

Napovedni dejavniki za uspešnost endoskopske tretje ventrikulostomije pri otrocih

Prognostic factors for the success of endoscopic third ventriculostomy in children

Peter Spazzapan, Matic Munda,
Tomaž Velnar

Izvleček

Izhodišča: Endoskopska tretja ventrikulostomija (ETV) ali ventrikulostomija skozi dno tretjega ventrikla je relativno pogost in učinkovit nevroendoskopski poseg, ki je primeren za zdravljenje izbranih pediatričnih bolnikov s hidrocefalusom. Pogoj za uspešnost posega je ustrezna izbira bolnikov, pri kateri si lahko pomagamo s sistemom točkovanja ETVSS (*angl.* ETV Scoring System). ETVSS je točkovnik, s katerim lahko napovemo uspešnost ETV pri izbranem bolniku, ter upošteva starost, etiologijo hidrocefalusa in prisotnost predhodno vstavljene likvorske drenaže. Najpomembnejši napovedni dejavnik je otrokova starost, saj se z leti stopnja uspešnosti posega povečuje.

Metode: Cilj naše raziskave je bila retrospektivna analiza vseh pediatričnih bolnikov, pri katerih smo v naši ustanovi med januarjem 2016 in septembrom 2021 opravili ETV. Naše podatke smo primerjali z rezultati objavljenih raziskav, zlasti s tistimi, ki vključujejo analizo z uporabo ETVSS.

Rezultati: Naši rezultati potrjujejo, da je starost najpomembnejši napovedni dejavnik uspešnosti ETV. Uspešnost je v naši seriji znašala 33,3 % za otroke, mlajše od 6 mesecev, in 94,4 % za otroke, starejše od 6 mesecev. Celotna uspešnost je bila 71 %, kar je primerljivo z rezultati predhodnih raziskav.

Zaključek: Ustrezna izbira bolnikov je za uspešnost ETV še vedno izjemnega pomena. V naši seriji smo kot najpomembnejši dejavnik, ki vpliva na uspešnost ETV, prepoznali starost.

Ključne besede: endoskopska tretja ventrikulostomija, intra-ventrikularna krvavitev, likvor, hidrocefalus, stenoza akvedukta.

Abstract

Introduction: Endoscopic third ventriculostomy (ETV) is a well-known and effective treatment for selected patients with hydrocephalus. Good patient selection is the basis for a good success rate of the procedure and the ETV scoring system (ETVSS) has been developed to predict the success rate in a selected patient. The ETVSS considers age, aetiology of hydrocephalus, and the presence of a previous cerebrospinal fluid shunt as independent factors in predicting the success of ETV. Age was defined as the strongest predictor since the success rate increased progressively with age.

Methods: The aim of our study was to retrospectively analyse all paediatric patients treated with ETV at our Institution between January 2016 and September 2021. We compared our data with previously reported studies, in particular with those that included the ETVSS in the analysis.

Results: Our results confirm age as the most important predictive factor for the success of ETV. In our series, the success rate was 33.3% for patients younger than 6 months and 94.4% for patients older than 6 months. The overall success rate in our series was 71%, which is similar to previously reported results. Conclusion: Good patient selection remains of paramount importance for the success of ETV. In our series, age was the single most important factor influencing the success of ETV.

Key words: endoscopic third ventriculostomy, intraventricular haemorrhage, cerebrospinal fluid, hydrocephalus, aqueductal stenosis.

Uvod

Odprto tretjo ventrikulostomijo ali ventrikulostomijo skozi dno tretjega ventrikla je prvič opisal Walter Dandy leta 1922. Šlo je za poseg, namenjen zdravljenju hidrocefalusa preko vzpostavitve komunikacije med ventrikelnim sistemom in subarahnoidnimi cisternami skozi dno tretjega ventrikla. Na tak način je pretok likvorja lahko zaobšel anatomske oviro. Prve izkušnje z odprtim posegom so bile povezane s številnimi zapleti in visoko umrljivostjo (1). Šele z uvedbo endoskopije v nevrokirurško prakso je tehnika postala manj invazivna, manj tvegana in povezana z manj zapleti. V začetku so bile metoda izbire pri zdravljenju hidrocefalusa notranje likvorske drenaže (npr. ventrikuloperitonealna drenaža), ki kljub uveljavljenemu in učinkovitemu načinu delovanja lahko vodijo v številne zaplete.

