show an influence on expression of TNF alpha [24].

Patients and methods

The study protocol was approved by the Multidisciplinary Ethics' Committee of St. Anne's University Hospital Brno (www.fnusa.cz). Inclusion criteria were as follows: age over 18 years, signed informed consent, CDDP therapy with expected survival longer than 6 months, absence of other factors potentially predisposing to hearing impairment (such as pre-treatment history of long-term noise exposure) and history of middle ear diseases. Normal findings on otoscopic examination, normal hearing, or very mild sensorineural hearing loss (with hearing thresholds ≤ 35 dB in all frequencies between 125Hz and 8 kHz and ≤ 50 dB for frequencies over 8 kHz were required).

A group of 52 men and 3 women, who underwent CDDP treatment at the Masaryk Memorial Cancer Institute Brno, was recruited, Table 1. This group was characterised by homogeneity in terms of used therapeutic schemes and doses administered in the individual cycles. As a condition of entry into the study was the absence of pre-existing hearing disorders, therefore, mainly young men diagnosed with seminoma entered the study. This explains the very atypical distribution of sex and age seen in the study group.

The patients underwent one of the following chemotherapeutic schemes: BEP (bleomycin, etoposide, CDDP), EP (etoposide, CDDP), CVD (CDDP, vinblastine, dacarbazine), FU/CDDP (5-fluorouracil, CDDP) or CDDP in monotherapy. All these schemes were characterised by the same dose of CDDP (80-100 mg/m²) administered in every cycle. During the course of one cycle this dose was usually administered over a period of 5 days. The interval between consecutive cycles was 21 days.

The initial examination was performed 5 - 0 days before administration of the first chemotherapy cycle, further examinations were scheduled for 2 - 5 days after the end of chemotherapy administration in each cycle, 5 - 0 days before treatment administration in the following cycle, and 21 - 30 days after the end of chemotherapy. A final examination was performed 80 - 100 days after the end of chemotherapy.

Table 1. Characteristics of the patient group

	Total	N=55
Gender	Men	52 (95 %)
	Women	3 (5 %)
Follow up (in days)	Median (5 - 95 percentil)	273 (20 - 1024)
Age	Median (5 - 95 percentil)	35 (22 - 59)
	C21	1 (2 %)
Diagnosis (ICD-10)	C300	1 (2 %)
	C320	1 (2 %)
	C435	4 (7 %)
	C621	48 (87 %)

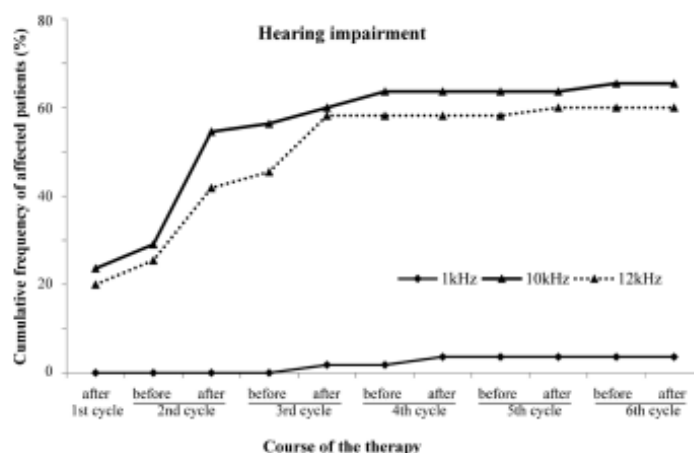


Figure 1. Progress of hearing impairment in the course of therapy (N=55)

Audiometry. The hearing examination was carried out using high-frequency pure tone threshold audiometry (hfPTA) examining frequencies in the range of 125 Hz-12 kHz. Tinnitus was considered as a subjective symptom which was recorded as either worsened or not worsened after the treatment. hfPTA readings were performed in all patients using an audiometer Madsen Orbiter 922 and an Eymasa audiometric booth. Currently there is no universally acceptable classification of clinical manifestation of ototoxicity. Therefore, hearing loss representing ototoxicity was determined by adapting and simplifying "Muenster's classification", where worsening by ≥ 10 dB in ≥ 2 examined frequencies or ≥ 15 dB in 1 examined frequency (as recorded by hfPTA examination) was considered as a manifestation of ototoxicity [25].

Genotyping. DNA was isolated from leukocytes taken from the venous blood sample obtained prior to the start of chemotherapy with S-Monovette (Sarstedt) tube system using EDTA as an anticoagulant. The DNA isolation was performed by NucleoSpin Blood XL (Macherey-Nagel) isolation kit. The candidate genes for the study were selected following extensive literature review. The study focused on genes potentially involved in CDDP or ROS metabolism and cellular response to the damage. Gene polymorphisms with functional effect on gene products were preferred. Copy number variations of GSTT1 and GSTM1 candidate genes were detected using TaqMan Copy Number Assays Hs00010004_cn and Hs02575461_cn (Life Technologies). Allelic variants of candidate genes SNPs were detected using TaqMan Genotyping Assays (Life Technologies). Genotyping was carried out using a real time cycler ABI 7000 (Applied Biosystems).

The statistical evaluation was performed using STATISTICA (data analysis software system), version 12. StatSoft, Inc. (2013) www.statsoft.com.

The software MIDAS [26] was used to analyse possible linkage disequilibria between the alleles located on the same chromosome.

Results

In total 55 patients treated with CDDP were examined by audiometry and genotyped. Careful monitoring of tinnitus occurrence for the entire period of CDDP treatment showed no significant association with the administered CDDP dose, hearing impairment or patients' genotypes. The graph describing hearing impairment during the course of therapy shows a steep increase in the number of affected patients after the second cycle of chemotherapy, whereas additional cycles of chemotherapy do not show any further increase of hearing impairment Fig. 1. This trend is especially apparent in hearing thresholds at high frequencies. That is why, we decided to analyse the progress of hearing impairment after each phase of the CDDP therapy, instead of the final results, following all cycles of CDDP.

Our data show that some of the patients' genotypes and allelic variants were significantly associated with manifestation of CDDP ototoxicity from the beginning of the therapy. The difference in CDDP induced ototoxicity between carriers of two copies of gene for GSTT1 and carriers of one or no copy was statistically significant before the second cycle of CDDP ($p=0,009$). The T allele of rs9332377 polymorphism in the gene for COMT was associated with higher risk of early onset of ototoxicity ($p=0,001$) before the second cycle of CDDP.

Statistically significant associations of the candidate gene polymorphisms with early hearing impairment after CDDP therapy are detailed in Table 2. The final status of hearing impairment recorded by audiometry performed 80 - 100 days after chemotherapy did not associate with any alleles of GSTT1

Table 2. Minor allele frequencies (MAF) of SNPs studied

Gene Symbol	NCBI SNP Reference	MAF (our results)	MAF (European population according to NCBI dbSNP)
GSTP1	rs1695	G 0.28	G 0.40
NOS2	rs2297518	A 0.19	A 0.17
SOD2	rs4880	A 0.43	C 0.45
IL6;LOC541472	rs1800796	C 0.06	C 0.04
IL1A	rs1800587	A 0.32	A 0.25
BCL2;KDSR	rs1944423	A 0.25	A 0.21
LTB ₄ ;LTA;TNF	rs361525	A 0.02	A 0.05
LTB ₄ ;TNF _α ;LTA	rs1800629	A 0.13	A 0.17
BCL2	rs2279115	G 0.46	G 0.43
ARVCF;COMT	rs9332377	T 0.22	T 0.16
TPMT	rs12201199	T 0.04	T 0.05

or COMT genes. All other genetic polymorphisms studied did not show any association with hearing impairment in CDDP treated patients during the whole course of the therapy. Minor allele frequencies (MAF) did not show any statistically significant differences from HapMap referred MAFs Table 3. Subjectively perceived onset or aggravation of tinnitus did not show any associations with the analysed parameters.

The possibility of linkage disequilibrium between the GSTT1 copy number variation and COMT SNP rs9332377 was tested by software MIDAS and the result strongly supports the absence of such a phenomenon ($D=0,13122$, $r^2=0,00308$).

Discussion

In accordance with previously published data the deterioration of hearing, documented using hfPTA [3, 4, 5, 27, 28], was detected at the early phases of the treatment.

The inter-patient sensitivity to manifestation of ototoxicity is highly variable and our objective was to determine the degree of genetic dependence of this sensitivity. This was a prospective study evaluating ototoxicity induced by therapeutic doses of cisplatin in patients with testicular cancer who were treated with the same dosing schedule of CDDP. That as well as ensuring a good status of hearing in all participating patients before the treatment was given, achieved high homogeneity of the group in terms of CDDP pharmacokinetics. This was crucial in the detection of early stages of ototoxicity.

While the link between long-term results of ototoxicity manifestation, genetic background coding the enzymes metabolizing reactive oxygen species (ROS) could not be established, we have found an interesting association between early onset of ototoxicity symptoms, genetic background coding the GST family enzymes and COMT.

The early onset of ototoxicity was associated with the presence of two copies of the gene coding GSTT1. This result agrees with the results of other, already published studies [29, 30] which stated that the presence of alleles coding for less active forms of GSTP1 as well as the deletion of the gene for GSTM1 were the protective factors against CDDP induced ototoxicity.

This dependence has no straightforward explanation as the GSTT1 glutathione-S-transferase has a higher activity and

Table 3. Comparison of grouped genotype and allele counts of selected genetic markers in GSTT1 and COMT gene between patients with and without worsened hearing by tone audiogram. Selection of the results.

Genotype/allele ¹	Worsened hearing by tone audiogram; examination according to cycle ²							
	After 1 st cycle		Before 2 nd cycle		After 2 nd cycle		Before 3 rd cycle	
	YES	NO	YES	NO	YES	NO	YES	NO
GSTT1 +/+	7 (63.6%)	14 (32.6%)	10 (71.4%)	11 (28.2%)	12 (54.5%)	8 (26.7%)	8 (66.7%)	6 (24.0%)
+/- & -/-	4 (36.4%)	29 (67.4%)	4 (28.6%)	28 (71.8%)	10 (45.5%)	22 (73.3%)	4 (33.3%)	19 (76.0%)
p ³	0.085		0.009		0.050		0.027	
OR (95% CI) ⁴	3.625 (0.908; 14.470)		6.364 (1.645; 24.624)		3.300 (1.029; 10.588)		6.333 (1.398; 28.697)	
COMT CT&TT	7 (63.6%)	15 (34.1%)	11 (78.6%)	11 (27.5%)	14 (63.6%)	8 (25.8%)	9 (75.0%)	6 (23.1%)
CC	4 (36.4%)	29 (65.9%)	3 (21.4%)	29 (72.5%)	8 (36.4%)	23 (74.2%)	3 (25.0%)	20 (76.9%)
p ³	0.094		0.002		0.011		0.005	
OR (95% CI) ⁴	3.383 (0.853; 13.416)		9.667 (2.261; 41.337)		5.031 (1.540; 16.439)		10.000 (2.032; 49.215)	
COMT allele T	7 (31.8%)	17 (19.3%)	13 (46.4%)	11 (13.8%)	16 (36.4%)	8 (12.9%)	11 (45.8%)	6 (11.5%)
allele C	15 (68.2%)	71 (80.7%)	15 (53.6%)	69 (86.3%)	28 (63.6%)	54 (87.1%)	13 (54.2%)	46 (88.5%)
p ³	0.249		0.001		0.009		0.002	
OR (95% CI) ⁴	1.949 (0.688; 5.523)		5.436 (2.044; 14.456)		3.857 (1.472; 10.110)		6.487 (2.014; 20.898)	

¹ In the marker GSTT1 + stands for presence of allele; - stands for deletion of allele. One patient with genotype +/+ was excluded from statistical evaluation (N=54 patients after 1st cycle). Marker COMT was evaluated in 55 patients (after 1st cycle).

² The hearing impairment was evaluated during examination according to the cycle; YES stands for hearing impairment; NO stands for none hearing impairment beside initial hearing condition.

³ The statistical significance was evaluated by Fisher's exact test.

⁴ Odds ratio together with 95% confidence interval

participates in CDDP detoxification as well as in the cellular defence against oxidative stress, which is induced by CDDP. Most authors explain this paradox by suggesting a competition for substrate. It is well known that patients with malignancies regularly suffer from nutritional deficiency which includes also the lack of glutathione necessary for GST to work. Therefore, the CDDP detoxification process and the metabolizing of ROS are prone to impairment in this case. The activity of GST also differs in various locations of the body depending on the metabolic turnover, which means that the glutathione might be consumed or redistributed to the tissues with higher metabolic activity. The final result in the case of a genotype consisting of two copies of GSTT1 might be the lack of glutathione in the sensory inner ear cells causing the impairment of detoxification of CDDP and ROS with a subsequently more serious picture of ototoxicity.

The same mechanism may also explain the difference between an early and a long-term manifestation of CDDP ototoxicity related to a genetic background of GST family enzymes. The less active form of the enzyme consumes its substrate more slowly, but continuing the treatment with cytostatic drugs could also worsen symptoms of malnutrition and cause the consumption of glutathione and impairment of CDDP and ROS detoxification. That is why it might be just a matter of time before ototoxicity induced hearing loss finally occurs.

The explanation of the association of COMT genetic polymorphism with CDDP induced ototoxicity seems to be analogical. Some authors explain the association of gene for COMT with CDDP ototoxicity, with the fact that S-adenosylmethionine is a common substrate for TPMT and COMT [15]. The plausible interpretation could also be that 4-methylcatechol demonstrates a neuro-protective effect in CDDP induced ototoxicity [12].

To some extent this study replicates previously published data but this time in adults, not children. Verification of findings in associated studies is important but often underestimated as many authors try to publish new original results whilst published data remains unconfirmed [31].

Despite the fact that the importance of our results is more theoretical than clinical, the logical explanation of our results may have a clinical application. If the weakest point of the protective and detoxifying mechanisms is the lack of substrate available for enzyme function, nutritional supplements containing substrate might improve the final outcome of CDDP induced ototoxicity as well as reduce other negative side effects of CDDP treatment. S-Adenosylmethionine (SAME) which is commercially available in the USA is also reported to increase intracellular levels of glutathione [32], which can also be achieved by supplementation of vitamin D [33]. On the other hand, the increased level of substrates of antioxidant enzymes could also protect the tumor cells against cytostatic drug effects.

Acknowledgments: This paper was supported by a IGA MZCR grant (reference number NS/10101 - 4).

References

- [1] HAYES DM, CVITKOVIC E, GOLBEY RB, SCHEINER E, HELSON L et al. High dose cis-platinum diammine dichloride: Amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer* 1977; 39: 1372-1381. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(197704\)39:4<1372::AID-CNCR2820390404>3.0.CO;2-J](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(197704)39:4<1372::AID-CNCR2820390404>3.0.CO;2-J)
- [2] NEUWELT EA, BROCK P. Critical need for international consensus on ototoxicity assessment criteria. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 1630-2. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.26.7872>
- [3] LYNCH ED, GU R, PIERCE C, KIL J. Reduction of acute cisplatin ototoxicity and nephrotoxicity in rats by oral administration of allopurinol and ebselen. *Hearing Research* 2005; 201: 81-89 <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2004.08.002>
- [4] YUMUSAKHUYLU AC, YAZICI M, SARI M, BINNETOGLU S, KOSEMIHAL E et al. Protective role of resveratrol against cisplatin induced ototoxicity in guinea pigs. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2012;76: 404-8 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.12.021>
- [5] KNIGHT KR, KRAEMER DF, WINTER C, NEUWELT EA. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *J Clin Oncol*. 2007;25: 1190-5. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9723>
- [6] BIRO K, NOSZEK L, PREKOPP P, NAGYIVANYI K, GÉCZI L, et al. Characteristics and risk factors of cisplatin-induced ototoxicity in testicular cancer patients detected by distortion product otoacoustic emission. *Oncology*. 2006;70: 177-84. <http://dx.doi.org/10.1159/000093776>
- [7] KATZ J, GABBAY WL, GOLD S, MEDWETSKY L, RUTHERA. *Handbook of clinical audiology*. 1994; 455-458
- [8] SINGH CHAUHAN R, SAXENA RK, VARSHNEY S. The role of ultrahigh-frequency audiometry in the early detection of systemic drug-induced hearing loss. *Ear Nose Throat J*. 2011 May;90: 218-22.
- [9] GARCIA-BERROCAL JR, NEVADO J, RAMIREZ-CAMACHO R, SANZ R, GONZALEZ-GARCIA JA et al. The anticancer drug cisplatin induces an intrinsic apoptotic pathway inside the inner ear. *Br J Pharmacol*. 2007;152: 1012-20. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0707405>
- [10] CHIRINO YI, TRUJILLO J, SANCHEZ-GONZALEZ DJ, MARTINEZ-MARTINEZ CM, CRUZ C, et al. Selective iNOS inhibition reduces renal damage induced by cisplatin. *Toxicol Lett*. 2008;176: 48-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.10.006>
- [11] SO H, KIM H, LEE JH, PARK C, KIM Y et al. Cisplatin cytotoxicity of auditory cells requires secretions of proinflammatory cytokines via activation of ERK and NF-kappaB. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2007;8: 338-55. <http://dx.doi.org/10.1007/s10162-007-0084-9>
- [12] CALLIZOT N, ANDRIAMBELOSON E, GLASS J, REVEL M, FERRO P et al. Interleukin-6 protects against paclitaxel, cisplatin and vincristine-induced neuropathies without impairing chemotherapeutic activity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008 ;62: 995-1007. <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-008-0689-7>

- [13] MITAZAKI S, KATO N, SUTO M, HIRAIWA K, ABE S. Interleukin-6 deficiency accelerates cisplatin-induced acute renal failure but not systemic injury. *Toxicology*. 2009; 265: 115–21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2009.10.005>
- [14] ROSS CJ, KATZOV-ECKERT H, DUBE MP, BROOKS B, RASSEKH SR et al. Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat Genet*. 2009; 41: 1345–9. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.478>
- [15] PUSSEGODA KA. Genetic variants associated with cisplatin-induced hearing loss. *Clin Genet*. 2010; 78: 33–5. http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01414_2.x
- [16] ALLAN JM, WILD CP, ROLLINSON S, WILLETT EV, MOORMAN AV et al. Polymorphism in glutathione S-transferase P1 is associated with susceptibility to chemotherapy-induced leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98(20): 11592–7. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(): 15394
- [17] ABE M, XIE W, REGAN MM, KING IB, STAMPFER MJ et al. Single-nucleotide polymorphisms within the antioxidant defence system and associations with aggressive prostate cancer. *BJU Int*. 2011; 107: 126–34. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09344.x>
- [18] WANG SS, DAVIS S, CERHAN JR, HARTGE P, SEVERSON RK et al. Polymorphisms in oxidative stress genes and risk for non-Hodgkin lymphoma. *Carcinogenesis*. 2006; 27: 1828–34. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgl013>
- [19] UM JY, RIM HK, KIM SJ, KIM HL, HONG SH. Functional polymorphism of IL-1 alpha and its potential role in obesity in humans and mice. *PLoS One*. 2011; 6: e29524. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0029524>
- [20] FERRARI SL, AHN-LUONG L, GARNERO P, HUMPHRIES SE, GREENSPAN SL. Two promoter polymorphisms regulating interleukin-6 gene expression are associated with circulating levels of C-reactive protein and markers of bone resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 255–9. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-020092>
- [21] WOJCIK I, SZYBKA M, GOLANSKA E, RIESKE P, BLONSKI JZ et al. Abnormalities of the P53, MDM2, BCL2 and BAX genes in acute leukemias. *Neoplasma*. 2005; 52: 318–24
- [22] NUCKEL H, FREY UH, BAU M, SELLMANN L, STANELLE J et al. Association of a novel regulatory polymorphism (-938C>A) in the BCL2 gene promoter with disease progression and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007; 109: 290–7. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-03-007567>
- [23] MILANI L, GUPTA M, ANDERSEN M, DHAR S, FRYKNÄS M et al. Allelic imbalance in gene expression as a guide to cis-acting regulatory single nucleotide polymorphisms in cancer cells. *Nucleic Acids Res*. 2007; 35: e34. <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkl1152>
- [24] KROEGER KM, CARVILLE KS, ABRAHAM LJ. The -308 tumor necrosis factor- α promoter polymorphism effects transcription. *Mol Immunol*. 1997; 34: 391–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-5890\(97\)00052-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-5890(97)00052-7)
- [25] SCHMIDT CM, BARTHOLOMAUS E, DEUSTER D, HEINECKE A, DINNESEN AG. The „Muenster classification“ of high frequency hearing loss following cisplatin chemotherapy. *HNO*. 2007; 55: 299–306. <http://dx.doi.org/10.1007/s00106-005-1368-1>
- [26] GAUNT TR, RODRIGUEZ S, ZAPATA C, DAY IN. MIDAS: software for analysis and visualisation of interallelic disequilibrium between multiallelic markers. *BMC Bioinformatics*. 2006; 7: 227. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2105-7-227>
- [27] SINGH CHAUHAN R, SAXENA RK, VARSHEY S. The role of ultrahigh-frequency audiometry in the early detection of systemic drug-induced hearing loss. *Ear Nose Throat J*. 2011; 90: 218–22.
- [28] YILMAZ S, OKTEM F, KARAMAN E. Detection of cisplatin-induced ototoxicity with transient evoked otoacoustic emission test before pure tone audiometer. [*Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010; 267: 1041–4. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-009-1165-7>
- [29] OLDENBURG J, KRAGGERUD SM, BRYDØY M, CVANCAROVA M, LOTHE RA et al. Association between long-term neuro-toxicities in testicular cancer survivors and polymorphisms in glutathione-s-transferase-P1 and -M1, a retrospective cross sectional study. *J Transl Med*. 2007; 5: 70. <http://dx.doi.org/10.1186/1479-5876-5-70>
- [30] OLDENBURG J, KRAGGERUD SM, CVANCAROVA M, LOTHE RA, FOSSA SD. Cisplatin-induced long-term hearing impairment is associated with specific glutathione s-transferase genotypes in testicular cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 708–14. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.08.9599>
- [31] BODDY AV. Genetics of cisplatin ototoxicity: confirming the unexplained? *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 94: 198–200. <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2013.116>
- [32] LIEBER CS. S-adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *The American journal of clinical nutrition* 2002; 76: 1183S–7S
- [33] GARCION, E, WION-BARBOT N, MONTERO-MENEI C, BERGER F, WION D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2002; 13: 100–105. [http://dx.doi.org/10.1016/S1043-2760\(01\)00547-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1043-2760(01)00547-1)

Diagnosis of retrocochlear lesions with emphasis on expansion of the cerebellopontine angle

Bretislav Gal^a, Jan Rottenberg^a, Marta Pazourkova^b, Jiri Vanicek^b, Ermis Vogazianos^c

The correct diagnosis of CPA tumours is a relatively common issue in both neurological and ENT practice, the omission of which can have serious consequences for the patient. Properly set clinical guidelines and diagnostic protocols are key aspects of good clinical practice. In the case of CPA tumours, two options are available: the first is diagnosis with the help of an ABR as the primary tool for determining the group of patients with a possible tumour; the second is an MRI scan of the posterior cranial fossa. With an appropriately set diagnostic protocol in place, and despite the 40% chance of failure of the ABR to detect tumours less than or equal to 1 cm, similar treatment results can be achieved with much higher cost efficacy in case of primary ABR testing.

Key words: CPA tumours, diagnosis

Received: November 13, 2017; Accepted with revision: March 22, 2018; Available online: April 17, 2018
<https://doi.org/10.5507/bp.2018.013>

^aDepartment of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Saint Anne's University Hospital and Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

^bDepartment of Imaging Methods, Saint Anne's University Hospital and Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Czech Republic

^cDorset County Hospital NHS Foundation Trust, Dorchester, United Kingdom

Corresponding author: Jan Rottenberg, e-mail: jan.rottenberg@fnusa.cz

INTRODUCTION

Considering their most likely etiology, retrocochlear auditory lesions represent one of the prognostically more serious conditions and are potentially life-threatening. Clinical audiologists/otorhinolaryngologists play a key role by making an early diagnosis of these lesions. The most common lesion found in the posterior cranial fossa is vestibular schwannoma (VS), a benign tumour (occurring in one in every 5-7,000 patients), which accounts for approximately 70-80% of all tumours in the area. Its annual incidence is roughly 0.6-1.9 per 100,000 inhabitants. 95% of these tumours have a sporadic VS form, whereas 5% fall under the category of a neurofibroma (autosomal dominant hereditary form of type 2 neurofibromatosis (NF-2)). The mean age of patients with the sporadic VS form is 53 years, while NF-2 begins around the age of 25. In addition to VS, schwannomas of other nerves (most often n. V, less often n. VII and least often n. IX, X and XI), meningioma, cholesteatoma, lipoma and metastases are rarer findings in the cerebellopontine angle (CPA). Tympanojugular chemodectoma can spread to the cerebellopontine angle from the jugular foramen. Axial tumours of the posterior cranial fossa, such as ependymoma of the fourth brain chamber, medulloblastoma and many others, also penetrate the cerebellopontine angle¹. Vestibular schwannomas are exclusively derived from the Schwann cells of n. VIII. During expansion of the tumour, the neuro-vascular bundle is compressed in the inner ear canal, mainly in the ventrocranial and ventrocaudal direction. This results in clinical symptoms of the disease. The growing tumour spreads through the path of least resistance

into the cerebellopontine angle where it has room for further growth; due to this further growth, the brainstem and its structures are then dislocated and compressed causing the symptoms associated to larger VSs. However, it can be completely inactive for many years and its growth rate varies from 0 to 20 mm per year. During the tumour's growth, we recognize 4 stages: intracanalicular, cisternal, brainstem compressive and hydrocephalic.

DIAGNOSIS

Diagnosing tumours of the posterior cranial fossa and CPA is divided into 3 phases. The first phase aims to correctly identify patients suspected of having a tumour, thus beginning the diagnostic process in order to verify or exclude a tumour of the posterior cranial fossa. The second phase is the actual diagnosis based on a defined algorithm which is either based of audiovestibular findings² of direct MRI scanning. The third phase is a clinical audit and regressive evaluation of data, whether in terms of a possible late diagnosis or in terms of the effective use of resources in everyday clinical practice.

Defining a group of patients suspected of having a CPA tumour

The most important factor in the diagnostic process for CPA and posterior cranial fossa tumours is determining the correct group of patients with a justified degree of suspicion of having a tumour, who will subsequently enter a more detailed diagnostic protocol. This group of patients needs to be broadly defined because they typical-

ly have a very vague clinical symptomatology, especially in the early stages of tumours in this area, but – due to the potential risk – the tumours must be diagnosed early enough so that the treatment still offers hope for a good quality of life and eventual low perioperative morbidity and mortality.

The most common symptom of a tumour of the posterior cranial fossa is hearing loss or tinnitus. The basic diagnostic tool used to screen patients suspected of having a CPA tumour is therefore a hearing test. A pure tone audiogram shows an asymmetrical hearing loss, which is considered the difference in hearing thresholds of more than 15 dB in at least 2 frequencies on the pure tone audiogram or a 15% difference in the hearing threshold for speech in the speech audiometry; however, CPA tumours should be excluded practically in any case of asymmetry in the area of hearing impairment including unilateral subclinical tinnitus without detected hearing impairment on the threshold audiogram. Asymmetric progredient hearing impairment occurs as the first symptom in about 80% of all CPA tumours; in about 8-10%, the first symptom is sudden hearing loss, which is usually explained by the interaction between the tumour and vascular supply. The third most common initial symptom is subclinical tinnitus without any detectable hearing impairment, which occurs in about 6-8% of the cases of CPA tumours (overall, tinnitus occurs in about 70% of all patients with CPA tumours) (ref.³). Only 2-4% of the patients with CPA tumours have a different presenting symptom, usually because that symptom is due to a pre-existing disorder that can cause hearing loss and that happens to co-exist with the problem resulting from compression of the nerve and its vascular supply due to a CPA tumour, e.g. a chronic middle ear inflammation. In this group of patients, the most common sign is dizziness, usually a mild form of dizziness with oscillopsia in the early stages of the tumour, which is usually induced by dynamic stress.

Therefore, the risk group of patients can be particularly characterized by:

- a) gradually deteriorating asymmetric sensorineural hearing loss
- b) sudden asymmetric hearing loss
- c) asymmetric tinnitus
- d) mild and otherwise inexplicable dizziness with oscillopsia, usually with a poor objective finding

DIAGNOSTIC PROTOCOL

Audiometric diagnosis

In the case of CPA tumours, the first diagnostic step is usually to do a topodiagnostic evaluation of the auditory function in terms of detecting retrocochlear hearing loss. However, retrocochlear hearing loss detection on its own, does not guarantee the presence of a tumour; the tumour is found in approximately 30-40% of the patients in whom a retrocochlear lesion is detected. Due to the large number of patients belonging to the group in which it is theoretically possible to assume the existence of CPA tumours, audiological topodiagnosis is the first step and a

basic diagnostic sieve that effectively eliminates patients in whom the CPA tumour is unlikely.

Theoretically, a physician can use the following methods to explain the reason for hearing impairment:

- a) tympanometry
- b) auditory evoked potentials

A) Tympanometry

A tympanometric examination, unlike subjective audiometry, is objective; therefore, the validity of this examination is unquestionable. However, the value of a tympanometric examination for diagnosing a retrocochlear defect is limited. In the case of a retrocochlear disorder, we usually find a typical absence of the stapedial reflex due to a one-sided lesion in the centripetal arm of the reflex arc, when the ipsilateral reflex on the lesion side and the contralateral reflex on the opposite side are impaired. In the case of a subclinical lesion in the area of n. facialis, in addition to the ipsilateral reflex, we often find a deficit of the contralateral reflex on the affected side. With the cochlear type of sensorineural hearing loss, stapedial reflexes are usually present, even in cases of relatively considerable hearing loss due to the recruitment phenomenon. A more accurate variant of stapedial reflex testing is to examine the stapedial reflex decay; however, due to its considerable sensitivity to examination conditions, this method has not found a wide application in practice.

The importance of tympanometry lies primarily in the fact that it is a cheap and available method routinely used by most ENT doctors in the clinic. Tympanometry increases the degree of specificity with which we detect asymmetric sensorineural hearing loss; for example, it may point out the presence of conductive auditory disorder, which may sometimes be mistakenly diagnosed as a sensorineural disorder. Absence of a stapedial reflex can also be the first sign under which a physician suspects pathology of the inner ear canal or cerebellopontine angle. Tympanometry can therefore be perceived rather as a tool for screening patients entering the diagnostic protocol for CPA tumours more than a tool for detecting retrocochlear hearing impairment.

B) Auditory evoked potentials

Introduction, sensitivity of the method

Hearing evoked potentials are the most accurate audiological method used to detect the presence of retrocochlear hearing loss. Currently, only brainstem auditory evoked potentials (ABR) are clinically useful. ABR was considered to be the most sensitive non-invasive method for detecting CPA tumours before the magnetic resonance age, with a sensitivity of about 98%. At the turn of the millennium, however, several published studies questioned the sensitivity of this method, especially in a subgroup of tumours smaller than 1 cm where ABR sensitivity is set at 58-82%. Therefore, the ABR method is being gradually dropped in some countries; as the preferred "gold standard", an MRI of the brain is used instead as a screening method for detecting CPA tumours in high risky patients.

ABR sensitivity increases with tumour size. The method achieves 100% sensitivity in tumours larger than 2 cm and 89-92% sensitivity in medium-sized tumours between 1 and 2 cm. Using meta-analytical studies, the overall ABR sensitivity for detecting CPA tumours was determined as 93.4% (ref.⁴).

ABR limitations of use

The first limit of ABR use is the hearing threshold itself. Usually, ABR records show saturation (the phenomenon where the latencies of the wave response do not significantly decrease further with increasing stimulus intensity) when using a stimulus above 60 dB HL. Under typical settings, topodiagnosis is mostly performed taking two measurements on each ear at 70 and 80 dB HL. If the hearing thresholds in the tested frequency spectrum (i.e. between 2 and 5 kHz) occur at a level of intensity comparable to the stimulus intensity, then we cannot ascertain whether the absence of a response is due to the absence of the stimulation at the cochlea level in the intact conduction through the auditory nerve, or whether it is a primary disorder due to nerve suppression by the tumour. This is because in both cases the measurements can result in a completely desynchronized record. In such a case, when we cannot use a stimulus at least 20-30 dB higher than the auditory threshold, the ABR record is diagnostically unusable and the respective affected patient should always be recommended for MRI immediately. It might be

helpful to have a pathological finding on the contralateral record; however, this does not change anything in respect of the MRI indication.

The second case, when the ABR yield is reduced, relates to patients with hearing loss predominantly at higher frequencies. In such patients, the ABR response is delayed and desynchronizations occur not because of this phenomenon at the level of the auditory nerve, but because of the fact that the responses are predominated by the signal from apical parts of the cochlea where the stimulation - due to the propagation of the progressive wave - takes place later.

In order to compensate for this condition, a CE Chirp stimulus can be used instead of the broadband click; this will provide higher stimulation synchronicity even in the apical parts of the cochlea, thus increasing ABR sensitivity for small CPA tumours and tumours in the internal auditory canal⁵.

Examination by imaging methods

The gold standard for diagnosing CPA tumours is an examination using magnetic resonance imaging. MRI is the most sensitive diagnostic method, being capable of detecting tumours sized 2 mm or greater. Its main disadvantage is its high cost and, in some cases, its lower availability and the contraindications associated with it, the most important of which is an implanted pacemaker, cochlear implant or the presence of some metallic im-

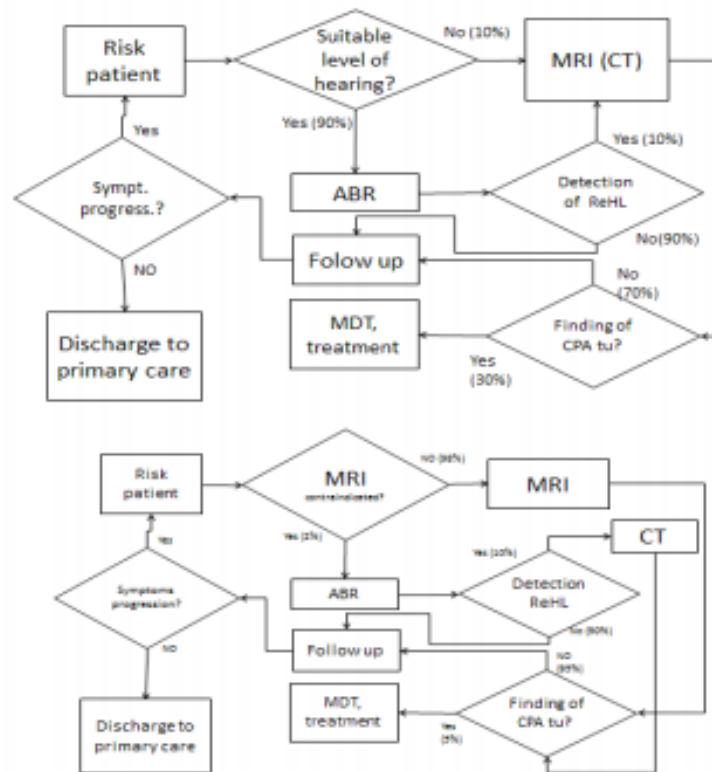


Fig. 1. Two forms of diagnostic algorithm for CPA lesions.

plants. When contrast agents are required, consideration should also be given to contraindications associated with impaired renal function or allergies to contrast agents.

The T2 weighted high-resolution image (T2W) or CISS (T2*W) appear to be the most appropriate examination protocols. A CPA lesion is seen as a defect in the cerebrospinal fluid present in the cerebellopontine cistern. When a CPA tumour is suspected, T1W imaging together with the application of gadolinium contrast agent (GdTIW) is also recommended.

Using MRI imaging, it is also possible to distinguish the individual histological types of CPA expansion, especially meningioma, which has a more homogeneous structure and does not contain any cystic or haemorrhagic areas compared to schwannoma, which has a spongy structure and is usually accompanied by reactive saturation of the dura and is not accompanied by the extension of the internal auditory canal. An epidermoid cyst in the cerebellopontine cistern has a similar signal like cerebrospinal fluid, but with a marked diffusion restriction and a slight, non-homogeneous signal increase compared to cerebrospinal fluid in the FLAIR sequence (an image of soapy water); unlike real tumours, it does not saturate after the contrast agent is applied.

Retrospective analysis of patients entering the diagnostic protocol

As given in the foregoing previous text a clinician has two major choices for dealing with a patient whose clinical findings lead to suspicion of a CPA tumour. The two choices are shown in Fig. 1. If primary audiological diagnosis instead of MRI is selected and the selection of patients entering the diagnostic protocol is done correctly, an ABR examination should confirm the intactness of the auditory pathway in approximately 90% of the patients. For the remaining 10% of the patients, we should obtain an abnormal record, thereby necessitating an MRI examination. This MRI examination should subsequently confirm a tumour in the cerebellopontine angle in approximately 30% of the examined patients, which corresponds to about 3% of the incidence of CPA expansion in the entire group of patients entering the diagnostic protocol. A retrospective analysis should also specifically evaluate the group of patients with late-diagnosed tumours, i.e. tumours with a size greater than 2 cm, when the full spectrum of therapeutic options is no longer available and the therapeutic results are more often burdened by undesirable treatment complications and morbidity. In addition to determining the sensitivity of the diagnostic protocol, the result of these clinical audits should also include an analysis of the causes of the late diagnosis of CPA tumours.

DISCUSSION

When designing clinical guidelines for diagnosing lesions in the cerebellopontine angle, two contradictory aspects have to be taken into account. The first aspect is the sufficient robustness of the diagnostic protocol from

the initial contact with the patient to the final diagnosis and treatment, so as to avoid a late diagnosis of tumours as much as possible. The second aspect is the emphasis placed on the price and availability of the examination methods.

At the end of the 1990s, ABR was an absolutely essential method for diagnosing retrocochlear hearing loss; this was undoubtedly related to the fact that MRI, the most sensitive method, was expensive and less accessible. However, studies and meta-analyses published early in this millennium^{6,9} have reversed this, mainly noting the fact that ABR is not sensitive enough to diagnose small tumours sized below 1 cm, where there is almost a 40% probability of diagnostic failure. Nevertheless, even in countries with advanced health care systems and with a strong emphasis on preventing late diagnoses due to medical-legal reasons, e.g. the US, one-third of doctors dealing with the diagnosis of CPA tumours still use ABR as the primary screening test. Among other factors, this trend maybe attributed to the practice of private health insurance companies, which place great emphasis on the costs of examinations and thus regulate the use of financial resources.

In Western European countries with approved clinical guidelines, e.g. the UK with its NICE guidelines¹⁰, the ABR method is still listed as a relevant procedure for diagnosing CPA lesions; however, it is used only occasionally as a primary diagnostic tool, practically only when MRI is contraindicated (e.g. due to an implanted pacemaker) or if the patients themselves accept a lower yield of examination (e.g. because of claustrophobia). When significant asymmetric sensorineural hearing loss is detected, the patients routinely undergo MRI examinations under the basic T2W and T2*W protocols without any contrast agent being applied. British authors¹¹ report that the specificity of MRI examinations under T2W and T2*W protocols is comparable to the complete MRI examination protocol including T1W imaging with the application of gadolinium contrast agent, i.e. between 90-100%, and much cheaper. An important aspect affecting the choice of diagnostic procedure is undoubtedly the cost of the examination. In the US, the cost of MRI is significantly higher than that of ABR. In contrast in Western European countries, the cost and availability of these examinations are comparable (Danish authors¹² report EUR 319 for MRI and EUR 326 for ABR). This is one of the reasons why MRI is used as the primary examination in the overwhelming majority of cases in Western Europe; the ABR method is only of additional importance when MRI is contraindicated because there is no financial dilemma regarding the choice between diagnostic methods since the MRI is not more expensive, it is diagnostically superior and is as readily available as an ABR service.

In the Czech Republic, both approaches are used; MRI is generally preferred in high risk patients in large facilities where the MRI examination is readily available. If the facility is able to guarantee patients an acceptable waiting time for the examination, and the ABR examination method that focuses on the diagnosis of retrocochlear hearing loss is reserved only for cases where MRI

Table 1. A comparative pricing table for ABR and MRI in some countries.

Country	ABR	MRI
USA	230-540 USD (208-489 EUR)	1,500-2,500 USD (1,360-2,270 EUR)
Denmark (EU)	326 EUR	319 EUR
Czech Republic	700 CZK (26 EUR)	7,000-14,000 CZK (260-520 EUR)

Recalculations are based on annual exchange rates of 2016 published by Ministry of Finance, Czech Republic (1 EUR = 27.04 CZK, 1 USD = 24.53 CZK)

is contraindicated. From this point of view, audiological methods excluding the pure tone threshold audiogram have ceased to play a primary role in diagnosing CPA tumours. Threshold audiometry of course as was already discussed, is necessary in order for the patient to enter the diagnostic protocol in the first place.

However if the efficient use of financial resources is taken into consideration, the choice of procedure is not straightforward. An MRI examination costs about CZK 7,000 on average, while an ABR examination is paid for by health insurance companies and costs CZK 700. For a complete MRI examination with all protocols, including the administration of the gadolinium contrast agent, the cost of the examination increases to CZK 14,000 per patient. Therefore, an MRI examination is approximately 10-20 times more expensive than ABR. Based on statistical data we should expect to diagnose 30 CPA tumours per 1,000 patients examined. According to published studies (situation), approximately 1/3 of these 30 patients will have a tumour sized less than 1 cm, where there is a 40% probability that ABR will fail to diagnose it; in patients with tumours between 1 and 2 cm, this probability is about 10%.

For every 1,000 patients with audiovestibular symptoms entering a diagnostic protocol using ABR as the primary screening method, there will be about 6 patients with false negative results. 2/3 of these patients will present with minor symptomatology and a tumour smaller than 1 cm, for which the subsequent indicated management - should be mostly clinical monitoring and follow-up with annual MRI scans. Therapy is generally started when clinical signs or MRI findings progress. Therefore, if a CPA lesion is missed in some patients and there is a progression of their clinical symptomatology, they are bound to eventually be re-examined audiological because of that and treated. Therefore, there is no great risk involved since CPA expansions grow slowly (about 2-20 mm per year), and many CPA expansions remain clinically and radiographically stationary for many years. It has been found that 50% of all tumours practically do not grow for years and that 5% of all tumours even show regression in their size in the follow-up MRI examinations¹¹. The primary predictor of further tumour behaviour is its size at the time of diagnosis. Larger tumours are more likely to continue to grow, while small tumours typically do not grow at all or grow only very slightly. Therefore, it is likely that most tumours smaller than 1 cm will ultimately be just monitored with an annual MRI scan, and that no

treatment will be necessary for the overwhelming majority of them¹¹.

It is apparent that with sophisticated and correctly clinically applied diagnostic protocols primarily based on audiological examinations, similar final results can be obtained in terms of timely treatment with a considerable amount of public health insurance funds saved thanks to the fractional costs of audiological diagnosis and missed opportunities. Similar findings were made by American authors in their meta-analytical study from 2013 (ref.¹⁴) as well as by authors from the Mayo Clinic¹⁵.

As things stand today the accepted protocol is to initiate CPA tumour therapy only after certain tumour size and growth dynamics are reached¹⁶, whereas tumours with a size below 1 cm are mostly just monitored¹¹ with respect to their growth dynamics, probable biological essence and clinical symptoms. We should therefore question whether it is necessary to diagnose tumours smaller than 1 cm, whose further management consists only of active surveillance. Especially in the case of the Czech Republic where the cost of a MRI scan is ten to twenty times higher than that of an ABR, then the debate about the suitability of the ABR as a cheaper and diagnostically almost as good method is fully justified. When the ABR examination is the primary method used to detect retrocochlear hearing loss, 90% of the patients entering the diagnostic protocol are excluded from having a CPA tumour, and only 10% of the patients undergo MRI. If we consider 100 patients without contraindications for ABR or MRI examinations, with an average price of one MRI examination being CZK 7,000 and the average price of one ABR examination being CZK 700, then CZK 140,000 is spent to investigate 100 patients suspected of having a CPA tumour when using ABR as the primary detection method. The prices of ABR and MRI procedures for USA, EU example of country and Czech Republic is given in Table 1. If all 100 patients were to be examined with MRI, this cost would increase to CZK 700,000. Based on known facts about the incidence and symptomatology of CPA tumours and the sensitivity of individual methods, when ABR is used as the primary method instead of MRI, the probability of a false negative result is approximately 16.5%. In the end, this represents approximately 1 per 200 patients entering the diagnostic protocol and approximately 1 patient per 6 patients with symptomatic CPA tumours. In the overwhelming majority of cases, however, the undiagnosed tumour will have clinical and biological parameters that do not require any intervention. It must be stressed that

doctors using more cost-effective but less sensitive methods will need sufficient legal protection in the event of lawsuits. Such legal protection can only be ensured by approved clinical guidelines.

Despite what has been mentioned above it is crucial for clinicians to realize that the observation of clinical guidelines does not relieve physicians of their responsibility to assess each patient and his/her risks individually, and intervene in a timely manner if they suspect any adverse development of the current condition.

CONCLUSION

Despite better MRI sensitivity, both primary MRI examinations and primary audiological diagnosis using ABR are still equivalent diagnostic procedures, but only provided that they are applied correctly. Under Czech conditions, diagnostic protocols based primarily on audiological methods can lead to significant savings in public health insurance funds while keeping acceptable standards of diagnostic sensitivity.

Search strategy and selection criteria

The objective of our research strategy was to evaluate the practice guidelines and common clinical practice in developed countries with emphasis on their differences across European countries and northern America. Scientific articles together with some keynote publications of well recognized authors and institutions were searched and evaluated using the PubMed database and Google search. The used phrases for a search were as follows: "vestibular schwannoma", "acoustic neuroma", "diagnostic efficacy", "ABR" and "MRI". Only papers in English were reviewed.

Author contributions: all authors – literature search, writing the manuscript, critical reading and manuscript revision.

REFERENCES

1. Jackler RK, Brackmann DE. *Neurotology*. Mosby 2005. p. 727-782.
2. von Kirschbaum C, Gürkov R. Audiovestibular Function Deficits in Vestibular Schwannoma. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 4980562.
3. Pinna MH, Bento RF, Neto RV. Vestibular schwannoma: 825 cases from a 25-year experience. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2012;16(4):466-75.
4. Montaguti M, Bergonzoni C, Zanetti MA, Rinaldi Ceroni A. Comparative evaluation of ABR abnormalities in patients with and without neurinoma of VIII cranial nerve. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007;27(2):68-72.
5. Don M, Elberling C, Maloff E. Input and output compensation for the cochlear travelling wave delay in wide-band ABR recordings: Implications for small acoustic tumor detection. *J Am Acad Audiol* 2009;20(2):99-108.
6. Cueva RA. Auditory brainstem response versus magnetic resonance paging for the evaluation of asymmetric sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2004;114(10):1686-92.
7. Gordon ML, Cohen NL. Efficacy of auditory brainstem response as a screening test for small acoustic neuromas. *Am J Otol* 1995;16(2):136-9.
8. Marangos N, Maier W, Merz R, Laszig R. Brainstem response in cerebellopontine angle tumors. *Otol Neurotol* 2001;22(1):95-9.
9. Schmidt RJ, Sataloff RT, Newman J, Spiegel JR, Myers DL. The sensitivity of auditory brainstem response testing for the diagnosis of acoustic neuromas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(1):19-22.
10. British Association of Otorhinolaryngologists = Head and Neck Surgeons. Clinical effectiveness guidelines acoustic neuroma (vestibular schwannoma). London: The Royal College of Surgeons of England; 2002. Available from: http://www.spitalmures.ro/_files/protocoale_terapeutice/orl/neurinom%20de%20acustic.pdf
11. Fortnum H, O'Neill C, Taylor R, Lenthall R, Nikolopoulos T, Lightfoot G, O'Donoghue G, Mason S, Baguley D, Jones H, Mulvaney C. The role of magnetic resonance imaging in the identification of suspected acoustic neuroma: a systematic review of clinical and cost effectiveness and natural history. *Health Technol Assess* 2009;13(18):iii-iv,ix-xi.
12. Rafique I, Wennervaldt K, Melchioris J, Caye-Thomasen P. Auditory brainstem response - a valid and cost-effective screening tool for vestibular schwannoma? *Acta Otolaryngol* 2016;136(7):660-2.
13. Daveau C, Zaouche S, Jouanneau E, Favrel V, Artru S, Dubreuil C, Tringali S. Experience of multidisciplinary team meetings in vestibular schwannoma: a preliminary report. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272(11):3187-92.
14. Koors PD, Thacker LR, Coelho DH. ABR in the diagnosis of vestibular schwannomas: a meta-analysis. *Am J Otolaryngol* 2013;34(3):195-204.
15. Robinette MS, Bauch CD, Olsen WO, Cevette MJ. Auditory brainstem response and magnetic resonance imaging for acoustic neuromas: costs by prevalence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(8):963-6.
16. Wolbers JG1, Dallenga AH, Mendez Romero A, van Linge A. What intervention is best practice for vestibular schwannomas? A systematic review of controlled studies. *BMJ Open* 2013;3(2):pii:e001345. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001345.

2. Možnosti korekce sluchových vad

V léčbě sluchových poruch se primárně zaměřujeme na odstranění vyvolávající příčiny.

Pokud vyvolávající příčinu není možné odstranit nebo její odstranění nevede k vymizení sluchové poruchy, snažíme se o rekonstrukční operaci sluchového orgánu nebo o protetické řešení. Včasná korekce sluchové vady nabývá zvláštní důležitosti u dětí, protože zde nedoslýchavost může vést k opožděnému vývoji řeči.

V případě převodního typu nedoslýchavosti je snaha o obnovení funkce převodního aparátu pomocí kofochirurgické operace, tzn. zajištění průchodnosti chrupavčité (metaoplastika) i kostěné části zvukovodu (kanalplastika), celistvosti bubínku (myringoplastika) a rekonstrukce řetězce kůstek (osikuloplastika). Pokud operace není v důsledku značných patologických změn možná nebo pokud ji pacient odmítá, jsou u převodní nedoslýchavosti příznivé podmínky ke korekci sluchové vady sluchadlem.

U pacientů s vrozenými vývojovými vadami zvukovodu a středouší a u pacientů s rozsáhlými pozánětlivými změnami středouší, kde nelze použít sluchadlo s klasickým převodem vzdušným vedením, je možno implantovat takzvané kostní sluchadlo BAHD (Bone Anchored Hearing Device), které přenáší zvuk prostřednictvím kostního vedení.