Endoskopska tretja ventrikulostomija (ETV) je indicirana za zdravljenje hidrocefalusa različnih etiologij. Poseg je uspešen predvsem pri stenozi akvedukta, tektalnih gliomih in drugih obstruktivnih etiologijah, za zdravljenje pa so dovzetne tudi ostale oblike hidrocefalusa, kar potrjuje uspešnost posega pri otrocih z mielomeningokelo (MMK) (2,3). Etiologija ni edini pomemben napovedni dejavnik uspešnosti ETV, saj na izid zdravljenja vplivajo tudi starost bolnika, prisotnost predhodno vstavljene notranje likvorske drenaže in intraoperativni prikaz vertebralnih arterij in bazilarne arterije.

V naši raziskavi smo želeli opraviti retrospektivno analizo vseh pediatričnih primerov, ki smo jih v našem centru zdravili z ETV, in z rezultati prispevati v mozaik že znanih podatkov o zdravljenju pediatričnega hidrocefalusa.

Materiali in metode

Analizirali smo podatke vseh otrok, pri katerih smo v Enoti za otroško nevrokirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana med januarjem

2016 in septembrom 2021 opravili ETV. Opazovani parametri so vključevali: demografske podatke bolnikov, etiologijo hidrocefalusa, predhodno vstavitve notranje likvorske drenaže, naknadno vstavitve notranje likvorske drenaže zaradi neuspešnosti ETV, revizijo ETV in obdobje spremljanja po opravljenem posegu. Vsi otroci v seriji so bili mlajši od 18 let. Kot vzroke hidrocefalusa smo opredelili zožitev akvedukta, intraventrikularno krvavitev (IVK), cisto Blakeovega žepa, MMK, Chiarijevo malformacijo, tumor zadnje lobanjske kotanje in idiopatski hidrocefalus. V diagnozo stenoze akvedukta (možganskega vodovoda med tretjim in četrtim možganskim prekatom) smo vključili tudi tumorje tektuma (krova srednjih možganov) in področja češarike (pinealne regije), ki so povzročali zaporo pretoka likvorja. V serijo so bili vključeni otroci, ki smo jih spremljali vsaj 6 mesecev.

Uspešnost posega smo opredelili kot odsotnost potrebe po dodatni vstavitvi notranje likvorske drenaže po opravljeni ETV. Zmanjšanje velikosti ventriklov na kontrolnih radioloških preiskavah se ni izkazalo kot pomemben dejavnik uspešnega izida, saj vemo, da lahko po posegu velikost ventriklov ostane nespremenjena tudi v uspešnih primerih z nedvomnim kliničnim izboljšanjem (4).

Otroke smo glede na točkovnik ETVSS (5) (Tabela 1) razdelili v pet starostnih skupin in primerjali uspešnost ETV. Starostne skupine so bile: mlajši od 1 meseca, 1–6 mesecev, 6 mesecev do 1 leto, 1–5 let, 5–10 let in starejši od 10 let.

Zaradi majhnega števila otrok znotraj posameznih skupin smo za potrebe statistične analize preiskovance dodatno razdelili v dve skupini: mlajše od 6 mesecev in starejše od 6 mesecev. Statistično analizo smo opravili s programom STATA (različica 13.0). Pri ocenjevanju vpliva starosti na uspešnost ETV smo uporabili Fisherjev eksaktni test in dokazali statistično značilno

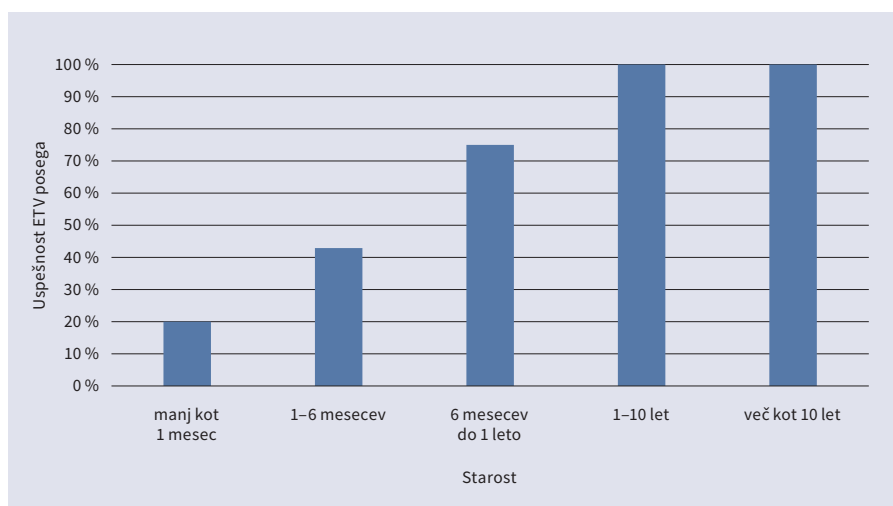
razliko pri stopnji značilnosti $p < 0,05$. Raziskavo smo opravili ob upoštevanju načel Helsinško-Tokijske deklaracije.

Rezultati

Med januarjem 2016 in septembrom 2021 smo ETV opravili pri 31 pediatričnih bolnikih s hidrocefalusom. Lastnosti otrok, vključenih v raziskavo, prikazujemo v Tabeli 2. Otroci so bili v času posega stari od 3 dni do 17,9 leta, povprečna starost je bila 3,05 leta s 95-odstotnim intervalom zaupanja 35–93 mesecev. Starostne skupine so bile zastopane v sledečih deležih: mlajši od 1 meseca (16,1 %), 1–6 mesecev (22,6 %), 6 mesecev do 1 leto (12,9 %), 1–10 let (22,6 %) in starejši od 10 let (25,8 %). Od tega je bilo 54,8 % dečkov in 45,2 % deklic. Vzroki hidrocefalusa so bili stenoza akvedukta (32,3 %), IVK (29 %), cista Blakeovega žepa (12,9 %), MMK (9,7 %), Chiarijeva malformacija (6,5 %), idiopatski hidrocefalus (6,5 %) in tumor zadnje lobanjske kotanje (3,2 %). Trije otroci (9,6 %) so imeli pred ETV že vstavljeno notranjo likvorsko drenažo. Pri dveh otrocih (6,1 %) smo napravili revizijo ETV zaradi brazgotinjenja ventrikulostomije na dnu tretjega ventrikla. Povprečni čas od prve ETV do opravljene revizije je bil 3,5 meseca, uspešnost pa 50 %, saj je bila v enem primeru po reviziji potrebna dodatna notranja likvorska drenaža. Pooperativno nismo beležili nevroloških zapletov ali smrtnega izida, zgolj en primer pooperativne likvoreje (3,2 %), ki ni povzročila okužbe ali trajnih posledic.

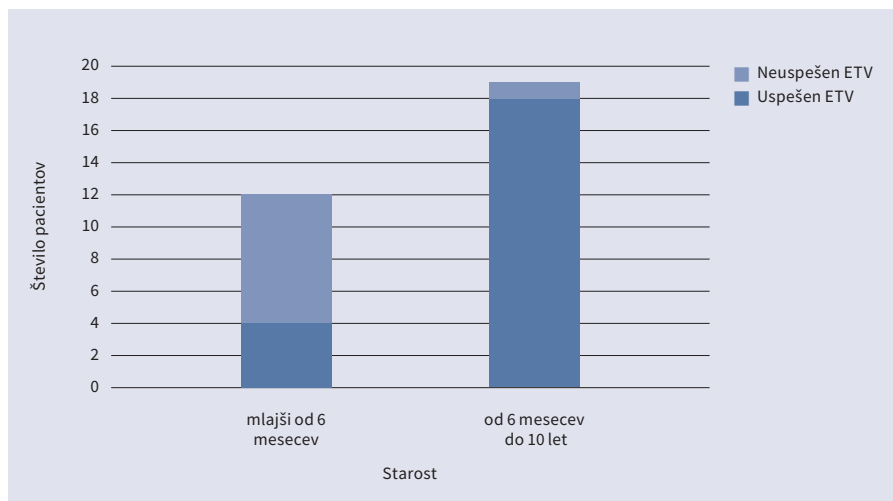
Celotna uspešnost ETV je znašala 71 % (Slika 1), 9 otrok (29 %) pa je zaradi vztrajanja hidrocefalusa potrebovalo dodatno vstavitve notranje likvorske drenaže. Pri njih je bil čas od ETV do naknadne vstavitve drenaže 1 dan do 5 mesecev, povprečno 50 dni.