Ireverzibilní percepční nedoslýchavost je korigována sluchadly. Podmínky pro korekci jsou však proti převodní nedoslýchavosti v některých případech horší vlivem recruitment fenoménu a zhoršené tónové diskriminace, která se objevuje v důsledku ztráty funkce zevních vláskových buněk. V případech těžkého sluchového postižení, které již nelze účinně kompenzovat sluchadly je jedinou možností kochleární implantace.

2.1. Sluchadla

Sluchadla jsou elektroakustické kompenzační pomůcky, které zesílením zvukového signálu zlepšují srozumitelnost řeči a minimalizují komunikační potíže. Účinná kompenzace sluchadly záleží na velikosti sluchové ztráty, typu sluchové vady, kvalitě sluchadel a jejich nastavení. Moderní sluchadla dokáží účinně zesílit zvuk tak, že umožní většině pacientů s lehkými a středně těžkými vadami sluchu prakticky normální slyšení a u osob s těžkým sluchovým postižením sociálně upotřebitelný sluch [11]. V současné době jsou nejvíce využívána sluchadla pro vzdušné vedení, která se rozdělují na závěsná a zvukovodová, zcela skrytá ve zvukovodu. Ve specifických případech u pacientů, kteří nemohou mít nebo netolerují sluchadlo v uchu, jsou preferována sluchadla pro kostní vedení. Podle způsobu zpracování akustického signálu dělíme sluchadla na analogová a digitální. Moderní digitální sluchadla jsou nejvýkonnější variantou, mají minimální vnitřní šum, potlačují hluky z okolí, při optimálním nastavení mají nejpříznivější parametry porozumění řeči a svými funkcemi zajišťují nejvyšší poslechový komfort. Při jejich použití lze využít několika sluchových programů, například pro řeč, poslech hudby, telefonování či pro pobyt v hlučném prostředí. Mohou být bezdrátově propojena a ovládána přes mobilní telefon či televizor. Nevýhodou je však zatím jejich vyšší cena. Při oboustranné sluchové vadě je nejefektivnější binaurální korekce, která na rozdíl od korekce monoaurální přináší v oblasti rozumění zlepšení až o 30% [12]. Přesto může pojištěnec starší 18 let věku v České republice z prostředků všeobecného zdravotního pojištění čerpat příspěvek pouze na jedno sluchadlo.

2.2. Implantabilní systémy pro přímé kostní vedení

2.2.1. Indikace implantabilních systémů pro přímé kostní vedení

Sluchadla pro kostní vedení a implantabilní systémy pro přímé kostní vedení jsou určena zejména pro pacienty s převodní nebo smíšenou nedoslýchavostí, u kterých jiné způsoby léčby, především klasická sluchadla pro vzdušné vedení, nepřinášejí dostatečný benefit nebo jsou kontraindikovány. Jedná se o pacienty s nepříznivými anatomickými poměry, zejména u vrozených malformací zvukovodu a středouší, u pozánětlivých a pooperačních stenóz zvukovodu nebo u chirurgicky obtížně řešitelných nebo vysoce rizikových stavů. Další indikační skupinu představují pacienti, u nichž není možné účinné využití konvenčního sluchadla, například u chronických zánětů spojených s permanentní sekrecí z ucha.

V neposlední řadě jsou další indikační skupinou uživatelé klasických sluchadel s alergickými projevy na ušní tvarovky. Specifickou indikací implantabilního systému pro přímé kostní vedení je možnost druhostranné stimulace u jednostranné hluchoty (viz. příslušná kapitola 3.3.3.) [13].

Základním principem kostních sluchadel je překlenutí převodního systému a využití kostního vedení k přenosu akustické energie přímo do tekutin vnitřního ucha. Kostní vedení zvuku je stejně přirozenou cestou jako vedení vzduchem. Odhaduje se, že intenzita obou způsobů vedení zvuku je přibližně stejná. Posloucháme-li vlastní řeč, slyšíme se jak vzdušným, tak kostním vedením. To je také důvodem, že řada lidí nepoznává svůj vlastní hlas, pokud je reprodukován pouze vzdušným vedením z audionahrávky.

2.2.2. Princip fungování implantátů pro přímé kostní vedení

Klasická kostní sluchadla převádějí akustickou energii na vibrace a zvuk je přenášen z vibrátoru přes kůži na skalní kost. Nejčastěji je vibrátor umístěn do koncovky stranic brýlí. Efekt klasických sluchadel pro kostní vedení je limitován jejich schopností přenést vibrace přes kůži a měkké podkoží a rovněž setrvalým tlakem na místo přenosu vibrace, což může časem vést k bolestem až dekubitům. Přímým spojením vibračního zařízení s kostí se významně zvýší kvalita přenosu a zvětší se zesílení zvuku asi o 10 dB [14]. Proto se již od sedmdesátých let se objevují **implantabilní systémy pro přímé kostní vedení**, které dnes souhrnně označujeme jako BAHD (Bone Anchored Hearing Devices). BAHD využívají k efektivnímu přenosu vibrací do vnitřního ucha pevné spojení mezi implantátem a lebeční kostí, a nejsou tak tlumeny kůží ani měkkými tkáněmi. Trvalé spojení mezi kostí a implantátem je založeno na schopnosti vhojení (osteointegrace) titanového šroubu. Implantabilní systémy pro přímé kostní vedení můžeme rozdělit podle umístění vibrační jednotky na pasivní a aktivní.

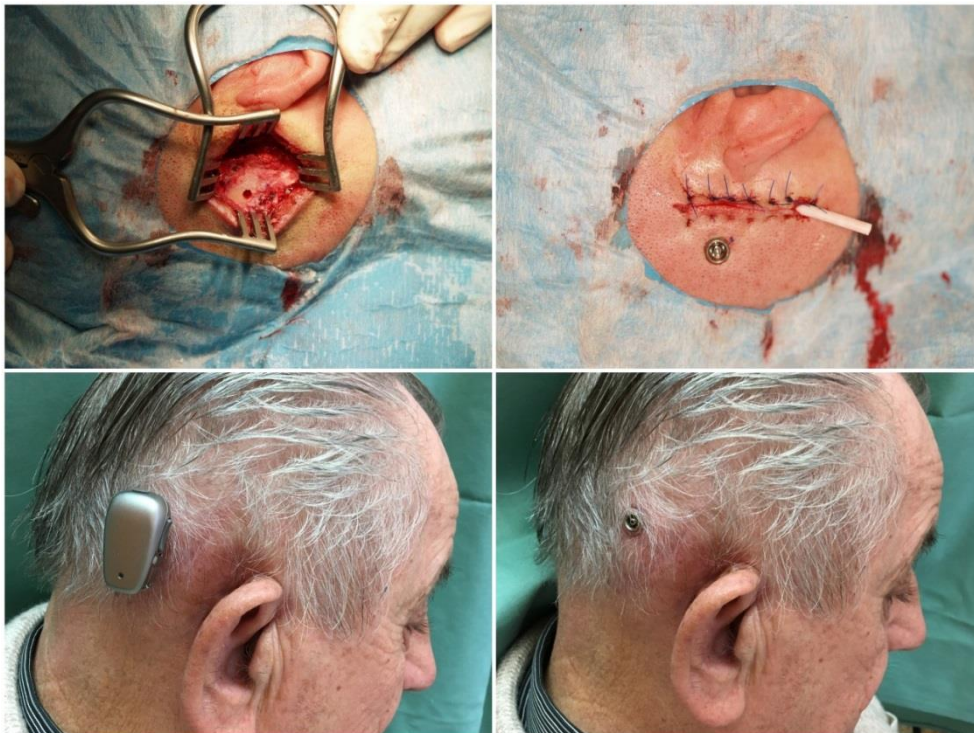
2.2.3. Pasivní systémy pro přímé kostní vedení

Pasivní systémy mají umístěn zdroj vibrací zevně na kůži lebky a vibrace jsou přenášeny přes kůži na implantovaný titanový šroub ve spánkové kosti. Přenos vibrací je buďto přímým propojením zdroje a šroubu prostřednictvím transkutánního abutmentu (systém BAHA Connect firmy Cochlear Limited a systém Ponto firmy Oticon), nebo je přenos vibrací ze zdroje zajištěn skrze intaktní kůži pomocí magnetického spojení (systém BAHA Attract firmy Cochlear Limited, systém Sophono firmy Medtronic).

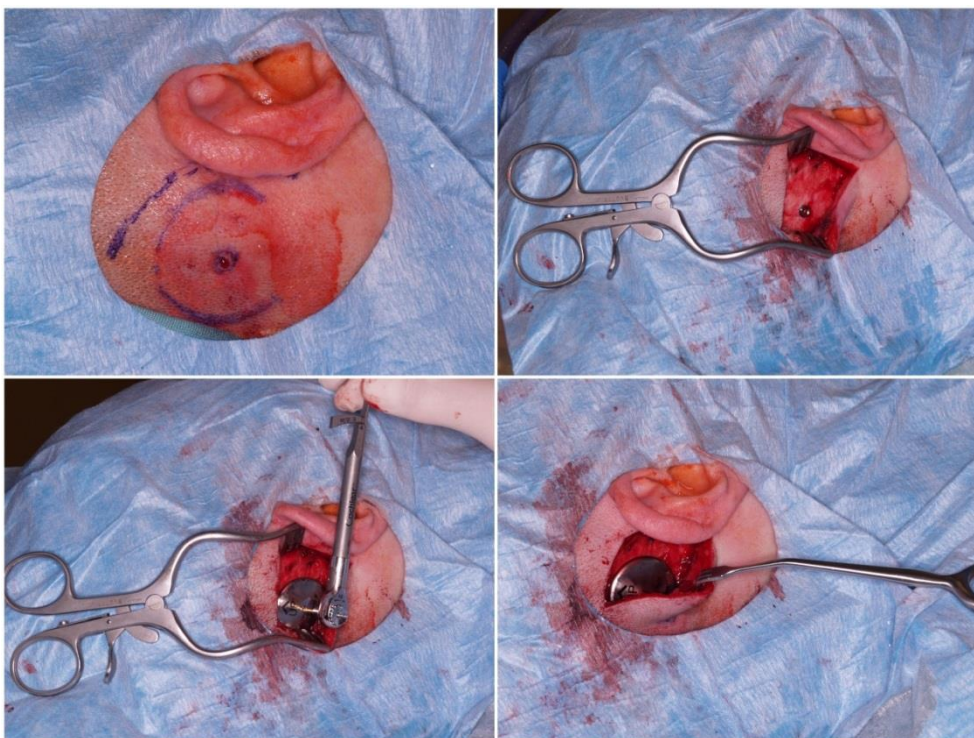
Prvním implantabilním systémem, který byl před cca 30 lety uveden do praxe, byl systém BAHA Connect společnosti Cochlear Limited [17]. Základním prvkem systému je titanový šroub, který je ukotven do kosti mastoidního výběžku. Mikrofon procesoru snímá zvukové signály a transformuje je na vibrační energii. Procesor je přímo připojen k titanovému šroubu prostřednictvím abutmentu, který prochází kůží. Operace není náročná, je bezpečná a trvá cca 30–45 minut. Z krátkého retroaurikulárního řezu je zašroubován titanový implantát s fixním abutmentem do kosti výběžku. Průbojníkem je vytvořen v kožním laloku otvor o průměru 5 mm, který slouží k těsnému přetažení kůže přes abutment. Po zhojení je možné jednoduchým fixačním systémem zevní procesor libovolně nasazovat a odkládat, například při spaní, koupání či sportovních aktivitách (Obr. 1). Nevýhodou systému je permanentní narušení integrity kožního krytu vyžadující denní pravidelné ošetřování a poměrně vysoké procento kožních komplikací (Obr. 3). I z důvodu zmiňovaných komplikací byl v roce 2014 na trh uveden nový typ BAHA systému (BAHA Attract), u něhož je zachována integrita kůže a přenos vibrační energie je zajištěn pomocí magnetického spojení [15] (Obr. 2).

Na našem pracovišti jsme zahájili program implantací BAHA systému v roce 2016 a zařadili jsme se mezi první republiková pracoviště, která umožňují pacientům využití tohoto systému (Obr. 4):

Obr. 1: Implantace systému BAHA Connect. Zdroj: Archiv KOCHHK FNUSA.



Obr. 2: Implantace systému BAHA Attract. Zdroj: Archiv KOCHHK FNUSA.



Obr. 3: Kožní komplikace systému BAHA Connect.

Zdroj: Archiv KOCHHK FNUSA.

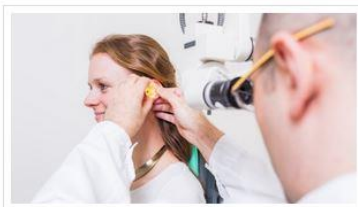


Obr. 4: První implantace BAHA systému na KOCHHK FN u sv. Anny a LF MU v Brně.

Zdroj: © 2019 Zdraví-INFO.cz: <http://www.zdravi-info.cz/2016/10/prvni-operace-baha-sluchadel-na-jizni-morave/>

PRVNÍ OPERACE BAHÁ SLUCHADEL NA JIŽNÍ MORAVĚ

3. 10. 2016



Poprvé byly na konci léta ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně implantovány kostní sluchadla BAHA u dvou pacientů s těžkou poruchou sluchu. Jednalo se o první operace svého druhu v Jihomoravském kraji.

„V prvním případě se jednalo o pacienta s vrozenou poruchou vývoje středouší a zevního zvukovodu, která znemožňovala použití standardního sluchadla pro vzdušní vedení. Druhý pacient trpěl nedoslýchavostí způsobenou oboustranným chronickým středoušním zánětem, u něhož trvalá sekrece uší limitovala použití běžného sluchadla,“ informoval přednosta Kliniky otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku Břetislav Gál.

Jedná se o implantační systém, který se skládá z titanového šroubu, který je voperován přímo do kosti za ušním boltcem. Titanový implantát je pomocí spojky skrze kůži propojen s odnímatelným zvukovým procesorem sluchadla. Zvuk, který přichází do zvukového procesoru, je tak přenášen přímo do kosti a kostním vedením do vnitřního ucha.

Hlavním benefitem kostního sluchadla BAHA je fakt, že zvuk ze zevního procesoru „obchází“ přirozenou cestu zvukovodem a středním uchem. BAHA je tak určena zejména pro pacienty, kteří nemohou nosit běžná sluchadla pro vzdušné vedení, nebo jim z různých příčin standardní typ sluchadla nevyhovuje. Jde o pacienty s trvalým výtokem z uší u chronických zánětů zvukovodu a středouší, o pacienty s velmi úzkým či zcela nevyvinutým zvukovodem a u nejrůznějších středoušních onemocnění, která jsou spojena s poruchou sluchu a nejsou vhodná k chirurgickému řešení.

V současné době používá systém BAHA ve světě přes 35 tisíc pacientů. Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku zajišťuje komplexní diagnostickou a léčebnou péči pacientům s poruchami sluchu a od roku 2012 úspěšně rozvíjí činnost Centra kochleárních implantací.

Kategorie: [Lékaři](#), [Nejnovější](#)

2.2.4. Aktivní systémy pro přímé kostní vedení

U aktivního implantabilního systému je zdroj vibrační energie implantován přímo do spánkové kosti. Zevní audioprocesor digitálně zpracovává okolní zvuky a elektromagnetickými signály je přenáší do vnitřní implantované části, kde vznikají vibrace. Přenášen je tak jen signál, nikoliv vibrace. Zevní audioprocesor je připevněn na kůži magneticky. Velkou výhodou je, že tlak na kůži je zde podstatně nižší, než v případě pasivních systémů (BAHA Attract a Sophono), protože magnetické spojení slouží pouze k udržení audioprocesoru ve správné pozici. Odpadá tak nutnost péče o trvale porušenou celistvost kožního krytu a výrazně se snižuje riziko diskomfortu pacienta a trofických otlakových změn kůže. Doposud jediným zástupcem je zařízení Bonebridge™, rakouské firmy MED-EL [16].

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FN u svaté Anny má v této oblasti primát, byla prvním pracovištěm v ČR, kde byla provedena první implantace aktivního systému v srpnu 2014 u pacienta s vrozenou úplnou atrézií zvukovodů v rámci syndromu Treacher-Collins. Jednáním se zdravotními pojišťovnami bylo docíleno, že od roku 2017 je implantabilní systém Bonebridge™ registrován v Katalogu zdravotních pomůcek VZP ČR. Od této doby bylo na KOCHHK provedeno více než 15 implantací, což řadí naše pracoviště na přední místo v České republice. Naše zkušenosti a výhody oproti systému BAHA byly prezentovány na odborných akcích a publikovány v časopise Česká otorinolaryngologie a foniatrie.

Gál, B., Talach, T., Veselý, M., Rottenberg, J., Urbánková, P., Smilek, P., Kostřica, R., Hložek, J.

Bonebridge – The New Active Direct-drive Bone Conduction Hearing Implant.

Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/. 2018; 67(2):50-55. AP 75%

Bonebridge – nový aktivní implantabilní systém pro přímé kostní vedení

Gál B., Talach T., Veselý M., Rottenberg J., Urbánková P., Smílek, Kostřica R., Hložek J.

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

SOUHRN

Cíl: Implantabilní systémy pro přímé kostní vedení jsou určeny pro pacienty s převodní nebo smíšenou nedoslýchavostí, u kterých jiné způsoby léčby nepřinášejí dostatečný benefit, nebo jsou kontraindikovány. Cílem práce je prezentace prvních zkušeností s novým aktivním implantabilním systémem pro přímé kostní vedení – Bonebridge™.

Materiál a metodika: Bonebridge je prvním systémem pro přímé kostní vedení s aktivním implantátem, kde vibrace vznikají uvnitř spánkové kosti. Systém se skládá ze zevního audioprocesoru a vnitřního kostního implantátu, jehož součástí je zdroj vibrací (transducer). Transducer se implantuje do kostního lůžka a fixuje dvěma kortikálními šrouby. Předoperačně se standardně provádí HRCT spánkové kosti a pomocí speciálního software se zhotovuje 3D model operačního pole. Operátor je tak schopen přesně stanovit bezpečné umístění implantátu s ohledem na okolní anatomické struktury. Základním chirurgickým přístupem je transmastoidní implantace. Při nepříznivých anatomických poměrech je alternativně volen retrosigmoidní přístup.

Výsledky: Na našem pracovišti byl aktivní implantát pro přímé kostní vedení Bonebridge použit u čtyř pa-

cientů v letech 2014-2017. První implantace systému Bonebridge v České republice byla provedena 8/2014 u pacienta s vrozenou atrezií zvukovodů v rámci syndromu Treacher-Collins. Dále se jednalo o pacienta se získanou atrezií zvukovodů, pacienta po opakovaných rekonstrukcích středouší a o pacientku s chronickou mezotympanální otitidou, u které byly možnosti sanační chirurgické léčby vyčerpány. U 3 operací byl použit transmastoidní přístup, u jednoho pacienta přístup retrosigmoidní. U žádného z pacientů nenastaly komplikace, u všech bylo dosaženo jejich velmi dobré subjektivní spokojenosti s výsledkem léčby a signifikantního zlepšení audiologických parametrů před a po implantaci.

Závěr: Systém pro přímé kostní vedení s aktivním implantátem Bonebridge je moderní, pro pacienta komfortní, audiologicky účinný a bezpečný způsob léčby, který eliminuje některé nedostatky pasivních implantabilních systémů.

KLÍČOVÁ SLOVA

kostní vedení zvuku, převodní nedoslýchavost, smíšená nedoslýchavost, jednostranná hluchota, bonebridge, implantát pro přímé kostní vedení

SUMMARY

Gál B., Talach T., Veselý M., Rottenberg J., Urbánková P., Smílek P., Kostřica R., Hložek J.: Bonebridge – The New Active Direct-drive Bone Conduction Hearing Implant

Objective: Implantable systems for direct bone conduction have been designed for patients with conductive or mixed hearing loss for whom other treatments do not bring a sufficient benefit or are contraindicated. The objective of this article is to present the first experience with a new active implantable system for direct bone conduction – Bonebridge™. **Material and methodology:** Bonebridge is the first system for direct bone conduction using an active implant by which vibrations are generated inside the temporal bone. The system consists of an external audioprocessor and internal bone implant. The implanted part is composed of a receiving coil, a demodulator and source of vibrations (a transducer). The transducer is implanted into the bone

bed and fixed by two cortical screws. Preoperatively, HRCT of the temporal bone is typically performed and special software is used to create a 3D model of the operating field. The surgeon is thus able to ensure a safe placement of the implant with preservation surrounding anatomical structures. The first-choice surgical approach is transmastoid implantation. A retrosigmoid approach is alternatively chosen in case of difficult anatomy.

Results: Bonebridge, was used in four patients between 2014 and 2017. The first implantation of the Bonebridge system in the Czech Republic was performed in August 2014, in a patient with Treacher-Collins syndrome. Other cases included a patient with acquired atresia of the auditory canals, a patient after repeated middle ear reconstructions, and a patient with chronic mesotympanic otitis and recurrent otorrhoea, for whom there were no other surgical options. The transmastoid approach was used in three whereas the retrosigmoid in one patient. No complications occurred in any of the patients. All patients report very good effect in every-

day communication, as well as significant improvement in audiology results.

Conclusion: The direct bone conduction with an active implant system, Bonebridge, is a modern, patient-friendly, audiological effective, and safe treatment method that eliminates some of the shortcomings of other passive implantable systems.

KEYWORDS

bone conduction hearing, conductive hearing loss, mixed hearing loss, single sided deafness, Bonebridge, bone conduction implant

Otorinolaryng. a Foniat. /Prague/, 67, 2018, č. 2, s. XXX-XXX

ÚVOD

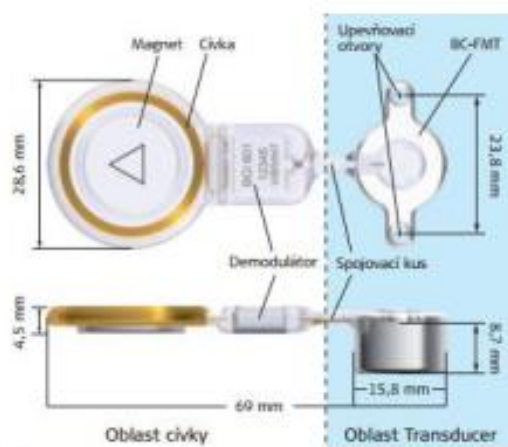
Sluchadla pro kostní vedení a implantabilní systémy pro přímé kostní jsou určeny pro pacienty s převodní nebo smíšenou nedoslýchavostí, u kterých jiné způsoby léčby (např. klasická sluchadla pro vzdušné vedení) nepřinášejí dostatečný benefit nebo jsou kontraindikovány. Efekt klasických sluchadel pro kostní vedení je limitován jednak jejich schopností přenést vibrace přes kůži a měkké podkoží, a také setrvalým tlakem na místo přenosu vibrace, což může časem vést k bolesti až dekubitům. Od sedmdesátých let se objevují systémy pro přímé kostní vedení, které dnes souhrnně označujeme jako BAHD (Bone Anchored Hearing Devices). Tuto skupinu lze dále rozdělit na pomůcky s pasivním implantátem, pronikajícím přes kůži (systém BAH Connect firmy Cochlear a systém Ponto firmy Oticon), dále na pomůcky s pasivním implantátem a intaktní kůží (systém BAH Atract firmy Cochlear, systém Sophono firmy Medtronic) a konečně systém pro přímé kostní vedení s aktivním implantátem, jehož dosud jediným zástupcem je zařízení Bonebridge™, rakouské firmy Med-el.

Cílem našeho sdělení je prezentace prvních zkušeností s novým systémem pro přímé kostní vedení s aktivním implantátem – Bonebridge™.

MATERIÁL A METODIKA

POPIS SYSTÉMU BONEBRIDGE

Bonebridge™ (BB) je prvním systémem pro přímé kostní vedení s aktivním implantátem, kde vibrace vznikají uvnitř spánkové kosti. Systém se skládá ze zevního audioprocesoru a vnitřní implantabilní části. Implantovaná část je složena z přijímací cívky, demodulátoru a ze zdroje vibrací, transduceru (Floating Mass Transducer) (obr. 1). Zevní audioprocesor je připevněn na kůži magneticky, stejně jako u audioprocesorů kochleárních implantátů. Jednou z výhod BB je, že tlak na kůži je zde podstatně nižší, než v případě systému BAH Atract a Sophono. Magnetické spojení u BB totiž neslouží k přenosu vibrací, ale pouze k udržení audioprocesoru ve správné pozici. Audioprocesor digitálně zpracovává okolní zvuky a elektromagnetickými signály je přenáší do vnitřní implantované části, kde vznikají vibrace. Odpadá tak nutnost péče o trvale porušenou celistvost kožního krytu a výrazně se snižuje riziko diskomfortu pacienta a dekubitu kůže.



Obr. 1 Bonebridge_popis implantabilní části.

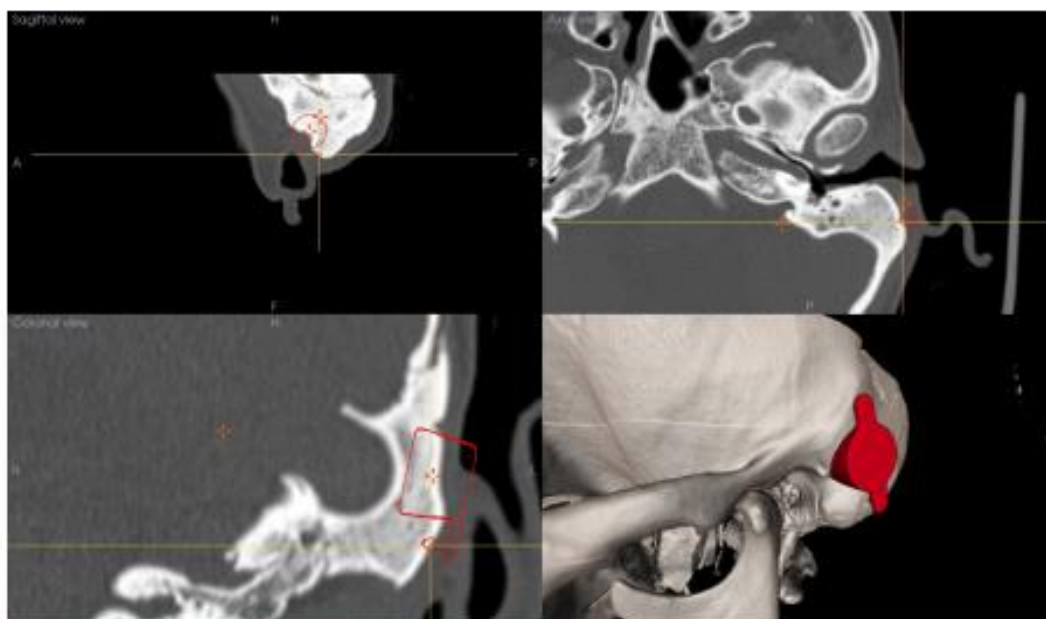
INDIKAČNÍ KRITÉRIA

BB je vhodný pro pacienty s převodní nebo smíšenou nedoslýchavostí s prahy kostního vedení do 45 dB na hlavních frekvencích (500 Hz, 1, 2 a 4 kHz). BB se též používá v terapii jednostranné těžké nedoslýchavosti nebo hluchoty, kde podmínkou užití je práh kostního vedení na nepoškozeném uchu do 20 dB v hlavních frekvencích (18). V Evropské unii je BB nyní schválen k použití u pacientů starších 5 let.

IMPLANTACE

Podmínkou použití BB je pečlivé plánování umístění vnitřní implantované části. Ta se skládá z cívky, která se umísťuje do podkožní kapsy a k němu připojenému transduceru. Transducer se implantuje do kostního lůžka a fixuje dvěma kortikálními šrouby. Má válcovitý tvar o průměru 15,8 mm a výšce 8,7 mm. Vzhledem k velikosti transduceru se standardně předoperačně provádí vyšetření HRCT spánkové kosti a pomocí speciálního software (BB FastView) se zhotovuje 3D model operačního pole. Operatér je tak schopný přesně stanovit bezpečné umístění implantátu a fixačních šroubů, s ohledem na okolní anatomické struktury, zejména žilní splaný a mozkové pleny (obr. 2). Implantace se provádí v lokální

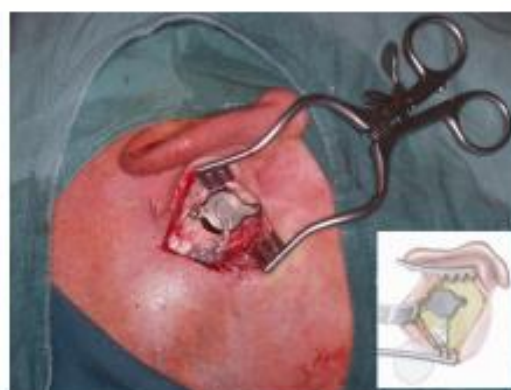
PŮVODNÍ PRÁCE



Obr. 2 Předoperační 3D model - software BB FastView



Obr. 3 Operace_retrosigmoidní přístup - kostní lůžko pro retrosigmoidní umístění transduceru.



Obr. 4 Operace_transmastoidní přístup - finální fáze - cívka implantabilní části zavedena do podkožní kapsy, transducer uložen do připraveného kostního lůžka a ukotven dvěma kortikálními šrouby.

nebo celkové anestezii a je relativně jednoduchá a rychlá. Jsou popsány 3 základní postupy dle umístění transduceru: transmastoidní, retrosigmoidní a implantace do šupiny spánkové kosti (1, 17). Základním krokem nejběžnějšího transmastoidního přístupu je vytvoření kostního lůžka v oblasti sinodurálního úhlu v mastoidním výběžku. Navzdory 3D plánování dochází poměrně často při frézování lůžka k obnažení stěny splavu či tvrdé mozkové pleny. Tento stav neznamená zásadní problém a částečná komprese uvedených struktur představuje přirozenou a někdy nezbytnou součást

operačního postupu. Ve finální fázi je cívka implantabilní části zavedena do podkožní kapsy, transducer uložen do připraveného kostního lůžka a ukotven dvěma kortikálními šrouby (obr. 3, obr. 4). Pokud anatomické poměry neumožňují standardní umístění transduceru popsáným transmastoidním přístupem, zejména pro antepozici splavu či nízký stav střední lební jámy, je volen alternativní postup s umístěním implantátu retrosigmoidně, nebo do šupiny spánkové kosti.

Tab. 1 Předoperační a pooperační prahová audiometrie.

Tónový audiogram - výsledky									
Předoperační audio - volné pole (dB)									
Frekv.	125 Hz	250 Hz	500 Hz	1 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
P1	80	75	75	70	60	55	50	55	60
P2	60	55	55	50	30	55	75	100	95
P3	60	55	60	70	70	65	65	95	80
P4	50	45	50	60	65	55	55	55	50
Pooperační audio - volné pole (dB)									
Frekv.	125 Hz	250 Hz	500 Hz	1 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
P1	45	45	25	15	20	15	15	10	20
P2	40	45	35	30	15	30	45	55	75
P3	50	40	30	25	40	40	50	50	80
P4	60	50	50	30	30	35	30	20	35
Rozdíl sluchových prahů (dB)									
Frekv.	125 Hz	250 Hz	500 Hz	1 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
P1	35	30	50	55	40	40	35	45	40
P2	20	10	20	20	15	25	30	45	20
P3	10	15	30	45	30	25	15	45	0
P4	-10	-5	0	30	35	20	25	35	15
Průměr	13,75	12,5	25	37,5	30	27,5	26,25	42,5	18,75

Tab. 2 Srovnání prahu srozumitelnosti při slovní audiometrii.

	Předoperační		Pooperační		Rozdíl		%	
	SRT	100%	SRT	100%	SRT	100%	SRT	100%
P1	77	90	35	50	42	40	54	44
P2	68	90	47	60	21	30	31	33
P3	N/A	N/A	55	70				
P4	67	80	45	60	22	20	32	25
Průměr					28 dB	30 dB	39%	34%

SOUBOR PACIENTŮ

Na naší klinice byla terapie pomocí systému pro aktivní přímé kostní vedení BB dosud použita u čtyř pacientů, a to v období let 2014 až 2017. První implantace systému BB v ČR byla provedena v srpnu 2014 u pacienta s vrozenou úplnou atrezií zvukovodů v rámci syndromu Treacher-Collins. Dále se jednalo o pacienta se získanou atrezií zvukovodů, pacienta po opakovaných rekonstrukcích středouší a o pacientku s chronickou mesotympanální otitidou a recidivujícími výtoky z uší, u které byly možnosti sanační chirurgické léčby vyčerpány. Protože naše klinika je dlouhodobě schopná poskytnout pacientům s převodní a smíšenou nedoslýchavostí všechny dostupné možnosti léčby (včetně obou systémů BAHA a středoušních implantátů), prováděli jsme indikace k léčbě pomocí BB s ohledem na jeho výhody a nevýhody vůči alternativám. Pacient s Treacher-Collinsovou nemocí měl po předchozích plastických operacích v dětství velmi tenkou a fragilní pokožku retroaurikulárně a zde jsme BB volili cíle-

ně, abychom minimalizovali riziko dekubitů a zánětů kůže. Pacient se získanou atrezií zvukovodů byl pro BB indikován především z profesních příčin. Pracuje jako hlídkový policista a je v riziku fyzického střetu a v riziku infekce. Díky BB má intaktní kožní kryt a zevní audioprocesor BB má ze všech možných řešení nejnižší profil nad kůží. Pacientka s chronickými výtoky trpí závažným imunodeficitem a její imunolog nám potvrdil, že způsoby léčby, které traumatizují kůži nebo ponechávají trvalý kožní defekt, jsou u ní kontraindikovány.

VÝSLEDKY

U 3 pacientů byla provedena transmastoideální a u 1 pacienta retrosigmoidní implantace. U žádného z prezentovaných pacientů nenastaly žádné komplikace. Všechni reportují velmi dobrý výsledek v každodenní komunikaci a používají zevní audioprocesor BB po celý den. Zdůrazňují i vynikající

PŮVODNÍ PRÁCE

kosmetický efekt. Ve všech případech bylo dosaženo jejich velmi dobré subjektivní spokojenosti a signifikantního zlepšení audiologických parametrů před a po implantaci. Prvotní výsledky implantací bonebridge shrnuje tabulka 1, která obsahuje výsledky měření předoperační a pooperační hodnoty sluchového práhu pro čisté tóny a tabulka 2, která ukazuje výsledky slovní audiometrie (tab. 1, tab. 2). Z těchto výsledků vyplývá, že největší funkční efekt má bonebridge ve frekvenčním rozmezí od 500 Hz do 4 kHz, přičemž maximum sluchového zisku se dosahuje na frekvencích 1 a 2 kHz, které jsou klíčovými v porozumění řeči. Tyto výsledky jsou konzistentní se sluchovým ziskem při slovní audiometrii, kde pacienti dosáhli zlepšení srozumitelnosti řeči zhruba o 20-40 dB (průměrně 30 dB), a to jak z hlediska SRT tak z hlediska 100% srozumitelnosti řeči. U všech pacientů tak došlo k signifikantnímu zlepšení sociálních interakcí.

DISKUSE

Myšlenka na plnou integraci vibrující součásti systému pro kostní vedení do kosti, pod celistvý kožní kryt, je v případě BB realizována jako nová a dosud na trhu ojedinělá. U systému pro kostní vedení je zásadní schopnost předat dostatečné množství energie do tkáně, což z fyzikálního hlediska brání snaze zmenšit jejich vibrující komponentu pod určitou mez. Na velikosti a hmotnosti vibrujícího prvku rovněž a především záleží i maximální výkon daného systému vůči stavu kostního vedení stimulovaného ucha. Vibrující komponenta BB, Floating Mass Transducer (FMT) má šířku 15,8 mm a hloubku 8,7 mm. Cívka a elektronika systému je vůči kochleárním implantátům naopak miniaturizovaná. Využití plánovacího software BB FastView není povinné, ale naše klinika jej používá ve všech případech. Předoperační plánování umístění implantátu BB s pomocí 3D modelování je v odborné literatuře vysoce doporučováno a jeho možnosti jsou stále zdokonalovány (11, 14, 19). Novými trendy v předoperační fázi jsou využití tištěných 3D modelů nebo simulačního centra (13, 14) a použití navigace během operace (3, 9). Práce, zahrnující pooperační kontroly umístění FMT (1, 7), potvrzují efektivitu takového postupu a současně vedou k úvahám o vhodnosti zavést takové ověření polohy do běžné praxe. Možnost kontaktu FMT s tvrdou mozkovou plénou dnes již často není chápána jako chirurgická komplikace, ale spíše jako přípustná varianta chirurgického postupu. S rostoucím množstvím poznatků o tomto druhu implantace se postupně mění i pohled na náročnost tohoto zákroku a objevují se práce o zavádění BB v lokální anestezii (12). U našich pacientů se nevyskytly žádné pooperační komplikace, ale literatura prokazuje u BB významně nižší výskyt kožních komplikací, ve srovnání s jinými BAHD (23). To jistě souvisí jak s možností zachovat integritu kožního krytu (např. vůči systému BAHA Connect), ale i se zcela minimálním tlakem na kůži nad cívkou implantátu, oproti systému BAHA Attract. Na našem centru umožňujeme pacientům s implantovanými sluchovými pomůckami, aby si vyměňovali zkušenosti a spolu diskutovali. Vzhledem k malému počtu případů, léčených

BB, je zatím brzy na statistické srovnání BAHD mezi sebou, ale dosavadní zpětná vazba potvrzuje, že komunikační schopnosti pacientů s BB jsou vůči jiným pomůckám pro kostní vedení lepší. To odpovídá většině údajů z literatury (2, 5, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 23). Pouze některé práce referují stejný efekt BB a BAHA (6). Pooperační bolest lze hodnotit jako relativně nízkou (10). Spokojenost našich pacientů s komfortem nošení a kosmetickým efektem BB je vysoká, a to ve shodě s literaturou (5, 20, 22). Je zdůrazňován nízký profil a estetický tvar procesoru SAMBA (obr. 5). Léčba pomocí BB je sice nákladnější než u BAHA Connect či Attract, ale u některých pacientů existují přesvědčivé argumenty, proč by měl být BB indikován primárně. Jde zejména o případy, kdy je nutno se vyvarovat porušení celistvosti kožního krytu nebo vyššího tlaku na kůži (imunodeficity, těžká psoriáza, práce v riziku infekce, fragilní kůže s pooperačními změnami apod.). Naopak výhodou ostatních BAHD vůči BB je kratší operační výkon a lepší proveditelnost pooperační NMR. Přítomnost



Obr. 5 Pacient se zevním audioprocesorem 3 týdny po operaci.

implantátu BB dovozuje použití 1,5 Tesla NMR, podobně jako u většiny kochleárních implantátů. Při provedení NMR neurokrania působí BB artefakt (21). V případě CT je tento artefakt významně menší (6). Další relativní nevýhodou je nemožnost efekt BB pacientovi předem vyzkoušet, ale i to je podobné implantátům kochleárním. Pokusy o predikce efektu BB s pomocí testu BAHA na softbandu nejsou validní

a je lepší odhadovat budoucí efekt BB na základě stavu kostního vedení pacienta (6). Provozní náklady pro pacienta jsou vůči jiným BAHD srovnatelné. Dobrý efekt léčby pomocí BB dokládají nejenom zahraniční publikace, ale i postupné rozšiřování indikačních kritérií, například na děti od 5 let (4, 7).

ZÁVĚR

Systém pro přímé kostní vedení s aktivním implantátem BB je moderní a velmi účinný způsob léčby, který eliminuje některé nedostatky předchozích BAHD. S ohledem na jeho vyšší cenu a náročnější chirurgický výkon, v porovnání s jinými systémy pro přímé kostní vedení, je vhodné jeho užití pečlivě zvažovat. Je třeba brát v úvahu nejen etiologii sluchové vady, ale zejména komorbidity, nevýhody či kontraindikace alternativní léčby pro daného nemocného a také požadované využití systému s ohledem na specifické komunikační a profesní potřeby pacienta. Naše klinika běžně používá k terapii i jiné dostupné pomůcky ze skupiny BAHD, avšak u některých pacientů je systém BB nejvhodnějším způsobem léčby. Je velmi potěšující, že se zlepšila i jeho dostupnost. Od 1. 11. 2017 je BB registrován v Katalogu zdravotních pomůcek VZP.

LITERATURA

1. Barbara, M., Perotti, M., Gioia, B. et al. Transcutaneous bone-conduction hearing device: audiological and surgical aspects in a first series of patients with mixed hearing loss. *Acta Otolaryngol.*, 133, 2014, 10, s. 1058-1064.
2. Bianchin, G., Bonali, M., Russo, M. et al.: Active bone conduction system: outcomes with the Bonebridge transcutaneous device. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.*, 77, 2015, 1, s. 17-26.
3. Canis, M., Ihler, F., Blum, J. et al.: CT-assisted navigation for retrosigmoidal implantation of the Bonebridge. *HNO*, 61, 2013, 12, s. 1038-1044.
4. Doshi, J., McDermott, A. L.: Bone anchored hearing aids in children. *Expert Rev. Med. Devices*, 12, 2015, 1, s. 73-82.
5. Fan, X., Wang, Y., Wang, P. et al.: Aesthetic and hearing rehabilitation in patients with bilateral microtia-atresia. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2017, 101, s. 150-157.
6. Gerdes, T., Salcher, R. B., Schwab, B. et al.: Comparison of audiological results between a transcutaneous and a percutaneous bone conduction instrument in conductive hearing loss. *Otol. Neurotol.*, 37, 2016, 6, s. 685-691.
7. Guldner, C., Heinrichs, J., Weiss, R. et al.: Visualisation of the Bonebridge by means of CT and CBCT. *Eur. J. Med. Res.*, 2013, 3, s. 18-30.
8. Hassepass, F., Bulla, S., Aschendorff, A. et al.: The bonebridge as a transcutaneous bone conduction hearing system: preliminary surgical and audiological results in children and adolescents. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 272, 2015, 9, s. 2235-2241.
9. Cho, B., Matsumoto, N., Mori M. et al.: Image-guided placement of the Bonebridge without surgical navigation equipment. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.*, 9, 2014, 5, s. 845-855.
10. Lassaletta, L., Calvino, M., Zernotti, M. et al.: Postoperative pain in patients undergoing a transcutaneous active bone conduction implant (Bonebridge). *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 273, 2016, 12, s. 4103-4110.
11. Law, E. K., Bhatia, K. S., Tsang, W. S. et al.: CT pre-operative planning of a new semi-implantable bone conduction hearing device. *Eur. Radiol.*, 26, 2016, 6, s. 1686-1695.
12. Manrique, M., Sanhueza, I., Manrique, R. et al.: A new bone conduction implant: surgical technique and results. *Otol. Neurotol.*, 35, 2014, 2, s. 216-220.
13. Matsumoto, N., Takumi, Y., Cho, B. et al.: Template-guided implantation of the Bonebridge: clinical experience. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 272, 2015, 12, s. 3669-3675.
14. Mukherjee, P., Cheng, K., Flanagan, S. et al.: Utility of 3D printed temporal bones in pre-surgical planning for complex BoneBridge cases. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 274, 2017, 8, s. 3021-3028.
15. Plontke, S. K., Radetzki, F., Seiwerth, I. et al.: Individual computer-assisted 3D planning for surgical placement of a new bone conduction hearing device. *Otol. Neurotol.*, 35, 2014, 7, s. 1251-1257.
16. Riss, D., Arnoldner, C., Baumgartner, W. D. et al.: Indication criteria and outcomes with the Bonebridge transcutaneous bone-conduction implant. *Laryngoscope*, 124, 2014, 12, s. 2802-2806.
17. Sprinzl, G. M., Lenarz, T., Ernst, A. et al.: First European multicenter results with a new transcutaneous bone conduction hearing implant system: short-term safety and efficacy. *Otol. Neurotol.*, 34, 2013, 6, s. 1076-1083.
18. Sprinzl, G. M., Wolf-Magele, A.: The Bonebridge bone conduction hearing implant: indication criteria, surgery and a systematic review of the literature. *Clin. Otolaryngol.*, 41, 2016, 2, s. 131-143.
19. Schilde, S., Plontke, S. K., Rahne, T. A.: Three-dimensional geometric-morphometric study to quantify temporal bone growth and its consequences for the success of implanting bone anchored hearing devices. *Otol. Neurotol.*, 38, 2017, 5, s. 721-729.
20. Schmerber, S., Deguine, O., Marx, M. et al.: Safety and effectiveness of the Bonebridge transcutaneous active direct-drive bone-conduction hearing implant at 1-year device use. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 274, 2017, 4, s. 1835-1851.
21. Steinmetz, C., Mader, I., Arndt, S. et al.: MRI artefacts after Bonebridge implantation. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 271, 2014, 7, s. 2079-2082.
22. Weiss, R., Leinung, M., Baumann, U. et al.: Improvement of speech perception in quiet and in noise without decreasing localization abilities with the bone conduction device Bonebridge. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 274, 2017, 5, s. 2107-2115.
23. Zernotti, M. E., Sarasty, A. B.: Active bone conduction prosthesis: Bonebridge. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.*, 19, 2015, 4, s. 343-348.

Adresa ke korespondenci:

MUDr. Břetislav Gál, Ph.D.

Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku
Lékařská fakulta MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: b.gal@fnusa.cz

2.3. Aktivní středoušní implantáty

Aktivní středoušní implantát (AMEI, Active Middle Ear Implant) pracuje na obdobném principu jako implantát pro přímé kostní vedení. Transformuje akustický signál na vibrační energii, kterou však nepřenáší do kostí lebky, ale cíleně na struktury středního ucha (středoušní kůstky nebo na membránu kulatého okénka). Možné indikace se odvíjí od kritérií, která byla v roce 2014 vypracována Českou společností pro otorinolaryngologii a chirurgii hlavy a krku ČLS JEP a schválena zdravotními pojišťovnami [13]. Je možností volby zejména u pacientů se středně těžkou a těžkou převodní nebo smíšenou nedoslýchavostí a percepční nedoslýchavostí se ztrátou 40-80 dB SRT, u nichž je středouší klidné, bez floridních známek zánětu a sluchadly nelze dosáhnout účinné sluchové korekce.

AMEI se svou konstrukcí podobá kochleárnímu implantátu. Skládá se z vnější části, audioprocesoru, který transformuje akustické signály do digitální podoby, které jsou bezdrátově přenášeny (pomocí magnetického spojení) do implantabilní části. Ta se skládá z přijímací cívky a elektronické části, odkud je kódovaný signál veden do miniaturní elektromagnetické cívky, tzv. FMT jednotky („Floating Mass TransducerTM“). Podle typu nedoslýchavosti je v průběhu implantace FMT jednotka fixována buďto na středoušní kůstky nebo na sekundární membránu kulatého okénka. Vibrační energie je tak přímo převáděna na středoušní struktury.

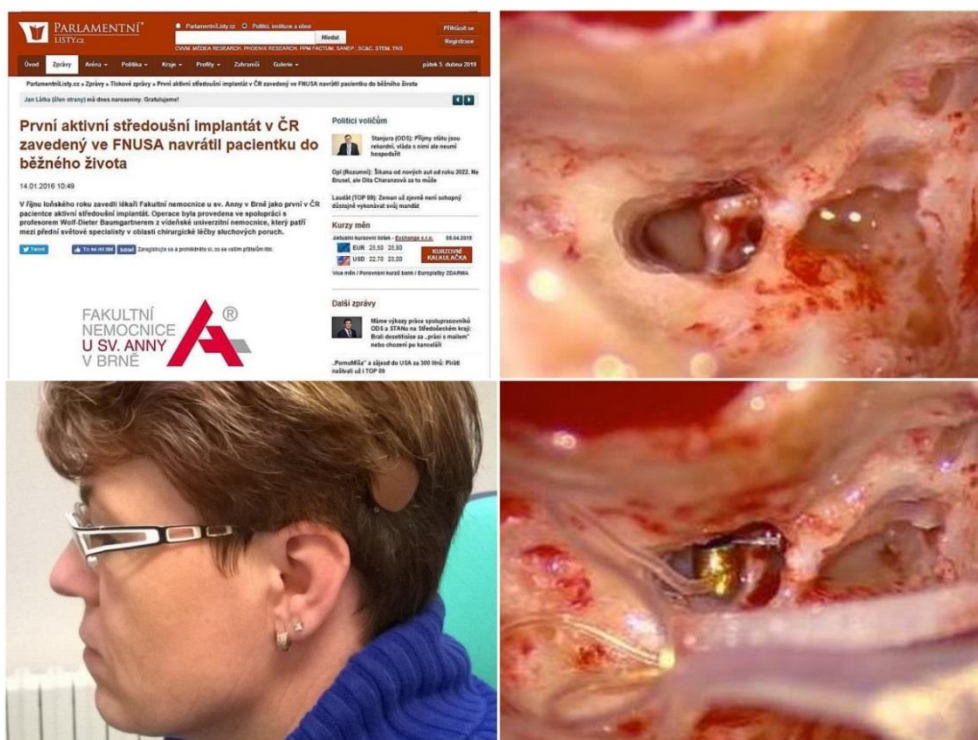
Naše pracoviště ve spolupráci s profesorem Wolf-Dieter Baumgartnerem z vídeňské univerzitní nemocnice v říjnu 2015 provedlo jako první v ČR implantaci aktivního středoušního implantátu. Použit byl implantabilní systém Vibrant Sounbridge[®] firmy MED-EL s fixací FMT jednotky na kovadlinku (Obr. 5). U 46leté pacientky bylo po zapojení a nastavení

zvukového procesoru dosaženo významného zlepšení srozumitelnosti řeči při slovní audiometrii a dosaženo lepších parametrů komunikace než se sluchadlem.

Ve srovnání s konvenčními sluchadly poskytují AMEI lepší výsledky stran srozumitelnosti řeči, eliminují některé jejich nedostatky, především zkreslení a zpětnou vazbu a nezatěžují uživatele diskomfortem způsobeným obturací zevního zvukovodu ušními tvarovkami [15].

Nicméně představují nutnost poměrně složitého a technicky komplikovaného zákroku s mnohonásobně vyššími vstupními náklady na operaci a implantabilní systém. I s ohledem na platné úhradové mechanismy zdravotních pojišťoven jsou tak indikace k implantaci AMEI v současné době v ČR vzácné. Mezi hlavní zástupce implantabilních středoušních systémů patří Vibrant Soundbridge rakouské firmy MED-EL [16], systém Carina® australské firmy Cochlear Ltd. [17] a systém Maxum® společnosti Ototronix z USA [18].

Obr. 5: Implantace aktivního středoušního systému Vibrant Soundbridge® s fixací FMT jednotky na kovadlinku. *Zdroj: Parlamentní listy 14.1.2016 a archiv KOCHHK FNUSA.*



3. Kochleární implantace

3.1. Základní informace

3.1.1. Princip fungování kochleárního implantátu

Kochleární implantát překlenuje zevní i střední ucho a rovněž vláskové buňky vnitřního ucha a přímo stimuluje elektrickými impulzy sluchový nerv. Místo ušního boltce zachytí zvukovou vlnu mikrofon. Procesorem je zvuk analyzován, digitálně převeden na kódované signály a rozdělen dle frekvencí do kanálů. Každý kanál obsahuje pásmový filtr, který zachycuje jemu určenou frekvenci. Dle tonotopického uspořádání každému kanálu odpovídá příslušná elektroda umístěná v hlemýždi. Elektrické impulzy přenášené elektrodami aktivují nervová zakončení sluchového nervu a tato aktivita je sluchovou drahou přenášena do centrálního nervového systému a dále zpracovávána s výsledným sluchovým vjemem.

3.1.2. Historie kochleárních implantací ve světě

První literárně udávaná zmínka o experimentální stimulaci sluchového nervu pochází z poloviny 18. století od anglického badatele B. Wilsona. Pomocí mechanického generátoru a dvou drátkových elektrod přiložených nad ucho aplikoval elektrické výboje neslyšící ženě. Wilson pokus třikrát opakoval, pokaždé s větším nábojem a překvapivě žena udávala zlepšení sluchu. V krátké době se tímto způsobem pokusil zlepšit sluch i u dalších neslyšících, ale již bezúspěšně [19]. Obdobný pokus provedl ve Francii A. Volta, který ke stimulaci vlastního ucha použil proud o nízkém napětí z konstruovaného elektromechanického článku. A. Volta o svém experimentu později vypověděl, že krom elektrického výboje vnímal jakési nelibé

zvuky. Tento experiment nakonec označil jako potenciálně nebezpečný a dále už se o něj nepokoušel [20]. I po těchto neúspěšných experimentech se dále badatelé snažili o elektrickou stimulaci sluchu a vývoj přístrojů, které by zlepšily sluch neslyšícím. Příkladem může být vynálezce L. F. Potter, který v roce 1905 patentoval elektrický přístroj „Electric estephone“ přikládáný na mastoidní výběžek, přičemž věřil, že elektrické dráždění vytvoří nové vodivé cesty pro zlepšení slyšení [19]. Dalšími průkopníky, kteří přispěli k pochopení sluchu, byli E. G. Wever a C. W. Bray. V roce 1930 v laboratoři v Princetonu provedli experiment s kočkou, u níž do hlemýždě zavedli elektrodu a zaznamenávali frekvenci a amplitudu odezvy sluchového nervu [19].

Je všeobecně uznáváno, že první kochleární implantaci provedli v roce 1957 F. A. Djourno a C. Eyriès. Tato francouzská dvojice jako první dokázala úspěšně navrátit část slyšení zcela ohluchlému pacientovi. Po logopedickém nácviku pacient slyšel zvuky, rozlišil několik slov a částečné zlepšení sluchu mu usnadnilo nácvik odezírání. I když se z dnešního pohledu nejednalo o pravý kochleární implantát (elektroda nebyla primárně umístěna intrakochleárně), práce těchto dvou vědců podnítila jiné autory k pokračování ve vývoji implantátu [21]. W. House a J. Doyle z Los Angeles společně vyvinuli a jako první zavedli implantační systém intrakochleárně do scala tympani cestou okrouhlého okénka.

Jednoelektrodový kochleární implantát implantovali v roce 1961 a ještě tentýž rok testovali implantát, který obsahoval již 5 elektrod. Mezi výzkumným týmem však panovaly spory a jejich vzájemná spolupráce byla posléze ukončena [21]. Přibližně ve stejné době probíhal výzkum také na Stanfordově univerzitě v Kalifornii. Zde B. Simmons na katedře otolaryngologie v roce 1964 implantoval již šestielektrodový implantát šedesátiletému dobrovolníkovi [22]. Bohužel práce těchto autorů byly vědeckou i lékařskou společností přijímány velmi rezervovaně. Až od roku 1970 vytvořili W. House, B. Simmons a R. Michelson

neformální skupinu „West coast implantat group“, která spolupracovala na vývoji kochleárního implantátu. Z iniciativy této skupiny byla v roce 1973 uspořádána první mezinárodní konference o elektrické stimulaci sluchového nervu v San Franciscu. Zprávy z této konference měly za následek definitivní zavedení termínu kochleární implantát do lékařské literatury a zvýšení povědomí o kochleární implantaci u odborné i laické veřejnosti [19]. V následujících letech se vývoj rozšířil do dalších zemí, jako je Anglie, Německo, Rakousko, Španělsko a Švýcarsko. V roce 1977 uveřejnil zprávu o svém implantátu také G.M. Clark z Austrálie. Z tohoto implantátu se později vyvinula dnes nejrozšířenější kochleární neuroprotéza Nucleus firmy Cochlear Limited [23]. V osmdesátých letech se začal kochleární implantát komercializovat. První implantát dostupný širší veřejnosti byl uveden v roce 1984. Tento implantát byl schválen Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, USA) a měl několik stovek uživatelů. S postupem času celosvětově roste počet implantovaných pacientů. V roce 2016 The Ear Foundation Limited ve Velké Británii odhadla počet uživatelů kochleárních implantátů na 600 tisíc [24].

3.1.3. Historie kochleárních implantací v České republice

Od sedmdesátých let minulého století byly v Ústavu radiotechniky a elektroniky Československé akademie věd vyvíjeny elektronické pomůcky pro sluchově postižené. Výzkum a vývoj české kochleární neuroprotézy probíhal od osmdesátých let v Laboratoři elektronických smyslových náhrad ČSAV. Dne 19. ledna 1987 byla česká kochleární neuroprotéza implantována dospělému ohluchlému pacientovi na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku Fakulty všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze MUDr. Jaroslavem Valvodou, CSc. V následujícím období do roku 1991 byla tato

jednokanálová kochleární neuroprotéza operována u 10 neslyšících dospělých pacientů [25]. Její další vývoj trpěl nedostupností vyspělých technologií a kvalitních materiálů, což se odrazilo ve vysoké míře poruchovosti a limitované délce funkčnosti, která průměrně činila jen dva roky. Po roce 1989 změněné politické poměry vytvořily podmínky pro dovoz komerčně vyráběných vícekanálových kochleárních implantátů, které jsou od počátku 90. let používány pro dětské i dospělé pacienty. Do roku 2012 byly implantace soustředěny do pražského implantačního centra ve FN v Motole (Klinika ušní, nosní a krční 2. LF UK a FN Motol a Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN Motol) [26].

Z důvodu potřeby zajistit pro pacienty z Moravy místně dostupnou péči, bylo v roce 2012 akreditováno centrum kochleárních implantací na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FN u svaté Anny v Brně, které brzy spojilo své síly s Klinikou dětské otorinolaryngologie FN Brno. Tím vznikl společný projekt obou brněnských fakultních nemocnic zajišťující péči o dětské i dospělé pacienty. První dospělý pacient byl v Brně implantován v červnu 2012 a první dítě v říjnu 2013. Od roku 2013 je implantační program zajišťován rovněž na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF OU a FN Ostrava a od roku 2016 na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF UK a FN Hradec Králové. V posledních letech je v České republice provedeno cca 120 kochleárních implantací ročně.

3.2. Konstrukce kochleárního implantátu

Kochleární implantát je elektronický systém, který umožňuje přímou stimulaci nervových buněk sluchového nervu, a nahrazuje tak funkci postiženého ucha. Princip přímé elektrické stimulace sluchového nervu odlišuje kochleární implantaci od běžných sluchadel, která

přijímaný zvukový podnět pouze zesilují. Kochleární implantát se skládá z externí části přístupné uživateli a z vlastní implantabilní části, která je implantována v průběhu operace.

Externí část implantačního systému obsahuje audioprocessor, vysílací cívku a baterii.

Audioprocessor snímá a zpracovává akustický signál do podoby digitálního signálu, který je pomocí vysílací cívky přenášen do implantované části. Audioprocessor je buď zavěšen na boltci, nebo je v novějších verzích součástí integrovaného kompaktního pouzdra uchyceného pomocí magnetické vazby přímo na kůži hlavy nad implantátem (obr. 6).

Vnitřní část je při operačním výkonu implantována do spánkové kosti. Tělo implantabilní části obsahuje magnet, přijímací cívku a mikročip a je umístěno v titanovém a silikonovém

Obr. 6. Kochleární implantát: 1- externí část; 1a- závěsný typ audioprocessoru; 1b- magnetický typ audioprocessoru; 2- implantabilní část; 2a- tělo implantátu; 2b- elektrodový svazek. Zdroj: MED-EL Medical Electronics. [online]. MED-EL © 2019 [cit. 21.2.2019].



pouzdrů. Použití uvedených materiálů zajišťuje biokompatibilitu a vysoký stupeň mechanické odolnosti. Nové generace implantátů využívají technologii otočného magnetu, která významně snížila riziko odmagnetování při magnetické rezonanci a umožnila implantovaným pacientům podstoupit MRI snímání až do intenzity magnetického pole 3,0 T bez nutnosti vyjmutí magnetu. Z pouzdra těla implantátu vychází elektrodový svazek. Elektrické impulzy přenášené elektrodami aktivují nervová zakončení sluchového nervu a tato aktivita je sluchovou drahou přenášena do centrálního nervového systému a dále zpracovávána s výsledným sluchovým vjemem (Obr. 6).

3.2.1. Dodavatelé kochleárních implantátů do ČR

V současné době jsou největšími výrobci kochleárních implantátů firmy Advanced Bionics z USA, Cochlear Limited z Austrálie a MED-EL z Rakouska. Obdobně jako ve Spojených státech amerických i v České republice jsou kochleární implantační systémy uvedených výrobců registrovány a začleněny do Seznamu zdravotnických prostředků zdravotních pojišťoven. Úhrada zdravotnickým zařízením ze zdrojů veřejného zdravotního pojištění probíhá prostřednictvím DRG systému, který zohledňuje ZUM položku kochleárního implantátu částkou 518 tisíc korun českých (údaj z 1. 1. 2019). Všichni zmínění výrobci dodávají do ČR implantační systémy srovnatelné kvality a neexistuje konsensus, který z implantátů má obecně nejvyšší kvalitativní úroveň. Všechny dostupné implantační systémy jsou dodávány s multikanálovými elektrodovými svazky. Externí část a vnitřní implantovaná část je u těchto systémů propojena pomocí magnetického spojení, žádné vodiče nebo jiné elektronické součásti neprocházejí bariérou kůže. Všechny typy obsahují technologii známou jako telemetrii, která bývá využívána k peroperačnímu monitorování integrity elektrodového

svazku po inzerci do kochley. U všech systémů je používán obdobný algoritmus nastavování a programování řečového procesoru a výrobci důsledně zajišťují podporu a proškolení chirurgů, foniatrů, logopedů a klinických inženýrů. Důležité nicméně je, že cena a úhrada všech tří systémů se mezi výrobci významně neliší. Všechny tři společnosti se hlásí k evropskému konsensu hlášení poruch implantátů a vedou statistiky o technických selháních, reimplantacích a jejich příčinách a nabízejí svým zákazníkům záruky a servisní smlouvy. Všichni výrobci pokračují ve vývoji implantátů a neustále zdokonalují a inovují funkci implantátů.

3.2.2. Konstrukce elektrod

3.2.2.1. Filozofie konstrukce elektrodoých svazků

Definování ideálního designu elektrodoého svazku je velmi obtížné. Všichni hlavní výrobci obhajují svoji filozofii konstrukce elektrod v rámci jejich výrobního know-how. Rozdílné pojetí konstrukce tvaru a délky elektrod výrobců kochleárních implantátů se odvíjí od diskutované otázky místa optimální elektrické stimulace v hlemýždi.

Dendrity sensorických buněk spirálního ganglia hlemýždě obklopují vláskové buňky Cortiho orgánu a jsou na ně synapticky napojeny. Těla buněk spirálního ganglia jsou lokalizována v modiolu, centrální kostěné ose hlemýždě kuželovitého tvaru. Axony buněk spirálního ganglia se sdružují do sluchového nervu, který představuje sluchovou část osmého hlavového nervu. Počet neuronů ve spirálním gangliu je okolo 35–50 tisíc [27].

Existuje odborná debata o tom, zda cílem stimulace jsou zakončení dendritů sensorických buněk v oblasti Cortiho orgánu nebo přímo těla buněk spirálního ganglia v oblasti modiolu, což nepochybně souvisí s intenzitou stimulace.

Zastánci přímých („lateral wall“) elektrod argumentují, že dochází ke stimulaci detritů nervových buněk v oblasti Cortiho orgánu a vyvíjí elektrody delší, které umožňují pokrytí pokud možno celé délky hlemýždě. Jen tak je možno účinně stimulovat široké spektrum frekvenčního rozmezí a zahrnout i nízkofrekvenční pásmo, které je nezbytné pro optimální využití a efektivitu kochleárního implantátu.

Zastánci perimodiálních typů elektrod uvádějí, že jsou implantátem stimulována přímo těla buněk spirálního ganglionu. Ty jsou soustředěny v Rosenthalově kanálku modiolu, který zasahuje cca do hloubky od 1,75 do 1,85 závitů hlemýždě, v oblasti tzv. „zóny slyšení“ [28]. Tyto elektrody jsou kratší a využívají tvarové paměti umožňující co největší přiblížení aktivních kontaktů k modiolu.

3.2.2.2. Typy elektrod podle intrakochleární lokalizace

Perimodiální (pre-curved) typ elektrody. Tento desing elektrodového svazku je preferován firmou Cochlear Limited a Advanced Bionic. Elektrodový svazek je konstruován s tvarovou pamětí. Je zaváděn pomocí tzv. styletu do hlemýždě, který usnadňuje nasměrování inserované elektrody, ale zároveň zvyšuje riziko přímé traumatizace struktur hlemýždě a dislokace elektrodového svazku do scala vestibuli. Po vyjmutí zavaděče se elektrodový svazek svine a přiblíží se tak k centrální části kochley (modiolu). Bližší kontakt k buňkám

spirálního ganglionu přispívá k vyšší specifitě stimulace a vyšší energetické účinnosti přenosu elektrických signálů [29].

„**Lateral wall electrode**“, „**straight electrode**“, představuje typ elektrod, které jsou po inzerci lokalizovány v blízkosti laterální stěny scala tympani. Tento design elektrod je upřednostňován firmou MED-EL, i když je součástí portfolia i ostatních dvou výrobců. Elektrodotový svazek je zaváděn bez zavaděče, je ohebný, jeho nasměrování do hlemýždě je obtížnější, nicméně při zavádění klouže po laterální stěně scala tympani do apikálních struktur kochley. Tento systém je spojen s nižším rizikem intrakochleární traumatizace, ale zároveň vzhledem k laterální lokalizaci elektrod i s nižší energetickou účinností [30].

Mid-Scala elektrody stojí na pomezí obou hlavních typů. Jejím představitelem je „HiFocus Mid-Scala Electrode“ firmy Advanced Bionic. Jedná se o elektrodu zaváděnou pomocí zavaděče s tvarovou pamětí, jejíž optimální lokalizace je střední část scala tympani. Hloubka inzerce elektrody je výrobcem udávána 18,5 mm a délka aktivní části je 15 mm [31].

3.2.2.3. Parametry délky a hloubky úhlového zavedení elektrod

Ve spektru nabídky elektrod se setkáváme s pojmy, kterými výrobci specifikují délku a tvar elektrod. Celková délka elektrodotového svazku je dána rozměrem od hrotu elektrody k místu, které je určeno pro její zakotvení v úrovni kulatého okénka či kochleostomie. Aktivní délka elektrody („**active stimulation length**“) definuje úsek elektrodotového svazku, který obsahuje aktivní kontakty, jimiž je zajištěna stimulace, tzn. vzdálenost mezi prvním a posledním kontaktem elektrody. Další udávaným parametrem je hloubka úhlového zavedení, „**angular insertion depth (AID)**“, která vyjadřuje počet úhlových stupňů hloubky inzerce elektrod,

odvozené od roviny vedené středem kulatého okénka a centrální částí hlemýždě (modiolu). Pro standardní délku hlemýždě jsou nejdelšími dostupnými elektrodami produkty firmy MED-EL délky 31,5–28 mm (MED-EL FLEXSOFT™ 31,5 mm, MED-EL Standard Electrode 31 mm, MED-EL FLEX28™). Jedná se o přímé elektrody a udávanými hodnotami úhlové inserce v rozmezí 720–580°. Středně dlouhé elektrody v délce 20–24 mm (MED-EL Medium 24 mm, MED-EL FLEX24™, MED-EL Flex20, Cochlear Slim Stright 25 mm, Advance Bionic HiFocus 1J 22–24 mm), mají hodnotu úhlové inserce 450–400° a jsou určeny především pro elektroakustickou stimulaci. Oproti tomu perimodiální elektrody (Cochlear Contour Advence a Advanced Bionic Mid-Scala) dosahují úhlové inserce 420–360°. Jako nárazníková část elektrody „**Buffer length**“, je označována krátká část elektrody délky cca 3–5 mm bez aktivních kontaktů, která zabraňuje nežádoucí přímé stimulaci v oblasti místa inserce, tedy v bezprostřední blízkosti kulatého okénka či kochleostomie [32, 33, 34].

3.2.2.4. Portfolio dostupných elektrod v ČR

MED-EL v současné době dodává přímé elektrody („lateral wall electrodes“) pro standardní délku hlemýždě v délce 31,5–28 mm (FLEXSOFT™, Standard Electrode 31 mm, FLEX28™), dále středně dlouhé elektrody v délce 20–24 mm, které jsou indikovány pro elektroakustickou stimulaci, u níž hluboká inserce není žádoucí (Medium Electrode 24 mm, FLEX24™, Flex20) a elektrodu krátkou délky 15 mm pro případy částečně osifikace a malformace kochley (Comprese Electrode 15 mm) [32].

Cochlear Limited preferuje perimodiální typ elektrod. Nejpoužívanějším systémem je elektroda Contour Advence s 22 polokružkovými aktivními kontakty a se žebry, která umožňují fixaci elektrod v rozmezí 18–20 mm. Elektrodotový svazek je zaváděn do scala

tympani pomocí vodícího drátku, tzv. styletu. Stylet je nasměrován do kochleostomie tak, aby nesměroval proti lamina spiralis ossea, a je šetrně inserován do hloubi bílé značky, která je vyznačena na elektrodovém svazku ve vzdálenosti cca 10 mm od špičky styletu. Poté je zavaděč pomocí jemných klíštěk zafixován a hlouběji je již zasouván jen elektrodový svazek. Na závěr je stylet vyjmut a pomocí žeber indikujících hloubku inserce elektroda finálně zafixována. Při správném zavedení se elektrodový svazek tvarovou pamětí přiblíží mediální stěně hlemýždě do blízkosti modiolu. Firma Cochlear dodává i flexibilní elektrodu „Slim Straight Electrode“, která umožňuje hloubku inserce 20–25 mm. Pro elektroakustickou stimulaci je určena elektroda „Hybrid L24 Electrode“. Specifické elektrody („Full-Band Straight Electrode“, „Double Array Electrode“) jsou indikovány pro případy osifikované a malformované kochley [33].

Společnost **Advanced Bionics** poskytuje volbu tří elektrod. Všechny typy obsahují 16 platinových kontaktů. Jedná se o perimodiální elektrodu „HiFocus Mid-Scala“, u níž je hloubka inserce 18,5 mm a „HiFocus Helix™“ s hloubkou inserce 18,5–21,5mm a přímou flexibilní elektrodu „HiFocus 1J™“ s hloubkou inserce 25 mm [34].

3.3. Indikace kochleární implantace u dospělých

3.3.1. Indikační kritéria ČSORLCHHK JEP

Výběr kandidátů KI a úhrada implantací probíhá v České republice v souladu s platnými „Indikačními kritérii pro implantovatelné sluchové pomůcky“, které byly výsledkem konsensu České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP a vedení VZP ČR ze dne 21. 10. 2014 [13]. Indikace KI podléhá zvláštnímu režimu a schválení revizním lékařem

zdravotní pojišťovny. Indikační kritéria jsou uveřejněna na webových stránkách odborné společnosti, <http://www.otorinolaryngologie.cz/dokumenty/indikace.pdf>. Obr. 7.

Obr. 7: Indikační kritéria pro kochleární implantace. Zdroj: *Indikační kritéria pro implantovatelné sluchové pomůcky [online]. © 2019 Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP [cit. 20. 2. 2019].*

Indikační kritéria pro implantovatelné sluchové pomůcky

navržena výborem ČSORLCHHK ČLS JEP, schválena ústředím VZP v Praze dne 21.10.2014

- **Centra kochleárních implantací**
 - FN Motol Praha, FN USA Brno, FN Ostrava, FN Hradec Králové
- **Centra pro sluchové implantovatelné systémy pro přímé kostní vedení (např. BAHA)**
 - operace: FN Motol Praha, FN USA Brno, FN Ostrava, FN Hradec Králové
 - Soft Band: pracoviště provádějící operace, Audiofon Brno, Centrum pro kochleární implantáty u dětí Praha Mrázovka, Foniatriká klinika VFN Praha, Hlasové a sluchové centrum Praha, Medical Healthcom s.r.o.
- **Centra pro středoušní (aktivní) implantáty**
 - FN Motol Praha

Indikace pro kochleární implantaci 2014

Patologický stav	Sluch	Řešení
kongenitální prelingvální hluchota	percepční porucha sluchu nad 85 dB HL, průměr na hlavních kmitočtových hladinách	bilaterální CI - co nejdříve po diagnóze, optimálně mezi 0,5.-3. rokem věku, maximálně do 4 let; <u>standardní je oboustranná kochleární implantace synchronní</u> ; pouze u hluchých dětí bez přidružených vad (m. Down, DMO), podmínkou je dobře spolupracující rodina (reálné očekávání, sociální zázemí apod.) U dětí s přidruženými vadami (M. Down, DMO, ...) je indikována CI jednostranná.
u dětí s již jednostranným kochleárním implantátem operovaným již dříve	korigován jednostrannou kochleární implantací	<u>druhostranná metachronní implantace</u> , pokud od první operace uplynul zpravidla 1 rok, ale možno i do 3 let; pouze u hluchých dětí bez přidružených vad, podmínkou je dobře spolupracující rodina (reálné očekávání, sociální zázemí apod.)
oboustranná postlingvální hluchota; progredující percepční porucha sluchu, která vyústila v hluchotu; náhle vzniklá oboustranná porucha sluchu rozličné etiologie (meningitis, úraz, ototoxické látky)	ztráta sluchu oboustranně nad 85 dB; diskriminace z otevřeného souboru s optimálně nastaveným sluchadlem do 40%	kochleární implantace co nejdříve po ohluchnutí po vyzkoušení sluchadel; implantace jednostranná; oboustranná implantace standardně u pacientů se slepotou nebo hrozící slepotou a u náhle postlingválně ohluchlých dětí do věku 6 let
oboustranná nedoslýchavost bez progresu s maximem ve vysokých frekvencích	oboustranná percepční ztráta sluchu oboustranně s poklesem kostního vedení od 500 Hz a výše na 70 dB a více; nad 1,5 kHz je kostní vedení 70 dB a vyšší; rozumění z otevřeného slovního souboru 10-60%	kochleární implantát Hybrid / EAS
oboustranná lese nebo kongenitální aplasie sluchového nervu, oboustranná nemožnost využít kochleu pro konvenční CI; neurofibromatosis 2, st. p. meningitidě s obliterací kochley	hluchota	ABI - kmenová neuroprotéza

Jednostranná KI je indikována u dospělých pacientů nad 18 let s oboustrannou hluchotou, průměrnou ztrátou sluchu při tónové audiometrii bilaterálně nad 85 dB HL a s diskriminací řeči z otevřeného souboru při slovní audiometrii s optimálně nastaveným sluchadlem do 40 %. Při splnění audiologických kritérií kandidát kochleární implantace absolvuje baterii standardizovaných multidisciplinárních vyšetření. Pacient by měl být implantován co nejdříve po stanovení diagnózy hluchoty. Logopedické vyšetření je zaměřeno na zhodnocení komunikačních schopností (verbální, orálně znakové, znakové), stupně rozvoje jazykových dovedností a schopnosti odezírání. Podmínkou indikace ke kochleární implantaci je rozvinutá řeč, vypracovaná schopnost odezírání a orální způsob komunikace. Neurologickým vyšetřením je vylučována porucha vyšších etáží sluchové dráhy, která by znemožňovala využití kochleárního implantátu. Psychologické vyšetření je zaměřeno na vyloučení závažných psychopatologických rysů kandidáta. Kandidát kochleární implantace by měl mít schopnosti, motivaci a vlastnosti, které umožní spolehlivé naprogramování řečového procesoru a využití kochleárního implantátu. Výsledky speciálních testů mají posoudit schopnost kandidáta absolvovat rehabilitační program a dobrou prognózu řečového rozvoje. Pomocí vyšetření HRCT jsou ověřeny anatomické poměry spánkové kosti a detailně vyšetřena kochlea. U diagnóz spojených s vyšším výskytem incidencí kochleární obliterace (meningitis, otoskleróza) a při nejasném CT nálezů je indikováno rovněž vyšetření magnetickou rezonancí. Soubor pacientů a výsledky jednostranné kochleární implantace brněnského implantačního centra byly shrnuty v níže uvedené publikaci:

GÁL, B., KOSTŘICA, R., HLOŽEK, J., TALACH, T., ROTTENBER, J., VESELÝ, M., ŠLAPÁK, I., URÍK, M., HOŠNOVÁ, D., ČEFELÍNOVÁ, J., HOROVÁ, I., BUDÍKOVÁ, M. 2019. **The Brno Cochlear Implant Centre: The Treatment Outcomes of Unilateral Cochlear Implantations in Adults.**

Otorinolaryngologie a Foniatrie. 68(1), 18-23. ISSN 1210-7867. AP: 70%

Brněnské implantační centrum: výsledky léčby jednostranné kochleární implantace u dospělých pacientů

Gál B.¹, Kostřica R.¹, Hložek J.¹, Talach T.¹, Rottenberg J.¹, Veselý M.¹, Šlapák I.², Urik M.², Hošnová D.^{1,2}, Čefelínová J.³, Horová I.⁴, Budíková M.⁴

¹Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

²Klinika dětské ORL, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno :

³Oddělení klinické logopedie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

⁴Ústav matematiky a statistiky, Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity v Brně

SOUHRN

Cíl: Cílem studie je analýza výsledků unilaterální kochleární implantace u dospělých pacientů na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FN u sv. Anny v Brně.

Metodika: Retrospektivní analýza souboru pacientů, u kterých byla provedena jednostranná KI v období 6/2012-4/2018. Celkový počet pacientů: 74, mužů 32 (%); žen 42 (57%); průměrný věk 42 (18-87) let.

Výsledky: Průměrná hodnota tónové audiometrie (PTA): předoperačně: 100,7±11,0 dB HL, pooperačně: 40,2 ± 8,4 dB HL, průměrný rozdíl před a pooperačně: 60,6±14,4 dB HL; (p < 0,01). Slovní audiometrie (SA): průměrná hodnota maximální dosažené srozumitelnosti řeči předoperačně: 9,2±15,3 %, pooperačně: 56,8±19,0%, průměrný rozdíl před a pooperačně: 47,4±22,1%; (p < 0,01). Hodnocení komunikačních schopností dle Nottinghamské škály: stupeň 7 u 17 (23 %) pacientů, stupeň 6 u 27 (36 %), stupeň 5 u 17 (23 %), stupeň 4 u 9 (12 %), stupeň 3 u 3 (4 %), stupeň 2 u 1 (1 %). Hodnocení dle anamnézy: 1. skupina (n=31): pacienti s dlouhodobou

progredující poruchou trvale kompenzovanou sluchadlem; 2. skupina (n=25): pacienti bez dostatečných sluchových podnětů po dobu <5 let; neprokázán signifikantní rozdíl PTA a srozumitelnosti řeči při SA; (p>0,05). Hodnocení efektu KI dle věku v době operace: skupiny <50 let, 50-65 let, >65 let; neprokázán signifikantní rozdíl PTA a srozumitelnosti řeči při SA; (p>0,05).

Závěr: U postlingválně ohluchlých pacientů, u kterých již není přínosná kompenzace sluchadlem, představuje unilaterální kochleární implantace vysoce efektivní možnost zlepšení sluchové funkce. I na základě naší analýzy vede k signifikantnímu zlepšení diskriminace řeči a verbální komunikace bez odezírání, což představuje významný benefit pro kvalitu života jednostranně implantovaných pacientů.

KLÍČOVÁ SLOVA

nedoslychavost, průměrná tónová ztráta, hladina srozumitelnosti řeči, unilaterální kochleární implantace, efektivita kochleární implantace

SUMMARY

Gál B., Kostřica R., Hložek J., Talach T., Rottenberg J., Veselý M., Šlapák I., Urik M., Hošnová D., Čefelínová J., Horová I., Budíková M.: The Brno Cochlear Implant Centre: The Treatment Outcomes of Unilateral Cochlear Implantations in Adults

Objective: The study objective is to analyze the treatment outcomes of unilateral cochlear implantation (CI) in adult patients at the Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, St. Anne's University Hospital in Brno.

Methods: A retrospective analysis was conducted to the patient group in which the unilateral CI was performed in the period from 6/2012 to 4/2018. Total number of patients: 74; 32 men (43%), 42 women (57%); mean age 42 years (18-87 years).

Results: Pure tone threshold audiometry: pure tone average (PTA) preoperatively: 100,7±11,0 dB HL, postoperatively: 40,2±8,4 dB HL, mean pre and postoperative difference: 60,6±14,4 dB HL; (p < 0.01). Speech audiometry (SA): mean maximal speech recognition threshold preoperatively: 9,2±15,3%, postoperatively: 56,8±19,0%, mean pre and postoperative difference: 47,4±22,1%; (p < 0.01). The evaluation of communication skill according to Nottingham scale: grade 7 in 17 patients (23%), grade 6 in 27 (36%), grade 5 in 17 (23%), grade 4 in 9 (12%), grade 3 in 3 (4%) and grade 2 in 1 (1%). The CI result breakdown by type of history: group 1 (n=31): a group with slowly progressive hearing loss corrected by hearing aid; group 2 (n=25): a group with no hearing stimulation for more than 5 years; no significant difference in outcome was found in terms of PTA results and speech recognition; (p>0.05). The CI result

breakdown by age at the time of operation: 3 groups: 1. <50 years, 2. 50-65 years, 3. >65 years; no significant difference in postoperative results was found regarding PTA and speech audiometry results; ($p>0.05$).

Conclusion: In postlingually deaf patients who do not benefit from hearing aid fitting, the unilateral cochlear implantation represents a highly efficient option to improve the hearing function. Our analysis proves the significant improvement in speech recognition and

verbal communication without lip-reading which brings a remarkable benefit in life quality.

KEYWORDS

hearing loss, pure tone average, speech recognition threshold, unilateral cochlear implantation, efficacy of cochlear implantation

Otorinolaryng. a Foniat. /Prague/, 68, 2019, č. 1, s. 18-23

ÚVOD

První kochleární implantace byla v České republice provedena v roce 1987 v Praze (1) a pražské implantační centrum bylo po dlouhou dobu jediným implantačním pracovištěm. Z důvodu potřeby zajistit pro pacienty z Moravy místně dostupnou péči, bylo v roce 2012 akreditováno centrum kochleárních implantací na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FN u svaté Anny v Brně, které brzy spojilo své síly s Klinikou dětské otorinolaryngologie FN Brno. Tím vznikl společný projekt obou brněnských fakultních nemocnic pod názvem „Komplexní implantační centrum pro sluchově postižené Brno“, zajišťující péči o dětské i dospělé pacienty. První dospělý pacient byl v Brně implantován v červnu 2012 a první dítě v říjnu 2013. V počátečním období byla odborná garance kvality centra zajištěna spoluprací s ORL klinikou univerzitní nemocnice ve Vídni. Činnost implantačního centra se úspěšně rozvíjí a v letošním roce centrum překročilo hranici 100 kochleárních implantací. Cílem předložené studie je analýza výsledků jednostranné kochleární implantace u dospělých pacientů.

SOUBOR A METODIKA

Retrospektivní analýza souboru pacientů, u kterých byla provedena kochleární implantace (KI) na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku (KOCHHK) FN u sv. Anny v Brně v období 6/2012-4/2018.

SOUBOR PACIENTŮ

Celkový počet pacientů: 77; unilaterální KI u 74 pacientů (u 2 implantace elektroakustickým hybridním implantátem (EAS)); bilaterální sekvenční KI u 3 pacientů. Do sledovaného souboru bylo zařazeno 74 pacientů, u nichž byla provedena jednostranná KI; mužů 32 (43 %), žen 42 (57 %); průměrný věk 42 (18-87) let.

Sledované parametry

Věk, pohlaví, bydliště, typ kochleárního implantátu, délka hluchoty a kompenzace sluchadlem, hodnoty předoperační

a pooperační tónové (PTA) a slovní audiometrie, pooperační hodnocení Nottinghamské škály.

Audiometrické hodnocení

PTA (pure tone average): průměrná hodnota hladiny sluchu při tónové audiometrii na 500, 1000, 2000 a 4000 Hz. Předoperační údaje byly získány klasickou tónovou audiometrií, pouze v případě její neproveditelnosti byla využita data z objektivní audiometrie. Pooperační měření PTA probíhalo v audiometrické komoře ve volném poli ze vzdálenosti 1 m (úhel 0 st.) s aktivním systémem kochleárního implantátu; minimálně šest měsíců po operaci.

Slovní audiometrie (SA) ve volném poli se stanovením procentuální hodnoty maximální dosažené srozumitelnosti řeči z volného pole bez ohledu na intenzitu stimulů. K vyšetření bylo použito standardizované sestavy slov vypracované Seemanem v roce 1960 (5). Pooperační vyšetření slovní audiometrie s aktivním systémem kochleárního implantátu bylo hodnoceno minimálně šest měsíců po operaci.

Stupeň komunikačních schopností dle Nottinghamské škály byl zaznamenán pooperačně minimálně šest měsíců po operaci. Hodnocení: stupeň 0 - nevnímá žádné zvuky, 1 - reaguje na zvuky, 2 - reaguje na zvuky řeči, 3 - rozlišuje okolní zvuky, 4 - rozlišuje některé zvuky řeči, 5 - rozumí běžným frázím bez odezírání, 6 - rozumí běžné konverzaci bez odezírání, 7 - komunikace po telefonu.

Indikace kochleární implantace

Při posuzování indikace kochleární implantace byla respektována doporučení výrobců implantátů i registrujících autorit (FDA - Food and Drug Administration, EMA - European Medicines Agency) (10). Výběr kandidátů KI byl prováděn v souladu s platnými indikačními kritérii pro implantovatelné sluchové pomůcky České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP (8). Jednostranná KI byla indikována u dospělých pacientů (≥ 18 let) s percepční ztrátou sluchu oboustranně, průměrnou hodnotou PTA nad 85 dB HL a diskriminací z otevřeného souboru při SA s optimálně nastaveným sluchadlem do 40 %. Při splnění audiologických kritérií kandidát kochleární implantace absolvoval baterii standardizovaných multidisciplinárních vyšetření: logopedii, psychologii, neurologii, HRCT spánkové kosti.

PŮVODNÍ PRÁCE

Kochleární implantace

KI byly provedeny v celkové anestezii standardizovanou technikou: retroaurikulární přístup, kortikální antromastoidektomie, zadní tympanotomie, umístění implantátu do podkožní kapsy ve spánkové oblasti, intrakochleární inserce elektrod implantátu skrze kulaté okénko nebo kochleostomii, pooperační měření NRT (Neutral Response Telemetry), sutura rány. Typ implantačního systému: Med-El (Concerto, Synchrony) u 72 (97 %) pacientů, Cochlear (Nucleus 6) u 2 (3 %) pacientů. Délka hospitalizace při nekomplikovaném průběhu 7-10 dnů. První zapojení implantátu proběhlo 4-6 týdnů po operaci. Následovalo pravidelné programování a nastavování implantátu ve spolupráci klinického inženýra, foniatra a logopeda. Šest měsíců po operaci a poté minimálně jednou ročně prováděno hodnocení stavu sluchu, srozumitelnosti řeči a komunikačních schopností (PTA, slovní audiometrie, Nottinghamská škála).

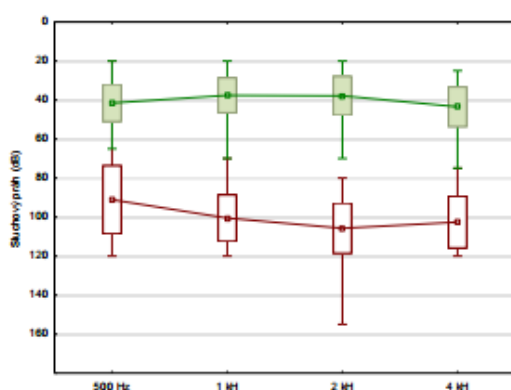
Statistická metodika

Statistické zpracování bylo provedeno ve spolupráci s Ústavem matematiky a statistiky Přírodovědecké fakulty MU v Brně. Srovnání předoperační a pooperační tónové (PTA) a slovní audiometrie (SA) bylo hodnoceno pomocí jednovýběrového t-testu. Analýza vztahu věku a výsledků KI byla provedena s použitím jednofaktorové analýzy rozptylu. Analýza anamnestických dat délky poruchy sluchu a její předoperační korekce sluchadly byla hodnocena pomocí dvouvýběrového t-testu se samostatnými odhady rozptylů. Stupeň komunikačních schopností po KI na základě Nottinghamské škály je znázorněn pomocí tabulky rozložení četností a pomocí sloupkového diagramu.

VÝSLEDKY

1. Srovnání předoperační a pooperační tónové audiometrie (PTA)

Předoperační PTA: $100,7 \pm 11,0$ dB HL; pooperační PTA: $40,2 \pm 8,4$ dB HL; průměrný rozdíl před a po operaci: $60,6 \pm 14,4$ dB HL; ($p < 0,01$) (grafy 1-3).



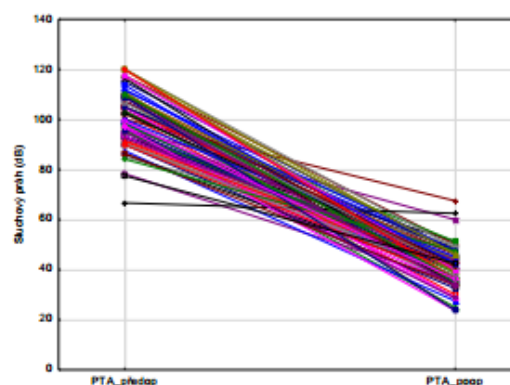
Grafy 2, 3 Krabicové diagramy srovnání před a pooperační tónové audiometrie (PTA) vpravo, resp. vlevo na jednotlivých frekvencích.

2. Srovnání předoperační a pooperační slovní audiometrie (SA)

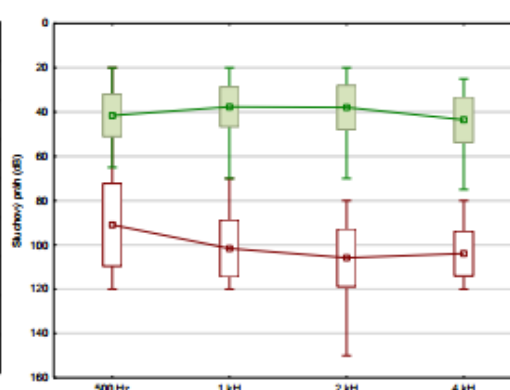
Průměrná předoperační hodnota maximální srozumitelnosti: $9,2 \pm 15,3$ %; průměrná pooperační hodnota: $56,8 \pm 19,0$ %; průměrná hodnota rozdílu před a pooperačně: $47,4 \pm 22,1$ %; ($p < 0,01$). U dvou pacientů chyběly hodnoty pooperační slovní audiometrie. U jednoho pacienta došlo po operaci ke zhoršení SA (o 20 %) (graf 4, graf 5).

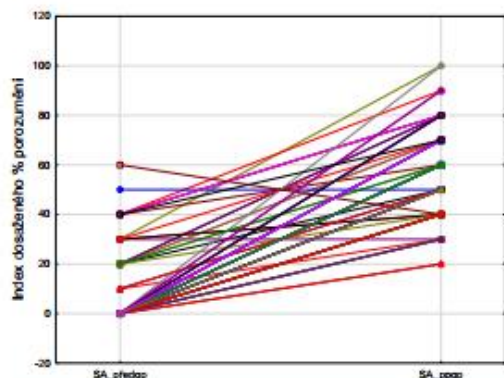
3. Hodnocení stupně komunikačních schopností dle Nottinghamské škály

Stupně 5, 6, 7 Nottinghamské škály, tedy schopnosti komunikace bez odezírání, bylo dosaženo u 61 pacientů (82 %); stupně 7 (komunikuje po telefonu) u 17 (23 %) pacientů, stupně 6 (rozumí běžné konverzaci bez odezírání) u 27 (36 %) pacientů, stupně 5 (rozumí běžným frázím bez odezírání) u 17 (23 %) pacientů, stupně 4 (diskriminuje zvuky řeči bez odezírání) u 9 (12 %) pacientů, stupně 3 (identifikuje zvuky řeči) u 3 (4 %) pacientů, stupně 2 u 1 (1 %) pacienta (graf 6).

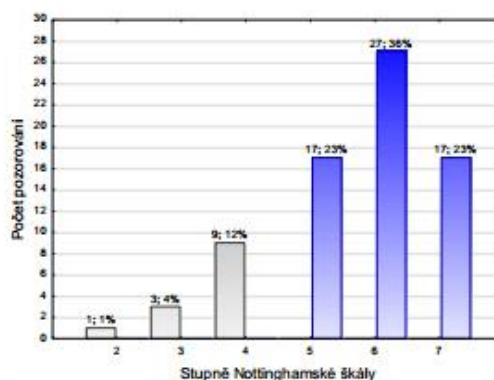


Graf 1 Srovnání před a pooperační tónové audiometrie (PTA).

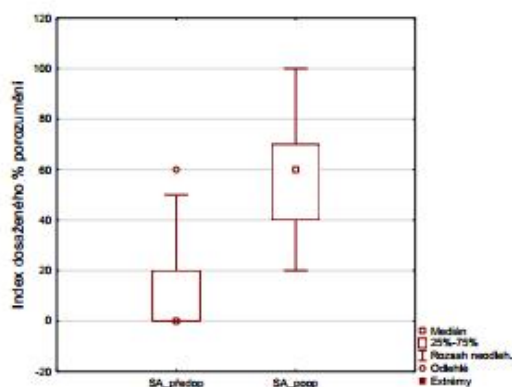




Graf 4 Srovnání před a pooperační slovní audiometrie (SA).



Graf 6 Sloupcový diagram absolutních a relativních četností stupňů Nottinghamské škály.



Graf 5 Krabicové diagramy před a pooperační slovní audiometrie (SA).

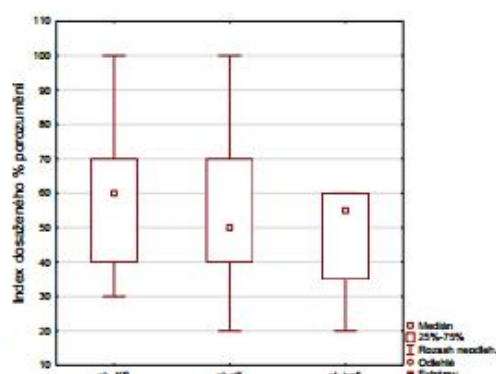
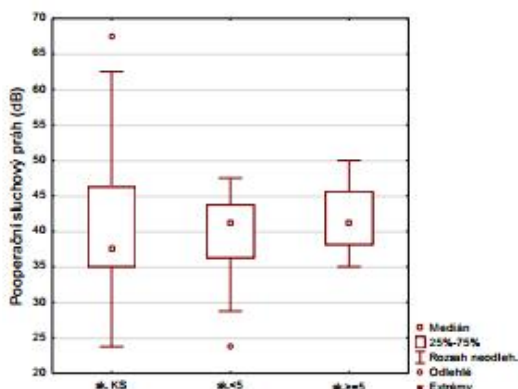
4. Hodnocení výsledků KI dle anamnestických údajů

1. skupina: pacienti s dlouhodobou progresující poruchou, trvale kompenzovanou sluchadlem (ozn. KS); PTA: $n=41$; $40,2 \pm 10,0$ dB HL; SA: $n=40$, $57,8 \pm 18,0$ %.

2. skupina: pacienti bez dostatečných sluchových podnětů po dobu kratší než 5 let (ozn. < 5); PTA: $n=29$; $39,9 \pm 5,9$ dB HDL; SA: $n=29$; $56,9 \pm 20,5$ %.

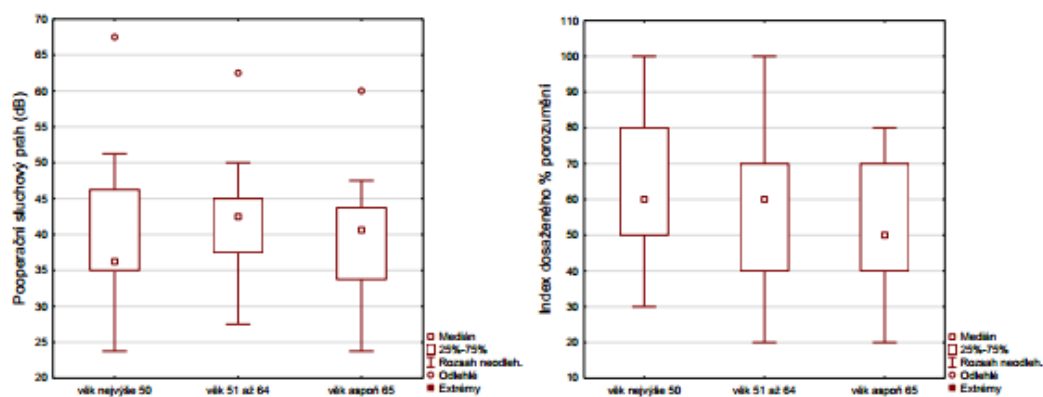
3. skupina: pacienti bez dostatečných sluchových podnětů po dobu aspoň 5 let (ozn. ≥ 5); PTA: $n=4$; $41,9 \pm 6,2$ dB HL; SA: $n=4$; $47,5 \pm 18,9$ %.

Vzhledem ke skutečnosti, že skupina 3 má velmi malý rozsah ($n = 4$), nebyly její výsledky uvažovány při testování hypotéz. Dvouvýběrovým t-testem se samostatnými odhady rozptýlily se nepodařilo prokázat, že by se lišily střední hodnoty tónové audiometrie ($p=0,8707$) a slovní audiometrie ($p=0,8554$) u pacientů s dlouhodobou progresující poruchou trvale kompenzovanou



Grafy 7, 8 Krabicové diagramy pooperační tónové a slovní audiometrie u tří skupin pacientů rozlišených dle anamnézy.

PŮVODNÍ PRÁCE



Grafy 9, 10 Krabicové diagramy pooperační tónové a slovní audiometrie u tří skupin pacientů rozlišených dle věku.

sluchadlem a u pacientů bez dostatečných sluchových podnětů po dobu kratší než 5 let; ($p > 0,05$) (graf 7, graf 8).

5. Hodnocení výsledků KI dle věku v době operace

1. skupina: pacienti do 50 let, včetně (ozn. věk ≤ 50 ; PTA: $n=31$; $39,0 \pm 9,1$ dB HL; SA: $n=30$; $61,3 \pm 19,4$ %).

2. skupina: pacienti mezi 50 lety až 65 lety (ozn. věk (50, 65)); PTA: $n=25$; $41,7 \pm 7,5$ dB HL; SA: $n=25$; $55,6 \pm 18,7$ %.

3. skupina: pacienti ve věku aspoň 65 let (ozn. věk ≥ 65). PTA: $n=18$; $40,1 \pm 8,4$ dB HL; SA: $n=18$; $51,1 \pm 17,8$ %.

Jednofaktorová analýza rozptylu neprokázala, že by se lišily střední hodnoty pooperační tónové audiometrie ($p=0,4801$) i slovní audiometrie ($p=0,1818$) pro tři skupiny pacientů rozlišených dle věku; ($p > 0,05$) (graf 9, graf 10).

DISKUSE

Na brněnské ORL klinice FN u sv. Anny bylo do dubna 2018 implantováno 77 dospělých pacientů. Ve sledovaném souboru výrazně převažují jednostranné implantace (74 pacientů). Tento fakt je dán striktními pravidly úhrad zdravotních pojištění v České republice. Dle doposud platných kritérií je pro dospělého pacienta s postlingvální oboustrannou percepční ztrátou sluchu a průměrnou hodnotou PTA nad 85 dB HL, hrazena z veřejného zdravotního pojištění jednostranná implantace (8). Ve vyspělých zemích je v současné době jednoznačný trend k bilaterální stimulaci a provedení oboustranné synchronní či sekvencí implantace. Bilaterální KI vede ke zlepšení schopnosti směrové lokalizace zvuku, k lepšímu porozumění řeči v hlučném prostředí a signifikantnímu zvýšení kvality života (9). Na našem pracovišti jsme doposud provedli 3 sekvencí bilaterální implantace na základě sjednání individuální úhrady ZP a u všech pacientů bylo dosaženo zlepšení sluchové funkce ve všech zmíněných parametrech a jejich plnohodnotnému návratu do zaměstnání a aktivního života. V ČR je oboustranná KI hrazena u dětí do 5 let věku. V tomto ohledu jsou vedena jednání odborné

společnosti s plátcí zdravotního pojištění o prosazení rozšíření úhrady bilaterální kochleární implantace i u mladistvých a dospělých pacientů.