Primerjava uspešnosti posega po starostnih skupinah je pokazala, da se uspešnost ETV s starostjo povečuje (Slika 1). Rezultate in frekvenco uspešnos-



SLIKA 1. USPEŠNOST ETV PO STAROSTNIH SKUPINAH (V ODSOTOKIH).

FIGURE 1. ETV SUCCESS RATE IN DIFFERENT AGE GROUPS – 20% IN PATIENTS, AGED LESS THAN 1 MONTH, 42.9% IN THOSE AGED 1–6 MONTHS, 75% IN THOSE AGED 6–12 MONTHS AND 100% IN PATIENTS OLDER THAN 1 YEAR.



SLIKA 2. FREKVENCA USPEŠNOSTI ETV PRI OTROCIH, MLAJŠIH OD 6 MESECEV, IN PRI OTROCIH, STAREJŠIH OD 6 MESECEV.

FIGURE 2. ETV SUCCESS FREQUENCY IN CHILDREN YOUNGER THAN 6 MONTHS COMPARED WITH CHILDREN AGED MORE THAN 6 MONTHS.

ti po posameznih starostnih skupinah prikazujemo v Tabeli 3. Večino neuspešnih ETV smo ugotovili pri mlajših od 6 mesecev. Z uporabo Fisherjevega eksaktnega testa smo preverili korelacijo med starostjo otrok in uspešnostjo posega. Test je pokazal statistično značilno razliko v uspešnosti posega pri bolnikih, starejših od 6 mesecev, in pri bolnikih, mlajših od 6 mesecev ($p = 0,0005$). Verjetnost uspešnega posega je bila večja pri bolnikih, starejših od 6 mesecev. Frekvenco uspešnosti za obe skupini prikazujemo na Sliki 2.

Razpravljanje

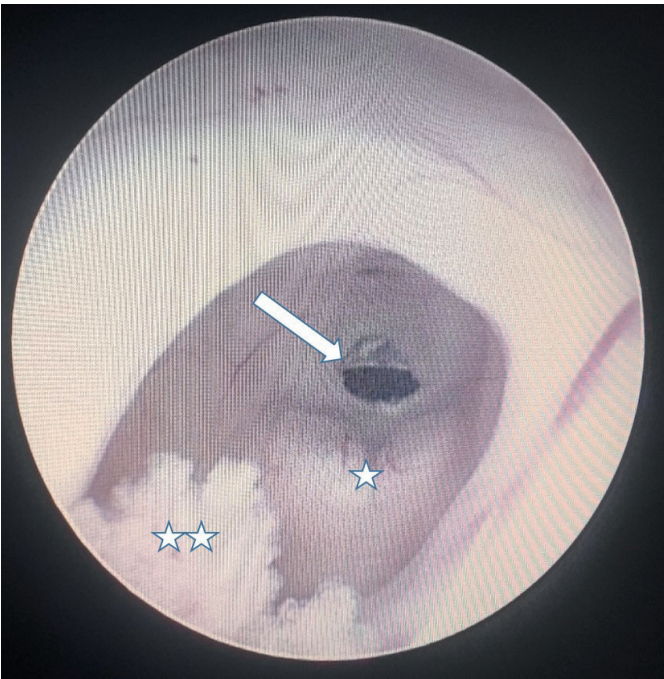
ETV je eden najpogostejših nevroendoskopskih posegov. Vključuje fenestracijo dna tretjega ventrikla (Slika 3), s čimer ustvarimo povezavo med tretjim ventrikulom in interpedunkularno cisterno ter preusmerimo tok likvorja mimo anatomske ovire. V subarahnoidnem prostoru se presežek likvorja preko arahnoidnih granulacij resorbira v vensko kri. Kljub visoki uspešnosti predvsem pri obstruktivnih oblikah hidrocefalusa, se nekateri otroci na poseg ne odzovejo. V obstoječih raziskavah je delež neuspešnih ETV pri otrocih 30–39 % (5). Za lažjo predoperativno napoved uspešnosti ETV v različnih podskupinah bolnikov so razvili sistem točkovanja ETVSS (*angl.* ETV Scoring System), ki ga prikazujemo v Tabeli 1 (5). S pomočjo te ocene napovedi uspeha lahko kirurg sprejme ustrezno odločitev o metodi zdravljenja hidrocefalusa ter informira otrokovo družino in ji svetuje (6).

Točkovnik ETVSS kot pomembne in neodvisne dejavnike za napoved uspešnosti ETV navaja otrokovo starost, etiologijo hidrocefalusa in prisotnost predhodno napravljenega šanta (6). Napovedana uspešnost posega po točkovniku ETVSS je v naši seriji otrok znašala 81,9 %, dejanska celotna uspešnost posega pa 71 %. Najbolj pomemben napovedni dejavnik točkovnika je otrokova starost. Znano je,

da je verjetnost uspešnega izida najmanjša pri otrocih, mlajših od 6 mesecev. Naši rezultati te ugotovitve jasno potrjujejo, saj se je uspešnost ETV v naši seriji s starostjo pričakovano povečevala. Stopnja uspešnosti posega pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, je znašala 33,3 %, pri otrocih, starejših od 6 mesecev, pa 94,4 % (Slika 2).

ETVSS kot napovedni dejavnik vključuje tudi etiologijo hidrocefalusa, a zaradi relativno majhnega števila v raziskavo vključenih bolnikov statistično značilne povezave med uspešnostjo ETV in vzrokom hidrocefalusa nismo uspeli potrditi ($p = 0,135$). Prav tako v našo analizo nismo vključili drugih dejavnikov, ki so z uspešnostjo ETV povezani posredno, zlasti intraoperativnega prikaza vertebralnih arterij in bazilarne arterije ter širine fenestracije. Intraoperativni prikaz prepontinih arterij in široka fenestracija dna tretjega ventrikla ter Lillequistove membrane sta pomembni kirurški načeli in smo ju upoštevali pri vseh naših bolnikih. Zaradi teh načel je ETV za kirurga zahteven poseg s strmo krivuljo učenja. Zapleti so redki, a se lahko pojavijo tudi pri najbolj izkušenih kirurghih, intraoperativna krvavitev ali poškodba okolnega tkiva pa lahko vodita v hujše ali celo smrtne posledice. V naši seriji primerov smo med zapleti beležili le en primer pooperativne likvoreje (3,2 %), ki ni povzročila okužbe ali zapustila trajnih posledic. V objavljenih raziskavah poročajo o intraoperativni krvavitvi v 3,7–6 % primerov, likvoreji v 1,6–4,4 % primerov in meningitisu v 1,5–1,8 % primerov. V splošnem pojavnost zapletov ocenjujejo na 13,6 %, hujše nevrološke okvare ali trajne posledice pa so izjemno redke (7,8).

Revizija ETV je potrebna relativno redko in smo jo v naši raziskavi izvedli v dveh primerih in s 50 % uspešnostjo. Pri izbiri bolnikov za revizijo je potrebna previdnost. Na uspešnost revizije vplivajo predvsem napovedni dejavniki točkovnika ETVSS, uspešnost pa se povečuje z dolžino obdobja od prvega ETV do njegove odpovedi, z izgubo



SLIKA 3. INTRAOPERATIVNA SLIKA PO OPRAVLJENI ETV. VIDIMO STOMIJO NA DNU TRETJEGA VENTRIKLA (PUŠČICA), MAMILARNI TELESČI (ZVEZDA) IN HOROIDNI PLETEŽ, KI PREKO DESNEGA MONROJEVEGA FORAMNA VSTOPA V STREHO TRETJEGA VENTRIKLA (DOJNA ZVEZDA).

FIGURE 3. INTRAOPERATIVE PHOTOGRAPH AFTER THE ETV PROCEDURE. STOMA ON THE FLOOR OF THE THIRD VENTRICLE (ARROW), MAMILLARY BODIES (STAR), AND CHOROID PLEXUS ENTERING VIA THE RIGHT FORAMEN MONRO IN THE ROOF OF THE THIRD VENTRICLE (DOUBLE STAR), ARE SHOWN.