V audiologické analýze hodnocení efektivity jednostranně implantovaných dospělých pacientů jsme použili standardizovanou metodiku komparace předoperačního i pooperačního PTA a procentuální hodnoty maximální dosažené srozumitelnosti řeči při slovní audiometrii z volného pole (5). V obou sledovaných parametrech byl prokázán signifikantní benefit; zlepšení průměrného PTA o $60,6 \pm 14,4$ dB HL ($p < 0,01$) a zlepšení srozumitelnosti při slovní audiometrii před a pooperačně o $47,7 \pm 22,1$ % ($p < 0,01$). Explicitní srovnání audiometrické efektivity je ztěžováno rozdílnými indikačními kritérii kochleárních implantací ve vyspělých zemích, různě definovanými metodikami audiometrického hodnocení a v neposlední řadě využitím odlišných testů slovní audiometrie. Naše výsledky jsou ve shodě s naprostou většinou dosud publikovaných studií a prokazují jednoznačnou efektivitu unilaterální implantace. Pro srovnání Djalilian a spol. (33 pacientů) využili v hodnocení před- a pooperačních výsledků CID sentence test 14 % vs. 54 % (4), Cohen a spol. (27 pacientů) HINT (Hearing In Noise Test) 5,4 % vs 66 % (2), Vermeire a spol. NVA phoneme score 7 % vs 47-68 % v závislosti na různých věkových skupinách (12). Z domácích literárních zdrojů byla prezentována pražským implantačním centrem pooperační průměrná PTA 44,4 dB a průměrná maximální hodnota srozumitelnosti při slovní audiometrii 63,3 % v souboru implantovaných dospělých pacientů v letech 2000-2004 (3). Z výsledků hodnocení komunikačních schopností dle Nottinghamské škály je patrné, že pooperačně bylo dosaženo schopnosti komunikace bez nutnosti odezírání u 61 pacientů (82 %). I tento parametr dokládá, že KI umožňuje u pacientů s těžkým postižením sluchu a ztrátou porozumění řeči návrat do verbálního způsobu komunikace, zlepšuje úroveň komunikace, a tím i kvalitu života.

Mezi nejčastěji diskutované faktory úspěšnosti kochleární implantace je zmiňována délka hluchoty a věk v době implan-

tace. Je obecně přijímaným faktem, že čím déle trvá sluchové postižení a sluchová funkce není adekvátně stimulována, tím horší výsledky srozumitelnosti při slovní audiometrii lze očekávat (13). Tento fakt zohledňuje i naše multioborová indikační komise při schvalování kandidátů KI a v našem souboru byli implantováni jen 4 pacienti bez dostatečných sluchových podnětů po dobu delší než 5 let s prokazatelně horšími výsledky. U dalších 2 skupin pacientů, tedy pacientů s dlouhodobou progredující poruchou trvale kompenzovanou sluchadlem a pacientů bez dostatečných sluchových podnětů po dobu kratší než 5 let, jsme neprokázali signifikantní rozdíl ve výsledcích tónové i slovní audiometrie. Vliv věku pacienta na úspěšnost implantace je rovněž v literatuře stále diskutován. Naše studie je ve shodě s většinou prací, které se zaměřily na korelaci věku a pooperační úrovně srozumitelnosti při slovní audiometrii a jednoznačně neprokázaly hypotézu, že se stoupajícím věkem klesá efektivita kochleární implantace (7, 12). Určitou hranicí je seniorský věk nad 65 let, který je považován za potencionální rizikový faktor. Vysvětlením je, že v seniorském věku klesá schopnost kognitivních funkcí potřebných pro sluchové zpracování a dekodování signálů z kochleárního implantátu (11). V našem souboru nebyl tento vztah signifikantně prokázán, nicméně dle výsledků srozumitelnosti při slovní audiometrii je patrný nižší medián maximální srozumitelnosti u pacientů do 65 let (50 %), než u skupin pacientů nižších věkových kategorií (60 %).

ZÁVĚR

U postlingválně ohluchlých pacientů, u kterých již není přínosná kompenzace sluchadlem, představuje unilaterální kochleární implantace vysoce efektivní možnost zlepšení sluchové funkce. I na základě naší analýzy vede k signifikantnímu zlepšení diskriminace řeči a verbální komunikace bez odezírání, což představuje významný benefit pro kvalitu života implantovaných pacientů.

LITERATURA

- Betka, J., Valvoda, M., Hrubý, J. et al.:** Surgical procedure and results of implantation of the Czech cochlear neuroprosthesis. *Czech Med.*, 13, 1990, 2-3, s. 124-130.
- Cohen, S. M., Labadie, R. F., Dietrich, M. S. et al.:** Quality of life in hearing-impaired adults: the role of cochlear implants and hearing aids. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 131, 2004, s. 413-422.
- Černý, L., Skřivan J.:** Kochleární a kmenová implantace u dospělých - výsledky. *Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/*, 56, 2007, 4, s. 191-194.
- Djalilian, H. R., King, T. A., Smith, S. L. et al.:** Cochlear implantation in the elderly: results and quality-of-life assessment. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 111, 2002, s. 890-895.
- Dlouhá, O., Novák, A., Vokřál, J.:** Česká slovní audiometrie - vývoj nových testů. *Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/*, 57, 2008, 4, s. 195-200.
- Francis, H. W., Yeagle, J. D., Brightwell, T.:** Central effects of residual hearing: Implications for choice of ear for cochlear implantation. *Laryngoscope*, 114, 2004, 10, s. 1747-1752.
- Hawthorne, G., Hogan, A., Giles, E.:** Evaluating the health-related quality of life effects of cochlear implants: a prospective study of an adult cochlear implant program. *Int. J. Audio.*, 43, 2004, 4, s. 183-192.
- Indikační kritéria pro implantovatelné sluchové pomůcky [online]. Dostupné z URL: <http://www.otorinolaryngologie.cz/dokumenty/indikace.pdf>.
- Laske, R. D., Veraguth, D., Dillier, N. et al.:** Subjective and objective results after bilateral cochlear implantation in adults. *Otol. Neurotol.*, 30, 2009, s. 313-318.
- Raman, G., Lee, J., Chung, M. et al.:** Effectiveness of cochlear implants in adults with sensorineural hearing loss. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2011, Contract 290200710055.
- Salthouse, T. A.:** Aging and measures of processing speed. *Biol. Psychol.*, 54, 2000, 1-3, s. 35-54.
- Vermeire, K., Brokx, P. L., Wuyts, F. L.:** Quality of life benefit from cochlear implantation in the elderly. *Otol. Neurotol.*, 26, 2005, s. 188-195.
- UK Cochlear Implant Study Group. Criteria of candidacy for unilateral cochlear implantation in postlingually deafened adults III: prospective evaluation of an actuarial approach to defining a criterion. *Ear Hear.*, 25, 2004, 4, s. 361-374.

Adresa ke korespondenci:

MUDr. Břetislav Gál, Ph.D.

Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku
LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: b.gal@fnusa.cz

3.3.2. Bilaterální implantace

Binaurální slyšení znamená zpracování oboustranně přijímaného akustického signálu a jeho centrální zpracování. Výhody binaurálního slyšení spočívají v mnoha faktorech. Synergie vnímání akustického signálu z pravého i levého ucha umožňuje komplexní sluchový vjem a prostorový poslech. S tím souvisí možnost odhadu směru a vzdálenosti zdroje zvuku a možnost akustického mapování prostoru, v němž se osoba nachází. Binaurální percepce na centrální úrovni umožňuje centrální zesílení zvuku a potlačení šumu.

Bilaterální implantace je ve vyspělých zemích standardním postupem jak u dětí, tak u dospělých s těžkým sluchovým postižením. V České republice se úhrada zdravotní péče odvíjí od „Indikačních kritérií pro implantovatelné sluchové pomůcky“ platných od 21. 10. 2014 [13]. Oboustranná implantace je hrazena jen u dětí do 4 let věku s prelingvální kongenitální hluchotou. Zpravidla je indikována implantace synchronní, tzn. že v jedné době jsou implantovány obě strany a operace provedena co nejdříve od stanovení diagnózy. O implantaci sekvenční mluvíme tehdy, pokud je provedena ve dvou dobách, a je preferována u dospělých pacientů.

U dětí nad 4 roky věku a u dospělých pacientů není oboustranná kochleární implantace v České republice ze zdrojů zdravotního pojištění hrazena, vyjma výjimečných případů individuálně sjednané smluvní úhrady. Tento nepříznivý stav je v současné době řešen a prostřednictvím pracovní skupiny České společnosti pro otorinolaryngologii a chirurgii hlavy a krku ČLS JEP, jejíž jsem členem, probíhají intenzivní jednání s cílem korekce platných úhradových mechanismů. Dle laterálních údajů bilaterální implantace přináší významný přínos u oboustranně ohluchlých pacientů. Mezi nesporné výhody patří zejména přesnější směrové slyšení a vnímání prostorového poslechu, potřeba nižšího zesílení a zlepšení

srozumitelnosti řeči na pozadí hluku [35]. Popsané výhody bilaterální implantace byly dokumentovány v mnoha studiích, které se zaměřily zejména na hodnocení slovní diskriminace při slovní audiometrii na pozadí šumu a hodnocení dotazníků kvality života [36, 37].

3.3.3. Kochleární implantace a jednostranná hluchota

Jednostranná hluchota (**Single Sided Deafness, SSD**) je definována jako jednostranná sluchová ztráta větší než 75 dB HL. Prevalence je v populaci odhadována na 3–6 % [38]. Jak již bylo zmíněno v předešlé kapitole, monoaurální poslech způsobuje poruchu směrového a prostorového slyšení, porušením oboustranné sumace a akustickým stíněním druhého ucha až o polovinu redukuje schopnost srozumitelnosti řeči a v hlučném prostředí vede ke zhoršenému porozumění až o 70 % [39].

Prvním řešením, kterým je možné kompenzovat jednostrannou sluchovou vadu, je kombinace dvou komunikujících sluchadel nazývaných **CROS** (Contralateral Routing of Signals). Na neslyšící straně je zvuk zachycen sluchadlem umístěným ve zvukovodu nebo za uchem a prostřednictvím kabelového nebo nověji bezdrátového spojení je informace přenesena do sluchadla umístěného na straně normálně slyšícího ucha. Tím je redukován stínový efekt hlavy a zajištěn zdroj percepce zvuků, jež pocházejí z neslyšící strany.

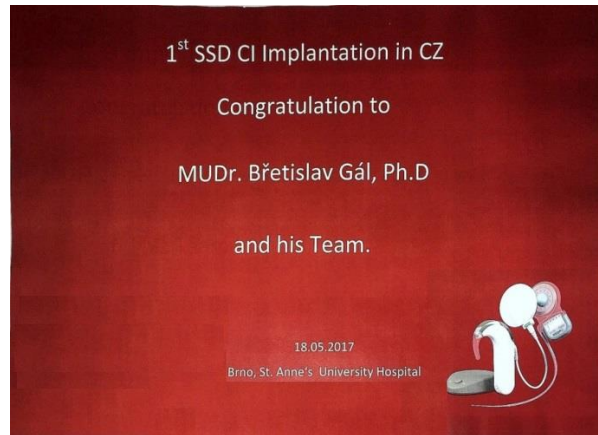
Mezi negativa tohoto řešení patří nutnost používání dvou sluchadel a nutnost používání sluchadla na normálně slyšícím uchu. Pokud je sluchové postižení oboustranné, lze využít systému BICROS, kdy sluchadlo na lépe slyšícím uchu současně kompenzuje jak postižení stejnostranné, tak druhé neslyšící ucho [39].

Další možností pro kompenzaci jednostranné hluchoty jsou implantabilní prostředky pro přímé kostní vedení (BAHD), jak bylo zmíněno v příslušné kapitole. Před zvažovanou implantací je standardně prováděn test s kostním sluchadlem na softbandu. Řešení aktivním či pasivním systémem BAHD je audiologicky efektivnější a pro pacienta komfortnějším řešením [40]. Na našem pracovišti preferujeme plně implantovaný aktivní systém Bonebridge, který přináší pacientům největší benefit a představuje nejvhodnější řešení. Problémem je cena a limitovaná úhrada systému zdravotními pojišťovnami.

Dosud jedinou možností, jak u pacientů s jednostrannou hluchotou a se zachovalým sluchovým nervem kompenzovat binaurální slyšení, je kochleární implantace [41]. V případě použití sluchadel i systémů pro přímé kostní vedení hovoříme o pseudobinaurální kompenzaci, která vede k prokazatelnému zlepšení diskriminace řeči, komunikačních schopností v hlučném prostředí a zlepšuje kvalitu života pacientů, ale nevede k signifikantnímu zlepšení stranové lokalizace vzhledem k zvukové stimulaci sluchového nervu pouze jedné strany [42]. Kompenzace jednostranné hluchoty kochleární implantací není hrazena ze zdrojů veřejného zdravotního pojištění a není obsažena v indikačních kritériích pro implantabilní zdravotnické prostředky. Našemu pracovišti v tomto směru patří primát. V roce 2017 byla v našem centru provedena první implantace v České republice u jednostranně ohluchlého pacienta (Obr. 8).

Obr. 8. První kochleární implantace jednostranné hluchoty v České republice 18. 5. 2017.

Zdroj: Archiv KOCHHK FNUSA.



3.3.4. Elektroakustická stimulace (EAS)

Pokud je sluch poškozen pouze na vysokých frekvencích, ale zachován na nízkých frekvencích, použitím klasického kochleárního implantátu by percepce zvuku na nízkých nepoškozených frekvencích byla nevratně znehodnocena. Proto byla vyvinuta modifikace kochleárního implantátu, **tzv. hybridní kochleární implantát**. Principem hybridní stimulace je využití sluchadla pro korekci sluchu na nízkých frekvencích a současná elektrická stimulace vysokých frekvencí pomocí implantátu. Zatímco vícekanálová elektroda při klasické kochleární implantaci je delší a cílem je pokrytí celého hlemýždě, elektroda konstruovaná pro EAS je kratší a pokrývá jen část kochley. Rizikem EAS je možnost nevratného poškození vláskových buněk v apikální části hlemýždě při implantaci.

3.3.5. Kmenová neuroprotéza

Kmenová neuroprotéza (Auditory Brainstem Implant, ABI) je jediné chirurgické řešení obnovy sluchu pro osoby, které mají oboustranně poškozený sluchový nerv. Přímá stimulace sluchových jader na spodině IV. mozkové komory je uskutečňována pomocí speciálně konstruované neuroprotézy tvaru obdélníkové ploténky s elektrodami, která je peroperačně zaváděna do laterálního recesu IV. komory. Hlavní indikační skupinu tvoří pacienti s neurofibromatózou 2. typu s oboustrannými vestibulárními schwannomy. Přínos oproti kochleárnímu implantátu je snížený. Využití kmenové neuroprotézy je především při nácviu odezírání, jen výjimečně je dosaženo schopnosti porozumění řeči bez zrakové kontroly. Kmenové implantace jsou v České republice raritní a jsou koncentrovány do pražského implantačního centra ve FN Motol. První implantace byla provedena v roce 1999 a do roku 2013 bylo implantováno 5 pacientů [43].

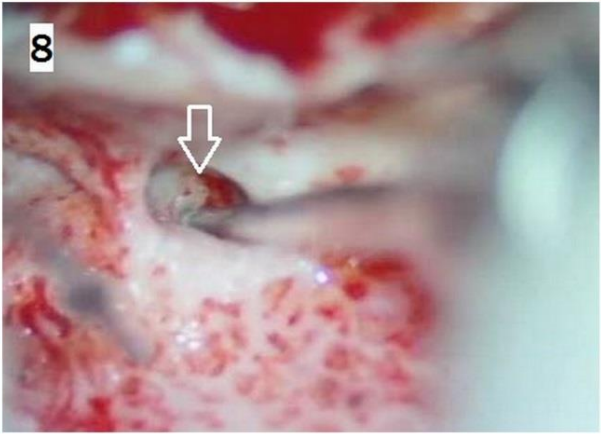
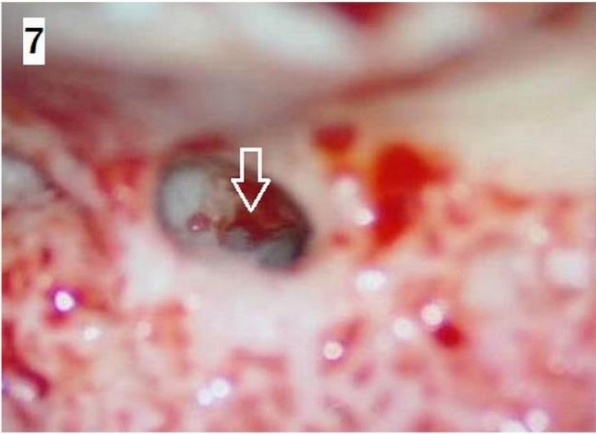
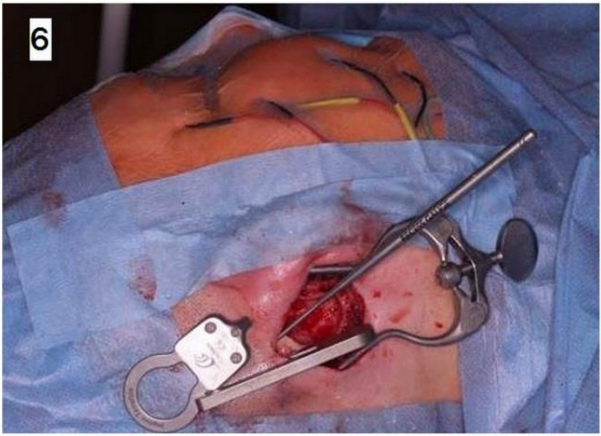
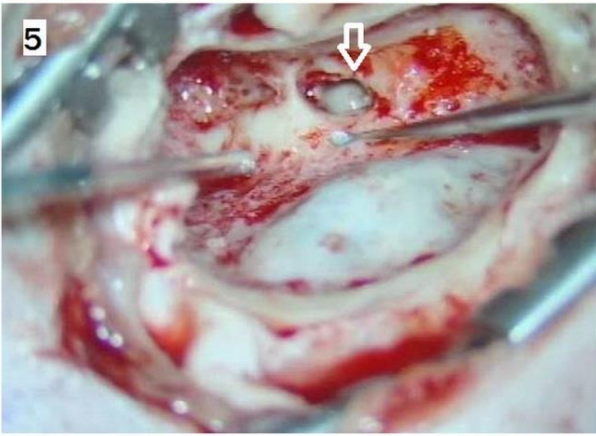
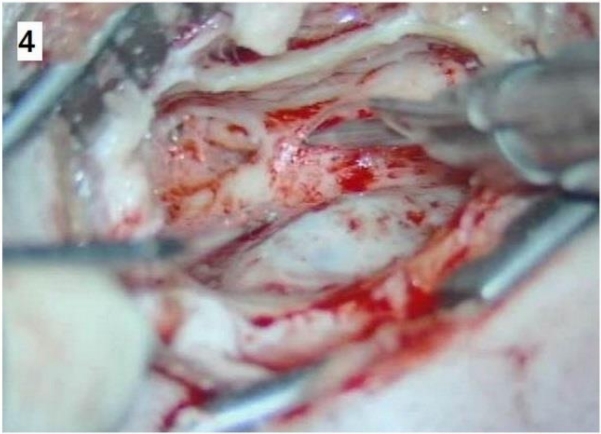
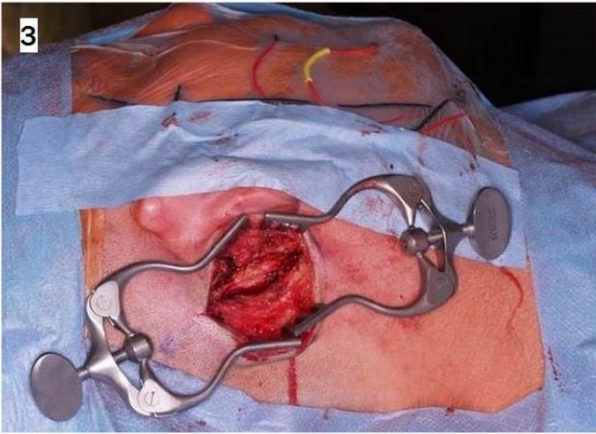
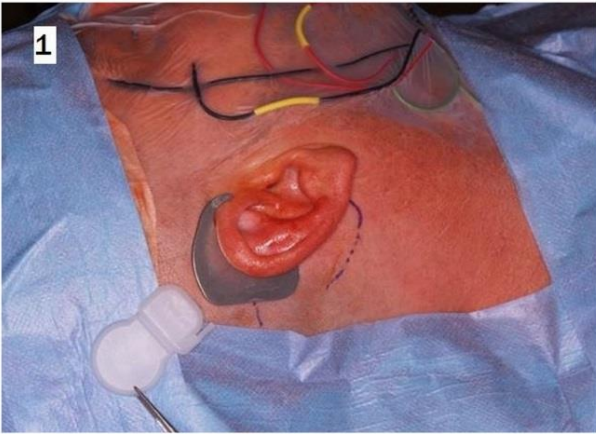
3.4. Operační postup kochleární implantace

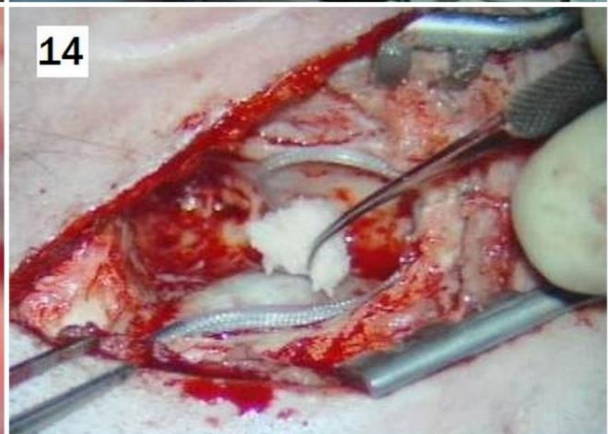
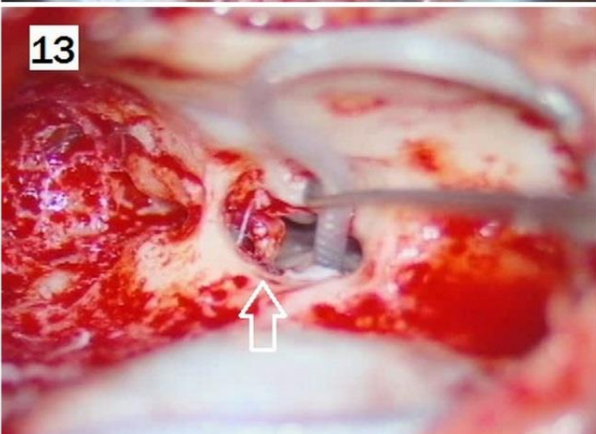
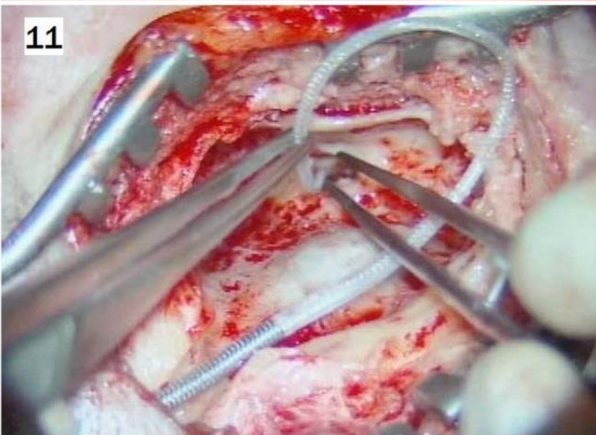
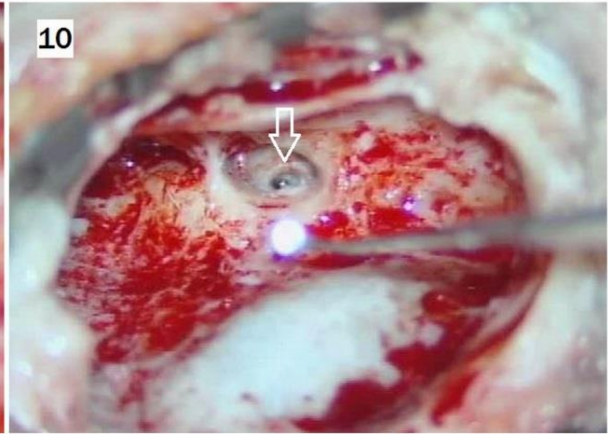
Kochleární implantace jsou prováděny v celkové anestezii standardizovanou technikou: retroaurikulární přístup, kortikální antromastoidektomie, zadní tympanotomie, zavedení fixace těla implantátu do podkožní kapsy ve spánkové oblasti, intrakochleární inzerce elektrod implantátu skrze kulaté okénko nebo kochleostomii, peroperační měření impedance elektrod, ART (Auditory Response Telemetry) a ESRT (Electrical Stapedial Reflex Threshold), fixace elektrodového svazku, sutura rány.

3.4.1. Operační postup step by step

Obr. 9, 10: Operační postup step-by-step. (1) Označení pozice KI; (2) retroaurikulární incize; (3) příprava muskulárního laloku; (4) kortikální antromastoidektomie; (5) zadní tympanotomie (označena šipkou); (6) příprava lůžka pro tělo implantátu; (7) exponované kulaté okénko s kostním převisem (označeno šipkou); (8) snášení převisu kulatého okénka diamantovou mikrofrézou (označeno šipkou); (9) odklápění antero-inferiorního okraje sekundární membrány kulatého okénka (označeno šipkou); (10) připravený přístup skrze kulaté okénko pro inzerci elektrodového svazku; (11) inzerce elektrodového svazku MED-EL FLEX28TM; (12) peroperační měření impedance elektrod a ART (Auditory Nerve Response Telemetry); (13) peroperační měření ESRT (Electrical Stapedial Reflex Threshold) se sledováním vyvolání stapediálního reflexu (označeno šipkou); (14) fixace elektrodového svazku kostní drtí; (15) repozice a sutura muskulárního laloku; (16) drenáž a sutura kůže.

Zdroj: Archiv KOCHHK FNUSA.





3.4.2. Faktory ovlivňující úspěšnost kochleární implantace

3.4.2.1. Zásady šetrné operační techniky

Kochleární implantace představuje invazivní výkon, při kterém je narušena integrita vnitřního ucha. Při operaci je do hlemýždě implantováno cizí těleso, což je přirozeně provázeno traumatizací mikrostruktur vnitřního ucha a sekundární zánětlivou odpovědí. V průběhu kochleární implantace je proto nutno dodržovat zásady šetrné operační techniky „**hearing preservation technique**“ a minimalizovat faktory, které mohou vést k poškození struktur vnitřního ucha.

V průběhu antromastoidektomie a zadní tympanotomie je třeba postupovat velmi opatrně, vyvarovat se při odvrtávání kosti kontaktu s osikulárním řetězcem, minimalizovat peroperační krvácení, využívat kontinuálního oplachu k ochlazení, a maximálně tak redukovat riziko nejen akustického, ale zejména termického poranění.

Při přístupu do bazálního závitu hlemýždě je používán diamantový mikrovrták, redukovány otáčky frézy a kladen důraz na zajištění důkladného odplavování kostní drtě a krve tak, aby nedocházelo k jejich pronikání do hlemýždě.

Při vytvoření komunikace do vnitřního ucha dochází ke spontánnímu úniku perilymfy. Výron perilymfy je v naprosté většině případů velmi mírný až nezatelný a mírná ztráta nezpůsobí závažnější komplikace [44]. Základní zásadou je, aby komunikace do vnitřního ucha byla otevřena co nejkratší dobu. Nikdy není odsávána perilymfa přímo z kochleostomie, ale vždy jen hladinka tekutiny z okolí. Při nešetrné aspiraci může dojít k nežádoucímu průniku nejen vzduchu, ale i krve do hlemýždě a krevní rozpadové produkty mohou vést k oxidativnímu poškození mikrostruktur vnitřního ucha [45].

Dle literárních údajů je kochleostomie tradičně preferovanou technikou přístupu do vnitřního ucha. Měla by být provedena antero-inferiorně od okraje okrouhlého okénka. Tato lokalizace je spojena s lepšími výsledky než striktně anteriorní či inferiorní pozice a nižším rizikem poranění lamina spiralis ossea.

Na našem pracovišti preferujeme přístup skrze kulaté okénko. Tento způsob považujeme za šetrnější a bezpečnější. V první fázi jsou mikrofrézou odvrtávány převisy kulatého okénka do plné vizualizace sekundární membrány. Tato přirozená bariéra je ponechána do doby bezprostředně před plánovanou inzercí elektrodového svazku, tzn. včetně doby přípravy lůžka pro ukotvení těla implantátu v šupině spánkové kosti. Antero-inferiorní okraj membrány je šetrně odklopen a přístup připraven k inzerci elektrodového svazku. Na rozdíl od kochleostomie není nezbytné použití mikrofrézy k přímému otevření vnitřního ucha. Je tak minimalizováno riziko průniku nejen kostní drtě, ale i krve do bazálního závitu hlemýždě.

Reakce na chirurgickou traumatizaci a přítomnost cizího tělesa v hlemýždi vyvolává akutní a následně chronickou fázi zánětlivé odpovědi. Ta v návaznosti na stupeň poranění vede k fibrózní reakci a osifikaci v okolí elektrody. Dle experimentálních prací je maximum zánětlivých změn lokalizováno v blízkosti kochleostomie a jejich rozsah klesá apikálním směrem [46]. Matematickými modelacemi bylo rovněž prokázáno, že fibrózní změny v oblasti bazálního závitu hlemýždě redukuje kmitání bazilární membrány a způsobují zhoršení percepce reziduálních zbytků sluchu [47]. Některými autory je v této souvislosti doporučována peroperační či pooperační aplikace steroidů za účelem utlumení nežádoucí zánětlivé odpovědi. Dle farmakokinetických studií peroperační intraskalární aplikace steroidů vede nárazově k vysokému vzestupu jejich koncentrace v tekutinách vnitřního ucha a eliminaci farmaka do 24 hod. [48]. V rizikových případech je intraskalární aplikace využívána

i na našem pracovišti, zvláště v případech, kdy při implantaci dochází k průniku vzduchu do hlemýždě a kdy je nutno zajistit doplnění objemu tekutin ve vnitřním uchu. Některá pracoviště rovněž přistupují k pooperační aplikaci celkově podávaných steroidů.

3.4.2.2. Kochleostomie versus přístup přes kulaté okénko

Typicky jsou popsány tři přístupy intrakochleární inzerce elektrod: 1. skrze okrouhlé okénko; 2. skrze rozšířené kulaté okénko s odvtáním předního a dolního okraje okénka; 3. skrze kochleostomii [49].

Mnohými studiemi bylo prokázáno, že při přístupu přes kulaté okénko se snižuje riziko inzerce elektrodového svazku do scala vestibuli. Častým problémem je identifikace kulatého okénka. Ve fetálním období se na jeho vývoji uplatňují dva způsoby osifikace. Přední a horní stěna okénka se formuje desmogenní (intramembranózní) osifikací, zatímco zadní a dolní stěna jsou utvářeny převážně enchondrální osifikací. Rozdílný vývoj vede k významné variabilitě velikosti a tvaru ohraničení kulatého okénka [50]. Při operaci tak může být velmi obtížné i pro velmi erudovaného kochochirurga identifikovat exaktně kulaté okénko a volit optimální přístup pro inzerci elektrodového svazku. V naprosté většině případů je okénko překryto kostním převisem, který zčásti nebo zcela překrývá pohled na sekundární membránu. Při přístupu přes okrouhlé okénko je standardem nutnost šetrného odvtávání předního a dolního převisu okénka do plné vizualizace sekundární membrány, což vyžaduje větší resekci faciálního recesu s vyšším rizikem poranění lícního nervu. Po vizualizaci sekundární membrány je její okraj odklopen a elektrody šetrně a pomalu inzerovány bezpečně do scala tympani.

Obecně lze tedy konstatovat, že inserce elektrod skrze kulaté okénko klade na chirurga větší nároky ve smyslu extenzivnější zadní tympanotomie, zajištění dostatečné expozice oblasti kulatého okénka a nutnosti snesení převisů okénka mikrofrézou do plné vizualizace sekundární membrány. Na straně druhé vytvoření komunikace do bazálního závitu hlemýždě odklopením sekundární membrány je šetrnější, míra traumatizace mikrostruktur hlemýždě je nižší a je významně minimalizováno riziko nesprávné inserce elektrod do scala vestibuli. Zavedení elektrod je oproti kochleostomii však více úhlové a pro intimní vztah k lamina spiralis ossea je tento přístup vhodnější pro elektrody flexibilní, které jsou implantovány bez zavaděče.

Na straně druhé **kochleostomie** je pro chirurga v naprosté většině snazší a jednodušší přístup, který je však spojen s vyššími nároky na erudici a orientaci pro volbu optimální lokalizace kochleostomie. Pozice kochleostomie by měla být provedena antero-inferiorně od okraje kulatého okénka. Šíře scala tympani je v této rovině cca 1,6mm a může tak velmi snadno dojít k zavedení svazku elektrod do scala vestibuli nebo extrakochleárně [51].

Při frézování přístupu do bazálního závitu hlemýždě (kochleostomii) narůstá riziko traumatizace jemných struktur vnitřního ucha vlivem mechanického a tepelného působení a v důsledku vyšších ztrát perilymfy a intrakochleárně uvolněných kostních fragmentů a krve. Nicméně úhel pro inserci elektrodového svazku je tupější a tím příznivější pro použití perimodiálních elektrod implantovaných pomocí zavaděče.

3.4.2.3. Hloubka inserce elektrodového svazku

Klíčovým krokem kochleární implantace je intrakochleární inserce elektrodového svazku.

Svazek by měl být zaváděn šetrně, pozvolna, aby nedocházelo ke vzniku tlakové vlny a překonávání odporu signalizující traumatizaci vnitřního ucha.

Hloubka inserce je jedním z významných faktorů ovlivňujících efektivitu kochleární implantace. Je definována buď lineární vzdáleností (v mm) nebo úhlovými jednotkami (ve stupních). Peroperačně je cílem operátora plná inserce elektrody, tzn. úplné zavedení zvolené délky elektrody udávané výrobcem tak, aby došlo ke kompletnímu frekvenčnímu pokrytí kochley. Nicméně dvě implantace identické délky elektrody mohou vést k odlišným výsledkům úhlové inserce a frekvenčních charakteristik. To může být dáno zejména anatomickou variabilitou kochley a rozdílnou trajektorií elektrodového svazku.

Anatomickými studiemi byly prokázány značné rozdíly nejen tvaru, ale i délky kochley.

H. Sato navíc poukázal na rozdílnou průměrnou délku kochley u mužů $37,1 \pm 1,6$ mm a u žen $32,3 \pm 1,8$ mm [52]. Druhým faktorem je rozdílná trajektorie implantované elektrody, která se liší u přímých a perimodiálních elektrod. V roce 2005 byly interdisciplinárně sjednoceny referenční body pro měření úhlové inserce elektrod. Nulový referenční úhel byl stanoven rovinou vedenou středem kulatého okénka a střední částí kochley (modiolem) [53].

Standardně lidský hlemýžď formuje $2^{3/4}$ závitů a je obklopen kompaktní kostí, tzv. otickou kapsulou. Jedná se o nejpevnější kost v lidském těle, což umožňuje efektivní přenos vibrací s omezením nežádoucí absorpce energie charakteristické pro okolní kortikální kost. Zevní rozměr hlemýžďe má průměrnou délku 42,0 (38,6–45,6) mm, bazální závit měří 22,6 (20,3–24,3) mm, což představuje více než polovinu celkové délky hlemýžďe. Buňky spirálního

ganglia zasahují od 1,75 do 1,85 závitů hlemýždě a apikálním směrem se rozměr kochley zmenšuje [54].

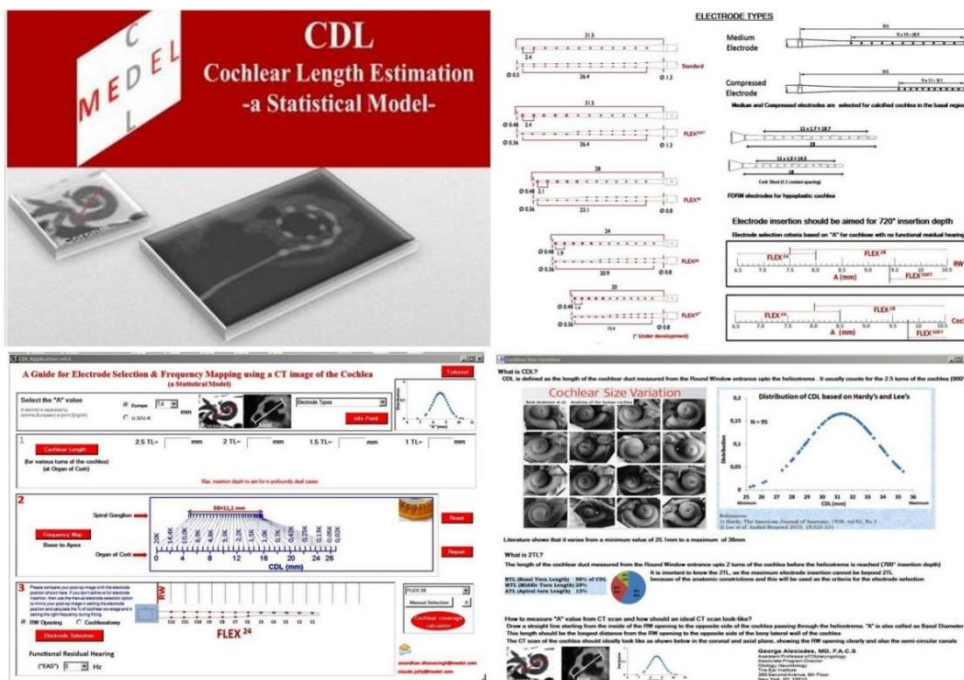
Cílem chirurga je použití dostatečně dlouhé elektrody pokrývající, pokud možno, tonotopicky celé frekvenční spektrum kochley. Na straně druhé nepřiměřeně hluboká inzerce přináší zvýšené riziko poškození apikální části hlemýždě a translokace elektrodového svazku do scala vestibuli [55]. Výběr optimální délky elektrody je velmi důležitou součástí plánované kochleární implantace. Standardem předoperačního vyšetření je HRCT spánkové kosti, kterým jsou ověřeny základní anatomické poměry temporální kosti, především stav bubínkové dutiny, stupeň pneumatizace mastoidního výběžku, poloha esovitého splavu, ale také tvar a průchodnost kochley. Při podezření na malformaci či osifikaci kochley jsou zvažována další vyšetření, která umožní upřesnění rozsahu osifikace, zejména MRI nebo CT/MRI s 3D objemovou rekonstrukcí [56].

Problematika volby optimální délky elektrodového svazku se týká především přímých elektrod. Firma MED-EL, která preferuje koncepci přímých elektrod, vyvinula software, který napomáhá operatérovi předoperačně určit optimální délku elektrody. Software „CDL Cochlear Length Estimation“ umožňuje na základě implementace CT dokumentace individuální modelaci rozměrů kochley pacienta a zpracování návrhu nejvhodnější délky elektrody k optimálnímu pokrytí celého frekvenčního spektra. Uvedený plánovací systém na našem pracovišti standardně využíváme pro volbu optimální délky elektrodového svazku (Obr. 11).

U některých kandidátů rovněž kochlea může být částečně osifikovaná nebo malformovaná, a implantace standardní délky elektrod tak není možná. Kochleární malformace zahrnují absenci hlemýždě (kochleární aplázií), limitovanou velikost hlemýždě (kochleární hypoplázií),

tvorbu kostních formací v hlemýždi (kochleární osifikaci) nebo jsou vývojově kochlea i vestibulum spojeny v jedinou dutinu (common cavity). Při jakémkoliv podezření na omezenou průchodnost kochley by měl mít chirurg k dispozici měřky hloubky. Ty jsou vyráběny z jemného silikonu a dodávány výrobcí kochleárních implantátů a slouží k posouzení průchodnosti hlemýždě, k peroperační kontrole dosažitelnosti dostatečné hloubky zavedení elektrody a pomocníkem při volbě vhodné délky elektrodového svazku.

Obr. 11: Software „CDL Cochlear Length Estimation“ umožňující dle CT individuální zpracování návrhu nevhodnější délky elektrody. Zdroj: Archiv KOCHHK FNUSA a MED-EL © 2019.



3.5. Komplikace kochleární implantace

3.5.1. Peroperační komplikace

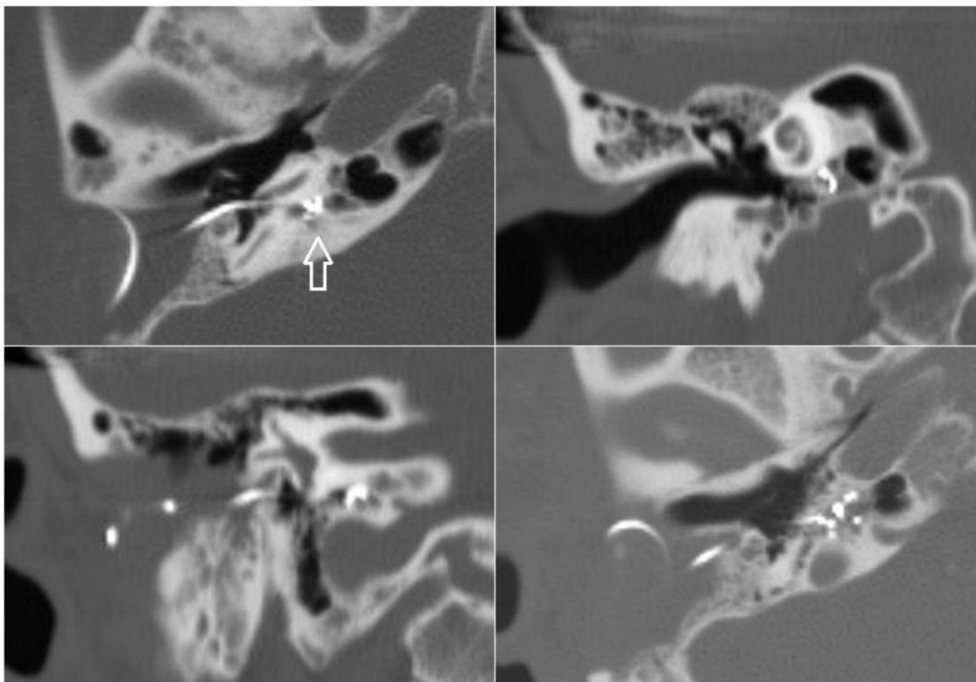
Při inzerci elektrodového svazku může dojít i k závažnějšímu stupni poranění struktur vnitřního ucha a v krajním případě k dislokaci elektrodového svazku do scala vestibuli nebo zavedení elektrodového svazku extrakochleárně. Stupeň závažnosti traumatizace při inzerci je nejčastěji klasifikován dle pětistupňové histopatologické škály: 0 - bez prokazatelného poranění, 1- elevace bazilární membrány; 2 - ruptura bazilární membrány; 3 - dislokace elektrodového svazku do scala vestibuli; 4 - fraktura lamina spiralis ossea [57]. Zmíněná klasifikace vznikla na základě studií na kadáverech. V pooperačním období jsme však v reálné praxi odkázáni na zobrazovací vyšetření. Kontrola lokalizace elektrodového svazku může být ověřena na základě zobrazovacích vyšetření, zejména HRCT, mikroCT a CBCT [58].

Při dislokaci svazku do scala vestibuli dochází krom poranění bazilární membrány k promísení na draslík bohaté endolymfy s perilymfou, což vede k draslíkem indukované depolarizaci a k poškození sluchové i vestibulární funkce. Lokalizace elektrodového svazku ve scala vestibuli je spojena s prokazatelně horšími výsledky sluchové funkce, signifikantně horšími výsledky porozumění řeči při slovní audiometrii a je spojena s vyšší incidencí pooperační poruchy vestibulární funkce [59,60]. Dle literárních údajů k traumatizaci bazilární membrány dochází nejčastěji mezi 90°–270° úhlové inzerce od okraje kochleostomie či kulatého okénka. Tato lokalizace koresponduje s ascendentním úsekem bazálního závitu hlemýžďe jako nejzranitelnějšího místa inzerce [61]. Zmíněný problém úzce souvisí s volbou operačního přístupu a designu elektrod. I s ohledem na uvedená fakta na našem pracovišti preferujeme

použití flexibilních „lateral wall“ elektrod a přednostně volíme přístup přes kulaté okénko, kdy je plně vizualizována sekundární membrána a minimalizováno tak riziko chybné inserce elektrod do scala vestibuli, jak o tom bylo detailně pojednáno v části věnované operační technice. Diskutovanou otázkou je rutinní využití zobrazovacích metod (HRCT, mikroCT, CBCT) v pooperačním managementu. V našem centru je indikováno pooperační zobrazení v případě peroperačních obtíží při inzerci elektrodového svazku, závažných pooperačních komplikacích nebo horších výsledcích audiometrického vyšetření při rehabilitaci.

Obr. 12: HRCT: Extrakochleární dislokace elektrodového svazku (označeno šipkou)

Zdroj: Archiv KOCHHK FNUSA.



Extrakochleární inserce je řídkou komplikací, jejíž výskyt je uváděn spíše v kazuistických sděleních. Nesprávné zavedení elektrodového svazku mimo kochleu je spojeno nejen

s neuspokojivou funkcí a efektivitou implantátu, ale s rizikem traumatizace okolních neurovaskulárních struktur těsné blízkosti vnitřního ucha, včetně jugulární žíly a karotidy. Na našem pracovišti jsme zaznamenali dislokaci elektrodového svazku extrakochleárně u jednoho pacienta, operovaného v roce 2015 s komplikovanými anatomickými poměry, peroperačně obtížnou identifikací kulatého okénka a kochleostomií (Obr. 12). Elektrodový svazek byl dislokován extrakochleárně mezi karotický kanál a jugulární bulbus. S odstupem dvou měsíců byla provedena úspěšná reimplantace s nekomplikovaným pooperačním průběhem.

3.5.2. Pooperační komplikace

Klasifikace komplikací kochleárních implantací není jednotná. Nicméně naprostá většina autorů při jejich hodnocení využívá dělení na komplikace lehké (minor), závažné (major) a komplikace vedoucí k reimplantaci. První ucelenou publikaci vyhodnocující komplikace po kochleární implantaci uveřejnil N. L. Cohen v roce 1988 [62]. Celková četnost komplikací překračovala v osmdesátých a devadesátých letech 30 %. Od té doby se celková míra komplikací soustavně snižuje, mimo jiné vlivem technologického pokroku, standardizace chirurgických postupů a zvyšující se erudicí implantačních center.

3.5.2.1. Technické selhání implantátu

Uživatelé kochleárních implantátů podstupují poměrně náročnou přípravu před implantací, vlastní operaci a často dlouhodobou rehabilitaci. Jsou odkázáni na každodenní a často celodenní využívání implantátu. Z tohoto pohledu je velmi důležité, mít k dispozici nezávislé

a spolehlivé informace o kvalitě implantabilních systémů a mít zaručenou volbu implantačního systému.

Touto otázkou se zabývali přední evropští odborníci a iniciovali v roce 2005 setkání, jehož výsledkem bylo definování standardů pro hlášení selhání kochleárních implantátů, „European Consensus Statement on Cochlear Implant Failures and Explantations“ [63].

Kromě toho pracovní skupina zadala vlastní studii, jejímž cílem bylo stanovení spolehlivosti systémů napříč předními implantačními evropskými centry. Iniciativa byla motivována obavami kliniků, kteří se obávali o nestrannost údajů ze strany výrobců implantátů. Osloveno bylo 34 implantačních center se žádostí o zpřístupnění informací ohledně celkového počtu technického selhání implantátů. Z 34 kontaktovaných center údaje poskytlo 27 (79 %).

Naprostou většinou pracovišť zařazených do studie byla centra s pokročilými implantačními programy, která zahájila činnost v pozdních osmdesátých letech. Celkem bylo hodnoceno 12 856 implantací, z nichž hlášených selhání bylo 488 (3,79 %). S postupující technologickou inovací, miniaturizací implantátů a používáním moderních materiálů dochází k setrvalému poklesu technického selhání implantátů. Dle literárních údajů je navíc zjevná vyšší četnost technických poruch a selhání implantátů u dětských pacientů, u nichž dochází snáze k funkční poruše následkem nepřiměřeného mechanického působení při hrách, zábavě a sportu.

3.5.2.2. Zánětlivé komplikace

Zánětlivé komplikace po kochleární implantaci jsou poměrně vzácné a jejich četnost je udávána od 1,7 do 4,1 % [64]. Nezbytným standardem je operační postup a pooperační péče o ránu za přísných aseptických podmínek ve snaze maximálního snížení rizika nozokomiální

infekce. Charakter zánětlivých komplikací se liší dle věku. Zatímco v dětském věku převažují záněty středouší, u dospělých pacientů převládají infekce rány.

Akutní středoušní zánět (OMA) má vysokou incidenci u dětí předškolního věku. Alespoň jednu ataku OMA prodělá 50–84 % dětí do 3 let. V uvedeném věkovém rozmezí je nejčastěji indikována kochleární implantace a implantované děti jsou tak s vysokou mírou pravděpodobnosti ohroženy komplikacemi OMA, mastoiditidou a meningitidou. M. Luntz v prospektivní studii srovnával 2 skupiny dětských implantovaných pacientů. První skupinu tvořilo 34 rizikových dětí s předimplantační anamnézou epizod OMA nebo léčené chronické sekretorické otitidy (SOM). Srovnávací skupinu reprezentovalo 26 dětí s normálním otoskopickým nálezem, bez historie OMA či SOM. U rizikových dětí byla před implantací preventivně zajištěna drenáž středouší ventilační trubičkou s nebo bez adenotomie. Navzdory uvedené preventivní intervenci 44 % rizikových dětí a 8 % nerizikových dětí prodělalo během sledovaného období cca 20 měsíců po implantaci alespoň jednu ataku OMA [65]. I na základě zmíněných faktů byl v roce 2010 Americkou akademií pediatriů (AAP) vydán doporučený postup antibiotické profylaxe v prevenci a léčbě OMA a meningitidy u implantovaných dětských pacientů [66].

U dospělých pacientů významně převažují infekční komplikace v ráně. Mohou mít charakter lehkého zánětu v oblasti operační rány s příznivou odezvou na antibiotickou terapii, ale nezřídka vedou i k závažným následkům, persistentnímu otoku a dehiscenci rány a v krajním případě k trofickým změnám kůže, nekróze kožního laloku a riziku extruze implantátu.