Točke	Starost	Etiologija	Predhodna notranja likvorska drenaža
0	< 1 mesec	postinfekcijski	da
10	1 mesec do 6 mesecev		ne
20		mielomeningokela, intraventrikularna krvavitev, možganski tumor zunaj tektalne regije	
30	6 mesecev do 1 leto	stenoza akvedukta, tumor tektalne regije, ostalo	
40	1 leto do 10 let		
50	> 10 let		

TABELA 1. TOČKOVNIK ETVSS (ANGL. ENDOSCOPIC THIRD VENTRICULOSTOMY SCORING SYSTEM): VERJETNOST USPEŠNOSTI IZIDA JE SEŠTEVEK TOČK PRI DANI STAROSTI, ETIOLOGIJI IN ANAMNEZI PREDHODNEGA ŠANTA (6).
TABLE 1. ENDOSCOPIC THIRD VENTRICULOSTOMY SCORING SYSTEM (ETVSS): THE LIKELIHOOD OF SUCCESS IS CALCULATED AS A SUM OF POINTS, BASED ON THE PATIENT'S AGE, AETIOLOGY AND PREVIOUS SHUNT PROCEDURES (6).

Spremenljivka	Število primerov (%)
spol	
moški	17 (54,8 %)
ženski	14 (45,2 %)
starost ob ETV	
< 1 mesec	5 (16,1 %)
1 mesec do 6 mesecev	7 (22,6 %)
6 mesecev do 1 leto	4 (12,9 %)
1 leto do 10 let	7 (22,6 %)
> 10 let	8 (25,8 %)
etiologija hidrocefalusa	
stenoza akvedukta	10 (32,3 %)
intraventrikularna krvavitev	9 (29 %)
cista Blakeovega žepa	4 (12,9 %)
mielomeningokela	3 (9,7 %)
Chiarijeva malformacija	2 (6,5 %)
idiopatski hidrocefalus	2 (6,5 %)
tumor zadnje lobanjske kotanje	1 (3,2 %)
notranja likvorska drenaža pred ETV	3 (9,7 %)
revizija ETV	2 (6,5 %)
neuspešna ETV	9 (29 %)

TABELA 2. POVZETEK DEMOGRAFSKIH IN KLINIČNIH PODATKOV OTROK.
 Legenda: ETV – endoskopska tretja ventrikulostomija.
 TABLE 2. SUMMARY OF DEMOGRAPHIC AND CLINICAL DATA. ETV–ENDOSCOPIC THIRD VENTRICULOSTOMY.

Starostna skupina	Število primerov	Število uspešnih posegov	Uspešnost ETV
< 1 mesec	5	1	20 %
1 mesec do 6 mesecev	7	3	42,9 %
6 mesecev do 1 leto	4	3	75 %
1 leto do 10 let	7	7	100 %
> 10 let	8	8	100 %
SKUPAJ	31	22	71 %

TABELA 3. REZULTATI IN USPEŠNOSTI ETV PO STAROSTNIH SKUPINAH.
 Legenda: ETV – endoskopska tretja ventrikulostomija.
 TABLE 3. RESULTS AND COMPARISON OF ETV SUCCESS RATE BETWEEN AGE GROUPS.

signala *flow-void* pri MRI diagnosticiranju in z intraoperativnim prikazom zabrazgotinjene fenestracije (9).

Dopolnilni poseg, ki ga pogosto opravimo ob ETV, je koagulacija horoidnega pleksusa, ki ugodno vpliva na uspešen izid (10,11). Ker omenjena tehnika podaljša čas kirurškega posega in prinaša tveganje dodatnih zapletov, se zanjo pri otrocih v naši seriji nismo odločili.

ETV je dolgotrajna in bolj fiziološka rešitev za zdravljenje hidrocefalusa. S posegom odpravimo tveganje zapletov v povezavi z vstavitvijo notranje likvorske drenaže in predvsem ne vključuje vstavitve umetnih materialov v telo (6). Ob primerni izbiri bolnikov je ETV ugodnejša izbira, saj je dolgoročno preživetje otrok z vstavljenjo notranjo likvorsko drenažo veliko nižje (12). Stopnja uspešnosti 71 % kaže, da so imeli izbrani otroci razmeroma veliko možnosti za uspeh in da se naše indikacije niso razlikovale od tradicionalnih.