Nečastějším mikroorganismem, který způsobuje závažné zánětlivé komplikace, je methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA) a *Pseudomonas aeruginosa*. Zejména MRSA je charakteristická schopností tvorby biofilmu na povrchu implantátu [67]. Kostru biofilmu

formuje extracelulární polymerová matrix. Ta umožňuje jeho pevnou adhezi k povrchu implantátu, vytváří vhodné prostředí pro přežívání mikroorganismů v latentní formě se sníženými energetickými nároky na přísun kyslíku a živin a současně zvyšuje resistenci na antibiotickou léčbu, a tím vede k persistenci infekce a zánětu [68]. Při rozvoji závažné zánětlivé komplikace je nutné zahájit intenzivní lokální a celkovou léčbu. Při fluktuaci rány provést drenáž s odběrem cíleného kultivačního vyšetření. U více než poloviny závažných komplikací je nutná chirurgická intervence s drenáží, odstraněním devitalizovaných tkání, výplachem a zajištěním účinné drenáže [64]. Současně má být co nejdříve zahájena parenterální aplikace antibiotik se zaměřením na pokrytí MRSA. Pokud razantní lokální i celková léčba není úspěšná, je zpravidla nutná extrakce implantátu a sanační operace.

3.5.2.3. Komplikace související s poškozením funkce lícního nervu

3.5.2.3.1. Patologická stimulace lícního nervu

Publikovaná četnost této komplikace je udávána mezi 0,9–13,8 % [69, 70]. Elektrický stimulační proud elektrodového svazku může v blízkosti lícního nervu vést k jeho nežádoucí stimulaci. Byla navržena klasifikace závažnosti stimulace lícního nervu, zahrnuje čtyři stupně, od prvního „bez stimulace“ až po nejzávažnější stupeň „úplné stimulace“ doprovázené silnými záškuby tvářové svaloviny a/nebo těžkou bolestivostí [71]. V literatuře bylo popsáno několik hypotéz vysvětlujících patologickou stimulaci. Jistě zásadním faktorem je intimní vztah lícního nervu a laterální stěny kochley, především v oblasti horního segmentu bazálního závitu. Dalším faktorem mohou být vyšší stimulační prahy potřebné k účinné stimulaci buď poškozeného sluchového nervu, nebo při snížené funkci elektrod. U určitých

diagnóz je významně vyšší četnost patologické stimulace lícního nervu. Příkladem je otoskleróza, u nichž dosahuje četností patologické stimulace až 38 % [72]. Otoskleróza je metabolické onemocnění otické kapsuly. Vede k ložiskové kostní dysplázii zahrnující kostní resorpci, vaskulární proliferaci a novotvorbu sklerotických spongiozních ložisek. Otospongiózní přestavba kosti může vést ke snížení pevnosti, redukci impedance, a tím k vytvoření podmínek pro patologickou stimulaci n. VII. Dalšími rizikovými faktory jsou stavy po frakturách spánkové kosti, které se v oblasti otické kapsuly hojí vazivovým spojením, dále osteroporóza, fibrózní dysplázie a kongenitální malformace. V neposlední řadě má význam typ elektrodového svazku, kdy u perimodiální pozice elektrodového svazku je menší riziko patologické stimulace než u „lateral wall“ elektrod. Někteří autoři rovněž poukazují na možnost tlakové eroze kosti mezi scala tympani a lícním nervem v oblasti bazálního závitů hlemýžďe [73]. Naprostá většina komplikací je řešitelná konzervativními postupy, především korekcí nastavení poslechové mapy a snížením intenzit stimulačních prahů ve frekvenční oblasti, ve které dochází k patologické stimulaci. Pokud postup korekce není efektivní, je doporučeno selektivní vypnutí kontaktů způsobujících stimulaci. Až poslední a krajní možností je nutnost revizní operace a reimplantace.

3.5.2.3.2. Paréza lícního nervu

Paréza lícního nervu je poměrně vzácnou, ale velmi závažnou komplikací. Její četnost je udávána do 1,2 % [74]. Dle časové manifestace rozlišujeme časnou a opožděnou parézu. Za časnou parézu považujeme stav, kdy obrna bezprostředně navazuje na operační výkon. Je obvykle kompletní, bývá projevem závažného přímého poranění nervu a jeho transekce. K rozvoji opožděné parézy dochází s odstupem 2 dnů až 2 týdnů po operaci. Manifestuje-li

se během prvních hodin a dnů, pravděpodobnou příčinou je neurální edém. Je nejčastěji způsoben termickým poškozením při vrtání v blízkosti nervu nebo přímou traumatizací při obnažení nervu. U pozdějšího nástupu symptomů parézy přicházejí v úvahu spíše další příčinné faktory, jako peroperační krvácení a hematoma v kanálu nervu, který může vést k vazospasmu a poruše jeho prokrvení. Dalším etiologickým faktorem může být reaktivace herpes virus infekce v důsledku chirurgického výkonu. Detekce specifických protilátek nelze považovat za průkaz reaktivace latentní infekce, nicméně vzestup titru protilátek v korelaci s klinickým nálezem může být vodítkem pro indikaci antivirové léčby [75]. Mezi léčebné modalitky patří revizní operace a rekonstrukce nervu v případě jeho transekce. Dekomprese nervu je indikována při neúspěšné konzervativní léčbě a signifikantní progresivní denervaci nervu zaznamenané při elektromyografii. Konzervativní terapie se opírá o antiedematózní, kortikoidní a antivirovou medikaci a rehabilitaci.

3.5.2.3.3. Porucha chuti

Součástí standardizované operační techniky kochleární implantace je kortikální tympanomastoidektomie a zadní tympanotomie. Při posteriorní tympanotomii je sjednáván transmastooidní přístup do středoušní dutiny. Přitom je odvrťován trojúhelníkovitý kostěný prostor tzv. faciálního recesu, který je posteriorně vymezen vertikálním úsekem lícního nervu a anteriorně odstupem jeho větve, chordou tympani. Šíře faciálního recesu se pohybuje mezi 2,4–5,7 mm [76]. Chorda tympani je velmi tenkou větví a chirurg cíleně neprovádí její identifikaci a skeletizaci. Při nepříznivých anatomických podmínkách je však často průběhem lícního nervu limitován a je nucen chordu tympani obnažit a nezřídka i obětovat, aby zajistil dostatečnou expozici středouší pro přístup do vnitřního ucha.

Při nutnosti resekce chorda tympani je ostré protěťí šetrnější než její přetržení, které zanechává zhmožděné okraje. Následně je doporučena readaptace ostrých okrajů nervu umožňující regeneraci nervu. Poranění chorda tympani bývá referováno u 5,2–20 % kochleárních implantací [76]. Vzhledem k prokázané reinervaci chuťových pohárků je nicméně považována za komplikaci mírnou, reverzibilní, přičemž jednostranná porucha chuti může přetrvávat maximálně několik týdnů až měsíců.

3.5.2.4. Porucha vestibulární funkce

3.5.2.4.1. Etiologické faktory

Rovnovážné ústrojí je uloženo v membranózním labyrintu vnitřního ucha a skládá se ze tří polokruhových kanálků a dvou váčků (utríkulu a sakulu). Prostor mezi kostěným a membranózním labyrintem je vyplněn perilymfou. Polokruhové kanálky orientované ve třech různých rovinách jsou vyplněné endolymfou, jejíž tlak se při rotačním zrychlení v rovině kanálku přenáší na vláskové buňky lokalizované v ampulách kanálků. Podráždění těchto buněk zprostředkuje vnímání úhlového zrychlení. Utrikulus a sakulus slouží k vnímání lineárního zrychlení a k registraci polohy hlavy v prostoru. Vláskové buňky váčků jsou pokryty gelovitou membránou, na které jsou rozptýleny miniaturní krystalky uhličitanu vápenatého (otolity). Tyto krystalky vlastní vahou dráždí vláskové buňky, které tak zprostředkovávají informaci o poloze hlavy v prostoru a lineárním zrychlení.

Kochleární implantace představuje invazivní výkon, při kterém je narušena integrita vnitřního ucha. I při dodržování zásad „hearing preservation technique“ je během operace vytvořena komunikace do vestibula, dochází k úniku perilymfy a průniku vzduchu do vnitřního ucha

s přirozeným dopadem na vestibulární systém. Je tedy přirozené, že vertiginózní obtíže jsou poměrně častým jevem v pooperačním období. Dle některých studií se dosahují až 75 %, přičemž v naprosté většině případů mají přechodný ráz se spontánní úpravou do 3 týdnů [77].

Údaje o výskytu závratí se v literatuře značně liší, což je dáno značnou variabilitou hodnocení charakteru, stupně závažnosti a délky závratí. Metaanalýza T. Hänsela se zabývala výsledky 46 studií zaměřených na hodnocení vertiginózních obtíží u pacientů před a po kochleární implantaci. Nově manifestované vertiginózní obtíže byly zaznamenány u 17,4 % implantovaných, u 7,2 % pacientů přetrvávaly závratě stejné intenzity jako před operací, 11,6 % implantovaných uvedlo pooperačně změněnou kvalitu vertiga a u 7,7 % pacientů došlo k odeznění vertiginózních obtíží po kochleární implantaci [78]. I na základě uvedených dat je standardem provedení předoperačního otoneurologického vyšetření se zhodnocením stavu vestibulárního ústrojí. Etiologie vertiginózních obtíží je velmi rozmanitá. V první řadě je třeba brát ohled na onemocnění, která se v různé míře mohou projevat před implantací, vést k poruše sluchu a rovněž zhoršení vertiginózních obtíží po implantaci. Příkladem může být benigní paroxysmální vertigo, Ménièreova choroba, apod.

3.5.2.4.2. Benigní paroxysmální vertigo

Benigní paroxysmální vertigo (BPPV) je jednou z možných postimplantačních příčin, která je poměrně snadno diagnostikovatelná a léčitelná. Jedná se o onemocnění vnitřního ucha projevující se polohově vázanou závratí paroxysmálního charakteru při specifických pohybech hlavou. Riziko BPPV se zvyšuje se stoupajícím věkem, přičemž u starých lidí tvoří asi polovinu všech případů závratí. Vysvětlením je dráždění receptorů příslušného kanálku

buďto uvolněnými otolity v endolymfě kanálku (kanalolitiáza) nebo fragmenty krystalků pevně adherovanými ke kupule ampuly kanálku (kupulolitiáza). Předpokládá se, že při kochleární implantaci může dojít k uvolnění fragmentů otolitů do endolymfy nebo k zanesení částecek kostní drtě do labyrintu [79]. BPVV je vzhledem k typickému klinickému obrazu poměrně dobře diagnostikovatelnou a polohovými manévry úspěšně léčitelnou příčinou pooperačních závratí.

3.5.2.4.3. Ménièreova choroba

Ménièreova choroba patří mezi nejčastější příčiny záchvatovitých poruch rovnováhy s charakteristickou triádou příznaků, závratí periferního typu, kolísavou poruchou sluchu a tinnitem. Vlastní příčina onemocnění není známa, nicméně patofyziologickým podkladem je endolymfatický hydrops při poruše rovnováhy mezi produkcí a resorpcí endolymfy nebo při poruše odtoku endolymfy způsobené osifikací aqueductus vestibularis. Zvláštním typem je tzv. pozdní endolymfatický hydrops, který se může rozvinout s odstupem po traumatickém inzultu či operaci vč. kochleární implantace. V počátku onemocnění bývá přítomna kolísavá nedoslýchavost percepčního typu postihující především nízké frekvence. S postupem času se nedoslýchavost fixuje a prohlubuje, včetně vyšších frekvencí. Velmi těžký stupeň postižení sluchu nastává u 1–6 % pacientů, kteří jsou tak potencionálními kandidáty kochleární implantace. Dle údajů uváděných v literatuře u pacientů, kteří podstoupili implantaci při Ménièreově chorobě, bylo dosaženo výborné sluchové efektivity a implantace u této skupiny pacientů nevedla k zaznamenání signifikantně horších výsledků ve smyslu pooperačních vertiginózních obtíží [80]. Naopak u pacientů s velmi těžkými projevy

závratí, refrakterních na konzervativní léčbu, může být volbou synchronní labyrintektomie s kochleární implantací [81].

3.5.2.4.4. Patologická stimulace sakulu

Sakulus se může neuroanatomicky dostat do intimního vztahu k elektrodovému svazku, obzvláště při použití perimodiálního typu elektrodového svazku. Při patologické stimulaci sakulu dochází v návaznosti na aktivaci zvukového procesoru implantátu k akusticky indukovaným atakám závratí. Jednou z hlavních příčin tohoto stavu může být migrace elektrodového svazku, ke které může docházet v horizontu prvních dnů až týdnů po implantaci, než dojde k fixaci svazku fibrotizací a osifikací. Dle údajů uváděných v literatuře v závislosti na míře a timingu migrace svazku může, ale také nemusí, být provázena dalšími příznaky, zejména znatelným poklesem stimulačních prahů elektrod, bolestivostí nebo patologickou stimulací lícního nervu [82]. Proto je doporučováno věnovat důkladnou péči finální kontrole pozice, stability a fixace elektrodového svazku v kochleostomii. Ve druhém sledu je diskutovanou otázkou standardní pooperační zobrazovací protokol s indikací a načasováním zobrazovacího vyšetření ke kontrole lokalizace elektrodového svazku v hlemýždi [83].

3.5.2.4.5. Perilymfatická píštěl

Únik perilymfy z kochleostomie či kulatého okénka je diskutovanou a patrně častou příčinou přetrvávajících závratí. Typickým znakem perilymfatické píštěle je závrať evokovaná náhlými tlakovými změnami, například při kašli, kýchnutí, fyzické námaze, zvýšení nitrobřišního tlaku,

nebo může být vyvolána Valsalvovým manévrem. Detekce možného chronického úniku perilymfy je však velmi složitá a diagnostika svízelná. K průkazu mohou přispět klinické testy: píštělový test (principem je vyvolání závratě nebo nystagmické reakce po zvýšení tlaku ve zvukovodu), test Tuliho fenoménu (porucha rovnováhy vyvolaná hlasitými zvukovými podněty, např. Barányho ohlušovačem) a již zmíněný Valsalvův test. Zobrazovacími metodami mohou být zaznamenány nepřímé známky píštěle, tedy přítomnost vzduchových bublin v hlemýždi či tekutiny ve středouší. V případě suspekce na perilymfatickou píštěl je indikována diagnostická probatorní tympanotomie s provokačními manévry (zvýšením nitrohručního tlaku, Trendelenburgova poloha), které zvyšují šanci na průkaz úniku perilymfy. Součástí operace je kontrola kochleostomie, stability a fixace elektrodového svazku a plombáž kochleostomie tukovou tkání či fascií. I dle údajů uváděných v literatuře tento postup často vede k signifikantnímu zlepšení či úplnému vymizení vertiginózních obtíží [84, 85].

Specifickou problematikou je gusher, neboli masivní únik likvoru (CSF) při vytvoření komunikace do bazálního závitu hlemýždě při kochleární implantaci. Nejde o diskrétní únik perilymfy, který je přirozenou součástí operačního výkonu. Jedná se o významný leak likvoru při patologické komunikaci do subarachnoidálního prostoru. Za fyziologických okolností není likvor přítomen v hlemýždi a likvorový prostor je oddělen kostní lamelou od prostoru perilymfatického. S patologickými stavy se můžeme setkat u dětských pacientů, nejčastěji v rámci vrozených kochleovestibulárních malformací. Radiologickými parametry, které mohou predikovat projevy gusheru jsou zejména, abnormálně široký vnitřní zvukovod, LVAS (Large Vestibular Aqueduct Syndrome), common cavity a Mondiniho deformity typu II, III [86]. Gusher mírného stupně se daří zpravidla peroperačně zvládnout konzervativními postupy (kontinuálním odsáváním, anti-Trendelenburgovou polohou) a zastavením leaku

okluzí kochleostomie elektrodovým svazkem a okolí fascií, tukovou či svalovou tkání. Závažný stupeň gusheru často vyžaduje lumbální punkcí, plombáž bazálního závitu hlemýždě a popřípadě i obliteraci středoušní dutiny [87].

Kochleární implantace je operační výkon celosvětově soustředěný do implantačních center s cílem zajištění co nejvyšší kvality. Znalost rizik spojených s kochleární implantací je předpokladem úspěšného chodu každého centra a korektní informovanosti kandidátů implantace. Rovněž brněnské implantační centrum pečlivě sleduje nejen efektivitu, ale i míru komplikací kochleárních implantací. I na základě naší analýzy lze považovat kochleární implantaci za bezpečný výkon. Naprostou většinu tvoří komplikace mírné, přechodného charakteru a úspěšně řešitelné konzervativními postupy a závažné komplikace jsou spíše ojedinělé.

GÁL, B., KOSTŘICA, R., HLOŽEK, J., TALACH, T., VESELÝ, M., SLOUKA, D., HOŠNOVÁ, D.,
ROTTENBERG, J. **Brněnské implantační centrum: analýza komplikací kochleárních
implantací u dospělých pacientů.** Otorinolaryngologie a Foniatrie. 2019; 68(1): 24-29. ISSN
1210-7867. AP 60%

Brněnské implantační centrum: analýza komplikací kochleárních implantací u dospělých pacientů

Gál B.¹, Kostřica R.¹, Hložek J.¹, Talach T.¹, Veselý M.¹, Slouka D.², Hošnová D.¹, Rottenberg J.¹

¹Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

²Otorinolaryngologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni, Fakultní nemocnice Plzeň

SOUHRN

Cíl: Retrospektivní analýza komplikací souboru pacientů, u kterých byla provedena kochleární implantace na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FN u sv. Anny v Brně v období 6/2012 - 4/2018.

Metodika: Soubor pacientů: celkový počet 77 pacientů, mužů 33 (43 %), žen 44 (57 %), průměrný věk 47 (18-87) let. Typ kochleární implantace: KI unilaterální u 74 pacientů (u 2 pacientů implantace elektroakustickým hybridním implantátem); KI bilaterální sekvenční u 3 pacientů; celkový počet implantací 80. Typ implantačního systému: Med-El 78 (98 %), Cochlear 2 (2 %).

Výsledky: Jakékoliv komplikace se vyskytly u 23 pacientů, tj. u 29,9 % pacientů, u 5 (6,5 %) pacientů byla zaznamenána alespoň jedna závažná komplikace. Z celkového počtu 30 komplikací bylo 24 (80%) lehkých a 6 (20%) závažných. Lehké komplikace: subkutánní hematom v ráně 3 (3,8 %), infekce rány zvládnutá konzervativní terapií 3 (3,8 %), dočasné vertiginózní obtíže 8 (10,0 %), reverzibilní paréza lícního nervu 3 (3,8 %), patologická stimulace lícního nervu 1 (1,3 %), tinnitus 3 (3,8 %), porucha chuti přetrvávající déle než 3 měsíce 3 (3,8 %). Závažné komplikace: vertiginózní obtíže trvající déle

než 3 měsíce 3 (3,8 %), nesprávné umístění elektrody 1 (1,3 %), infekce vedoucí k extruzi implantátu a nutnosti extrakce implantátu 2 (2,5 %), ireverzibilní paréza lícního nervu 0 (0 %), selhání implantátu u 0 (0 %). Srovnání četnosti komplikací: 6/2012 - 12/2014: počet implantací 32; počet komplikací 17 u 21,3 % implantovaných pacientů, z toho závažných komplikací u 4 (5,0 %) pacientů; 1/2015 - 4/2018: počet implantací 48, počet komplikací 13 u 16,3 % implantovaných pacientů, z toho 2 komplikace závažné u 2 (2,5 %) pacientů.

Závěr: Kochleární implantace je standardní a bezpečnou metodou rehabilitace sluchu u pacientů s těžkým sluchovým postižením. Procento chirurgických komplikací nepřímo koreluje s délkou implantačního programu a naprostou většinu tvoří komplikace mírné, přechodného charakteru a úspěšně řešitelné konzervativními postupy. Závažné komplikace jsou spíše ojedinělé a v posledních letech jejich incidence klesla pod 3 %.

KLÍČOVÁ SLOVA

nedoslýchavost, hluchota, kochleární implantace, komplikace kochleární implantace

SUMMARY

Gál B., Kostřica R., Hložek J., Talach T., Veselý M., Slouka D., Hošnová D., Rottenberg J.: The Brno Implant Centre: An Analysis of Cochlear Implant Complications in Adult Patients

Objective: A retrospective analysis of complications in a group of patients who underwent unilateral cochlear implantation at the Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Saint Anne's University Hospital in Brno between 6/2012 and 4/2018.

Methods: A study group: 77 patients, 33 men (43%) and 44 women (57%), mean age 47 years (18-87 years). Type of cochlear implantation (CI): unilateral CI in 74 patients (2 of which electro-acoustic hybrid implant was used); 3 bilateral sequential CI; the total number of CI was 80. The brand of implant: Med-El in 75 cases (97%) and Cochlear in 2(3%) patients.

Results: 30 complications were observed in 23 patients (29.9%) from which 5 patients (6.5%) experienced serious complications. 24 complications (80%) were

mild while 6 complications were serious (20%). Mild complications: 3 cases of subcutaneous wound hematoma (3.8%), superficial wound infection handled conservatively in 3 patients (3.8%), 8 short-term vertigo problems (10%), 3 reversible facial nerve palsies (3.8%), 1 pathological stimulation of the facial nerve (1.3%), 3 cases of tinnitus (3.8%) and 3 cases of taste disorders (3.8%). Serious complications: long-term problems with vertigo in 3 patients (3.8%), 1 electrode displacement (1.3%), 2 cases of infections leading to the implant extrusion (2.5%), no irreversible facial nerve palsy (0%), and no failure of an implant (0%). Timeline breakdown of complications: 6/2012-12/2014: 32 implantations, 17 complications in 21.3% patients from which 4 patients (5.0%) had serious complications. 1/2015-2/2018 13 (16.3%) complications in 48 cases of implantation from which 2 complications were serious (2.5%).

Conclusion: Cochlear implantation is a standard and safe method of hearing rehabilitation in patients with severe hearing impairment. The percentage of surgical

complications negatively correlates with the length of the experience with cochlear implantation, i.e. learning curve. The vast majority are complications of mild, transient nature and are successfully solved by conservative measures. Serious complications are rare, and their frequency is less than 3% in recent years.

KEYWORDS

hearing loss, deafness, cochlear implantation, complication of cochlear implantation

Otorinolaryng. a Foniat. /Prague/, 68, 2019, č. 1, s. 24–29

ÚVOD

Kochleární implantace je standardní metodou rehabilitace sluchu u pacientů s těžkým sluchovým postižením. Komplexní mezioborová péče zahrnující diagnostiku kandidátů, implantaci i následnou rehabilitaci je koncentrována do specializovaných implantačních center. V roce 2012 zahájilo činnost brněnské implantační centrum, po pražském pracovišti druhé centrum v České republice. Kochleární implantace je při dodržování standardizovaných postupů považována za relativně bezpečný výkon. Znalost rizik spojených s kochleární implantací je předpokladem úspěšného chodu implantačního centra a korektní informovanosti kandidátů implantace. Cílem studie je analýza komplikací kochleárních implantací u dospělých pacientů na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FN u sv. Anny.

SOUBOR A METODIKA

Retrospektivní studie komplikací souboru pacientů, u kterých byla provedena kochleární implantace (KI) na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku (KOCHHK) FN u sv. Anny v Brně v období 6/2012–4/2018.

SOUBOR PACIENTŮ

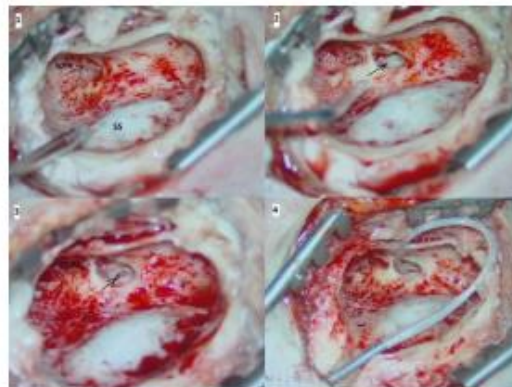
Celkový počet pacientů: 77, mužů 33 (43 %), žen 44 (57 %), průměrný věk 47 (18–87) let. Unilaterální KI byla provedena u 74 pacientů (z toho u 2 pacientů implantace elektroakustickým hybridním implantátem (EAS)); bilaterální sekvenční KI u 3 pacientů; celkový počet implantací 80. Typ implantačního systému: Med-El (Concerto, Synchrony) u 75 (97 %) implantací, Cochlear (Nucleus 6) u 2 (3 %) implantací.

SLEDOVANÉ PARAMETRY

Lehké komplikace: subkutánní hematom v ráně, infekce rány zvládnutá konzervativní terapií, dočasně vertiginózní obtíže (< 3 měsíce), reverzibilní paréza lícního nervu, patologická stimulace lícního nervu, tinnitus, porucha chuti, obtíže trvající déle než 3 měsíce.

Závažné komplikace: vertiginózní obtíže trvající déle než 3 měsíce, nesprávné umístění elektrody, infekce vedoucí k extruzi implantátu a nutnosti extrakce implantátu, technické selhání implantátu.

Indikace a technika kochleární implantace: odkaz na článek - Brněnské implantační centrum: výsledky léčby jednostranné kochleární implantace u dospělých pacientů (obr. 1).



Obr. 1 Kochleární implantace.

Legenda: 1- anstromastoidektomie se skeletizací esovitého splavu (SS) a identifikací krátkého raménka kovadlinky (spm), 2 - zadní tympanotomie, šipkou označeno promontorium s přívěsem kulatého okénka, 3 - stav po snesení přívěsu kulatého okénka, šipkou označena plně vizualizovaná sekundární membrána, 4 - inzerovaný elektrodový svazek přes okrouhlé okénko.

VÝSLEDKY

Jakékoliv komplikace se vyskytly u 23 pacientů, tj. u 29,9 % pacientů; u 5 (6,5 %) pacientů byla zaznamenána alespoň jedna závažná komplikace. Z celkového počtu 30 komplikací bylo 24 (80 %) lehkých a 6 (20 %) závažných.

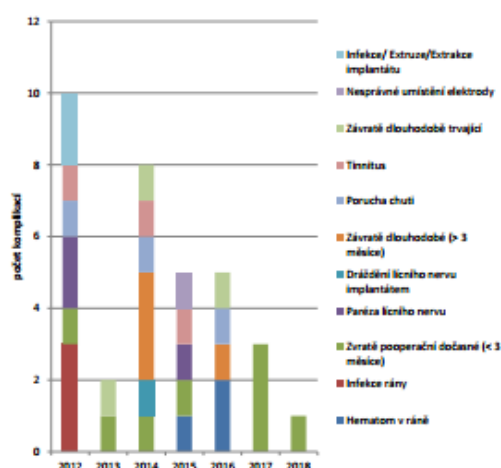
Lehké komplikace: subkutánní hematom v ráně 3 (3,8 %), infekce rány zvládnutá konzervativní terapií 3 (3,8 %), dočasně vertiginózní obtíže 8 (10,0 %), reverzibilní paréza lícního nervu u 3 (3,8 %), patologická stimulace lícního nervu 1 (1,3 %), tinnitus 3 (3,8 %), porucha chuti 3 (3,8 %).

Závažné komplikace: vertiginózní obtíže trvající déle než 3 měsíce u 3 (3,8 %) implantací, nesprávné umístění elek-

PŮVODNÍ PRÁCE

Tab. 1 Kontingenční tabulka typů komplikací a roků operace.

Typ komplikace	Rok 2012	Rok 2013	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2018	Řádkové součty
Lehké								
Subkutánní hematom v ráně	0	0	0	1	2	0	0	3
Infekce rány	3	0	0	0	0	0	0	3
Vertigo pooperační dočasné	1	1	1	1	0	3	1	8
Paréza lícního nervu	2	0	0	1	0	0	0	3
Dráždění lícního nervu implantátem	0	0	1	0	0	0	0	1
Porucha chuti	1	0	1	0	1	0	0	3
Tinnitus	1	0	1	1	0	0	0	3
Lehké komplikace celkem	8	1	4	4	3	3	1	24
Závažné								
Závratě trvající déle než 3 měsíce	0	1	1	0	1	0	0	3
Nesprávné umístění elektrody	0	0	0	1	0	0	0	1
Infekce/ Extruze/Extrakce implantátu	2	0	0	0	0	0	0	2
Trvalá paréza lícního nervu	0	0	0	0	0	0	0	0
Technická porucha implantátu	0	0	0	0	0	0	0	0
Závažné komplikace celkem	2	1	1	1	1	0	0	6
Celkově	10	2	5	5	4	3	1	30



Graf 1 Pozorované typy komplikací v jednotlivých letech.

trody u 1 (1,3 %), infekce vedoucí k extruzi implantátu a nutnosti extrakce implantátu u 2 (2,5 %), ireverzibilní paréza lícního nervu u 0 (0 %), selhání implantátu u 0 (0 %). Meziroční srovnání četnosti komplikací je uvedeno v tabulce 1 a grafu 1.

Srovnání četnosti komplikací: 6/2012-12/2014: počet implantací 32, počet komplikací 17 u 21,3 % implantovaných pacientů, z toho závažných komplikací u 4 (5,0 %) pacientů; 1/2015-4/2018: počet implantací 48, počet komplikací 13 u 16,3 % implantovaných pacientů, z toho 2 komplikace závažné u 2 (2,5 %) pacientů.

DISKUSE

Klasifikace komplikací kochleárních implantací není jednotná. Nicméně při hodnocení jejich výskytu užíváme, ve shodě se světovou literaturou, dělení na komplikace lehké (minor) a závažné (major) (7). Lehké komplikace jsou zpravidla reverzibilní, bez trvalých následků a zvládnutelné konzervativními léčebnými postupy, nebo vyžadující menší chirurgický zákrok. Závažné komplikace resultují v trvalé zdravotní poškození a nezdídky vyžadují revizní operaci či reimplantaci.

Technické komplikace

Funkční selhání implantátu bývá uváděno v cca 2-4 % případů (15). Je pozorováno častěji u dětských pacientů, což je vysvětlováno vyšší četností poškození implantátu působením vnějšího nepřiměřeného mechanického namáhání implantátu při hraní, sportovních aktivitách a podobně. Nicméně technický pokrok ve vývoji implantátů s použitím odolnějších materiálů a zmenšováním rozměrů implantátů vede ke snižování kumulativní četnosti těchto komplikací. Pokud je záhada závažného charakteru, je indikována reimplantace. V našem souboru pacientů výrazně převažují implantační systémy Med-EL s multikanalovými elektrodami. Tato skutečnost je dána nejpříznivější situací z pohledu nákladové rentability. Doposud jsme závažnou technickou poruchou neřešili a v této indikaci reimplantaci neindikovali.

Medicínské komplikace

Krvácivé komplikace se vztahující k bezprostřednímu pooperačnímu období. U žádného pacienta nebyla nutná časná revize rány pro závažné krvácení. U tří pacientů byl s odstupem 2-3 pooperačních dnů evakuován a drenován hematom v ráně v místním znecitlivění. Od roku 2016 standardně používáme

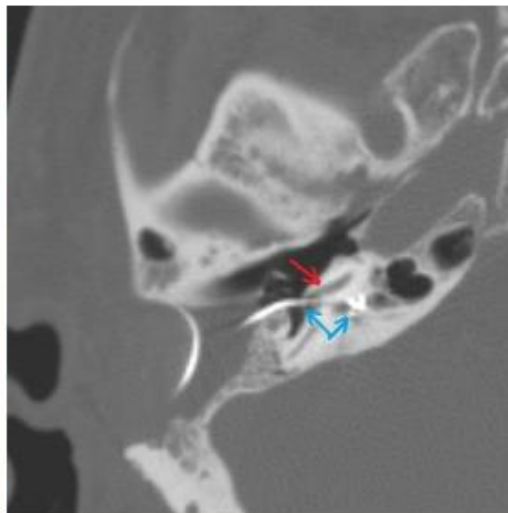
techniku nízkotlaké podtlakové drenáže Redon CH8, kdy drén umísťujeme subkutánně nad muskuloperiostální lalok tak, aby nebyl v přímém kontaktu s implantátem ani trepanační dutinou. Podtlakovou drenáž ponecháváme maximálně dva pooperační dny. Od uvedené doby jsme nezaznamenali krvácivou komplikaci, a to ani u pacientů s rizikovými faktory, antikoagulační léčbou a v jednom případě u pacienta s hemofilií A a hematologickou přípravou koncentrátem FVIII. **Zánětlivé komplikace** jsme v našem souboru pozorovali u pěti pacientů, přičemž u dvou měly závažný průběh. Standardem na našem pracovišti je per a pooperační antibiotické krytí v délce 7-10 dnů. U tří pacientů byla infekce v ráně řešena změnou antibiotické léčby. U 2 pacientek, shodou okolností operovaných v roce 2012, došlo k projevům protrahovaného zánětu, perforaci bubínku a rekurentní purulentní sekreci z operovaného ucha. U první pacientky M.M. (1957) byla kultivačním vyšetřením opakovaně prokázána *Pseudomonas aeruginosa* rezistentní na testovaná antibiotika. S odstupem 2 let byla provedena revizní operace s nálezem chronických zánětlivých změn, granulací a ostitidy v okolí implantátu. Kochleární implantát byl extrahován, mastoidní výběžek sanován a v jedné době provedena druhostranná implantace. Pooperačně byla prokázána kolonizace implantátu multirezistentní *Pseudomonas aeruginosa*. U druhé pacientky S.J. (1945) došlo kromě rekurentní purulentní sekrece z ucha k progresivním trofickým změnám kůže nad implantátem a částečnému obnažení a extruzi implantátu (obr. 2). Po 10 měsících neúspěšné konzervativní léčby byla indikována revizní operace s extrakcí implantátu, reimplantací a místní plastikou kůže nad implantátem. Pooperačně byla prokázána mikrobiální kolonizace implantátu rezistentním kmenem *Staphylococcus Aureus*. četnost závažných zánětlivých komplikací se v literárních zdrojích pohybuje mezi 1,7-3,3 %, přičemž nejčastějším patogenem bývá multirezistentní *Staphylococcus Aureus* (5, 8). I na základě našich zkušeností vedou zánětlivé komplikace přes poměrně nízkou četnost k závažným důsledkům, ve vysokém procentu způsobují



Obr. 2 Zánětlivá komplikace s extruzí implantátu.

extruzi implantátu a představují častou indikaci k reimplantaci. Vysvětlením je tvorba biofilmu na povrchu implantátu. Strukturu biofilmu vázaného na povrch implantátu tvoří kolonie mikroorganismů obklopené polysacharidovou matrix. Ta zabezpečuje biofilmu adhezivitu, mechanickou stabilitu, vytváří příznivé prostředí pro růst a přežití mikroorganismů a přispívá k antibiotické rezistenci (1, 8).

Nesprávné umístění elektrodového svazku je řídkou komplikací, jejíž incidence je uváděna mezi 0,2-5,8 %. Při implantaci je svazek elektrod cestou zadní tympanotomie zaváděn do scala tympani vnitřního ucha kochleostomií, nebo skrze kulaté okénko. Inzerce elektrod cestou okrouhlého okénka je na našem pracovišti v posledních letech preferována a v soulase s literárními údaji ji považujeme za bezpečnější a šetrnější. Jiam a spol. ve srovnávací radiologické studii při použití Cone Beam CT prokázali, že riziko chybného zavedení elektrodového svazku do scala vestibuli je významně nižší při přístupu přes okrouhlé okénko (8,5 %) v porovnání s kochleostomií (29 %) (9). Nejčastější příčinou dislokace elektrodového svazku je obtížná identifikace kulatého okénka. Kochleostomie je prováděna anteriorně nebo antero-inferiorně od okraje kulatého okénka. V naprosté většině případů je však okénko překryto kostním převisem, který zčásti nebo zcela překrývá pohled na sekundární membránu. Volba místa kochleostomie tak může být obtížná. Šíře scala tympani je v této rovině cca 1,6 mm a může tak dojít k zavedení svazku elektrod do scala vestibuli nebo extrakochleárně. Při přístupu skrze kulaté okénko je rutinně mikrofrézou snášen kostěný převis do plné vizualizace sekundární membrány (6). Okraj membrány je v předním kvadrantu odklopen a elektrody šetrně a pomalu inzerovány bezpečně do scala tympani. V našem



Obr. 3 Extrakochleární dislokace elektrodového svazku (červená šipka – bazální závit hlemýždě, modrá šipka – elektrodový svazek).

PŮVODNÍ PRÁCE

souboru jsme zaznamenali dislokaci elektrodového svazku extrakochleárně u 1 pacienta, operovaného v roce 2015 s komplikovanými anatomickými poměry, peroperačně obtížnou identifikací kulatého okénka a kochleostomií. Elektrodový svazek byl dislokován extrakochleárně mezi karotický kanál a jugulární bulbus (obr. 3). S odstupem dvou měsíců byla provedena úspěšná reimplantace s nekomplikovaným pooperačním průběhem.

Další komplikací je **paréza lícního nervu**. Rutinní součástí kochleární implantace je kortikální antromastoidektomie a posteriorní tympanotomie se skeletizací vertikálního úseku lícního nervu. Při skeletizaci ponecháváme vrstvu tenké kosti na nervu, nicméně nerv může být uměle obnažen a dojít k jeho přímému poranění. V této souvislosti je doporučováno preoperační monitorování lícního nervu, které od roku 2016 u rizikových pacientů používáme i na našem pracovišti. V námi prezentovaném souboru pacientů nedošlo k časné ireverzibilní pooperační paréze z důvodu poranění lícního nervu. Opožděnou parézu nervu jsme evidovali i u 3 pacientů s manifestací obrny 7.-10. den po operaci. Ani u jednoho ze zmíněných pacientů nebyl makroskopicky nerv obnažen a pravděpodobnou příčinou byl neurální edém následkem termického poškození nervu při vrtání. Druhou teorií manifestace opožděné parézy lícního nervu je reaktivace latentní infekce herpetickými viry. U našich pacientů s manifestovanou opožděnou parézou lícního nervu byla nasazena antiedematózní terapie, kortikoidy a antivirotika a zahájena rehabilitace. U všech došlo do 6 týdnů k úplné funkční restituci a úpravě parézy. Další komplikací je porucha chuti ipsilaterální poloviny jazyka v důsledku poranění chorda tympani. Při zadní tympanotomii je sjednávám přístup do středouší odvrtním kosti faciálního recesu mezi vertikálním úsekem lícního nervu a odstupem chorda tympani. Chorda tympani je zpravidla vizualizována a exponována. Šíře faciálního recesu se pohybuje mezi 2,4-5,7 mm (13) a k získání dostatečného manipulačního prostoru a přístupu k vnitřnímu uchu je nutné někdy chordu přerušit. Při nutnosti resekce chorda tympani je ostré protěti šetrnější než její přetržení, které zanechává zhmžděné okraje. Následně je doporučena readaptace ostrých okrajů nervu umožňující regeneraci nervu. Poranění chorda tympani bývá referováno u 5,2-20 % kochleárních implantací (12). I přes postupnou reinervaci chuťových pohárků může porucha chuti přetrvávat několik týdnů až měsíců (16). V našem souboru jsme identifikovali poruchu chuti trvající déle než 6 měsíců u 3 pacientů, u všech bylo nutno chordu v průběhu operace přerušit. Další poměrně vzácnou komplikací je patologická stimulace lícního nervu. Tuto komplikaci jsme řešili u jednoho pacienta, u něhož silné zvukové podněty byly doprovázeny záškuby v inervaci oblasti stejnostranného lícního nervu. Úprava nastavení stimulačního módu s redukcí stimulačních prahů na definovaných elektrodách vedla k odstranění patologické tvářové stimulace zvukovými podněty.

Diagnostika **vertiginózních obtíží** po kochleární implantaci je velmi obtížná, vzhledem k široké škále možných

příčin. Na prvním místě je nutné zvažovat souvislost závratí s příčinou, která vedla ke ztrátě sluchu. Rutinní součástí baterie předoperačních vyšetření je na našem pracovišti i otoneurologické vyšetření, k předoperačnímu vyloučení patologie vestibulárního aparátu. Závratě způsobené elektrickou stimulací sakulu či jiné části vestibulárního aparátu jsou časově vázány na aktivaci implantátu (4). Nesprávné uložení elektrodového svazku může být diagnostikováno zobrazovacím vyšetřením. Benigní paroxysmální vertigo je další z možných postimplantačních příčin, které je poměrně snadno diagnostikovatelné a léčitelné. Únik perilymfy z kochleostomie či kulatého okénka je diskutovanou a patrně častou příčinou přetrvávajících závratí (11). Typickým znakem perilymfatické píštěle je závrať evokovaná náhlými tlakovými změnami, například při kašli, kýchnutí, fyzické námaze, zvýšení nitrobfišního tlaku a může být vyvolána Valsalvovým manévrem. Detekce možného chronického úniku perilymfy je však velmi složitá. Karimí a spol. prezentovali výsledky pozorování deseti pacientů po KI s rotačními závratěmi, u nichž provedli transtympanickou revizi středouší s opětovným utěsněním kochleostomie fascií, přičemž u šesti pacientů došlo po revizní operaci k signifikantnímu zlepšení a u tří pacientů k úplnému vymizení obtíží (10). Jak bylo zmíněno, na našem pracovišti při kochleární implantaci s postupem času a zkušeností upřednostňujeme techniku přístupu do vnitřního ucha skrze kulaté okénko. Inzerce elektrod je prováděna atraumatickou technikou a elektrodový svazek je ve finální fázi obložen fasciálním štěpem k prevenci perilymfatické píštěle. Vertiginózní obtíže dlouhodobějšího rázu byly řešeny u 3 pacientů v prvních letech implantačního programu. Operační revize implantace z důvodu závrativých stavů nebyla v našem souboru pacientů indikována.

Kochleární implantace je operační výkon celosvětově soustředěný do implantačních center s cílem udržení co nejvyšší kvality. Procento případných komplikací nepřímo koreluje s délkou implantačního programu a počtem provedených operací v daném centru (2, 3). Literárně udávaná četnost závažných komplikací se pohybuje v rozmezí 3,2-10,2 % (14). V našem centru jsme zaznamenali alespoň jednu závažnou komplikaci u 5 (6,5 %) pacientů, přičemž v meziročním srovnání je zřejmý zřetelný trvalý pokles komplikací s rostoucí erudicí implantačního centra a snížením jejich incidence v posledních 3 letech na 2,5 %.

ZÁVĚR

Kochleární implantace je standardní a bezpečnou metodou rehabilitace sluchu u pacientů s těžkým sluchovým postižením. Procento chirurgických komplikací nepřímo koreluje s délkou implantačního programu a naprostou většinu tvoří komplikace mírné, přechodného charakteru a úspěšně řešitelné konzervativními postupy. Závažné komplikace jsou spíše ojedinělé a se vzrůstající erudicí centra se jejich četnost trvale snižuje.

LITERATURA

1. **Antonelli, P. J., Lee, J. C., Burne, R. A.:** Bacterial biofilms may contribute to persistent cochlear implant infection. *Oto. Neurotik.*, 25, 2004, 6, s. 953-957.
2. **Bouček J., Kluh J., Čada Z. et al.:** 30 let kochleárních implantací v České republice. *Čas. Lék. čes.*, 156, 2017, s. 178-182.
3. **Collins, M. M.:** Cochlear implantation in a district general hospital problems and complications in the first five years. *J. Laryngol. Otol.*, 111, 1997, s. 325-332.
4. **Coordes, A., Basta, D., Gotze, R. et al.:** Sound-induced vertigo after cochlear implantation. *Otol. Neurotik.*, 33, 2012, 3, s. 335-342.
5. **Cunningham, C. D., Slatery, W. H., Luxford, W. M.:** Postoperative infection in cochlear implant patients. *Otolaryngol. Hed Neck Surg.*, 131, 2004, s. 109-114.
6. **Dalmia, D., Behera, S. K.:** Significance of round window niche drilling for cochlear implant surgery. *Indian J. Otol.*, 23, 2017, s. 141-145.
7. **Hansen, S., Anthonsen K., Stangerup, S. E. et al.:** Unexpected findings and surgical complications in 505 consecutive cochlear implantations: A proposal for reporting consensus. *Acta Otolaryngol.*, 130, 2010, 5, s. 540-549.
8. **Im, G. J., An, Y. S., Choi, J. et al.:** Analysis of bacterial biofilms on a cochlear implant following Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* infection. *J. Audio. Otol.*, 18, 2015, 3, s. 172-177.
9. **Jiam, N. T., Limb, C. J.:** The impact of round window vs cochleostomy surgical approaches on interscalar excursions in the cochlea: Preliminary results from a flat-panel computed tomography study. *World J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.*, 24, 2016, 2(3), s. 142-147.
10. **Karimi, D., Mittman, P., Ernst, A. et al.:** Surgical treatment of vertigo in cochlear implantees by electrode resealing. *Acta Otolaryngol.*, 137, 2017, 10, s. 1031-1034.
11. **Kusuma, S., Liou, S., Haynes, D. S.:** Disequilibrium after cochlear implantation caused by a perilymph fistula. *Laryngoscope*, 115, 2015, 1, s. 25-26.
12. **Saito, T., Shibamori, Y., Manabe, Y. et al.:** Incidence of regeneration of the chorda tympani nerve after middle ear surgery. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 111, 2002, 4, s. 357-363.
13. **Su, W. Y., Marion, M. S., Hinolosa, P. et al.:** Anatomical measurements of the cochlear aqueduct, round window membrane, round window niche and facial recess. *Laryngoscope*, 92, 1982, s. 483-486.
14. **Venail, F., Sicard, M., Piron J. P. et al.:** Reliability and complications of 500 consecutive cochlear implantations. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 134, 2008, 12, s. 1276-1281.
15. **Wang, J. T., Wang, A. Y., Psarros, C. et al.:** Rates of revision and device failure in cochlear implant surgery: a 30-year experience. *Laryngoscope*, 124, 2014, 10, s. 2393-2399.
16. **Yasumatsu, K., Kusuhara, Y., Shigemura, N. et al.:** Recovery of two independent sweet taste systems during regeneration of the mouse chorda tympani nerve after nerve crush. *Eur. J. Neurosci.*, 26, 2007, s. 1521-1529.

Adresa ke korespondenci:

MUDr. Břetislav Gál, Ph.D.

Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku
 LF MU a FN u sv. Anny
 Pekařská 53
 656 91 Brno
 e-mail: b.gal@fnusa.cz

3.6. Pooperační nastavování audioprocesoru a rehabilitace

3.6.1. Metody nastavování audioprocesoru kochleárního implantátu

Úkolem odborného týmu je v první řadě zmapování dynamického rozsahu hlasitosti akustického vjemu. V praxi existují dva přístupy nastavování, subjektivní a objektivní.

Při subjektivním mapování jsou na jednotlivých frekvencích stanoveny minimální a maximální úrovně hlasitosti, které je pacient schopen zaznamenat. Stanoven je tak sluchový práh, při kterém implantovaný rozpozná sluchový vjem (HT-level, „Hearing Threshold“) a práh maximální hlasitosti příjemného poslechu (MCL-level, „Maximum Comfortable Level“) [88]. Pro nastavení prahu slyšení HT je hledána úroveň nejnižší intenzity, ve které pacient ještě něco slyší. Práh maximálního příjemného poslechu MCL je nejvyšší intenzitou, při které pacientovi zvukový impulz ještě není nepříjemný. Další ladění je titrováno na hladině příjemné hlasitosti a hodnoty prahů jsou nastavovány pro každý kanál implantátu zvlášť. Ladění může být zpočátku komplikováno tím, že implantovaný nemusí být zpočátku schopen přesně definovat sluchový vjem a jeho hlasitost. Metoda subjektivního nastavování je zdouhavější, vyžaduje trpělivost, soustředění a spolupráci pacienta s odborným týmem a využívá se zejména u dospělých postlingválně ohluchlých implantovaných pacientů.

Při objektivním nastavování nejsou nastavovány prahy pomocí subjektivních vjemů pacienta, ale podle objektivních reakcí jeho těla na elektrický stimul z implantátu. Tento přístup se využívá v zejména prelingválně ohluchlých dětí. Tyto děti přirozeně nejsou schopné hodnotit vnímané stimuly z důvodu chybějících zkušeností se zvukem nebo díky nerozvinuté dovednosti řeči.

Výsledkem optimálního nastavení řečového procesoru je stanovení prahů intenzit každé elektrody pro různé situace, tzv. poslechových map. Pacient má zpravidla k dispozici mapu pro běžnou komunikaci a k tomu další alternativní mapy (mapa do hlučnějšího prostředí, mapa pro poslech televize a hudby, mapa pro telefonování, apod.). V současné době je standardem možnost nastavení minimálně čtyř poslechových map.

3.6.2. Pooperační rehabilitační péče u dospělých pacientů

Pooperační rehabilitační péče je nejdůležitějším článkem kochleární implantace. Jejím cílem je maximální využití efektu implantace, co nejvyšší míra naplnění očekávání pacienta a jeho integrace do světa slyšících. Průběh rehabilitace dospělých implantovaných pacientů je individuální a probíhá v rámci těsné spolupráce klinického inženýra, foniatra, logopeda a popřípadě dalších specialistů.

První zapojení kochleárního implantátu se provádí 4–6 týdnů po operaci. Subjektivní vnímání zvuku je velmi individuální a rehabilitace tím rychlejší a efektivnější, čím kratší byl interval od ohluchnutí. Při prvním zapojení implantovaní pacienti popisují zvuk zpravidla jako nepřirozený, robotický, znějící plechově a s ozvěnou. V průběhu prvních sezení se učí zvuky zprvu správně rozpoznávat a přiřazovat k uchovaným vjemům ve sluchové paměti. Jen někteří implantovaní pacienti jsou schopni již při prvním zapojení rozumění řeči. Naprostá většina primárně vnímá řeč trhavě, sakádovitě a nesrozumitelně. Po prvotních nastaveních zvukového procesoru jsou pacienti schopni rozlišovat známé zvuky, slova nebo jednoduché věty a v horizontu týdnů zvládají minimálně jednoduchou komunikaci bez odezírání.

Dlouhodobější rehabilitaci vyžadují implantovaní s delší časovou prodlevou od ohluchnutí, kteří při prvním zapojení rozpoznávají jen tóny či melodické vjemy a ke zlepšování a

k porozumění řeči dochází velmi pozvolna. Nejnáročnější skupinu tvoří prelingválně ohluchlí pacienti, kteří rozeznávají jen změny v intenzitě zvuku. U těchto pacientů se zpravidla nedaří obnovit porozumění řeči a tito pacienti budou moci implantát využívat jako pomoc při odezírání [89].

Maximálního efektu rozumění s implantátem je dosaženo obvykle v rozmezí 6 měsíců až 2 let. I na základě výsledků analýzy souboru pacientů našeho implantačního centra naprostá většina postlingválně ohluchlých dospělých pacientů dosahuje po implantaci porozumění řeči bez nutnosti odezírání.

Zcela odlišná situace je u prelingválně neslyšících dětí, u nichž byla hluchota vrozená nebo vznikla před osvojením řeči. Rehabilitace je nesrovnatelně náročnější, je dlouhodobá, vyžaduje trpělivý přístup rodinných příslušníků a celého odborného týmu, do kterého je začleněn sudopedagog, psycholog a další specialisté.

3.7. Hodnocení efektivity kochleární implantace u dospělých

3.7.1. Slyšení zprostředkované kochleárním implantátem

Slyšení zprostředkované kochleárním implantátem není dokonalé. Ve fyziologických podmínkách se ve zdravém hlemýždi na zpracování akustického signálu podílí zhruba 12 tisíc zevních a 3,5 tisíce vnitřních vláskových buněk, které signály předávají prostřednictvím přibližně 30 000 synapsí axonů sluchového nervu [90]. Nynější kochleární neuroprotézy mají 12–24 elektrodových zakončení s nedokonalou prostorovou selektivitou, které umožňují stimulaci relativně malého počtu sluchových neuronů. Kochleární neuroprotéza proto zatím

ani nemůže být rovnocennou náhradou sluchu. Slyšení zprostředkované elektrickou stimulací sluchového nervu má oproti normálnímu sluchu řadu omezení, zejména zhoršené rozumění při komunikaci více osob, při poslechu v hlučném prostředí, při telefonování či poslechu hudby. Na druhé straně výrobci implantátů zavádějí inovované technologie, které tyto nedostatky postupně minimalizují. V současnosti jsou již komerčně dostupné procesory vybavené sofistikovanými filtry pro potlačení šumů a hluků a systémy duálních mikrofonů s nastavitelnou směrovou diferenciací. Nejmodernější procesory mají rovněž integrované automatické programy, které dokáží rozpoznávat různá akustická prostředí a měnit optimální nastavení pro dané prostředí. Významným pokrokem je i bezdrátová konektivita procesoru s elektronickými zařízeními, možnost streamování telefonních hovorů přímo do procesoru implantátu, volba poslechu zvuku nejvyšší kvality z televize a v neposlední řadě možnost změn poslechových programů, nastavení hlasitosti a ovládní streamování z bezdrátových elektronických zařízení.

3.7.2. Subjektivní hodnocení

Hodnocení efektivity kochleární implantace je prováděno podle různých kritérií. Subjektivní hodnocení na základě výpovědi uživatelů kochleárního implantátu může být velmi rozdílné. I pacient, který je schopen rozumění řeči a telefonování, může být s poslechem poměrně nespokojený a naopak pacient, kterému implantát pomáhá jen při odezírání, může být nadšený z efektu implantace. Standardní a nejrozšířenější hodnocení komunikačních schopností na základě údajů od pacienta je hodnocení dle Nottinghamské škály. Stupně hodnocení: 0 - nevnímá žádné zvuky, 1 - reaguje na zvuky, 2 - reaguje na zvuky řeči, 3 - rozlišuje okolní zvuky, 4 - rozlišuje některé zvuky řeči, 5 - rozumí běžným frázím bez

odezírání, 6 - rozumí běžné konverzaci bez odezírání, 7 - komunikace po telefonu.

Hodnocení dle Nottinghamské škály bylo mezi analyzovanými parametry implantovaných pacientů v našem centru. U cca 82 % implantovaných pacientů bylo dosaženo schopnosti komunikace bez nutnosti odezírání. I tento parametr dokládá, že jednostranná KI umožňuje pacientům s těžkým postižením sluchu návrat do verbálního způsobu komunikace a u téměř čtvrtiny implantovaných pacientů zvládnutí i nejtěžších poslechových situací, tedy poslechu hudby a telefonování.

3.7.3. Audiologické hodnocení

Audiologické hodnocení efektivity implantace je především založeno na komparaci tónové či slovní audiometrie. Standardem je srovnání předoperační tónové audiometrie se sluchadlem s pooperačně provedenou audiometrií u pacienta s optimálně nastaveným kochleárním implantátem. Obdobně je rutinně prováděno předoperační a pooperační srovnání slovní audiometrie z volného pole, která lépe vypovídá o srozumitelnosti řeči. K vyšetření slovní audiometrií jsou v České republice používány standardizované sestavy slov vypracované Seemanem v roce 1960 [91].

Dle výsledků hodnocení našeho souboru implantovaných pacientů bylo prokázáno významné zlepšení parametrů tónové i slovní audiometrie. V analýze bylo dosaženo průměrného zlepšení sluchového prahu při tónové audiometrii o 60,6 dB HL a zlepšení srozumitelnosti řeči při slovní audiometrii o 47,7 %, což jednoznačně prokazuje významný sluchový benefit a efektivitu unilaterální kochleární implantace.

Výsledky analýzy brněnského centra, včetně komentáře a srovnání s údaji v literatuře jsou uvedeny v publikaci:

GÁL, B., ROTTENBERG J., TALACH T., VESELÝ M., KADAŇKA Z., KADAŇKOVÁ E., HOROVÁ I., BUDÍKOVÁ M., KOSTŘICA R., HLOŽEK J. 2018. **The efficacy of cochlear implantation in adult patients with profound hearing loss.** Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie [online]. 2018, 81(6), 664–668. ISSN 1210-7859 doi:10.14735/amcsnn2018664.

IF = 0.508 (2017), Q4 NEUROSCIENCES; Q4 SURGERY; A P: 70%

3.7.4. Kvalita života

S přibývajícím počtem uživatelů kochleárních implantátů se dostává více pozornosti pohledu na kvalitu života implantovaných. Hodnocení kvality života je poměrně obtížné. Je subjektivní, každý jedinec má různou schopnost kompenzace poruchy sluchu a každý přikládá svému sluchu jinou důležitost. Hodnocení je navíc ovlivněno velkým počtem faktorů, mj. věkem, délkou sluchového postižení, způsobem korekce sluchové vady před implantací, ale rovněž profesním a rodinným zázemím. Existuje velké množství nástrojů hodnocení kvality života prokazujících benefit unilaterální kochleární implantace [92, 93]. Mezi nejužívanější patří dotazník Hearing Handicap Inventory for Adults (HHIA), jehož česká verze byla publikována v roce 2014 [94]. Dotazník HHIA je zaměřen na dospělé pacienty od 18 do 65 let a sestává ze 13 otázek zaměřených na emoční a 12 otázek zaměřených na sociální oblast života dotazovaných. Čím vyšší součet bodů respondent získá, tím jsou jeho potíže se sluchem významnější.

Efektivita jednostranné kochleární implantace u dospělých pacientů s těžkou poruchou sluchu

The efficacy of cochlear implantation in adult patients with profound hearing loss

Souhrn

Cíl: Cílem studie bylo vyhodnocení efektu jednostranné kochleární implantace s přímou stimulací VIII. hlavového nervu u dospělých jedinců s těžkou percepční poruchou sluchu, se zaměřením na parametry tónové audiometrie a percepce řeči pomocí slovní audiometrie. **Soubor a metodika:** Retrospektivní analýza souboru pacientů, u kterých byla provedena jednostranná kochleární implantace na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ve FN u sv. Anny v Brně v období 1/2012–12/2017. Počet pacientů $n = 68$, mužů 29 (43 %), průměrný věk 44 (18–87) let. **Výsledky:** Tónová audiometrie – předoperační průměrná tónová ztráta (pure tone average; PTA) $101,1 \pm 10,8$ dB HL, pooperační PTA $40,1 \pm 8,4$ dB HL, průměrný rozdíl PTA před operací a po ní $60,9 \pm 14,4$ dB HL ($p < 0,01$). Slovní audiometrie (SA) – předoperační průměrná hodnota maximální srozumitelnosti řeči $8,4 \pm 14,4$ %, průměrná pooperační hodnota SA $56,5 \pm 19,4$ %, průměrná hodnota zlepšení SA předoperačně a pooperačně $48,1 \pm 22,1$ % ($p < 0,01$). Pooperační Nottinghamská škála schopnosti komunikace – 15 (22,1 %) pacientů dosáhlo stupně 7; 25 (36,8 %) pacientů dosáhlo stupně 6; 16 (23,5 %) pacientů dosáhlo stupně 5; 9 (13,2 %) pacientů dosáhlo stupně 4; 2 (2,9 %) pacienti dosáhli stupně 3; 1 (1,5 %) pacient dosáhl stupně 2. Hodnocení efektu kochleární implantace pro pacienty rozdělené dle věku v době operace (≤ 50 let, 51–65 let, > 65 let) – neprokázán signifikantní rozdíl PTA a srozumitelnosti řeči při SA pro tři skupiny dle věku ($p > 0,05$). **Závěr:** U postlingválně ohluchlých pacientů, u nichž již není přínosná kompenzace sluchadlem, představuje kochleární implantace s přímou stimulací sluchového nervu vysoce efektivní možnost korekce sluchové funkce. Jednostranná kochleární implantace vede k signifikantnímu zlepšení diskriminace řeči a verbální komunikace bez odezírání, což představuje významný benefit pro kvalitu života implantovaných pacientů. Současně nebylo prokázáno zhoršení efektivit implantace v závislosti na věku v době operace.

Abstract

Aim: The study objective was to evaluate the effect of unilateral cochlear implantation with direct stimulation of the VIIIth cranial nerve in adult patients, with profound perceptive hearing loss, with an emphasis on parameters of pure tone audiometry and speech intelligibility using speech audiometry. **Materials and methods:** A retrospective analysis of patients with unilateral cochlear implantation at the Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery during the period 1/2012–12/2017. The number of patients $n = 68$, men = 29 (43%), and mean age 44 (18–87) years. **Results:** Pure tone audiometry – preoperative mean pure tone average (PTA) 101.1 ± 10.8 dB HL, postoperative mean PTA 40.1 ± 8.4 dB HL, mean PTA difference before and after surgery 60.9 ± 14.4 dB HL ($p < 0.01$). Speech audiometry (SA) – preoperative mean value of maximum speech intelligibility 8.4 ± 14.4 %; postoperative mean SA 56.5 ± 19.4 %, mean SA improvement before and after surgery 48.1 ± 22.1 %; ($p < 0.01$). Postoperative Nottingham scale – 15 (22.1%) patients achieved grade 7, 25 (36.8%) patients achieved grade 6, 16 (23.5%) patients achieved grade 5, 9 (13.2%) patients achieved grade 4, 2 (2.9%) patients achieved grade 3, and 1 (1.5%) patient achieved grade 2. The age factor did not reveal any significant difference for functional outcome of surgery (the patient groups ≤ 50 years, 51–65 years, > 65 years) – no significant differences in PTA and speech intelligibility for SA among all age groups ($p > 0.05$) was observed. **Conclusion:** In post-lingual deaf patients who no longer benefit from hearing aid fitting, the cochlear implantation with direct stimulation of the auditory nerve is a highly effective method of correcting hearing function. A significant improvement in speech discrimination and verbal communication without latency, representing a substantial benefit for the quality of life of implanted patients, is achieved by unilateral cochlear implantation. Concurrently, no evidence of dependence was found between age at the time of surgery and postoperative outcome.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

B. Gál¹, J. Rottenberg¹, T. Talach¹,
M. Veselý¹, Z. Kadaňka Jr.²,
E. Kadaňková², I. Horová³,
M. Budíková³, R. Kostřica¹,
J. Hložek¹

¹ Klinika otorinolaryngologie
a chirurgie hlavy a krku
LF MU a FN u sv. Anny v Brně

² Neurologická klinika LF MU a FN Brno

³ Ústav matematiky a fyziky,
PF MU Brno



MUDr. Zdeněk Kadaňka Jr.
Neurologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: kadanka.zdenek2@fnbrno.cz

Přijato k recenzii: 24. 9. 2018

Přijato do tisku: 5. 11. 2018

Klíčová slova

nedoslýchavost – průměrná tónová ztráta –
hladina srozumitelnosti řeči – jednostranná
kochleární implantace

Key words

hearing loss – pure tone average – speech
recognition threshold – unilateral cochlear
implantation

Úvod

Těžká nedoslýchavost je závažný symptom, který bez adekvátní korekce vážně narušuje mezilidskou komunikaci a nezřídka vede k nežádoucí psychosociální izolaci. Kochleární implantace (KI) představuje v současné době jedinou efektivní možnost řešení těžké poruchy sluchu, u níž již není účinná korekce sluchadly. Kochleární implantát je elektronický systém, který umožňuje přímou stimulaci nervových buněk sluchového nervu a nahrazuje tak funkci postiženého ucha. Princip přímé elektrické stimulace sluchového nervu odlišuje KI od běžných sluchadel, která přijímaný zvukový podnět pouze zesilují. První KI byla v ČR provedena v roce 1987 v Praze a pražské centrum bylo po dlouhou dobu jediné implantační pracoviště [1]. V roce 2012 zahájilo činnost druhé implantační centrum v Brně na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku (KOCHHK) FN u sv. Anny. Cílem studie bylo vyhodnocení efektu jednostranné KI u dospělých pacientů se zaměřením na parametry tónové audiometrie, srozumitelnosti řeči při slovní audiometrii (SA) a další faktory spojené s efektivitou implantace.

Soubor a metodika

Retrospektivní analýza souboru pacientů, u kterých byla provedena jednostranná KI na KOCHHK v období 1/2012-12/2017.

Celkový počet pacientů 68, 29 (43 %) mužů, 39 (57 %) žen, průměrný věk 44 (18–87) let.

Sledované parametry – věk, pohlaví, typ kochleárního implantátu, hodnoty předoperační a pooperační tónové SA, pooperační hodnocení Nottinghamské škály.

Audiometrické hodnocení

Průměrná tónová ztráta (pure tone average; PTA) – průměrná hodnota hladiny sluchu při tónové audiometrii na 500, 1 000, 2 000 a 4 000 Hz. Předoperační údaje byly získány klasickou tónovou audiometrií, pouze v případě její neproveditelnosti byla využita data z objektivní audiometrie. Pooperační měření PTA probíhalo v audiometrické komoře ve volném poli ze vzdálenosti 1 m (úhel 0°) s aktivním systémem kochleárního implantátu 6 měsíců po operaci.

Slovní audiometrie byla vyšetřena ve volném poli se stanovením procentuální hodnoty maximální dosažené srozumitelnosti řeči z volného pole bez ohledu na intenzitu stimulů. K vyšetření bylo použito standardizované sestavy slov vypracované Seemanem v roce 1960 [2]. Pooperační vyšetření SA s aktivním systémem kochleárního implantátu bylo hodnoceno 6 měsíců po operaci.

Stupeň komunikačních schopností byl zaznamenán pooperačně dle Nottinghamské škály. Hodnocení: 0 – nevnímá žádné zvuky, 1 – reaguje na zvuky, 2 – reaguje na zvuky řeči, 3 – rozlišuje okolní zvuky, 4 – rozlišuje některé zvuky řeči; u stupně 5, 6 a 7 jde o schopnost komunikace bez odezírání, 5 – rozumí běžným frázím bez odezírání, 6 – rozumí běžné konverzaci bez odezírání, 7 – komunikace po telefonu.

Stupeň komunikačních schopností byl zaznamenán pooperačně dle Nottinghamské škály. Hodnocení: 0 – nevnímá žádné zvuky, 1 – reaguje na zvuky, 2 – reaguje na zvuky řeči, 3 – rozlišuje okolní zvuky, 4 – rozlišuje některé zvuky řeči; u stupně 5, 6 a 7 jde o schopnost komunikace bez odezírání, 5 – rozumí běžným frázím bez odezírání, 6 – rozumí běžné konverzaci bez odezírání, 7 – komunikace po telefonu.

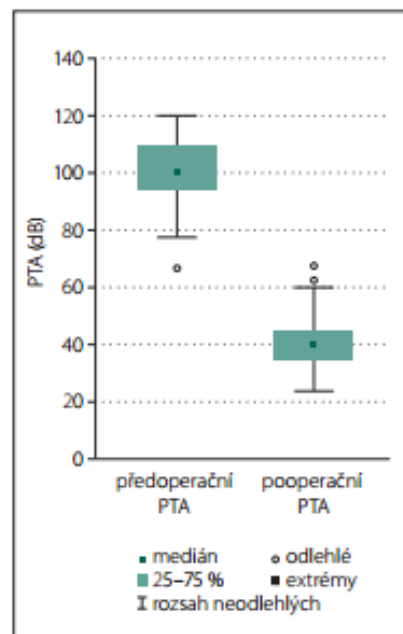
Indikace kochleární implantace

Výběr kandidátů KI byl prováděn v souladu s platnými indikačními kritérii pro implantovatelné sluchové pomůcky České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP [3]. Při posuzování indikace KI byly brány do úvahy i doporučení výrobců implantátů i registrujících autorit (Food and Drug Administration, European Medicines Agency) [4,5]. Jednostranná KI byla indikována u dospělých pacientů ≥ 18 let s oboustrannou postlingvální percepční ztrátou sluchu oboustranně, průměrnou hodnotou PTA nad 85 dB HL a diskriminací z otevřeného souboru při SA s optimálně nastaveným sluchadlem do 40 %. Postlingvální sluchovou poruchou se rozumí náhlá nebo postupně vznikající sluchová ztráta po dokončení vývoje řeči. Při splnění audiologických kritérií kandidát KI absolvoval baterii standardizovaných multidisciplinárních vyšetření: logopedii, psy-

chologii, neurologii, CT/vysoké rozlišení CT spánkové kosti.

Kochleární implantace

Kochleární implantace byly provedeny v celkové anestezii standardizovanou technikou – retroaurikulární přístup, antromastoidektomie, zadní tympanotomie, kochleostomie, umístění těla implantátu do podkožní kapsy ve spánkové oblasti, intrakochleární inserce elektrod implantátu, peroperační měření neutral response telemetry, sutura rány. Typ implantačního systému – Med-El Concerto, Synchrony (Med-El, Innsbruck, Rakousko) u 66 (97 %) pacientů, Cochlear Nucleus 6 (Cochlear AG, Macquarie University, NSW, Austrálie) u 2 (3 %) pacientů. Délka hospitalizace byla při nekomplikovaném průběhu 7–10 dnů. První zapojení implantátu proběhlo 4–6 týdnů po operaci. Následovalo pravidelné programování a nastavování implantátu ve spolupráci klinického inženýra, foniatra a logopeda. Šest měsíců po operaci a následně min. 1x ročně se provádělo v implantačním centru hodnocení stavu sluchu, srozumitelnosti řeči a komunikačních schopností (PTA, SA, Nottinghamská škála).



Obr. 1. Krabicové diagramy před- a pooperačního PTA.

PTA – průměrná tónová ztráta

Fig. 1. Boxplots of PTA pre- and postoperatively.

PTA – pure tone average

Tab. 1. Číselné charakteristiky PTA.

Sledovaná veličina	n	\bar{x}	95% CI	medián	SD	rozpět
předoperační PTA (dB)	68	101,1	98,34; 103,7	100,0	10,8	53,3
pooperační PTA (dB)	68	40,1	38,1; 42,2	40,0	8,4	43,8
rozdíl PTA (dB)	68	60,9	57,5; 64,4	61,9	14,4	83,3

CI – interval spolehlivosti; PTA – průměrná tónová ztráta; SD – standardní odchylka; \bar{x} – průměr

Tab. 2. Číselné charakteristiky pro SA.

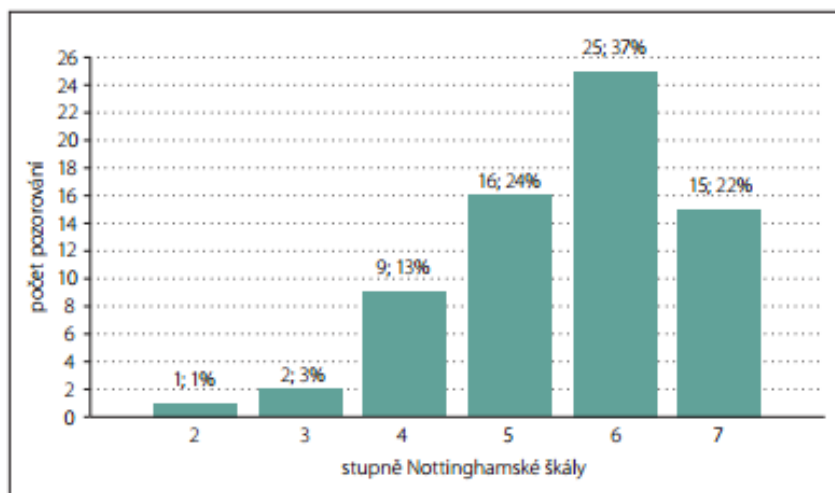
Sledovaná veličina	n	\bar{x}	95% CI	medián	SD	rozpětí
předoperační SA (%)	68	8,4	4,9; 11,9	0,0	14,4	60,0
pooperační SA (%)	68	56,5	51,8; 61,2	55,0	19,4	80,0
rozdíl SA (%)	68	-48,1	-53,4; -42,9	-50,0	22,1	120,0

CI – interval spolehlivosti; SA – slovní audiometrie; SD – standardní odchylka; \bar{x} – průměr

Tab. 3. Tabulka četností kategorií NŠ.

Stupně NŠ	Četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost (%)	Kumulativní relativní četnost (%)
2	1	1	1,5	1,5
3	2	3	2,9	4,4
4	9	12	13,2	17,6
5	16	28	23,5	41,2
6	25	53	36,8	77,9
7	15	68	22,1	100,0

NŠ – Nottinghamská škála



Obr. 3. Sloupkový diagram absolutních a relativních četností stupňů Nottinghamské škály.

Fig. 3. Bar chart of absolute and relative frequency of degrees of Nottingham scale.

Statistická metodika

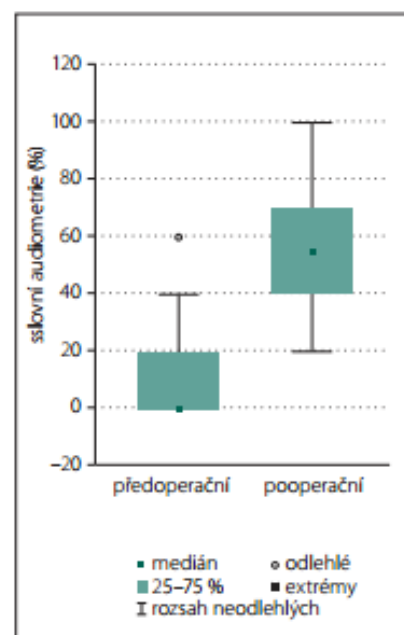
Statistické zpracování bylo provedeno ve spolupráci s Ústavem matematiky a statistiky PíF MU v Brně. Srovnání předoperační a pooperační PTA a SA bylo realizováno pomocí jednovýběrového t-testu. Analýza vztahu věku a výsledků KI byla provedena s použitím jednofaktorové analýzy rozptylu. Analýza anamnestických dat délky poruchy sluchu a její předoperační korekce sluchadly byla hodnocena pomocí dvouvýběrového

t-testu se samostatnými odhady rozptylů. Stupeň komunikačních schopností po KI na základě Nottinghamské škály je znázorněn pomocí tabulky rozložení četností a pomocí sloupkového diagramu.

Výsledky

Srovnání předoperační a pooperační tónové audiometrie

Nulová hypotéza – střední hodnota rozdílu PTA před operací a po operaci se nemění.



Obr. 2. Krabicové diagramy před- a pooperační slovní audiometrie.

Fig. 2. Boxplots of speech audiometry pre- and postoperatively.

Pravostranná alternativní hypotéza – střední hodnota rozdílu PTA před operací a po operaci je kladná. Jednovýběrový t-test poskytl p hodnotu blízkou 0, tedy s rizikem omylu nejvýše 5 % se prokázalo, že střední hodnota pooperační PTA je nižší než střední hodnota předoperační PTA.

Předoperační průměrná PTA $101,1 \pm 10,8$ dB HL, pooperační průměrná PTA $40,1 \pm 8,4$ dB HL, průměrný rozdíl PTA před operací a po ní $60,9$ dB HL $\pm 14,4$ dB HL ($p < 0,01$) (tab. 1, obr. 1).

Srovnání předoperační a pooperační slovní audiometrie

Nulová hypotéza – střední hodnota rozdílu SA před operací a po operaci je nulová. Levostranná alternativní hypotéza – střední hodnota rozdílu SA před operací a po operaci je záporná. Jednovýběrový t-test poskytl p hodnotu blízkou 0, tedy s rizikem omylu nejvýše 5 % se prokázalo, že střední hodnota pooperační SA je vyšší než střední hodnota předoperační SA. U naprosté většiny pacientů došlo k signifikantnímu zlepšení maximální srozumitelnosti při SA z volného pole.

Průměrná předoperační hodnota SA $8,4 \pm 14,4$ %, průměrná pooperační hodnota SA $56,5 \pm 19,4$ %, průměrná hodnota zlepšení předoperačně a pooperačně $48,1 \pm 22,1$ % ($p < 0,01$). U jednoho pacienta nedošlo k zaznamatelné změně

Tab. 4. Číselné charakteristiky tónové (PTA) a slovní (SA) pooperační audiometrie pro pacienty rozdělené dle věku.

Sledovaná veličina	n	\bar{x}	95% CI	medián	SD	rozpětí
pooperační PTA, věk ≤ 50 (dB)	26	38,7	35,0; 42,3	36,3	9,0	43,8
pooperační PTA, věk (51–65) (dB)	25	41,7	38,6; 44,8	42,5	7,5	35,0
pooperační PTA, věk > 65 (dB)	17	40,1	35,6; 44,5	41,3	8,6	36,3
pooperační SA, věk ≤ 50 (%)	26	61,5	53,3; 69,8	60,0	20,3	70,0
pooperační SA, věk (51–65) (%)	25	55,6	47,9; 63,3	60,0	18,7	80,0
pooperační SA, věk > 65 (%)	17	50,0	4,9; 59,1	50,0	17,7	60,0

CI – interval spolehlivosti; PTA – průměrná tónová ztráta; SA – slovní audiometrie; SD – standardní odchylka; \bar{x} – průměr

SA a u jednoho pacienta došlo po operaci ke zhoršení maximální srozumitelnosti při SA o 20 % (tab. 2, obr. 2).

Hodnocení stupně komunikačních schopností dle Nottinghamské škály

Stupně 5–7 Nottinghamské škály, tedy schopnosti komunikace bez odezírání, bylo dosaženo u 56 (82,4 %) pacientů, stupně 7 (komunikuje po telefonu) u 15 (22,1 %) pacientů, stupně 6 (rozumí běžné konverzace bez odezírání) u 25 (36,8 %) pacientů, stupně 5 (rozumí běžným frázím bez odezírání) u 16 (23,5 %) pacientů, stupně 4 (diskriminuje zvuky řeči bez odezírání) u 9 pacientů (13,2 %), stupně 3 (identifikuje zvuky řeči) u 2 (2,9 %) pacientů a stupně 2 u 1 (1,5 %) pacienta (tab. 3, obr. 3).

Hodnocení výsledku kochleární implantace pro pacienty rozdělené dle věku v době operace

Hodnocené skupiny: 1. skupina – pacienti ≤ 50 let; 2. skupina – pacienti 51–65 let; 3. skupina – pacienti ve věku > 65 let.

Hodnocení tónové audiometrie

Nulová hypotéza – pro dané tři skupiny pacientů jsou střední hodnoty pooperační PTA stejné. Alternativní hypotéza – pro dané tři skupiny pacientů jsou střední hodnoty pooperační PTA různé. U 1. skupiny pacientů (≤ 50 let) pooperační průměrná hodnota PTA $38,7 \pm 9,0$ dB HL, u 2. skupiny (51–65 let): PTA $41,7 \pm 7,5$ dB HL, u 3. skupiny (> 65 let) PTA $40,1 \pm 8,6$ dB HL. Jednofaktorová analýza rozptylu poskytla p hodnotu rovnou 0,4366, tedy na hladině významnosti 0,05 nezamítáme nulovou hypotézu. Nepodařilo se prokázat, že by se lišily střední hodnoty pooperační tónové audiometrie pro tři skupiny pacientů rozlišených dle věku (tab. 4).

rační tónové audiometrie pro tři skupiny pacientů rozlišených dle věku (tab. 4).

Hodnocení slovní audiometrie

Nulová hypotéza – pro dané tři skupiny pacientů jsou střední hodnoty pooperační SA stejné. Alternativní hypotéza – pro dané tři skupiny pacientů jsou střední hodnoty pooperační SA různé. U 1. skupiny pacientů (≤ 50 let) pooperační průměrná hodnota SA $61,5 \pm 20,3$ %, u 2. skupiny (51–65 let) SA $55,6 \pm 18,7$ %, u 3. skupiny (> 65 let) SA $50,0 \pm 17,7$ %. Jednofaktorová analýza rozptylu poskytla p hodnotu rovnou 0,1838, tedy na hladině významnosti 0,05 nezamítáme nulovou hypotézu. Nepodařilo se prokázat, že by se lišily střední hodnoty pooperační SA pro tři skupiny pacientů rozlišených dle věku (tab. 4).

Diskuze

Nedoslýchavost je symptom výrazně omezující kvalitu života nemocného. Dle WHO celosvětově trpí nedoslýchavostí 538 milionů lidí [6]. Prevalence nedoslýchavosti se výrazně zvyšuje s věkem. Ve věkových kategoriích 35–44 let nedoslýchá 6 % populace, v kategorii 45–54 let 11 % populace, v kategorii 55–64 let 25 % populace a v kategorii 65–84 let 43 % populace [7]. Náš sledovaný soubor je zaměřen na skupinu dospělých pacientů s těžkým stupněm sluchového postižení s průměrným prahem sluchu nad 85 dB, u kterých již nebyla možná korekce sluchu sluchadlem. Jediná účinná terapeutická možnost je KI. Léčba nejzávažnějších sluchových poruch touto metodou představuje ve vyspělých zemích standardní a efektivní léčebnou modalitu, která má při správné indikaci a provedení zásadní přínos pro zlepšení sluchové funkce pacientů a kva-

lity života [3]. V ČR byly do roku 2011 prováděny KI v pražském implantačním centru ve FN Motol [1,8]. Z důvodu potřeby zajistit pro pacienty z moravského regionu místně dostupnou péči bylo v roce 2012 otevřeno centrum KI na KOCHHK ve FN u svaté Anny v Brně, které brzy spojilo své síly s Klinikou dětské ORL FN Brno. Tím vznikl společný projekt obou brněnských fakultních nemocnic zajišťující péči jak o dospělé, tak o dětské pacienty. Na KOCHHK byla do konce roku 2017 provedena implantace u 70 dospělých pacientů, přičemž výrazně převažují jednostranné KI (68 pacientů). Tento fakt je dán striktními pravidly úhrad ze strany zdravotních pojišťoven v ČR. Dle doposud platných kritérií je pro dospělého pacienta s postlingvální oboustrannou percepční ztrátou sluchu a průměrnou hodnotou PTA nad 85 dB HL hrazena z veřejného zdravotního pojištění jednostranná implantace [5]. Ve vyspělých zemích je v současné době jednoznačný trend k bilaterální stimulaci a provedení oboustranné implantace. Bilaterální KI vede ke zlepšení schopnosti směrové lokalizace zvuku, lepšího porozumění řeči v hlučném prostředí a signifikantnímu zvýšení kvality života [9,10]. V ČR je oboustranná KI hrazena u dětí do 5 let věku. V tomto ohledu jsou vedena jednání odborné společnosti s plátcí zdravotního pojištění o prosazení rozšíření úhrady bilaterální KI i u dospělých pacientů.

V našem souboru pacientů výrazně převažují implantační systémy Med-EL. Tato skutečnost je dána nejpříznivější situací z pohledu nákladové rentability. Jednalo se v naprosté většině o systémy Concerto a od r. 2015 systém Synchrony s multikanálovými elektrodami. V ČR jsou mimo implantáty firmy Med-El schváleny implantační systémy dalších dvou společností – Cochlear a Advanced Bionic.

V audiologické analýze hodnocení efektivity jednostranně implantovaných dospělých pacientů jsme použili standardizovanou metodiku komparace předoperační i pooperační PTA a procentuální hodnoty maximální dosažené srozumitelnosti řeči při SA z volného pole [2]. V obou sledovaných parametrech byl prokázán signifikantní benefit, zlepšení průměrné PTA před operací a po ní $101,1 \pm 10,8$ vs. $40,1 \pm 8,4$ dB HL ($p < 0,01$) a zlepšení srozumitelnosti při SA před a pooperačně $8,4 \pm 14,4$ % vs. $56,5 \pm 19,4$ % ($p < 0,01$). Explicitní srovnání audiometrické efektivity je ztěžováno rozdílnými indikačními kritérii KI ve vyspělých ze-

mích, různě definovanými metodikami audiometrického hodnocení a v neposlední řadě využitím odlišných testů SA. Naše výsledky jsou ve shodě s většinou dosud publikovaných studií a prokazují jednoznačnou efektivitu implantace. Ve studii z Minnesoty (33 pacientů) 14 vs. 54 % při použití CID sentence test [11], ve studii z Tennessee (27 pacientů) 5,4 vs. 66 % při využití Hearing In Noise Test [12], ve studii z Antverp 5–7 vs. 47–68 % v závislosti na různých věkových skupinách (při využití NVA phoneme score) [13]. Z domácích literárních zdrojů byla prezentována pooperační PTA 44,4 dB a průměrná maximální hodnota srozumitelnosti při SA 63,3 % v souboru implantovaných dospělých pacientů v pražském centru FN Motol v letech 2000–2004 [8]. Z výsledků hodnocení komunikačních schopností dle Nottinghamské škály je patrné, že pooperačně bylo dosaženo schopnosti komunikace bez nutnosti odezírání u 56 pacientů (82,4 %). I tento parametr dokládá, že KI umožňuje u pacientů s těžkým postižením sluchu a ztrátou porozumění řeči návrat do verbálního způsobu komunikace, zlepšuje úroveň komunikace, a tím i kvalitu života.

Vliv věku na úspěšnost implantace je v literatuře stále diskutovaná otázka. Naše studie je v souladu s většinou prací, které se zaměřily na korelaci věku a pooperační úroveň srozumitelnosti při SA a jednoznačně neprokázaly hypotézu, že se stoupajícím věkem klesá efektivita KI [14,15]. Určitou hranici je seniorský věk nad 65 let, který je považován za potenciální rizikový faktor. Vysvětle-

ním může být, že v seniorském věku klesá schopnost kognitivních funkcí potřebných pro sluchové zpracování a dekodování signálů z kochleárního implantátu [16,17]. V našem souboru nebyl tento vztah prokázán, nicméně dle výsledků srozumitelnosti při SA je patrný nižší medián maximální srozumitelnosti u pacientů do 65 let (50 %) než u skupin pacientů nižších věkových kategorií (60 %).

Závěr

Prezentované výsledky brněnského centra KI dokazují, že u pacientů s postlingválně vzniklou poruchou sluchu, u kterých již není přínosná kompenzace sluchadlem, představuje KI s přímou stimulací sluchového nervu vysoce efektivní možnost zlepšení sluchové funkce, zlepšení diskriminace řeči a verbální komunikace bez odezírání, což představuje významný benefit pro kvalitu života postižených pacientů. Současně nebylo prokázáno zhoršení efektivnosti implantace v závislosti na věku v době operace.

Literatura

1. Betka J, Valvoda M, Hruby J et al. Surgical procedure and results of implantation of the Czech cochlear neuroprosthesis. *Czech Med* 1990; 13(2–3): 124–130.
2. Dlouhá O, Novák A, Vokřál J. Česká slovní audiometrie – vývoj nových testů. *Otorinolaryng a Foniat* 2008; 57(4): 195–200.
3. Výbor ČSORLCHHK ČLS JEP. Indikační kritéria pro implantovatelné sluchové pomůcky [online]. Dostupné z URL: <http://www.otorinolaryngologie.cz/dokumenty/indikace.pdf>
4. Raman G, Lee J, Chung M et al. Effectiveness of cochlear implants in adults with sensorineural hearing loss. *Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality* 2011.

5. European Consensus Statement on cochlear implant failures and explantations. *Otol Neurotol* 2005; 26(6): 1097–1099.
6. Stevens G, Flaxman S, Brunskill E et al. Global and regional hearing impairment prevalence: an analysis of 42 studies in 29 countries. *Eur J Public Health* 2013; 23(1): 146–152. doi: 10.1093/eurpub/ckr176.
7. Nash SD, Cruickshanks KJ, Klein R et al. The prevalence of hearing impairment and associated risk factors: the Beaver Dam Offspring Study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 137(5): 432–439. doi: 10.1001/archoto.2011.15.
8. Černý L, Skřivan J. Kochleární a kmenová implantace u dospělých – výsledky. *Otorinolaryng a Foniat* 2007; 56(4): 191–194.
9. Smulders YE, van Zon A, Stegeman I et al. Comparison of bilateral and unilateral cochlear implantation in adults: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 142(3): 249–256. doi: 10.1001/jamaoto.2015.3305.
10. Bichey BG, Miyamoto RT. Outcomes in bilateral cochlear implantation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138(5): 655–661. doi: 10.1016/j.otohns.2007.12.020.
11. Djallilian HR, King TA, Smith SL et al. Cochlear implantation in the elderly: results and quality-of-life assessment. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111(10): 890–895. doi: 10.1177/000348940211101005.
12. Cohen SM, Labadie RF, Dietrich MS et al. Quality of life in hearing-impaired adults: the role of cochlear implants and hearing aids. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131(4): 413–422. doi: 10.1016/j.otohns.2004.03.026.
13. Vermeire K, Brokx PL, Wuyts FL et al. Quality of life benefit from cochlear implantation in the elderly. *Otol Neurotol* 2005; 26(2): 88–95.
14. Hawthorne G, Hogan A, Giles E et al. Evaluating the health-related quality of life effects of cochlear implants: a prospective study of an adult cochlear implant program. *Int J Audiol* 2004; 43(4): 183–192.
15. Francis HW, Yeagle JD, Brightwell T et al. Central effects of residual hearing: Implications for choice of ear for cochlear implantation. *Laryngoscope* 2004; 114(10): 1747–1752. doi: 10.1097/00005537-200410000-00013.
16. Tun PA, McCoy S, Wingfield A. Aging, hearing acuity, and the attentional costs of effortful listening. *Psychol Aging* 2009; 24(3): 761–766. doi: 10.1037/a0014802.
17. Salthouse TA. Aging and measures of processing speed. *Biol Psychol* 2000; 54(1–3): 35–54.

4. Literatura

1. Novák, A. Audiologie: Vyšetřovací technika, diagnostika, léčba a rehabilitace. Unitisk, Praha, 2003, 333. ISBN:8023919865.
2. World Health Organization [online]. WHO © 2019 [cit. 1.2.2019]. Dostupné z: https://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en/
3. Mukšnáblová, M. Péče o dítě s postižením sluchu. Grada, Praha, 2014, 128. ISBN:9788024750347.
4. Hrubý, J. Tak kolik těch sluchově postižených u nás vlastně je? Speciální pedagogika. 2009; 19(4), 269–289. ISSN:12112720.
5. Sekeráková, M., Skybová, J. Screening sluchu u novorozence. Pediatr. pro Praxi. 2011; 12(1), 45–47. ISSN:1213-0494.
6. Havlíková, E., Zeleník, K., Komínek, P. Stav screeningu sluchu novorozenců v ČR. Otorinolaryng. a Foniat. /Prague/. 2015, 64(1), 13–16.
7. Horáková, R. Surdopedie. Texty k distančnímu vzdělávání. Paido, Brno, 2011, 126. ISBN:9788073152253.
8. Šedivá, Z. Psychologie sluchově postižených ve školní praxi. Septima, Praha, 2006, 64. ISBN:8072162322.
9. Rottenberg, J. Diagnostika a terapie nedoslýchavosti. Interní Med. 2008; 10(10), 470–473.
10. Zvěřina, E. Neurinom akustiku – vestibulární schwannom – osobní pohled na nejmodernější postupy v jeho léčbě. Čas. Lék. čes. 2010; 149, 269–276.
11. Valvoda, J. Nedoslýchavost. Med. Pro Praxi. 2007; 4(12), 514–518.

12. Havlík, R. Sluchadlová propedeutika. Národní centrum ošetrovatelství. Brno, 2007, 209.
ISBN:9788070134580.
13. Indikační kritéria pro implantovatelné sluchové pomůcky [online]. © 2019 Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP [cit. 5. 2. 2019]. Dostupné z: <http://www.otorinolaryngologie.cz/dokumenty/indikace.pdf>.
14. Kabelka, Z., Šupáček, I. Sluchadla zakotvená do kosti - sluchadla s přímým přenosem zvukové vibrace na kost - BAHA systém. Otorinolaryng. a Foniat. /Prague/. 1999; 48(3), 135–138.
15. Skřivan, J. Přehled implantátů pro kostní vedení a aktivních středoušních implantátů. Otorinolaryng. a Foniat. /Prague/. 2018; 67(3), 68–74.
16. MED-EL Medical Electronics. [online]. MED-EL © 2019 [cit. 6. 2. 2019]. Dostupné z: <https://www.cochlear.com/intl/home/discover/carina-middle-ear-implants>
17. Cochlear Limited [online]. © 2019 Cochlear Ltd. [cit. 6. 2. 2019]. Dostupné z: <https://www.cochlear.com/cz>
18. Ototronix Diagnostics [online]. © 2019 Ototronix [cit. 7. 2. 2019]. Dostupné z: <http://www.ototronix.com/what-is-maxum/>
19. Mudry, A., Mills, M. The Early History of the Cochlear Implant. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2013; 139(5), 446–453.
20. Zeng, F, G. Trends in Cochlear Implants. Trends in Amplif. 2004; 8(1), 1–34.
ISSN:10847138.
21. Eshraghi, A.A., Nazarian, R., Telischi, F.F., Rajguru, S.M., Truy, E., Gupta, C. The cochlear implant: historical aspects and future prospects. Anat Rec (Hoboken). 2012; 295(11), 1967–1980.

22. Simmons, F.B. Electrical stimulation of the auditory nerve in man. *Arch Otolaryngol.* 1966; 84(1), 2–54.
23. Clark, G.M., Tong, Y.C., Black, R., Forster, I.C., Patrick, J.F., Dewhurst, D.J. A multiple electrode cochlear implant. *J Laryngol Otol.* 1977; 91(11), 935–945.
24. The Ear Foundation Limited. [online]. © 2019 Improving access to Cochlear Implantation (2016) [cit. 8.2.2019]. Dostupné z: <https://www.earfoundation.org.uk/research/adult-strategy-reports/improving-access-to-cochlear-implantation-2016>
25. Betka, J., Valvoda, M., Hrubý, J., Skřivan J. Surgical procedure and results of implantation of the Czech cochlear neuroprosthesis. *Czech Med.* 1990; 13(2-3), 124–130.
26. Bouček, J., Kluh, J., Čada, Z., Vokřál, J., Černý, L., Tichý, T., Skřivan, J., Betka, J., Plzák, J. 30 let kochleárních implantací v České republice. *Čas. Lék. čes.* 2017; 156, 178–182.
27. Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A. *Neuroscience.* Lippincott Williams and Wilkins. 3rd Ed. Baltimore, 2007, 928. ISBN:0781760038.
28. Rask-Andersen, H., Liu, W., Erixon, E., Kinnefors, A., Pfaller, K., Schrott-Fischer, A., Glueckert, R. Human cochlea: anatomical characteristics and their relevance for cochlear implantation. *Anat Rec (Hoboken).* 2012; 295(11), 1791–1811.
29. Dhanasingh, A. Why Pre-Curved Modiolar Hugging Electrodes Only Cover The Basal Turn of The Cochlea and Not Beyond that? *J Int Adv Otol.* 2018; 14(3), 376–381.
30. Dhanasingh, A., Jolly, C. An overview of cochlear implant electrode array designs. *Hear Res.* 2017; 356(12), 93–103. doi:10.1016/j.heares.2017.10.005.
31. Boyle, P.J. The rationale for a mid-scala electrode array. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck.* 2016; 133(1), 61–62. doi:10.1016/j.anorl.2016.05.002.
32. MED-EL Medical Electronics. [online]. MED-EL © 2019 [cit. 9. 2. 2019]. Dostupné z: <https://www.medel.com/contact-pro/>

33. Cochlear Ltd. [online]. Cochlear Ltd. © 2019 [cit. 10. 2. 2019]. Dostupné z:
<https://www.cochlear.com/cz>
34. Advanced Bionics [online]. Advanced Bionics AG and affiliates © 2019 [cit. 11. 2. 2019].
Dostupné z: <https://advancedbionics.com>
35. Laske, R.D., Veraguth, D., Dillier, N., Binkert, A., Holzmann, D., Huber, A.M. Subjective and objective results after bilateral cochlear implantation in adults. *Otol Neurotol*, 2009; 30(3), 313–318.
36. Härkönen, K., Kivekäs, I., Rautiainen, M., Kotti, V., Sivonen, V., Vasama, J.P. Sequential bilateral cochlear implantation improves working performance, quality of life, and quality of hearing. *Acta Otolaryngol.* 2015; 135(5), 440–446.
doi:10.3109/00016489.2014.990056.
37. Dunn, C.C., Noble, W., Tyler, R.S., Kordus, M., Gantz, B.J., Ji, H. Bilateral and unilateral cochlear implant users compared on speech perception in noise. *Ear Hear.* 2010; 31(2), 296–298.
38. Ross, D.S., Visser, S.N., Holstrum, W.J., Qin, T., Kenneson, A. Highly variable population-based prevalence rates of unilateral hearing loss after the application of common case definitions. *Ear Hear.* 2010; 31(1), 126–133.
39. Havlík, R. Vliv binaurálního slyšení na srozumitelnost řeči při použití kompetitivního šumového signálu [online]. *Disertační práce. Masarykova univerzita, Lékařská fakulta. Brno, 2010* [cit. 8. 1. 2019]. Dostupné z: <https://is.muni.cz/th/penv2/HavlikDIS.pdf>
40. Bouček, J., Chovanec, M., Vokřál, J., Černý, L., Kluh, J., Čada, Z., Profant, O., Zábrodský, M., Kuchař, M., Zvěřina, E., Betka, J., Fanta, O., Skřivan, J. Baha jako řešení jednostranné hluchoty po operaci vestibulárního schwannomu. *Cesk Slov Neurol N.* 2012; 75, 108(5), 602–605.

41. Finke, M., Strauß-Schier, A., Kludt, E., Büchner, A., Illg, A. Speech intelligibility and subjective benefit in single-sided deaf adults after cochlear implantation. *Hear Res.* 2017; 348(5), 112–119. doi:10.1016/j.heares.2017.03.002.
42. Tokita, J., Dunn, C., Hansen, M.R. Cochlear Implantation and Single Sided Deafness. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 22(5), 353–358.
doi: 10.1097/MOO.000000000000080.
43. Skřivan, J., Zvěřina, E., Betka, J., Světlík, M., Kluh, J., Sollmann, W.P., Kraus, J., Belšan, T., Tichý, T., Sedlák, S., Topol, M. Sluchová kmenová neuroprotéza v České republice. *Čas. Lék. čes.* 2003; 29–33.
44. Hara, M., Nomura, Y., Saito, K. Histopathologic study of the perilymph-suctioned labyrinth. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990; 99(4 Pt 1), 316–320.
45. Radeloff, A., Unkelbach, M.H., Tillein, J., Braun, S., Gstottner, W., Adunka, O.F. Impact of intrascalar blood on hearing. *Laryngoscope.* 2007; 117(1), 58–62.
46. Seyyedi, M., Nadol, J.B. Intracochlear inflammatory response to cochlear implant electrodes in humans. *Otol Neurotol.* 2014;35(9), 1545–1551.
47. Choi, C.H., Oghalai, J.S. Predicting the effect of post-implant Cochlear fibrosis on residual hearing. *Hear Res.* 2005; 205(1–2), 193–200.
48. Hargunani, C.A., Kempton, J.B., De Gagne, J.M., Trune, D.R. Intratympanic injection of dexamethasone: time course of inner ear distribution and conversion to its active form. *Otol Neurotol.* 2006; 27(4), 564–569.
49. O'Connell, B.P., Hunter, J.B., Wanna, G.B. The importance of electrode location in cochlear implantation. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2016; 1(6), 169–174.
doi:10.1002/lio2.42.

50. Tóth, M., Alpár, A., Patonay, L., Oláh, I. Development and surgical anatomy of the round window niche. *Ann Anat.* 2006; 188(2), 93–101.
51. Adunka, O.F., Radeloff, A., Gstoettner, W.K., Pillsbury, H.C., Buchman, C.A. Scala tympani cochleostomy II: topography and histology. *Laryngoscope.* 2007; 117(12), 2195–2200.
52. Sato, H., Sando, I., Takahashi, H. Sexual Dimorphism and Development of the Human Cochlea Computer 3-D Measurement. *Acta Oto-Laryngol.* 1991;111(6), 1037–1040.
53. Verbist, B.M., Skinner, M.W., Cohen, L.T., Leake, P.A., James, C., Boëx, C., Holden, T.A., Finley, C.C., Roland, P.S., Roland, J.T. Jr., Haller, M., Patrick, J.F., Jolly, C.N., Faltys, M.A., Briaire, J.J., Frijns, J.H. Consensus panel on a cochlear coordinate system applicable in histological, physiological and radiological studies of the human cochlea. *Otol Neurotol.* 2010; 31(5), 722–730. doi:10.1097/MAO.0b013e3181d279e0.
54. Biedron, S., Prescher, A., Ilgner, J., Westhofen, M. The internal dimensions of the cochlear scalae with special reference to cochlear electrode insertion trauma. *Otol Neurotol.* 2010; 31(5), 731–737. doi: 10.1097/MAO.0b013e3181d27b5e.
55. Adunka, O., Kiefer, J. Impact of Electrode Insertion Depth on Intracochlear Trauma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 135(3), 374–382.
56. Martinez-Monedero, R., Niparko, J.K., Aygun, N. Cochlear coiling pattern and orientation differences in cochlear implant candidates. *Otol Neurotol.* 2011; 32(7), 1086–1093. doi: 10.1097/MAO.0b013e31822a1ee2.
57. Eshraghi, A.A., Yang, N.W., Balkany, T.J. Comparative study of cochlear damage with three perimodiolar electrode designs. *Laryngoscope.* 2003; 113(3), 415–419.
58. Marx, M., Risi, F., Escude, B., Durmo, I., James, C., Lauwers, F., Deguine, O., Fraysse, B. Reliability of cone beam computed tomography in scalar localization of the electrode

- array: a radio histological study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 271(4), 673–679. doi: 10.1007/s00405-013-2448-6.
59. Finley, C.C., Holden, T.A., Holden, L.K., Whiting, B.R., Chole, R.A., Neely, G.J., Hullar, T.E., Skinner, M.W. Role of electrode placement as a contributor to variability in cochlear implant outcomes. *Otol Neurotol*. 2008; 29(7), 920–928. doi:10.1097/MAO.0b013e318184f492.
60. Todt, I., Basta, D., Ernst, A. Does the surgical approach in cochlear implantation influence the occurrence of postoperative vertigo? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 138(1), 8–12. doi: 10.1016/j.otohns.2007.09.003.
61. Wardrop, P., Whinney, D., Rebscher, S.J., Roland, J.T., Luxford, W., Leake, P.A. A temporal bone study of insertion trauma and intracochlear position of cochlear implant electrodes. I: Comparison of Nucleus banded and Nucleus Contour™ electrodes. *Hear Res*. 2005; 203(1-2), 54–67. doi: 10.1016/j.heares.2004.11.006.
62. Cohen, N.L., Hoffman, R.A., Stroschein, M. Medical or surgical complications related to the Nucleus multichannel cochlear implant. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1988; 135, 8–13.
63. European consensus statement on cochlear implant failures and explantations. *Otol Neurotol*. 2005; 26(6), 1097–1099.
64. Cunningham, C.D., Slattery, W.H., Luxford, W.M. Postoperative infection in cochlear implant patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 131(1), 109–114.
65. Luntz, M., Teszler, C.B., Shpak, T. Cochlear implantation in children with otitis media: second stage of a long-term prospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004; 68(3), 273–280.