Zaključek

ETV je učinkovita, trajna in minimalno invazivna metoda zdravljenja primerno izbranih vrst hidrocefalusa. Uspešnost v naši raziskavi je bila 71 %, s statistično analizo pa smo potrdili, da je starost najpomembnejši napovedni dejavnik uspešnosti posega. Čeprav so zapleti pri posegu redki, je izjemnega pomena ustrezna izbira bolnikov, ki omogoča, da opravimo poseg le pri otrocih z razumnim potencialom za uspešen izid zdravljenja.

Literatura

1. Dandy WE. An operative procedure for hydrocephalus. Johns Hopkins Hosp Bull 1922; 33: 189.
2. Tamburrini G, Frassanito P, Iakovaki K, Pignotti F, Rendeli C, Murolo D et al. Myelomeningocele: the management of the associated hydrocephalus. Childs Nerv Syst 2013; 29: 1569–79.
3. Spazzapan P, Velnar T. Myelomeningocele in Slovenia: results of a 10-year follow-up. J Neurosurg Sci 2021; 65: 369–76.

4. St George E, Natarajan K, Sgouros S. Changes in ventricular volume in hydrocephalic children following successful endoscopic third ventriculostomy. *Childs Nerv Syst* 2004; 20: 834–8.
5. Kulkarni AV, Drake JM, Mallucci CL, Sgouros S, Roth J, Constantini S. Endoscopic Third Ventriculostomy in the Treatment of Childhood Hydrocephalus. *The Journal of Pediatrics* 2009; 155: 254–9.
6. Drake JM. Endoscopic third ventriculostomy in pediatric patients: the Canadian experience. *Neurosurgery* 2007; 60: 881–6.
7. Kulkarni AV, Riva-Cambrin J, Holubkov R, Browd SR, Cochrane DD, Drake JM et al. Hydrocephalus Clinical Research Network. Endoscopic third ventriculostomy in children: prospective, multicenter results from the Hydrocephalus Clinical Research Network. *J Neurosurg Pediatr* 2016; 18: 423–9.
8. Bouras T, Sgouros S. Complications of endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 7: 643–9.
9. Linares Torres J, Ros López B, Iglesias Moroño S, Ros Sanjuán Á, Selfa Rodríguez A, Cerro Larrazábal L et al. Re-Do endoscopic third ventriculostomy. Retrospective analysis of 13 patients. *Neurocirugia (Astur: Engl Ed)* 2021; S1130-1473(21)00026-9.
10. Warf BC, Campbell JW, Riddle E. Initial experience with combined endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization for post-hemorrhagic hydrocephalus of prematurity: the importance of pre-pontine cistern status and the predictive value of FIES-TA MRI imaging. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 1063–71.
11. Kulkarni AV, Riva-Cambrin J, Browd SR, Drake JM, Holubkov R, Kestle JRW et al. Endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization in infants with hydrocephalus: a retrospective Hydrocephalus Clinical Research Network study. *J Neurosurg Pediatr* 2014; 14: 224–9.
12. Kestle J, Drake J, Milner R, Sainte-Rose C, Cinalli G, Boop F et al. Long term follow-up data from the Shunt Design Trial. *Pediatr Neurosurg* 2000; 33: 230–6.

asist. Peter Spazzapan, dr. med.

(kontaktna oseba / *contact person*)

Enota otroške nevrokirurgije,
Klinični oddelek za nevrokirurgijo,
Kirurška klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška 7, Ljubljana, Slovenija;
e-pošta: peter.spazzapan@kclj.si

Matic Munda, dr. med.

Enota otroške nevrokirurgije, Klinični
oddelek za nevrokirurgijo, Kirurška
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

prof. dr. Tomaž Velnar, dr. med.

Enota otroške nevrokirurgije, Klinični
oddelek za nevrokirurgijo, Kirurška
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

prispelo / *received*: 15. 5. 2022
sprejeto / *accepted*: 20. 10. 2022

Spazzapan P, Munda M, Velnar T. Napovedni dejavniki za uspešnost endoskopske tretje ventrikulostomije pri otrocih. *Slov Pediatr* 2022; 29(3): 123–128. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2022-3-01>.