66. Rubin, L.G., Papsin, B., Committee on Infectious Diseases and Section on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Cochlear implants in children: surgical site infections and prevention and treatment of acute otitis media and meningitis. *Pediatrics*. 2010; 126(2), 381–391. doi: 10.1542/peds.2010-1427.
67. Antonelli, P.J., Lee, J.C., Burne, R.A. Bacterial biofilms may contribute to persistent cochlear implant infection. *Otol Neurotol*. 2004; 25(6), 953–957.
68. Im, G. J., An, Y. S., Choi, J., Song, J.J., Chae, S.W., Jung, H.H. Analysis of Bacterial Biofilms on a Cochlear Implant Following Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infection. *J Audiol Otol*. 2015, 19(3), 172–177. doi: 10.7874/jao.2015.19.3.172.
69. Cohen, N.L. Medical or surgical complications related to the Nucleus multichannel cochlear implant. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989; 98(9), 754.
70. Bigelow, D.C., Kay, D.J., Rafter, K.O., Montes, M., Knox, G.W., Yousem D.M. Facial nerve stimulation from cochlear implants. *Am J Otol*. 1998; 19(2), 163–169.
71. Kelsall, D.C., Shallop, J.K., Brammeier, T.G., Prenger, E.C. Facial nerve stimulation after Nucleus 22-channel cochlear implantation. *Am J Otol*. 1997; 18(3), 336–341.
72. Vashishth, A., Fulcheri, A., Rossi, G., Prasad, S.C., Caruso, A., Sanna, M. Cochlear Implantation in Otosclerosis: Surgical and Auditory Outcomes With a Brief on Facial Nerve Stimulation. *Otol Neurotol*. 2017; 38(9), 345–353.
doi:10.1097/MAO.0000000000001552.
73. Pires, J.S., Melo, A.S., Caiado, R., Martins, J.H., Elói Moura, J., Silva, L.F. Facial nerve stimulation after cochlear implantation: Our experience in 448 adult patients. *Cochlear Implants Int*. 2018; 19(4), 193–197. doi:10.1080/14670100.2018.1452561.

74. Thom, J.J., Carlson, M.L., Olson, M.D., Neff, B.A., Beatty, C.W., Facer, G.W., Driscoll, C.L. The prevalence and clinical course of facial nerve paresis following cochlear implant surgery. *Laryngoscope*. 2013; 123(4), 1000–1004. doi:10.1002/lary.23316.
75. Joseph, S.T., Vishwakarma, R., Ramani, M.K., Aurora, R. Cochlear implant and delayed facial palsy. *Cochlear Implants Int*. 2009; 10(4), 229–236. doi:10.1179/cim.2009.10.4.229.
76. Su, W.Y., Marion, M.S., Hinojosa, R., Matz, G.J. Anatomical measurements of the cochlear aqueduct, round window membrane, round window niche and facial recess. *Laryngoscope*. 1982; 92(5), 483–486.
77. Steenerson, R.L., Cronin, G.W., Gary, L.B. Vertigo after cochlear implantation. *Otol Neurotol*. 2001; 22(6), 842–843.
78. Hänsel, T., Gauger, U., Bernhard, N., Behzadi, N., Romo Ventura, M.E., Hofmann, V., Olze, H., Knopke, S., Todt, I., Coordes, A. Meta-analysis of subjective complaints of vertigo and vestibular tests after cochlear implantation. *Laryngoscope*. 2018; 128(9), 2110–2123. doi:10.1002/lary.27071.
79. Limb, C. J., Francis, H.F., Lustig, L.R., Niparko, J.K., Jammal, H. Benign positional vertigo after cochlear implantation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 132(5), 741–745.
80. Fife, T.A., Lewis, M.P., May, J.S., Oliver, E.R. Cochlear Implantation in Ménière's Disease. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 140(6), 535–539. doi:10.1001/jamaoto.2014.550.
81. Perkins, E., Rooth, M., Dillon, M., Brown, K. Simultaneous labyrinthectomy and cochlear implantation in unilateral meniere's disease. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018; 3(3):225–230. doi:10.1002/lio2.163.

82. Coordes, A., Basta, D., Götze, R., Scholz, S., Seidl, R.O., Ernst, A., Todt, I. Sound-induced vertigo after cochlear implantation. *Otol Neurotol.* 2012; 33(3), 335–342.
doi:10.1097/MAO.0b013e318245cee3.
83. van der Marel, K.S., Verbist, B.M., Briaire, J.J., Joemai, R.M., Frijns, J.H. Electrode migration in cochlear implant patients: not an exception. *Audiol Neurootol.* 2012; 17(5), 275–281. doi:10.1159/000338475.
84. Karimi, D., Mittman, P., Ernst, A., Todt, I. Surgical treatment of vertigo in cochlear implantees by electrode resealing. *Acta Otolaryngol.* 2017; 137(10), 1031–1034.
doi:0.1080/00016489.2017.1331045.
85. Todt, I., Utca, J., Karimi, D., Ernst, A., Mittmann, P. Cochlear implant electrode sealing techniques and related intracochlear pressure changes. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 46(1), 40. doi:10.1186/s40463-017-0218-y.
86. Sennaroglu, L., Saatci, I. A New Classification for Cochleovestibular Malformations. *Laryngoscope.* 2002; 112(2), 2230–2241. doi:10.1097/00005537-200212000-00019.
87. Mehanna, A.M., Fathala, M.F., Elwany, M.S. A stepwise algorithm for the management of cerebrospinal fluid gusher during cochlear implantation. *Egypt J Otolaryngol.* 2015; 31, 19-29. doi:10.4103/1012-5574.152704.
88. Fabíková, V. Srovnání přístupů nastavování řečových procesorů u kochleárních implantátů [online]. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně. Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií. Ústav biomedicínského inženýrství. Brno, 2014 [cit. 10. 2. 2019]. Dostupné z: <https://dspace.vutbr.cz/handle/11012/33416>
89. Vokřál, J., Černý, L., Skřivan, J., Bouček, J., Čada, Z., Kluh, J. Nastavování zvukových procesorů u pacientů s kochleárním implantátem na Foniatické klinice 1. LF UK a VFN. *Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/.* 2012; 61(4), 216–222.

90. Spoenclin, H., Schrott, A. Analysis of the human auditory nerve. *Hear Res.* 1989; 43(1), 25–38.
91. Dlouhá, O., Novák, A., Vokřál, J. Česká slovní audiometrie – vývoj nových testů. *Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/*, 2008; 57(4), 195–200.
92. Damen, G.W., Beynon A.J., Krabbe, P.F., Mulder, J.J., Mylanus, E.A. Cochlear implantation and quality of life in postlingually deaf adults: Long-term follow-up. *Otolaryngol Head and Neck Surg.* 2007;136(4), 597–604.
93. Klop, W.M., Boermans, P.P., Ferrier, M.B., Van Den Hout, W.B., Stiggelbout, A.M., Frijns, J.H. Clinical relevance of quality of life outcome in cochlear implantation in postlingually deafened adults. *Otol Neurotol.* 2008; 29(5), 615–621.
doi:0.1097/MAO.0b013e318172cfac.
94. Blanař, V., Mejzlík, J., Pellant, A., Bártová, I., Krčmář, P., Lovas, M. Česká verze dotazníku Hearing Handicap Inventory for Adults. *Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/*. 2004; 63(1), 50–57.

5. Vědecké výsledky autora vztahující se k tomuto tématu

1. GÁL, B., ROTTENBERG J., TALACH T., VESELÝ M., KADAŇKA Z., KADAŇKOVÁ E., HOROVÁ I., BUDÍKOVÁ M., KOSTŘICA R., HLOŽEK J. 2018. **The efficacy of cochlear implantation in adult patients with profound hearing loss.** Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie [online]. 2018, 81(6), 664–668. ISSN 1210-7859.
doi:10.14735/amcsnn2018664
IF = 0.508 (2017), Q4 NEUROSCIENCES; Q4 SURGERY
2. GÁL, B., ROTTENBERG J., PAŽOURKOVÁ M., VANÍČEK J., VOGAZIANOS E. **Diagnosis of retrocochlear lesions with emphasis on expansion of the cerebellopontine angle.** Biomedical Papers [online]. 2018, 162(3), 178–183. ISSN: 1213-8118
doi:10.5507/bp.2018.013
IF = 1.087 (2017), Q4 MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL
3. TALACH, T., ROTTENBERG J., GÁL B., KOSTŘICA R., JURAJDA M., KOCÁK I., LAKOMÝ R., VOGAZIANOS E. **Genetic risk factors of cisplatin induced ototoxicity in adult patients.** Neoplasma [online]. 2016, 63(2), 263–268. ISSN 0028-2685
doi:10.4149/212_140820N391
IF = 1.871 (2016), Q4 ONCOLOGY
4. GÁL, B., KOSTŘICA, R., HLOŽEK, J., TALACH, T., ROTTENBER, J., VESELÝ, M., ŠLAPÁK, I., URÍK, M., HOŠNOVÁ, D., ČEFELÍNOVÁ, J., HOROVÁ, I., BUDÍKOVÁ, M. 2019. **The Brno**

Cochlear Implant Centre: The Treatment Outcomes of Unilateral Cochlear

Implantations in Adults. Otorinolaryngologie a Foniatrie. 68(1), 18–23. ISSN1210-7867.

5. GÁL, B., KOSTŘICA, R., HLOŽEK, J., TALACH, T., VESELÝ, M., SLOUKA, D., HOŠNOVÁ, D., ROTTENBER, J. 2019. **The Brno Implant Centre: An Analysis of Cochlear Implant Complications.** Otorinolaryngologie a Foniatrie. 68(1), 24–29. ISSN 1210-7867.
6. GÁL, B., TALACH, T., VESELÝ, M., ROTTENBERG, J., URBÁNKOVÁ, P., SMILEK, P., KOSTŘICA, R., HLOŽEK, J. 2018. **Bonebridge – The New Active Direct-drive Bone Conduction Hearing Implant.** Otorinolaryngologie a Foniatrie. 67(2), 50–55. ISSN 1210-7867.
7. SMILEK, P., ČADA, K., HLOŽEK, J., GÁL, B., ŽALLMANN, M. 1998. **Review of stapedial operations at the ENT clinic in Brno in 1970-1995.** Otorinolaryngologie a Foniatrie. 47(2), 63–67. ISSN 1210-7867
8. HLOŽKOVÁ, T., GÁL, B., URBÁNKOVÁ, P., ROTTENBERG, J. 2018. **Ear canal (otitis externa) and middle ear inflammations – diagnosis and therapy.** Medicína pro praxi [online]. 15(2), 98–101. ISSN 1214-8687

Přednášky

1. GÁL, B., VESELÝ, M. **Komplikace kochleárních implantací.** 58. Otologický den. Ústí nad Labem, 6. 12. 2018.

2. GÁL, B. **Implantabilní sluchové systémy pro přímé kostní vedení.** 80. kongres České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP, Kroměříž, 13.-15. 6. 2018.
3. GÁL, B., ŠLAPÁK, I. **Komplexní implantační centrum pro sluchově postižené Brno.** Schůze České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP Jihomoravského regionu. Brno, 15. 3. 2018.
4. GÁL, B., ŠLAPÁK I., VESELÝ, M., URÍK, M. **Kochleární implantace – pohled na operační sál.** Schůze České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP Jihomoravského regionu. Brno, 15. 3. 2018.
5. GÁL, B. **Komplexní implantační centrum pro sluchově postižené Brno - implantabilní systémy pro přímé kostní vedení.** 57. Otologický den České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP. Pardubice, 7. 12. 2017.
6. GÁL, B., ŠLAPÁK, I. **Komplexní implantační centrum Brno.** XI. Ningerovy dny. Luhačovice, 20.-21. 10. 2017.
7. GÁL, B. **Rekonstrukční chirurgie středouší – osikuloplastiky.** Schůze České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP Jihomoravského regionu. Brno, 12. 10. 2017.

8. GÁL, B., TÓTHOVÁ, E., URBÁNKOVÁ, P., HLOŽEK, J., SMILEK, P. **Delayed facial palsy following uncomplicated tympanomastoid surgery.** 15th International Conference on Cochlear Implants and Other Implantable Technologies, San Francisco, USA. 26.-29. 7. 2017.
9. GÁL, B. **Kochleární implantace z pohledu chirurga.** Kurz Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví. Technická audiologie 7 v rámci celoživotního vzdělávání. Brno, 26. 5. 2017.
10. GÁL, B., ŠLAPÁK, I. **Komplexní implantační centrum pro sluchově postižené Brno.** Mezinárodní den sluchu (Tisková konference). Praha, 2. 3. 2017.
11. GÁL, B. **Rekonstrukce středouší - osikuloplastiky.** II. brněnský ORL den. Celostátní konference České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP s mezinárodní účastí. 7. 2. 2014.
12. GÁL, B. **Otogenní zánětlivé komplikace cholesteatomu.** 50. Otologický den České společnosti pro otorinolaryngologii a chirurgii hlavy a krku ČLS JEP. Brno, 2. 12. 2010.

Organizace

1. Schůze České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP Jihomoravského regionu. **100 kochleárních implantací v brněnském implantačním centru.** Brno, 15. 3. 2018.

2. Schůze České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP Jihomoravského regionu. **Rekonstrukční chirurgie středouší**. Brno, 12. 10. 2017.
3. Symposium: **Implantabilní systémy pro přímé kostní vedení**. 15. Česko-Slovenský foniatrický kongres 2017 a XXVIII. Celostátní foniatrické dny Evy Sedláčkové. Ostravice, 8.-10. 6. 2017.
4. II. Brněnský ORL den. Konference České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP. **Ušní chirurgie**. Brno, 7. 2. 2014.

ČÁST 2: ZOBRAZENÍ BUNĚK HNSCC HOLOGRAFICKOU MIKROSKOPIÍ

1. HNSCC – Head and Neck Squamous Cell Carcinomas

Dlaždicobuněčné karcinomy (HNSCC – Head and Neck Squamous Cell Carcinomas)

představují nejčastější histologický typ nádorů hlavy a krku. Jejich incidence je celosvětově odhadována na 500 tisíc, v Evropě na 250 tisíc a v České republice na 3 tisíce nových případů ročně [1,2].

HNSCC jsou spojeny s vysokou morbiditou spojenou jak s primárním onemocněním, tak s následnou léčbou. Prognóza pacienta se odvíjí především od stadia, ve kterém byl pacient diagnostikován, a lokalitě nádoru.

Prognóza časných stadií je poměrně příznivá, léčba se opírá o chirurgii nebo radioterapii a pravděpodobnost pětiletého přežití se pohybuje mezi 70–90 %. Nicméně až dvě třetiny HNSCC jsou diagnostikovány v pokročilém stádiu, léčba je kombinovaná a prognóza je výrazně závažnější a klesá na 66 % u laryngeálního karcinomu, 66 % u orofaryngeálního karcinomu a 28 % u hypofaryngeálního karcinomu [3].

Až dvě třetiny nádorů je diagnostikováno v pokročilém stadiu onemocnění. Standardem v léčbě pokročilých karcinomů hlavy a krku je kombinovaná multimodální léčba s důrazem na zachování funkce důležitých orgánů. Základními léčebnými modalitami jsou chirurgie, radioterapie a chemoterapie [4].

Mezi nejnovější trendy onkologického výzkumu patří postupy směřující k individualizaci protinádorové léčby, tzv. „tailor-made therapy“. Stanovení citlivosti na cytostatika je nejen

důležitým aspektem, který determinuje úspěšnost léčby chemoterapií, ale zároveň do značné míry určuje radiosenzitivitu tumoru, což je důležité zejména při použití orgány šetřících protokolů léčby. Identifikace prognostických a prediktivních markerů pro strategii individuální léčby je v současné době hlavním cílem výzkumu systémové léčby.

1.1. Role chemoterapie v léčbě HNSCC

Použití cytostatické léčby u HNSCC je dnes vymezeno pro místně pokročilá stádia, pro recidivující a generalizovaná onemocnění.

Naše pracoviště je součástí Komplexního onkologického centra. Jedním ze základních prvků péče o onkologické pacienty je činnost Krajské indikační komise pro nádory hlavy a krku provádějící diagnosticko-terapeutickou rozvahu pro konkrétního pacienta. Doporučený způsob léčby je stanoven na základě konsensu multioborového týmu a s ohledem na preferenci pacienta přítomného na komisi.

U resekabilních pokročilých stadií HNSCC je primární léčebnou možností chirurgická léčba s následnou pooperační radioterapií (RT) nebo chemoradioterapií (CHRT) v případě přítomnosti rizikových faktorů (pozitivní resekční okraje, perineurální invaze, extranodální šíření). Chemoterapie senzibilizuje nádorové buňky k účinku radioterapie a kombinovaná léčba vede ke zvýšení pravděpodobnosti pětiletého přežití. Na druhé straně akutní toxicita CHRT je vyšší než u samotné RT. Samotná adjuvantní CHT není doporučována a její benefit nebyl ve studiích fáze II prokázán [4].

U neresekabilních HNSCC je primární konkomitantní chemoradioterapie s cisplatinou standardem. Jak již bylo zmíněno, kombinovaná léčba je spojena se značnou toxicitou, což je

problém zejména při indikaci léčby u starších nemocných a pacientů se závažnými komorbiditami.

Přísně individuálně je zvažována indikace neoadjuvantní chemoterapie. Předpokládá se, že může vést k redukci objemu tumoru, eradikaci subklinických metastáz a zvýšení citlivosti nádorových buněk k radioterapii. O indikaci neoadjuvantní CHT jsou vedeny odborné diskuze. Zatímco výsledky prvotních studií byly velmi povzbudivé, závěry velkých randomizovaných studií pozitivní výsledky zcela nepotvrdily.

Pro pacienty s recidivujícím či metastatickým HNSCC není mnoho léčebných variant. Indikace paliativní chemoterapie je na onkologické komisi individuálně posuzována s ohledem na primární léčbu, rozsah a lokalizaci nádoru a celkový stav pacienta. Indikace paliativní, symptomatické či podpůrné léčby je vždy posuzována zejména s ohledem na potenciální benefit léčby a kvality života.

1.2. Toxicita chemoterapie

Účinek cytostatik není přísně specifický pro nádorové buňky, ale působí toxicky i na normální buňky. Nežádoucí účinky cytostatik tak představují limitující faktor chemoterapie a ve svých důsledcích mohou vést i k závažnému poškození pacienta.

Mezi obecné nežádoucí účinky cytostatik řadíme komplikace hematologické (leukopenie, anémie a trombocytopenie), gastrointestinální (nauzea, zvracení) a alopecie. Navíc se při podávání cytostatik častěji manifestují alergické reakce. Kromě toho, jednotlivá cytostatika jsou charakteristická specifickou toxicitou, u cisplatin nefrotoxicitou a ototoxicitou,

u 5-fluorouracilu slizniční toxicitou. Specifickou toxicitu má i anti-EGFR biologická léčba, jde především o riziko kožní toxicity a závažných alergických reakcí [5].

Z uvedených důvodů jsou standardně před podáním každého cyklu CHT kontrolovány laboratorní hodnoty, především krevní obraz a biochemický screening, včetně ledvinových a jaterních funkcí. Současně jsou preventivně ordinována antiemetika a popřípadě růstové faktory bílé krevní řady. Při konkomitantní CHRT (u HNSCC nejčastěji s cisplatinou) musíme počítat se synergním účinkem nežádoucích účinků a rizikem zejména slizniční toxicity.

Téma ototoxicity cisplatinou bylo jedním z výzkumných cílů, na které se naše pracoviště v minulosti zaměřilo. Cílem projektu bylo nalezení závislosti mezi výskytem ototoxicity indukované cisplatinou a variabilitou v genech, jež kódují enzymy, podílející se na metabolizaci cisplatinou a odstraňování reaktivních metabolitů kyslíku. V prospektivní studii bylo analyzováno 55 pacientů léčených cisplatinou, u kterých se nevyskytovalo významné poškození sluchu v předchorobí. Pacienti byli audiometricky vyšetřeni před terapií a následně před a po každém cyklu podání cisplatinou. Byly zkoumány genové polymorfismy ve vybraných kandidátních genech, kódujících enzymy ovlivňující oxidativní stres (GSTT1, GSTM1, GSTP1, SOD, iNOS), mediátory zánětu (IL1, IL6, TNF-alfa), regulaci apoptózy (BCL-2) a methyltransferázy (TPMT a COMT). Na základě výsledků studie byl prokázán genetický podklad individuální senzitivity k ototoxicitě indukované cisplatinou. V souboru vyšetřených pacientů byly prokázány asociace časného nástupu ototoxicity indukované cisplatinou s nepřítomností delece genu pro GSTT1 ($p=0,009$) a s výskytem T alely polymorfismu rs9332377 v genu pro COMT ($p=0,001$).

TALACH, T., ROTTENBERG J., GÁL B., KOSTŘICA R., JURAIDA M., KOCÁK I., LAKOMÝ R.,
VOGAZIANOS E. **Genetic risk factors of cisplatin induced ototoxicity in adult patients.**
Neoplasma [online]. 2016, 63(2), 263–268. ISSN 0028-2685 doi:10.4149/212_140820N391
IF = 1.871 (2016); Q4 ONCOLOGY; AP 20%

2. Testy chemosezitivity a chemorezistence (CSRAs)

Protokoly cytostatické léčby nejsou založeny na individuální odpovědi pacienta, ale na empirických zkušenostech a výsledcích klinických studií, které průměrují statisticky významný účinek chemoterapeutika na průměrného pacienta [6]. Účinek chemoterapie je ovlivněn řadou faktorů, nejen histologickou typizací, ale i biologickou a genetickou nádorovou heterogenitou.

Cílem testů chemosenzitivity a chemorezistence („Chemosensitivity and resistance assays“ – CSRAs) je *in vitro* laboratorní analýza buněk vzorku odebraného z nádoru konkrétního pacienta, získání prediktivní informace o senzitivě nebo rezistenci nádorových buněk k testovaným cytostatikům. Výběr protinádorových léčiv s maximální účinností pro daný nádor a současně eliminace těch, na něž je nádor vysoce rezistentní, by mohl vést ke snížení rizika neúčinné léčby, a tím omezení nežádoucích účinků.

2.1.1. Metodika CSRA testů

K testování prediktivní hodnoty CSRAs se v současnosti používají rozdílné metodiky. Jedná se o testy *in vivo* a *in vitro* testy na nádorových buněčných kulturách.

2.1.1.1. Metody prováděné *in vivo*

In vivo CRSAs využívají modelových zvířat, nejčastěji imunodeficitních laboratorních myší. Nádorové buňky jsou implantovány do jejich těla a sledovány parametry nádoru v závislosti na podaných cytostatikách. Typickým zástupcem je SRCA („Subrenal capsule assay“), u něhož je bioptický vzorek lidského nádoru implantován do subrenálního pouzdra laboratorního zvířete [7]. Hodnocení testu spočívá v porovnání rozměru tumoru u myší, u nichž byla aplikována definovaná cytostatika v porovnání s kontrolní skupinou zvířat. Využití *in vivo* CSRA testů eliminuje změny chování buněk pěstovaných v *in vitro* podmínkách, ale obecně jsou zdlouhavé, organizačně náročné a nákladné.

2.1.1.2. Metody *in vitro*

Metody testování *in vitro* jsou založeny na dvou odlišných principech, které hodnotí různě stupeň poškození nádorových buněk.

2.1.1.2.1. Klonovací testy

Podstatou klonovacích metod je kultivace kolonií nádorových buněk na agarovém médiu. Hodnocení testů je založeno na srovnání počtu nádorových kolonií v kontrolních vzorcích v porovnání se vzorky v přítomnosti různých cytostatik. Předností této metody je dobrá korelace s klinickými výsledky. Zásadním omezením širšího využití je časová náročnost a potřeba velkého množství buněk, které jsou schopné růstu v agarovém médiu. Tuto schopnost má dle literárních údajů méně než 1 % maligních buněk, což ztěžuje výtěžnost a interpretaci testu [8]. Příkladem je HTCA („Human tumor colony assay“), který je v rozdílných

modifikacích využíván do současnosti. DISC („Diferential staining cytotoxicity assay“) je testem významně kratším, jehož princip je založen na identifikaci buněčné smrti. Specifickým barvením jsou vizualizovány mrtvé buňky a test hodnocen poměrem celkového počtu buněk k buňkám mrtvým [9].

2.1.1.2.2. Metody založené na detekci metabolické aktivity buněk

Principálně jsou testy této kategorie založeny na hodnocení membránové integrity buněk. V metodických postupech se používají barviva, která jsou aktivně přes intaktní plazmatickou membránu akumulována živými nádorovými buňkami, nebo naopak jsou využívána barviva pronikající jen přes porušenou plazmatickou membránu mrtvých buněk. K testům této kategorie patří nejrozšířenější metoda CSRAs, tzv. MTT [(3-(4, 5-dimethylthiazolyl-2)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide)] test. Při testu je využívána schopnost živých buněk přeměnit mírně zbarvenou tetrazoliovou sůl na sytě zbarvený formazan. Konverze tetrazoliové soli probíhá v mitochondriích živých buněk a je uskutečněna působením aktivity dehydrogenáz [10]. Spektrofotometrií je hodnocena intenzita zbarvení, která odpovídá množství přítomných metabolizujících mitochondrií, respektive živých buněk, a umožňuje stanovit rozdíly buněčné viability mezi testovanými a kontrolními vzorky.

ChemoFX Assay

Tento test je založen na růstu a krátkodobé primární kultivaci epiteliálních buněk získaných resekci pevných nádorů. Primární kultury jsou v mikrotitračních destičkách vystavovány rostoucím dávkám vybraných chemoterapeutik. Následně je kvantifikován počet živých

buněk pomocí automatizovaného softwaru. Výsledné počty buněk v testovaných vzorcích jsou srovnány s počty živých buněk v kontrolních vzorcích. Výstupem je křivka závislosti účinku testovaného cytostatika na dávce [11].

ATP test

Metoda je založena na kvantitativním měření ATP bioluminiscencí. U živých buněk je ATP primárním zdrojem energie. Test využívá určení množství ATP přidáním luciferinu ke vzorku lyzovaných buněk testovaných chemoterapeutiky. Nízká koncentrace ATP se projevuje nízkou luminiscencí. Metoda byla použita pro hodnocení chemorezistence v kulturách ovariálního karcinomu [12, 13]. V dnešní době není však příliš využívána kvůli své nepřesnosti.

2.1.1.2.3. Metody na molekulární úrovni

Tyto testy fungují na úrovni detekce exprese genů nebo proteinů ovlivňujících citlivost či rezistenci buněk vůči cytostatikům. Mezi hlavní metody patří FCCA („Flow cytometric chemosensitivity assay“). Ze vzorku nádoru odebraného pacientovi je připravená buněčná suspenze. Průtokovým cytometrem lze určit počet mrtvých či životaschopných buněk, což vypovídá o účinku cytostatik na buňky a jejich senzitivě. Aplikace testu byla zkoušena v predikci chemorezistence časně léčebné odpovědi u akutní lymfoblastické leukemie [14].

2.1.1.3. Výhody a slabiny využití *in vitro* CSRAs

In vitro CSRAs jsou vyvinuty ke stanovení citlivosti konkrétního nádoru k výběru optimálního chemoterapeutika a nejefektivnějšího léčebného postupu.

Za největší nevýhodu CRSA testů je považována rozdílné chování nádorových buněk v *in vitro* a *in vivo* podmínkách. Důvodem je, že je velmi obtížné v laboratorních podmínkách simulovat podmínky v těle pacienta. Buňky v *in vitro* podmínkách nejsou ve fyziologickém prostředí pacienta a neovlivňují je metabolické procesy jako v *in vivo* prostředí.

Na straně druhé registrujeme v odborné literatuře desítky publikací, které popisují vzájemné vztahy mezi výsledky CSRAs testů a výsledky klinické léčby. Podle těchto studií byly prokazatelně uvedeny lepší výsledky léčby u pacientů, kteří byli léčeni podle výsledku CRSA testů.

ASCO (American Society of Clinical Oncology) uveřejnila v roce 2011 update metodického průzkumu studií věnovaných CSRAs s cílem definovat jejich roli v běžné klinické praxi [15]. Bylo shromážděno celkem 1 298 literárních zdrojů, především studií, metaanalýz a reviews z období 1/2003 do 5/2010. Z těchto zdrojů jen 21 publikací, z toho 5 randomizovaných studií, splnilo definovaná kritéria týkající se základních požadavků na relevantní srovnání výsledků léčby. Na základě tohoto průzkumu ASCO vydala stanovisko k využití CSRAs. Nebylo doporučeno použití CSRAs k výběru cytostatické léčby mimo klinické studie. Volba léčebného režimu chemoterapie by měla probíhat na základě publikovaných klinických studií, pacientova zdravotního stavu a léčebných priorit. I nadále však doporučuje pracovat na klinických testech těchto technologií a shledává v CSRA potenciální význam a prioritu dalšího výzkumu v prospektivních studiích.

2.1.1.4. Možný přínos CSRAs

Pokročilé HNSCC mají velmi závažnou prognózu a pravděpodobnost pětiletého přežití například u hypofaryngeálního karcinomu klesá až na 24 %.

Navzdory zavádění novelizovaných léčebných protokolů nedochází k zásadnímu zlepšení výsledků léčby a onkologická kombinovaná terapie je spojena s vysokou mírou nežádoucích účinků.

Nádory hlavy a krku jsou charakterizovány rozdílnou genotypovou a fenotypovou variabilitou, což je jednou z hlavních příčin rozdílné individuální citlivosti na radioterapii a chemoterapii. Navíc není standardizován postup při neúspěšné onkologické léčbě.

To všechno jsou faktory, které vedou výzkumné týmy k vyvinutí rychlých a pokud možno nízkonákladových testů, které by při zavedení do běžné praxe mohly zvýšit účinnost nádorové léčby, zpřesnit volbu neúčinnějšího cytostatika a vyhnout se cytostatikům s nižší efektivitou.

3. CCHM (koherencí řízená holografická mikroskopie)

Jak bylo zmíněno v přehledu, naprostá většina CSRAs *in vitro* testů je založena na hodnocení buněčné smrti. Náš výzkumný záměr se zaměřil na hodnocení vlastností živých nádorových buněk primokultur nádorů pacientů s HNSCC pomocí unikátní technologie digitální koherencí řízené holografické mikroskopie (CCHM). CCHM představuje zobrazovací metodu, která umožňuje neinvazivně pozorovat živé buňky v reálném čase a vyhodnocovat nejen jejich morfologické vlastnosti, ale rovněž migraci, celulární růst a buněčné dělení v různých prostředích.

3.1. Princip holografického záznamu

Objev principu holografie v roce 1947 byl výsledkem snahy fyzika D. Gabora o zlepšení rozlišení elektronového mikroskopu [16]. V té době ještě nebyly dostupné vhodné zdroje světla, a proto k významnému rozvoji holografie došlo až po objevu laseru v roce 1960. V šedesátých letech se američtí vědci E. Leith a J. Upatnieks zabývali možnostmi realizace holografického záznamu pomocí běžného bílého světla [16]. Právě tato práce inspirovala profesora R. Chmelíka a jeho spolupracovníky z Fakulty strojního inženýrství VUT v Brně k přenesení principu holografie v bílém světle do optické mikroskopie. Více než desetiletá výzkumná práce vedla ke konstrukci a patentu technologie digitálního koherencí řízeného holografického mikroskopu [17].

Holografický záznam je specifický tím, že umožňuje záznam dvou důležitých vlastností světelných vln, intenzity a fáze. Lidské oko je citlivé pouze na intenzitu a fázi zaznamenat nedokáže. Proto nejsme zrakem schopni zaznamenat zcela průhledné objekty, které mění jenom fázi světelné vlny. Fáze má přitom podstatný význam, protože vypovídá o tvaru či struktuře zkoumaného objektu.

Týmu katedry biofotoniky Fakulty strojního inženýrství VUT v Brně se však podařilo navrhnout a zkonstruovat holografický mikroskop, který není vázán na laserový zdroj světla [18]. Využívá zdroje bílého světla, což umožnilo eliminaci nežádoucích artefaktů a zvýšení rozlišení záznamu. Pomocí speciálního děliče je světlo ze zdroje rozděleno na dva shodné svazky. Jeden svazek projde pozorovaným vzorkem a druhý svazek prochází mimo pozorovaný vzorek. Svazky z obou větví jsou směřovány do výstupní roviny, kde interferují za vzniku hologramu. Na konci soustavy je umístěna kamera, která vznikající hologramy zaznamenává. Holografický záznam je tedy pořízen v digitální podobě a následná

rekonstrukce a zobrazení pozorovaného vzorku jsou již prováděny pomocí počítače (digitální holografie).

4. Pilotní výzkum

4.1. Hypotézy a cíle výzkumu

1. Vypracování metodiky a stanovení parametrů *in vitro* laboratorní analýzy primárních linií HNSCC digitální holografickou mikroskopií
2. Navržení metodologie pro automatizované vyhodnocení a klasifikaci cytotkinetických vlastností buněk při využití CCHM jak ze statických, tak z časosběrných kvantitativních fázových obrazů
3. V přítomnosti cytostatik dojde ke změnám cytotkinetických vlastností buněčných kultur nádorových buněk, které bude možno CCHM zaznamenat a kvantitativně vyhodnotit. Absence signifikantního snížení migrace a celulární motility nádorových buněk by byla kritériem rezistence/senzitivity k testovanému léčivu.

4.2. Metodika první fáze výzkumu

4.2.1. Odběr tkáňového vzorku

V první fázi výzkumu jsme využili tkáňové vzorky peroperačně získané od tří pacientů s pokročilým orofaryngeálním HNSCC se souhlasem Etické komise FN u sv. Anny v Brně. Biologický materiál byl získán cíleným odběrem z centrální části primárního nádoru. Vzorek o

objemu cca 500 mm³ byl rozdělen na poloviny. Jedna polovina byla odeslána na standardní histopatologické vyšetření. Druhá polovina byla okamžitě dopravena studeným kultivačním médiem do laboratoře buněčné biologie výzkumné skupiny Experimentální biofotoniky VUT v Brně.

4.2.2. Primární buněčné kultury z individuálních HNSCC

Kultivace buněk byla zajištěna laboratoři buněčné biologie výzkumné skupiny experimentální biofotoniky VUT v Brně. Kultivace probíhala v inkubátoru Sanyo MCO-18AIC při konstantní teplotě 37°C, 5 %CO² a 95% vlhkosti vzduchu. Kontrola konfluence buněk byla prováděna světelnou mikroskopií. Při dosažení pokrytí kultivační plochy byla primokultura pasážována a část buněčné populace přenesena do nových kultivačních nádob. Označení získaných buněčných kultur z individuálních vzorků pacientů HNSCC: SACR, SACR2, SACR 3.

Pro další analýzu byly využity buňky SACR2. Epiteliální morfolyp SACR2 buněk byl vyšetřován fluorescenční mikroskopií s použitím specifických protilátek proti vybraným markerům (p53, p63, KT18, EGFR, ΔNp63 a E-cadherin). SACR2 podobně jako FaDu vykazaly expresi p63, KT18, EGFR, ΔNp63 a E-cadherin, p53 negativní.

Pro komparaci byla využita etablovaná buněčná linie FaDu (ATCC[®] HTB-43[™]) reprezentující model HNSCC, konkrétně tumor hypofaryngu mužského pohlaví.

4.2.3. Hodnocené parametry CCHM

Pomocí CCHM byly u subpopulací SACR2 a u etablované buněčné linie FaDu hodnoceny parametry dynamické morfologie, motility a kontaktních mezibuněčných interakcí.

Při přípravě pozorování byly buňky s médiem vloženy do předmětové komůrky, samotné médium bylo vloženo do referenční komůrky. První časosběrný záznam po dobu 48 hodin s intervalem 8 sekund byl ze čtvrté pasáže 55 dní po nasazení, druhý časosběrný záznam z deváté pasáže po 110 dnech kultivace *in vitro*. Korelace s porovnáním pozorování etablované buněčné linie FaDu.

Sledované parametry:

- buněčná migrace: záznam trajektorie migrace buněk, záznam typu migrace (individuální/skupinová), hodnocení rychlosti migrace (maximální rychlost migrace buněk dosahovala 200 $\mu\text{m}/\text{hod.}$). Migrační trajektorie a rychlost migrace byly odvozeny z pozice centroidů buněčné hmoty a jejich translokací. Byl stanoven pětiminutový interval mezi snímky pro stabilizaci centroidu, aby tak byla eliminována chybovost akumulace velmi malých translokací produkované buněčnou *in situ* motilitou. Trajektorie migrace byla definována euklidovskou metrikou, tedy vzdáleností měřenou translokací středu buněčné hmoty.
- buněčná motilita: kvantitativní záznam hodnot fázové difference je přímo úměrný ekvivalentu celulární suché hmoty (hodnocení protruze/retrakce, doubling time, mitózy). Pozorované buňky SACR2 vyprodukovaly 36 mitóz kulminujících mezi osmou a jedenáctou hodinou od sledování. Časový interval délky mitózy se pohyboval mezi 20-100 $\mu\text{min.}$

4.2.4. Výsledky pilotního projektu

Výsledky pilotního projektu jsou uvedeny ve studii:

GÁL, B., VESELÝ M., ČOLLÁKOVÁ J., NEKULOVÁ M., JŮZOVÁ V., CHMELÍK R., VESELÝ P.

Distinctive behaviour of live biopsy-derived carcinoma cells unveiled using coherence-

controlled holographic microscopy. PLoS ONE [online]. 2017, 12(8). ISSN: 1932-6203

doi:10.1371/journal.pone.0183399

IF = 2.766 (2017), Q1 MULTIDISCIPLINARY SCIENCES, AP 25%

5. Závěr

Holografická mikroskopie je jednou z technik kvantitativního fázového zobrazení, které se stále více osvědčují při biomedicínském výzkumu. Umožňují vysoce kontrastní zobrazení živých buněk bez použití jakýchkoli markerů, zejména fluorescenčních barviv, která ovlivňují přirozené chování buněk. Rozdíl optických drah způsobený průchodem světelného svazku přes buňku je přímo úměrný ekvivalentu suché hmoty, tedy hustotě hmotnosti veškerého materiálu buňky zbavené vody. Pomocí získaných dat lze hodnotit buněčné parametry, zejména migraci, motilitu, celulární růst a dělení. Je tak možné dlouhodobě pozorovat a zejména kvantifikovat děje probíhající v buňkách v téměř přirozených podmínkách, stejně jako jejich reakce na vnější podněty, například v přítomnosti protinádorových léčiv.

Vypracování metodiky kultivace primokultur konkrétního pacienta a interpretace získaných dat, by mohlo přispět k vyvinutí prediktivních testů, které by mohly zvýšit účinnost nádorové léčby a zpřesnit volbu neúčinnějšího typu protinádorové léčby.

RESEARCH ARTICLE

Distinctive behaviour of live biopsy-derived carcinoma cells unveiled using coherence-controlled holographic microscopy

Břetislav Gál¹*, Miroslav Veselý¹*, Jana Čolláková^{2,3}*, Marta Nekulová⁴*, Veronika Jůzová²*, Radim Chmelík^{2,3}†, Pavel Veselý²‡

1 St. Anne's University Hospital (FNUSA), Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Brno, Czech Republic, **2** CEITEC—Central European Institute of Technology, Brno University of Technology, Brno, Czech Republic, **3** Institute of Physical Engineering (IPE), Faculty of Mechanical Engineering, Brno University of Technology, Brno, Czech Republic, **4** Regional Centre for Applied Molecular Oncology (RECAMO), Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

* These authors contributed equally to this work.

† RC and PV are joint senior authors on this work.

* b.gal@fnusa.cz



OPEN ACCESS

Citation: Gál B, Veselý M, Čolláková J, Nekulová M, Jůzová V, Chmelík R, et al. (2017) Distinctive behaviour of live biopsy-derived carcinoma cells unveiled using coherence-controlled holographic microscopy. *PLoS ONE* 12(8): e0183399. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183399>

Editor: Thomas Abraham, Pennsylvania State Hershey College of Medicine, UNITED STATES

Received: December 20, 2016

Accepted: August 3, 2017

Published: August 28, 2017

Copyright: © 2017 Gál et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: Funded by The Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic projects CEITEC, 2020, ID number LQ1601; <http://www.msmt.cz/>, RC; Nanofabrication and Nanocharacterization Core Facility, CEITEC, ID number LM2011020; <https://www.ceitec.eu/>, RC; CZECH-BIOMAGING: National Infrastructure for Biological and Medical Imaging, ID number

Abstract

Head and neck squamous cell carcinoma is one of the most aggressive tumours and is typically diagnosed too late. Late diagnosis requires an urgent decision on an effective therapy. An individualized test of chemosensitivity should quickly indicate the suitability of chemotherapy and radiotherapy. No ex vivo chemosensitivity assessment developed thus far has become a part of general clinical practice. Therefore, we attempted to explore the new technique of coherence-controlled holographic microscopy to investigate the motility and growth of live cells from a head and neck squamous cell carcinoma biopsy. We expected to reveal behavioural patterns characteristic for malignant cells that can be used to improve future predictive evaluation of chemotherapy. We managed to cultivate primary SACR2 carcinoma cells from head and neck squamous cell carcinoma biopsy verified through histopathology. The cells grew as a cohesive sheet of suspected carcinoma origin, and western blots showed positivity for the tumour marker p63 confirming cancerous origin. Unlike the roundish colonies of the established FaDu carcinoma cell line, the SACR2 cells formed irregularly shaped colonies, eliciting the impression of the collective invasion of carcinoma cells. Time-lapse recordings of the cohesive sheet activity revealed the rapid migration and high plasticity of these epithelial-like cells. Individual cells frequently abandoned the swiftly migrating crowd by moving aside and crawling faster. The increasing mass of fast migrating epithelial-like cells before and after mitosis confirmed the continuation of the cell cycle. In immunofluorescence, analogously shaped cells expressed the p63 tumour marker, considered proof of their origin from a carcinoma. These behavioural traits indicate the feasible identification of carcinoma cells in culture according to the proposed concept of the carcinoma cell dynamic phenotype. If further developed, this approach could later serve in a new functional online analysis of reactions of carcinoma cells to therapy. Such efforts conform to current trends in precision medicine.

LM2015062; <http://www.czech-bioimaging.cz/> RC, MV; Project MEYS - NPS I, ID number LO1413; <http://www.msmt.cz/>, MN; The League against Cancer Prague grant, <https://www.lcr.cz/index.php/english>, PV; Brno University of Technology, Application of Advanced Optical Methods, ID number FSI-S-14-2494; <https://www.vutbr.cz/en/> RC; Czech Science Foundation grant, ID number 15-14612S; <https://www.vutbr.cz/en/>, RC; St. Anne's University Hospital (FNUSA) institutional grant, <http://www.fnusa.cz/>, BG.

Competing interests: Radim Chmelik, senior author, has co-authorship of CZ patent 302491 granted 4/5/2011 and related international patents. This does not alter our adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials.

Introduction

Cancer therapy is currently progressing towards the individualization of treatment guided by evidence based on individual tumour properties [1]. Live cancer cells propagated in vitro from biopsy have exemplified a plausible source of information for assessing solid tumour sensibility to therapy. In addition, the attributes of these cells should also provide a contribution to the prognosis [2]. Many chemosensitivity assays have been developed. Most of these assays rely on an evaluation of the extent of cell death caused by the presence of an anticancer drug [3]. However, none of these methods have become part of clinical practice. In 2004, an American Society of Clinical Oncology panel did not find sufficient evidence to support the routine use of in vitro anticancer drug resistance tests and advocated the inclusion of these potentially important research methods in prospective clinical trials. Since 2004, this situation has not changed. There is no regular chemosensitivity or chemoresistance assay save for ovarian carcinoma, which, based on current evidence, would be sufficient to support usage in oncology practice [4].

The in vitro motility of tumour cells is associated with the local invasiveness and metastatic potential of experimental tumours in vivo [5,6]. Recently, Zhao et al. [7] also provided evidence for salivary adenoid cystic carcinoma, reporting that the down-regulation of the microtubule-associated tumour suppressor gene (MTUS1) expression contributes to the proliferation, migration and invasion abilities of this tumour as assayed in vitro. There are numerous methods to evaluate cell motility in vitro under varying conditions. Nevertheless, the application of these methods is limited, and their clinical impact remains minimal. However, the qualified exploitation of the understanding of the regulation of migration and model invasiveness in vitro for the examination of individual ex vivo cultured carcinoma cells remains crucial for progress in cancer diagnostics and therapy.

Our development of coherence-controlled holographic microscopy (CCHM) has offered us an opportunity to examine the reactions of live cells. CCHM quantitative phase imaging (QPI), which can be feasibly exploited even through turbid media [8] to measure tiny differences in cell motion [9], presents an innovative objective analysis of live cancer cells in vitro achieved by simultaneously imaging the cell shape and position and measuring changes in the cell mass, i.e., growth. Indeed, CCHM in a Q-PHASE microscope (Tescan Orsay Holding, a.s., Brno, Czech Republic) recently contributed to the differentiation of oncosis from apoptosis [10] and the recognition of entosis, which emerged as a particularly important type of ostensible cell death but is potentially required for tumour survival [11]. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is a pressing clinical problem. The available treatments based on a multi-modal approach comprise surgery, chemotherapy, radiotherapy and biological therapy while emphasizing organ preservation. HNSCC has been selected in the present study to examine the promise of the CCHM method to contribute to clinical practice by the in vitro identification of live carcinoma cells. If accomplished, these cells from individual tumour could subsequently be used in the screening for the best therapy option.

We acquired primary carcinoma cells from an HNSCC biopsy and employed molecular biology to confirm their cancerous origin. Subsequently, we used CCHM QPI to recognize behavioural traits. These efforts should further the current understanding of the in vitro identification of individual carcinoma live cells.

Materials and methods

Patient selection

We used three HNSCC tumours obtained from patients selected according to the inclusion and exclusion criteria for the investigation of tumour biopsies in the present study, which was approved by the FNUSA Ethical Commission.

Inclusion criteria: biopsy proven; operable and inoperable; measurable stage III, IVA, IVB squamous-cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, hypopharynx or larynx with no previous malignancy; age between 18 and 75 years; good performance status (WHO grade 0 – 1); adequate laboratory tests (blood count and creatinine clearance); no symptomatic altered hearing; no peripheral neuropathy grade ≥ 2 ; and informed consent.

Exclusion criteria: generalized disease and refusal to the patient to participate in the study.

Tumour biopsy

We obtained, within the framework of the diagnostic protocol, tumour samples using surgical excision from the central part of the solid tumour tissue. We divided the volume of the approximately 500-mm³ sample into halves. One half was used for regular histopathology examination. The other half was promptly transported in cold culture medium to the Cell Biology Laboratory of the Experimental Biophotonics (CEITEC).

Cell culture

For the primary culture from biopsy, specimen cells were enzymatically released through digestion in 0.05% collagenase A (Roche, Penzberg, Germany) or 0.25% trypsin (Sigma-Aldrich, Prague, Czech Republic). We also cultivated cells outgrowing from tumour tissue fragments. Plain TC plastic or glass-bottomed dishes were used as culture vessels. EMA medium (a kind gift from Dr. Eva Matoušková) was H-MEM supplemented with non-essential amino acids (Sigma-Aldrich, Prague, Czech Republic), 1 mM sodium pyruvate, 0.3 g/L L-glutamine, 0.5 µg/ml hydrocortisone, 5 µg/ml insulin, 10⁻¹⁰ M cholera toxin, 5 ng/ml epidermal growth factor (all these chemicals from Sigma-Aldrich, Prague, Czech Republic), 10% calf serum (ZVOS Hustopece, Czech Republic) and 2% foetal bovine serum (Sigma-Aldrich, Prague, Czech Republic), penicillin, and streptomycin [12]. The cells were fed either plain EMA medium or EMA medium supplemented with 20% MEM and 10% calf serum conditioned on semiconfluent NIH 3T3 cells for one day and subsequently centrifuged and filtered. For time-lapse microscopy, the EMA medium was modified as follows: phenol red was omitted, sodium bicarbonate concentration was lowered to one-third (0.3 g/L) and 20 mM of non-volatile buffer TES (Sigma-Aldrich, Prague, Czech Republic) was added, and the pH set to 7.4. We subsequently used the same media in the continuing cultivation of the isolated cells.

FaDu cell line (ATCC HTB-43) was established from a punch biopsy of a human hypopharyngeal tumour [13]. It is one of the most widely used HNSCC cell models and it is also a part of ATCC Head and Neck Cancer Panel (ATCC TCP-1012). FaDu has been subjected to genomic analysis and pharmacological profiling [14,15] and has already been used as a control for newly established HNSCC cell line [16]. The established FaDu HNSCC cell line was maintained in standard culture medium (H-MEM with 5% foetal bovine serum).

Light microscopy

- Nikon Eclipse TS100-F equipped with Zernike phase contrast LWD objectives for the regular assessment of the cell culture and static photography and short time-lapse recording of ongoing cell morphological changes.
- Olympus Bx41 with Olympus XM10 camera for fluorescence imaging.
- NIKON confocal A1R for DIC and fluorescence imaging.
- Q-PHASE multimodal holographic microscope (Tescan Orsay Holding, a.s., Brno, Czech Republic) for the investigation of complex cell behaviour using the CCHM QPI method.

SDS-PAGE and western blot

The cells were trypsinized, washed in PBS and resuspended in lysis buffer (150 mM NaCl, 1% Nonidet P-40, 50 mM Tris-HCl, pH 8.0, 5 mM EDTA, pH 8.0, and protease inhibitor cocktail). The protein concentration was measured using a Bradford protein assay, and 20 μ g of total protein in the NuPAGE LDS Sample Buffer (Life Technologies, USA) was loaded onto 10% polyacrylamide gels, separated and transferred onto nitrocellulose membranes using the Mini-PROTEAN Electrophoresis System (Bio-Rad, USA) for 90 min, applying 100 V in the transfer buffer (240 mM Tris, 190 mM glycine, and 20% methanol). The membranes were blocked in 5% non-fat milk in PBS with 0.1% Tween and incubated overnight with primary antibodies at 4°C. Primary antibodies used: Δ Np63-1.1 (Δ Np63, Moravian Biotechnology, Czech Republic), DC-10 (cytokeratin 18, Exbio, Prague, Czech Republic), DO-1 (p53, Moravian Biotechnology, Czech Republic), NCL-L-EGFR (EGFR, Novocastra, UK), vimentin—Dako—Clone V9, E-cadherin—Cell Signaling - 24E10, N-cadherin—Cell Signaling—D4R1H, AC40 (actin, Sigma-Aldrich, USA). The membranes were subsequently incubated with HRP-conjugated secondary antibody (RAM-Px, Dako, Denmark) for 1 h at room temperature. The signal was detected using ECL reagent (Amersham Pharmacia Biotech, UK).

Immunofluorescence

The cells were grown on coverslips for 24 h, washed in phosphate-buffered saline (PBS) and fixed in 4% formaldehyde in PBS for 20 min at room temperature. After washing in PBS, the cells were permeabilized in 0.1% Triton X-100 in PBS for 5 min. To block the nonspecific binding of the antibodies, cells were incubated with 3% bovine serum albumin (BSA) in PBS for 20 min. The cells were incubated with diluted antibody in 3% BSA in PBS for 1 h at room temperature. After 3 x 5 min washing with PBS, the cells were incubated with secondary antibody in 3% BSA in PBS for 1 h at room temperature in the dark. After 3 x 5 min wash with PBS, the cell nuclei were stained with 1 μ g/ml Hoechst for 5 min. The coverslips were mounted with Vectashield H-1000 mounting medium (Vector Laboratories, USA) and stored in the dark at 4°C. Primary and secondary antibodies used: Δ Np63-1.1 (Δ Np63, Moravian Biotechnology, Czech Republic), SFI-6 (p63, DCS-Innovative Diagnostik-Systeme, Germany), MOC-31 (EpCAM, Abcam, UK), and goat anti-mouse IgG DyLight-488 conjugate (Thermo Fisher Scientific, USA).

Coherence-controlled holographic microscopy (CCHM)

The first diffraction order of the diffraction grating is separated in the reference arm to provide a tilted off-axis reference beam and to ensure achromaticity and spatial invariance of the interferometer. Such a configuration equips CCHM QPI with the benefits of both spatially and temporally incoherent illumination. CCHM incoherent light imaging improves the image quality of QPI compared to coherent-illumination digital holographic microscopy (DHM) [17] by suppressing coherence noise (speckles), interferences and diffraction artefacts, while the lateral resolution is enhanced closer to standard light [17, 18]. The complete CCHM set-up brings about the halo artefact suppression and an advantage of a single shot hologram registration with the CCD camera [17, 19]. All the factors mentioned contribute to the fast and sensitive detection of cell outlines that enables reliable segmentation of cells making CCHM particularly suitable for study of living cells dynamics.

To accommodate cells in Q-PHASE, we used various homemade or commercial (IBIDI, Germany) observation chambers.

Image data processing. The Q-PHASE microscope produces holograms captured using a CCD camera (Ximea MR4021MC-BH). Q-PHASE software provides the online reconstruction

of phase shifts in radians into dry mass density ($\text{pg}/\mu\text{m}^2$) [18, 20, 21]. The error range of mass measurement was calculated on fixed cells under the same conditions and was approximately 1% of the total cell mass.

Cell cycle time estimation. Qualified estimation of the cell cycle time without the need of measuring the whole cell cycle can be achieved by calculating the cell mass doubling time from measuring the relative growth rate [22, 23]. Measurements of the cell mass increase lasting for at least 3 hours are needed. Non-applicable situations, such as cells colliding with debris, small fragments attached to the substratum, cells leaving the field of view or cells in mitosis, must be excluded from data processing. In addition, situations in which the segmentation algorithm fails while the cells crawl over or are in tight contact with each other are also excluded. Despite the excluded data points, we could reliably fit the data and calculate the time that a cell potentially requires to double its mass and presumably complete the cell cycle.

Cell migration. Migration trajectory and speed of migration for statistical analysis were derived from localization of the mass centroid and its translocation. We measured the translocation of the centre of the cell mass over 3 hours at five-minute interval between frames for the centroid stabilization in order to avoid the error of accumulating small translocations produced through cellular in situ motility. We defined the migration trajectory as the sum of the Euclidean distances between two following time points and actual speed from the length of the partial trajectory.

Statistics

Student's un-paired t-test was done using Matlab, MathWorks, Inc. and boxplot evaluation was done using OriginPro 2016, OriginLab, Corp.

Results

Primary cultures from individual HNSCC

SACR1 tumour: Advanced squamous cell carcinoma of the hypopharynx, T3N2bM0, intermediate grade (G2), p53 neg. Patient: male, 64 years of age. SACR1 cells were harvested using collagenase or trypsin digestion of the biopsy fragments. Within one week, some epithelial-like cells, which mesenchymal-like cells later overgrew, were observed.

SACR2 tumour: Squamous cell carcinoma of the oral cavity, T2N0M0, intermediate grade (G2), p53 neg. Patient: male, 73 years of age.

SACR2 cells were obtained after trypsinization and fragment culture. The primary cells emerging from the tumour fragments gave rise to the only growing epithelial-like cell population obtained (Fig 1A). Surprisingly, there were no fibroblast-like cells competing with the epithelial-like cells, which were subsequently confirmed to originate from the carcinoma.

SACR3 tumour: Advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx, T3N2aM0, high grade (G3), p53 neg. Patient: male, 57 years of age.

SACR3 cells were derived from fragment cultures only. Reflecting problems with the insufficient attachment of fragments to the culture substratum, we harvested only some cells with peculiar non-epithelial morphotypes.

Stationary characterization of live SACR2 cells. We selected SACR2 cells because of the early epithelial-like morphology (Fig 1A) for further study and comparison with the established HNSCC cell line FaDu [13]. SACR2 cells in culture showed an epithelial-like shape, and on the population level, they expressed the p63 tumour marker of squamous cell carcinoma (Fig 2A) [24, 25]. SACR2 cells in static observation of the dense layer appeared as tightly packed ordinary epithelial cells (Fig 1A, 1D and 1E). However, the morphology of the growing colonies was irregularly shaped and jagged (Fig 1D and 1G), which differed from the ordinary

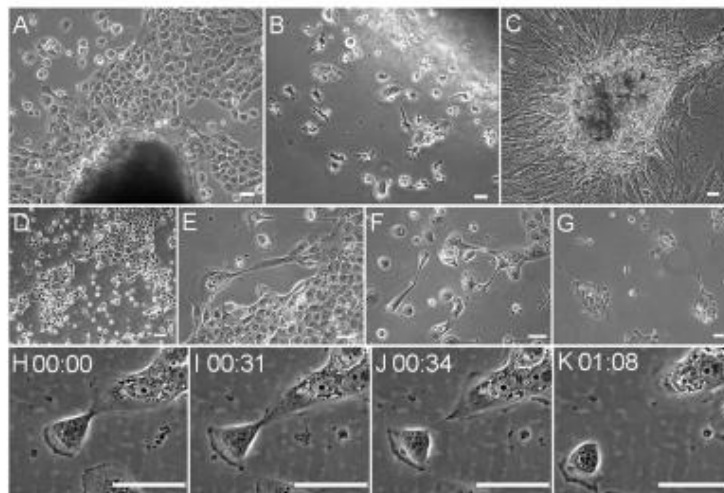


Fig 1. SACR2 cells early in culture. (A) Ex vivo fragment with outgrowing epithelial-like sheet of cells; (B) Ex vivo fragment with individual cells dispersed around the fragment and mixed with tumour-associated ramified macrophages that subsequently vanish. (C) Ex vivo fragment of healthy tissue from the vicinity of an SACR2 tumour with outgrowing mesenchymal cells. (D) Irregular shape of primary colonies. (E) Pleomorphic cell phenotype in parts of a semi-confluent culture. (F) Variability of cell shapes in sparse culture. (G) Unusual colony shapes invoking the impression of latent propensity to invasion. (H-K) active release within one hour of an SACR2 cell from a projection of the colony at lab temperature. Scale bars, 50 μ m.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183399.g001>

roundish colonies of the HNSCC FaDu cells (Fig 3). The image of an actively migrating isolated cell protruding into the free culture space followed by other cells provided a strong impression of the collective invasion of carcinoma cells (Fig 1D and 1G, Fig 3). This notion confirmed the short time-lapse observation that despite being taken only at lab temperature,

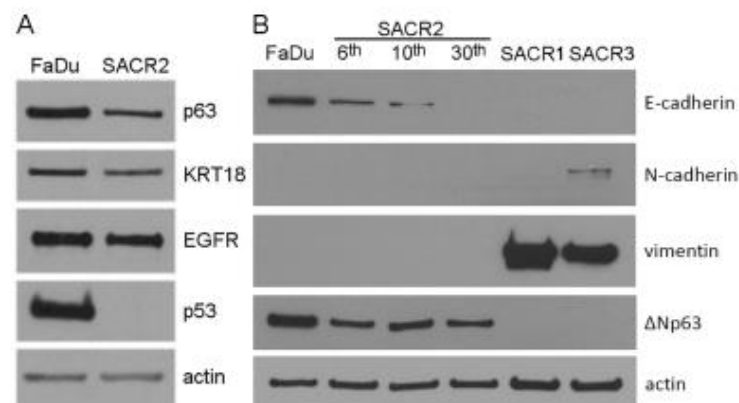


Fig 2. Western blots for tumour markers. (A) Comparison of FaDu with SACR2 cells shows high similarity in p63, KRT18 and EGFR expression and an absence of p53 in SACR2 cells. (B) SACR2 cells compared with FaDu cells show decreasing expression of E-cadherin with increasing passages (6th, 10th, 30th) and almost the same expression of Δ Np63. Vimentin was expressed only in SACR1 and 3 cells, and N-cadherin was only slightly expressed in SACR3 cells.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183399.g002>

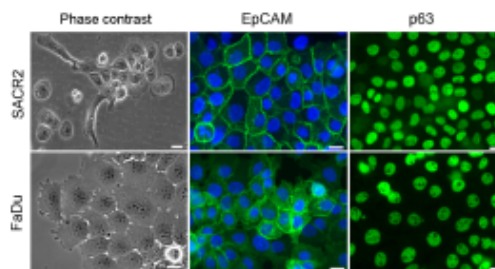


Fig 3. Comparison between SACR2 epithelial cells (10th passage) and the FaDu HNSCC cell line. Phase contrast: SACR2 cells still show an irregular shape, both in terms of cells and colonies, while polygonal FaDu cells form regular rounded colonies. EpCAM and p63 are expressed in the individual cells of both populations. Scale bars, 20 µM.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183399.g003>

the active release of the leading cell from the colony projection (Fig 1H–1K) was observed within one hour.

Western blots for tumour markers. SACR2, similar to FaDu cells, expressed p63, KT18, EGFR, ΔNp63 and decreased expression of E-cadherin but not p53 (Fig 2A). SACR1 and SACR3 expressed vimentin, which was not detected in FaDu or SACR2 cells. N-cadherin was only marginally detected in SACR3 cells (Fig 2B). We considered confirmation of the p63 expression in the SACR2 cells as evidence of carcinoma origin [24, 25].

Dynamic CCHM QPI analysis of SACR2 cells. For CCHM, we investigated the SACR2 cells for dynamic morphology, motility as the ruffling of the leading cell periphery engaged in migration and in cell-to-cell collisions. We measured these characteristics as related to cell mass in two stages of SACR2 cells continuously cultured in vitro. The first stage was in the fourth passage (55 days after seeding), when cells other than epithelial morphotypes could still likely occur, e.g., fibroblasts and macrophages, as in primary culture (Fig 1B and 1C). The second stage was in the ninth passage (110 days after seeding), and 48-hour time-lapse recording provided substantial information on the nature of the SACR2 cells. Subsequently, when defrosted from cells frozen after the sixth passage (after 120 days in culture, of which 53 days were spent frozen in liquid nitrogen), SACR2 cells were examined for the stability of the dynamic phenotype. In all instances, the patterns of SACR2 cell motility, migration and growth, also indicated by mitotic activity, were similar. Fig 4 reviews SACR2 events of maximum migration speed and mitotic activity over a period of 48 hours of time-lapse recording at 8-sec intervals between frames. Within the field of view, we observed approximately one hundred cells migrating individually or in a group there. Cell activity was evaluated in relationship to the “social” situation of the cell. The maximum speed either achieved by cells, either single

Speed (µm/h)																														
100-200																														
50-100	S																			EE	E					S		S		
<50				C																										
Mitosis																														
Single		•																												
Edge		•	•	••																						•••			•	
Crowd		••	••	••	•			•		••	••															•••				
Hours	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48						

Fig 4. Overview of SACR2 cell activities manifested over 48 hours of time-lapse recording at the 9th passage (Q-PHASE, 10x objective lens, field of view 376 x 376 µm², 8-sec intervals). Mitoses and the measurement of short lasting maximum migration speed were recorded in relationship to the “social” situation of the cell. From all 36 mitoses, 8 events were observed in single migrating cells (S), 16 events were observed in cells at the edge of the moving group (E), and 12 events were observed inside the group (C).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183399.g004>

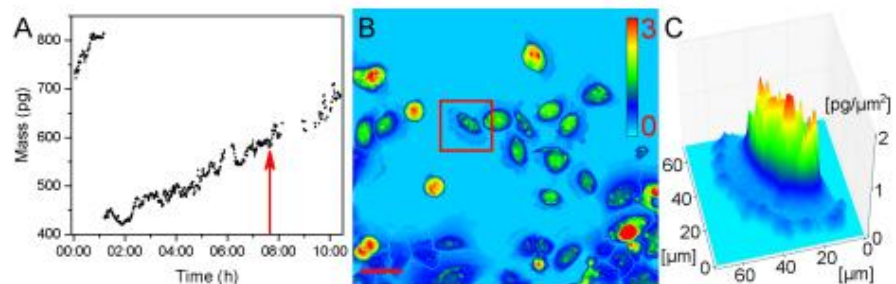


Fig 5. SACR2 cells at the 9th passage. (A) Cell cycle measurement of a quickly migrating and dividing single cell. The steady gain in mass of the mother and one daughter cell indicates continuous cell cycling (doubling time 13.7 hours). The red arrow shows the daughter cell in the cell cycle, captured in the red square in the (B) pseudo-coloured quantitative phase image of the field of view. (C) The same cell is presented in quasi-3D of dry mass density, suggesting increased cell height. Calibration bar is in $\text{pg}/\mu\text{m}^2$. Scale bar, 50 μm .

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183399.g005>

or at the edge and leaving the moving crowd, reached almost 200 $\mu\text{m}/\text{h}$, which is approximately three times the speed of the group. This phenomenon indicates a type of random activation of migration activity in a part of the cell population. The observed cells produced 36 mitoses peaking between the 8th and 11th hour after onset. The duration of cell division varied between 20 and 100 minutes. Precise measurement was complicated by a delay in the final separation of the daughter cells, which frequently remained connected after telophase through a thin cable for some time during early G1. If mitoses were observed in subsequent quarters throughout, then declining numbers were detected: 14, 9, 6, and 7. Such a declining trend in mitotic activity and speed of migration apparently reflects a worsening of the nutritional conditions.

SACR2 cells had a highly plastic shape with a notable mass profile, suggesting a raised cell height (Fig 5C). They showed a ruffling periphery, even at 1-sec time lapse intervals, engaged in rapid migration (Fig 5B). Within the field of view, cells were migrating individually or in a group. Single moving cells repeatedly joined the group or actively broke the connection with the group and accelerated away individually and repeatedly, often undergoing mitosis along the way. When we measured the mass of such cells before and after mitosis, the continuing gain in mass indicated growth and continuous cell cycling (Fig 5A). Homotypic collisions between migrating cells led to a temporal cessation of undulation of both membranes, but only in the area in contact between these cells. There were no signs of cells engaged in underlapping or overlapping among the various cells examined.

Immunofluorescence for tumour markers. Epithelial-like morphotypes of SACR2 cells were investigated for tumour markers using fluorescence microscopy. The individual apparently migrating cells that in static picture of fixed cells showed ruffling of the cell leading periphery were also positive for p63 (Figs 3 and 6). In particular, EpCAM membrane staining (Fig 6C) in this type of cells also distinguished carcinoma cells from tumour-associated macrophages [24].

Comparison of SACR2 with FaDu cells. A comparison of SACR2 cells selected from 48 hours lasting follow up in the ninth passage with the FaDu cells time-lapsed for 66 hours at 1 minute interval is shown in Fig 7. When tracked, the length of the trajectories were near zero for FaDu cells (Fig 7A), while that for SACR2 cells were up to 300 μm (Fig 7B). In Fig 7C, the boxplot representation confirms a significantly higher average speed of migration of SACR2 (in the 9th passage) compared with FaDu cells (50 cells from each time-lapsed record). The periods of highest speeds of SACR2 cells registered in Fig 4 lasted less than 3 hours and

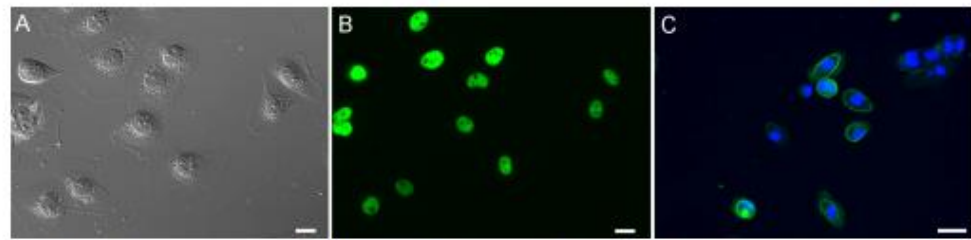


Fig 6. SACR2 cells in sparse culture. (A) DIC image shows migrating individual cells. (B) The same cells are p63 positive. (C) Peripheral EpCAM positivity of similar individual SACR2 cells (6th passage, thawed) surrounding cell nucleus (DAPI) confirm the difference of individual SACR2 epithelial cells from macrophages. Scale bars, 20 μ m.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183399.g006>

therefore these cells cannot be considered here. Doubling time was calculated from the exponential growth as the period of time that an individual cell potentially needs to double its mass and presumably accomplish the cell cycle through mitosis (Fig 7D). The boxplot indicates the shorter cell cycle time of SACR2 cells and thus apparently higher growth rate compared with FaDu cells (45 cells from each time-lapsed record).

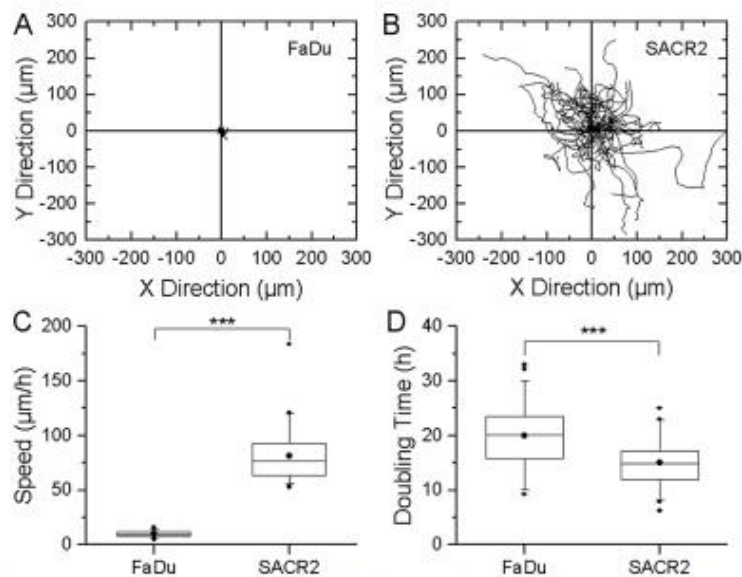


Fig 7. Comparison of SACR2 cells in the 9th passage with the FaDu cell line. (A, B) Migration trajectories were defined as the sum of partial Euclidean distance measured for the translocation of the centre of the cell mass. 50 cells over 3 hours sampled at 5-minute interval. (C) The boxplot compares migration speed, which is significantly higher for SACR2 than FaDu cells. Data from A and B. (D) Doubling time was calculated from the growth rate during the available time period for estimation of probable cell cycle time. The boxplot indicates the shorter cell cycle time of SACR2 cells and thus apparently higher growth rate compared with FaDu cells. 45 cells sampled for 3hr at 5-minute interval for each culture. The dots in the boxes indicate the mean, the centreline is the median, the top of the box is the 25th percentile, and the bottom of the box is the 75th percentile. The whiskers indicate the 90th percentiles (5th and 95th), and the outliers are plotted (OriginPro 2016, OriginLab, Corp.). These differences between SACR2 and FaDu cell populations were statistically significant; *** denotes P values <0.0005.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183399.g007>

Discussion

We have used the technology of CCHM QPI for the evaluation of dynamic cell morphology and migration simultaneously with the growth of *ex vivo* cultured SACR2 head and neck squamous cell carcinoma cell population positive for p63.

SACR 1 and 3 had to be omitted for absence of p63 expression while expressing mesenchymal cell marker vimentin (Fig 2).

The patterns of cell behaviour verified through tumour markers detected using immunocytochemistry should eventually lead to the *in vitro* online identification of live carcinoma cells.

For SACR2 cells in static pictures, we first obtained an impression of the epithelial sheet of cohesive cells (Fig 1A), which were similar to those of the FaDu cell line (Fig 3). The first remarkable difference was the morphology of colonies with an invasion prone aspect (Fig 1D and 1G, Fig 3) that could initiate metastasis. Western blots subsequently revealed the expression of the tumour marker p63 [25, 26] in SACR2 cells, similar to FaDu cells (Fig 2).

This impression changed when high motility and migratory activity were observed in time-lapse recordings associated with mitoses and steadily increasing cell mass during migration. Data describing the dynamics of SACR2 cell behaviour suggested that these events might represent an ongoing process related or identical to the epithelial-mesenchymal transition, indicated by the intermediate phenotypes of the cells in transition [27]. We observed the loss of some epithelial markers, such as decreasing E-cadherin, Δ Np63 and KT18, from SACR2 cells, while not yet acquiring the mesenchymal marker vimentin (Figs 2, 3 and 6).

Nevertheless, instead of showing only the onset of migration expected around the edge of the sheet of growing epithelial cells, we observed approximately one hundred growing and dividing cells that moved as a group and individually back and forth. Single cells frequently crawled for a short time at a rapid speed of almost up to 200 $\mu\text{m}/\text{h}$ in a sideways manner, which is typical for fast migrating epithelial-like fish keratocytes [28]. The increased mass density of these cells (Fig 5B) signified an elevated cell body, considered a marker of neoplastic cells [29, 30]. The average speed was lower (Fig 7C) because of the 3-hour tracking of cells and measuring of growth for the cell mass doubling time calculation (Fig 7D), indicating a shorter cell cycle time for SACR2 cells than for FaDu cells (Fig 7D). This finding highlights the value of using CCHM QPI observation of primary cultures from biopsy *ex vivo* as soon as possible because it can accelerate the timely recognition of the true character of the observed cell population. However, the absence of migration in FaDu cells is likely related to the expression of epithelial markers. FaDu cells express p63 and p53, which is missing in SACR2 cells and in the original tumour. In FaDu cells, there is more Δ Np63, E-cadherin and KT18. The conceivable confusion of an SACR2 cell with macrophages is eliminated not only by the regularity of cell divisions but also by EpCAM expression on the surface (Fig 6C) of an apparently migrating cell. This could also indicate that the oncogenic cleavage of EpCAM during the epithelial-mesenchymal transition [31] does not necessarily precede the onset of migration.

We suppose that capturing these patterns of cell behaviour was facilitated by the specific conditions of the fragment culture, which offered a suitable attachment option to support emerging mesenchymal traits in transitional cells. This observation could be considered a neglected advantage of the decreasingly common 2D cell culture style. Fragment culture also has the potential to uncover the heterogeneity of cells from an individual tumour and consider their interactions. However, the conditions for primary tumour fragment culture still need significant improvement.

Using QPI, we observed and measured the suspected progeny of epithelial-like cells of carcinoma cells growing out from tumour tissue fragments. The cells exhibited mitoses, growth and a high speed of migration. Using immunofluorescence, we detected tumour markers expressed in individual analogous cell types. In addition to the epithelial and epithelial-

mesenchymal transition markers, the expression of p63 appears to be the main evidence for the neoplastic, and particularly HNSCC, origin of SACR2 [25, 32, 33, 34, 35, 36].

These findings suggested that CCHM QPI observation and measurement of carcinoma biopsy cells in action revealed the following cancerous traits characterizing the proposed carcinoma cell dynamic phenotype:

Highly changeable epithelial shape; elevated cell body; leading lamella rapid undulation; rapid sideways crawling; fast migrating groups instead of a concentrically growing cell colony or sheet; individually acting cells moving even faster than the group and heading in a different direction while gaining mass and going through mitosis in cycles of separating from the group and merging with it later; and preservation of the homotypic contact inhibition of locomotion.

All these traits of cell behaviour are amenable to change upon treatment with drugs. Consequently, not only cell survival or death can be evaluated. This scenario deepens quality of testing live cancer cells.

Conclusions

We understand that the results are first steps to the timely online identification of the carcinoma cell dynamic phenotype achieved with the CCHM QPI method. The method in the next step, will have to be validated by testing cells from malignant and benign tumours. Correspondingly, the identification of cancerous cells through direct microscopic evaluation could subsequently serve an endeavour to devise e.g. an early chemosensitivity test of individual tumours or to validate migrastatics [37].

The recognition of cancerous cells from the dynamics of behavioural activity could bridge the gap between wide genomic knowledge versus uncertainty on the resulting phenotype of cancer cells [38]. Thus, this new understanding should promote progress in the envisaged applications of precision medicine.

Supporting information

S1 Table. Migration trajectories of individual FaDu cells (Fig 7A). Coordinates (x,y) in μm of cell center of mass taken at 5 minute interval.
(XLSX)

S2 Table. Migration trajectories of individual SACR2 cells (Fig 7B). Coordinates (x,y) in μm of cell center of mass taken at 5 minute interval.
(XLSX)

S3 Table. Migration speed of FaDu and SACR2 cells (Fig 7C). Boxplot metadata.
(XLSX)

S4 Table. Doubling time of FaDu and SACR2 cells (Fig 7D). Boxplot metadata.
(XLSX)

S1 Video. Behaviour of SACR2 cells in vitro.
(MP4)

S2 Video. Behaviour of FaDu cells in vitro.
(MP4)

Acknowledgments

This research was financially supported by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic under the projects CEITEC 2020 (LQ1601), Nanofabrication and

Nanocharacterization Core Facility, CEITEC—open access project, ID number LM2011020, under the activity “Projects of major infrastructures for research, development and innovations,” and CZECH-BIOIMAGING: National Infrastructure for Biological and Medical Imaging (LM2015062) and Brno University of Technology in grant FSI-S-14-2494 (Application of Advanced Optical Methods), Czech Science Foundation (15-14612S). M. Nekuřová was supported by the project MEYS—NPS I—LO1413. The League against Cancer Prague, and the St. Anne’s University Hospital (FNUSA) also supported this work.

Author Contributions

Conceptualization: Břetislav Gál, Pavel Veselý.

Data curation: Břetislav Gál, Miroslav Veselý, Jana Čolláková, Radim Chmelík, Pavel Veselý.

Formal analysis: Miroslav Veselý, Jana Čolláková.

Funding acquisition: Břetislav Gál, Miroslav Veselý, Jana Čolláková, Marta Nekuřová, Radim Chmelík, Pavel Veselý.

Investigation: Miroslav Veselý, Jana Čolláková.

Methodology: Břetislav Gál, Miroslav Veselý, Jana Čolláková, Marta Nekuřová, Veronika Jůzová, Radim Chmelík, Pavel Veselý.

Project administration: Břetislav Gál, Pavel Veselý.

Resources: Břetislav Gál, Miroslav Veselý, Jana Čolláková, Marta Nekuřová, Pavel Veselý.

Software: Jana Čolláková, Veronika Jůzová.

Supervision: Břetislav Gál, Radim Chmelík, Pavel Veselý.

Validation: Břetislav Gál, Pavel Veselý.

Visualization: Miroslav Veselý, Jana Čolláková, Marta Nekuřová, Pavel Veselý.

Writing – original draft: Břetislav Gál, Miroslav Veselý, Jana Čolláková, Marta Nekuřová, Pavel Veselý.

Writing – review & editing: Břetislav Gál, Miroslav Veselý, Jana Čolláková, Marta Nekuřová, Radim Chmelík, Pavel Veselý.

References

1. Kalia M. Personalized oncology: Recent advances and future challenges. *Metabolism*. 2013; 62:S11–S14. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.016> PMID: 22999010
2. Lippert T, Ruoff HJ, Volm M. Current Status of Methods to Assess Cancer Drug Resistance. *International Journal of Medical Sciences*. 2011; 245.
3. Kepp O, Galluzzi L, Lipinski M, Yuan J, Kroemer G. Cell death assays for drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2011; 10(3):221–237. <https://doi.org/10.1038/nrd3373> PMID: 21358741
4. Burstein H, Mangu P, Somerfield M, Schrag D, Samson D, Holt L et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Chemotherapy Sensitivity and Resistance Assays. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(24):3328–3330. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.0354> PMID: 21788567
5. Partin A, Schoeniger J, Mohler J, Coffey D. Fourier analysis of cell motility: correlation of motility with metastatic potential. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1989; 86(4):1254–1258.
6. Palm D, Lang K, Brandt B, Zaenker K, Entschladen F. In vitro and in vivo imaging of cell migration: Two interdependent methods to unravel metastasis formation. *Seminars in Cancer Biology*. 2005; 15(5):396–404.nic <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2005.06.008> PMID: 16054391

7. Zhao T, Ding X, Chang B, Zhou X, Wang A. MTUS1/ATIP3a down-regulation is associated with enhanced migration, invasion and poor prognosis in salivary adenoid cystic carcinoma. *BMC Cancer*. 2015; 15(1).
8. Collakova J, Krizova A, Kollarova V, Dostal Z, Slaba M, Vesely P et al. Coherence-controlled holographic microscopy enabled recognition of necrosis as the mechanism of cancer cells death after exposure to cytopathic turbid emulsion. *J Biomed Opt*. 2015; 20(11):111213. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.20.11.111213> PMID: 26334859
9. Krizova A, Collakova J, Dostal Z, Kvasnica L, Uhlirova H, Zikmund T, et al. Dynamic phase differences based on quantitative phase imaging for the objective evaluation of cell behavior. *J Biomed Opt Journal of Biomedical Optics*. 2015Mar; 20(11):111214. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.20.11.111214> PMID: 26340954
10. Balvan J, Krizova A, Gumulec J, Raudenska M, Sladek Z, Sedlackova M et al. Multimodal Holographic Microscopy: Distinction between Apoptosis and Oncosis. *PLOS ONE*. 2015; 10(3):e0121674. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121674> PMID: 25803711
11. Balvan J, Gumulec J, Raudenska M, Krizova A, Stepka P, Babula P et al. Oxidative Stress Resistance in Metastatic Prostate Cancer: Renewal by Self-Eating. *PLOS ONE*. 2015; 10(12):e0145016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145016> PMID: 26671576
12. Brozova M, Kleibl Z, Netikova I, Sevcik J, Scholzova E, Brezinova J et al. Establishment, growth and in vivo differentiation of a new clonal human cell line, EM-G3, derived from breast cancer progenitors. *Breast Cancer Res Treat*. 2006; 103(2):247–257. <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9358-x> PMID: 17063277
13. Rangan SRS. A new human cell line (FaDu) from a hypopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 1972; 29(1):117–21. PMID: 4332311
14. Li H, Wawrose JS, Gooding WE, Garraway LA, Lui VVY, Peyser ND, Grandis JR. Genomic analysis of head and neck squamous cell carcinoma cell lines and human tumors: a rational approach to preclinical model selection. *Molecular Cancer Research*. 2014. 12(4), 571–582. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-13-0396> PMID: 24425785
15. Zhao M, Sano D, Pickering CR, Jasser SA, Henderson YC, Clayman GL, Sacks PG. Assembly and initial characterization of a panel of 85 genomically validated cell lines from diverse head and neck tumor sites. *Clinical cancer research*. 2011. clincanres-0690.
16. Liebertz DJ, Lechner MG, Masood R, Sinha UK, Han J, Puri RK, Epstein AL. Establishment and characterization of a novel head and neck squamous cell carcinoma cell line USC-HN1. *Head & neck oncology*. 2010. 2(1), 5.
17. Slabý T, Kolman P, Dostál Z, Antoš M, Lošák M, Chmelík R. Off-axis setup taking full advantage of incoherent illumination in coherence-controlled holographic microscope. *Opt Express*. 2013; 21(12):14747. <https://doi.org/10.1364/OE.21.014747> PMID: 23787662
18. Chmelík R, Slaba M, Kollarova V, Slaby T, Lostak M, Collakova J, et al. The Role of Coherence in Image Formation in Holographic Microscopy. *Progress in Optics*. 2014; 267–335.
19. Chmelík R, Slabý T, Kolman P, Dostal Z, Antoš M. Brno University of Technology: Interferometric system with spatial carrier frequency capable of imaging in polychromatic radiation.302491, patent. (2011).
20. Popescu G, Park Y, Lue N, Best-Popescu C, DeFlores L, Dasari RR et al. Optical imaging of cell mass and growth dynamics. *AJP: Cell Physiology*. 2008; 295(2).
21. Barer R. Refractometry and Interferometry of Living Cells. *Journal of the Optical Society of America*. 1957; 47(6):545. PMID: 13429433
22. Dunn GA, Zicha D. Phase-shifting interference microscopy applied to the analysis of cell behaviour. *Symposia of the Society for Experimental Biology*. 47, 91(106 (1993). PMID: 8165581
23. Tzur A, Kafri R, LeBleu V, Lahav G, Kirschner M. Cell Growth and Size Homeostasis in Proliferating Animal Cells. *Science*. 2009; 325(5937):167–171 <https://doi.org/10.1126/science.1174294> PMID: 19589995
24. Jinushi M, Chiba S, Yoshiyama H, Masutomi K, Kinoshita I, Dosaka-Akita H et al. Tumor-associated Macrophages Regulate Tumorigenicity and Anticancer Drug Responses of Cancer Stem/initiating Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108. 30 (2011): 12425–2430.
25. Re M, Zizzi A, Ferrante L, Stramazotti D, Goteri G, Gioacchini F et al. p63 and Ki-67 immunostainings in laryngeal squamous cell carcinoma are related to survival. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 271(6):1641–1651. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2833-1> PMID: 24402377
26. Khan NR, Khan AN, Bashir S, Khan AA, Suleman BA, Chaudhry S. Diagnostic utility of p63 (Ab-1) and (Ab-4) tumor markers in the squamous cell carcinomas of head and neck. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 13. 3 (2012): 975–978.

27. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *Journal of Clinical Investigation*. 2010Mar; 120(5):1786.
28. Svitkina TM, Verkhovskiy AB, McQuade KM, Borisy GG. Analysis of the Actin-Myosin II System in Fish Epidermal Keratocytes: Mechanism of Cell Body Translocation. *J Cell Biol The Journal of Cell Biology*. 1997; 139(2):397–415. PMID: [9334344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9334344/)
29. Veselý P, Urbancová H, Chaloupková A, Urbanec P, Boháč L, Kúrka P, et al. Value of the assessment in the SEM of surface structures and 3-D shape of the cell for predicting malignancy. *Scanning*. 1985; 7(3):141–57.
30. Watanabe E, Hoshiba T, Javid B. High-precision microscopic phase imaging without phase unwrapping for cancer cell identification. *Optics Letters Opt Lett*. 2013Dec; 38(8):1319. <https://doi.org/10.1364/OL.38.001319> PMID: [23595471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23595471/)
31. Su Y, Pogash TJ, Nguyen TD, Russo J. Development and characterization of two human triple-negative breast cancer cell lines with highly tumorigenic and metastatic capabilities. *Cancer Med Cancer Medicine*. 2016; 5(3):558–73. <https://doi.org/10.1002/cam4.616> PMID: [26775583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26775583/)
32. Nylander K, Coates PJ, Hall PA. Characterization of the expression pattern of p63 α and Δ np63 α in benign and malignant oral epithelial lesions. *International Journal of Cancer Int J Cancer*. 2000; 87(3):368–72. PMID: [10897041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10897041/)
33. Di Como CJ, Urist MJ, Babayan I, Drobnjak M, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J et al. p63 expression profiles in human normal and tumor tissues. *Clinical Cancer Research*, 2002, 8.2: 494–501. PMID: [11839669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11839669/)
34. Dotsch V, Bernassola F, Coutandin D, Candi E, Melino G. p63 and p73, the Ancestors of p53. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2010; 2(9).
35. Sinha A, Chandra S, Raj V, Zaidi I, Saxena S, Dwivedi R. Expression of p63 in potentially malignant and malignant oral lesions. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2015; 5(3):165–72. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.07.001> PMID: [26605141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26605141/)
36. Dang TT, Westcott JM, Maine EA, Kanchwala M, Xing C, Pearson GW. Δ Np63 α induces the expression of FAT2 and Slug to promote tumor invasion. *Oncotarget*. 2016 Sep;
37. Gandalovičová A, Rosel D, Fernandes M, Vesely P, Heneberg P, Cermak V, Brábek J. Migrastatics—anti-metastatic and anti-invasion drugs: promises and challenges. *Trends in Cancer*. (2017).
38. Friedman AA, Letai A, Fisher DE, Flaherty KT. Precision medicine for cancer with next-generation functional diagnostics. *Nature Reviews Cancer Nat Rev Cancer*. 2015May; 15(12):747–56. <https://doi.org/10.1038/nrc4015> PMID: [26536825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26536825/)

6. Literatura

1. Gatta, G., Botta, L., Sánchez, M.J., Anderson, L.A., Pierannunzio, D., Licitra, L., EURO CARE Working Group. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer*. 2015; 51(15), 2130–2143. doi:10.1016/j.ejca.2015.07.043.
2. Dušek, L. *Czech Cancer Care in Numbers. 2008–2009*. Grada, Prague, 2009, 471. ISBN:9788024732442.
3. Cancer Research UK. Head and neck cancers survival statistics. [online]. © 2019 Cancer Research UK. [cit. 15.2.2019]. Dostupné z: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/head-and-neck-cancers/survival>
4. Smilek, P., Plzák, J., Klozar, J. *Karcinomy dutiny ústní a hltanu*. Tobiáš, Havlíčkův Brod, 2015, 378. ISBN:9788073111533.
5. Trotti, A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 47(1), 1–12.
6. Amur, S., Zineh, I., Abernethy, D. R., Huang, S. M., Lesko, L. J. Pharmacogenomics and adverse drug reactions. *Personalized Medicine*. 2010; 7(6), 633–642. doi:org/10.2217/pme.10.63.
7. Bogden, A.E. The subrenal capsule assay (SRCA) and its predictive value in oncology. *Ann Chir Gynaecol Suppl*. 1985; 199, 12–27.
8. Chumchalová, J., Kovařík, J. Metodiky testování chemosensitivity / chemorezistence nádorů in vitro. *Klin Onkol*. 200; 13(2), 18–21.
9. Weisenthal, L.M. Differential Staining Cytotoxicity assay: a review. *Methods Mol Biol*. 2011;731, 259–283. doi:10.1007/978-1-61779-080-5_22.

10. Berridge, M.V., Herst, P.M., Tan, A.S. Tetrazolium dyes as tools in cell biology: new insights into their cellular reduction. *Biotechnol Annu Rev.* 2005; 11, 127–52.
11. Browe, S.L., Fensterer, J.E., Bush J.E. The ChemoFx assay: an ex vivo chemosensitivity and resistance assay for predicting patient response to cancer chemotherapy. *Methods Mol Biol.* 2008; 414, 57–78.
12. O’Meara, A.T., Sevin, B.U. Predictive value of the ATP chemosensitivity assay in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2001; 83(2), 334–342.
13. Kurbacher, C.M., Grecu, O.M., Stier, U., Gilster, T.J., Janat, M.M., Untch, M., Konecny, G., Bruckner, H.W., Cree, I.A. ATP chemosensitivity testing in ovarian and breast cancer: early clinical trials. *Recent Results Cancer Res.* 2003; 161, 221–230.
14. Galderisi, F., Stork, L., Li, J., Mori, M., Mongoue-Tchokote, S., Huang, J. Flow cytometric chemosensitivity assay as a predictive tool of early clinical response in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 53(4), 543–550.
doi:10.1002/pbc.22119.
15. Burstein, H.J., Mangu, P.B., Somerfield, M.R., Schrag, D., Samson, D., Holt, L., Zelman, D., Ajani, J.A. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of chemotherapy sensitivity and resistance assays. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(24), 3328–3330. doi: 10.1200/JCO.2011.36.0354.
16. Chmelík, R. Coherence-controlled holographic microscopy : teze přednášky k profesorskému jmenovacímu řízení v oboru aplikovaná fyzika. Vuitium, Brno, 2011, 23. ISBN 978-80-214-4336-5.
17. Chmelík, R. Three-dimensional scalar imaging in high-aperture low-coherence interference and holographic microscopes, *J. Mod. Opt.* 2006; 53(18), 2673–2689.
doi:10.1080/09500340600828541.

18. Vysoké učení technické v Brně. Interferometric system with spatial carrier frequency capable of imaging in polychromatic radiation. Chmelík, R., Kolman, P., Slabý, T., Antoš, M., Dostál, Z. Česká republika. © European Patent Office: EP2378244A1. 2012-07-04.

7. Vědecké výsledky autora vztahující se k tomuto tématu

1. GÁL, B., VESELÝ M., ČOLLÁKOVÁ J., NEKULOVÁ M., JŮZOVÁ V., CHMELÍK R., VESELÝ P.
Distinctive behaviour of live biopsy-derived carcinoma cells unveiled using coherence-controlled holographic microscopy. PLoS ONE [online]. 2017, 12(8). ISSN: 1932-6203
doi:10.1371/journal.pone.0183399
IF = 2.766 (2017), Q1 MULTIDISCIPLINARY SCIENCES
2. SZTURZ, P., BUDÍKOVÁ M., VERMORKEN J.B., HOROVÁ I., GÁL B., RAYMOND E., DE GRAMONT A., FAIVRE S. **Prognostic value of c-MET in head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis of aggregate data.** Oral Oncology [online]. 2017, 74, 68–76. ISSN 1368-8375 doi:10.1016/j.oraloncology. 2017.09.009
IF = 4.636 (2017), Q1 DENTISTRY, ORAL SURGERY & MEDICINE, Q1 ONCOLOGY
3. SALZMAN, R., PÁCAL, L., TOMANDL, J., KAŇKOVÁ, K., TÓTHOVÁ, E., GÁL, B., KOSTŘICA, R., SALZMAN, P. **Elevated malondialdehyde correlates with the extent of primary tumor and predicts poor prognosis of oropharyngeal cancer.** Anticancer Research. 2009, 29(10), 4227–4231. ISSN 0250-7005
IF = 1.428 (2009), Q4 ONCOLOGY

Abstrakt habilitační práce

Název: Implantabilní sluchové systémy a zobrazení buněk HNSCC holografickou mikroskopií.

Habilitační je předkládána jako komentovaný soubor vybraných publikací.

První část je věnována problematice korekce těžkého sluchového postižení implantabilními sluchovými systémy.

Úvodní část je věnována vymezení základních pojmů a přehledu klasifikací sluchového postižení. Na základě typu a tíže sluchových vad jsou následně přehledně zmíněny možnosti jejich korekce. Je explicitně popsán princip implantabilních systémů pro přímé kostní vedení. V tomto směru je naše klinika celorepublikovým lídrem a jako první pracoviště v České republice centrum zahájilo implantace aktivních systémů pro přímé kostní vedení. Zkušenosti a pilotní výsledky byly publikovány a v předkládané práci jsou komentovány v kontextu srovnání s doposud preferovanými pasivními systémy. Další stať je věnována kochleárním implantacím u dospělých pacientů. V práci je uceleně zpracován přehled v ČR dostupných kochleárních implantačních systémů, zmíněna platná indikační kritéria a komentovány výsledky jednostranné kochleární implantace indikované u postlingválně ohluchlých pacientů, u nichž již nebyla efektivní sluchová korekce sluchadly. Na základě analýzy byla prokázána efektivita unilaterální kochleární implantace, signifikantní zlepšení audiometrických parametrů, zejména porozumění řeči při slovní audiometrii. U naprosté většiny pacientů, bylo po implantaci dosaženo schopnosti porozumění řeči bez nutnosti odezírání, u cca čtvrtiny zvládnutí i nejtěžší poslechových situací, včetně telefonování a poslechu hudby, což představuje významný benefit pro kvalitu života implantovaných

pacientů. Mimo to jsou podrobně v práci diskutovány možnosti volby operační techniky, typu elektrodového svazku a faktory ovlivňující efektivitu implantace. Velká pozornost je věnována analýze komplikací kochleárních implantací u dospělých pacientů. Znalost rizik spojených s kochleární implantací je předpokladem úspěšného chodu implantačního centra a korektní informovanosti kandidátů implantace. I s ohledem na výsledky našeho centra lze považovat kochleární implantaci za bezpečný výkon, naprostou většinu tvoří komplikace mírné, přechodného charakteru a úspěšně řešitelné konzervativními postupy a komplikace závažného charakteru jsou spíše ojedinělé.

Druhá část habilitační práce je komentářem pilotního výzkumu a spolupráce s výzkumnou skupinou katedry experimentální biofotoniky Fakulty strojního inženýrství VUT v Brně. Prvotním cílem výzkumu bylo vypracování metodiky a stanovení parametrů hodnocení *in vitro* pozorování primárních linií HNSCC (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma) koherencí řízenou holografickou mikroskopií (CCHM). CCHM umožňuje vysoce kontrastní zobrazení živých buněk. Rozdíl optických drah způsobený průchodem světelného svazku přes buňku je přímo úměrný ekvivalentu suché hmoty, tedy hustotě hmotnosti veškerého materiálu buňky zbavené vody. Pomocí získaných dat lze hodnotit a kvantifikovat buněčné parametry, zejména migraci, motilitu, celulární růst a dělení. Další fáze výzkumu bude zaměřena na zvládnutí metodiky kultivace primárních linií HNSCC a a standardizace postupu kvantitativní analýzy změn morfologických a dynamických vlastností nádorových buněk pomocí CCHM. *In vitro* hodnocení morfologicko-dynamických vlastností živých nádorových buněk primokultur HNSCC může přinést cenné informace o biologických vlastnostech nádoru a pozorování změn celulárních parametrů v přítomnosti systémových léčiv může přispět ke stanovení rezistence/senzitivity k danému léčivu a v konečném důsledku k volbě účinné systémové léčby.

Habilitation Thesis Abstract

Title: Implantable Hearing Systems and Holographic Imaging of HNSCC Cells.

This habilitation thesis is being presented as a collection of previously published scholarly works.

The first part deals with the correction of severe hearing impairment through implantable hearing systems.

The introductory part focuses on defining the basic terms and classifying the hearing impairment. Based on the type and severity of hearing impairment, various ways to correct it are described. There is an explicit description of implantable devices for direct bone conduction. In this respect, our Center is the national leader and was the first in the Czech Republic to start implanting the active systems for direct bone conduction. Our experience obtained thus far and the initial results have been published and commented on by providing a comparison with the passive systems preferred earlier. The next part is dedicated to cochlear implantation in adult patients. The thesis includes a comprehensive overview of cochlear implant systems available in the Czech Republic, information on applicable indication criteria as well as comments on the results of unilateral cochlear implantation indicated in post-lingually deaf patients, in whom the hearing correction through the use of hearing aids was no longer effective. Based on our analysis, the effectiveness of unilateral cochlear implantation and significant improvements in audiometric parameters, especially in speech recognition measured by speech audiometry, were demonstrated. In the vast majority of patients the ability to understand speech

without lip-reading was achieved after the implantation and good results were reported for about a quarter of the most difficult listening situations, including telephoning and listening to music, which means a significant improvement of the quality of life of patients with implants. In addition, various surgical techniques, types of electrode arrays and factors influencing the implantation efficiency are discussed in detail. Close attention is paid to the analysis of complications associated with cochlear implants in adult patients. The awareness of the risks associated with cochlear implant is a prerequisite for successful running of the implant Center and proper awareness of the implant candidates. Also thanks to the results achieved by our Center, cochlear implantation can be considered a safe procedure as the complications are largely mild and transient and are manageable through conservative procedures; serious complications are quite rare.

The second part of this habilitation thesis consists of comments on the pilot research and cooperation with the research group of the Department of Experimental Biophotonics at the Faculty of Mechanical Engineering, Brno University of Technology. The primary objective of the research was to develop a methodology and to define evaluation parameters for *in vitro* monitoring of primary lines of HNSCC (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma) by coherence-controlled holographic microscopy (CCHM). The CCHM allows for high contrast imaging of live cells. The difference in optical paths caused by the passage of a light beam across a cell is directly proportional to the dry matter equivalent, i.e. the weight of the entire water-free cell material. Using the obtained data, cellular parameters, particularly the migration, motility, cellular growth and mitosis, can be evaluated and quantified. The next phase of the research will be focused on mastering the methodology for cultivation of primary lines of HNSCC and standardization of the quantitative analysis of changes in morphological and dynamic properties of tumor

cells by CCHM. An *in vitro* assessment of morphological and dynamic properties of live tumor cells of HNSCC primocultures can provide valuable information on biological properties of the tumor, and the monitoring of changes in cellular parameters in the presence of systemic drugs can help determine the drug resistance/sensitivity and ultimately the choice of effective systemic therapy.