**UNIVERZITA KARLOVA**

**Lékařská fakulta v Hradci Králové**

# Moderní trendy v léčbě hydrocefalu u dospělých

**Miroslav Cihlo**

**Autoreferát disertační práce**

**Doktorský studijní program: Chirurgie**

**Hradec Králové**

**2025**

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Chirurgie na Katedře chirurgie Lékařské fakulty v Hradci Králové, Neurochirurgické klinice FN a LF v Hradci Králové.


Autor: **MUDr. Miroslav Cihlo**
Neurochirurgická klinika FN a LF v Hradci Králové

Školitel: **prof. MUDr. Svatopluk Řehák, CSc.**
Neurochirurgická klinika FN a LF v Hradci Králové

Školitel konzultant: **doc. MUDr. Vlasta Dostálová, Ph. D.**
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FN a LF v Hradci Králové

Oponenti: **doc. MUDr. Miroslav Vaverka, CSc.**
Neurochirurgická klinika FN a LF Univerzity Palackého v Olomouci

**prof. MUDr. Radim Lipina, Ph. D.**
Neurochirurgická klinika FN a LF Univerzity Ostrava


Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR Chirurgie dne ..... v ..... od ..... hod.
(*bude doplněno po vyhlášení termínu, místa a času)*


Tato práce vznikla za podpory grantu MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906)


S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

**prof. MUDr. Jiří Páral, Ph. D.**
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Chirurgie
Garant studijního programu

# Obsah

Souhrn ... 4
Summary ... 5
1 Úvod do problematiky ... 6
1.1 Normotenzní hydrocefalus ... 6
1.2 Patofyziologie NPH ... 6
1.3 Klinické příznaky a jejich diagnostika ... 6
1.3.1 Poruchy chůze a jejich diagnostika ... 6
1.3.2 Kognitivní poruchy u NPH ... 7
1.3.3 Sfinkterové poruchy u NPH ... 7
1.3.4 INPH škála ... 8
1.3.5 Diferenciální diagnóza NPH ... 8
1.4 Likvorologické a likvorodynamické vyšetření. Responzivita. ... 8
1.5 Biomarkery ... 9
1.5.1 Lehký a těžký řetězec neurofilament (NfL a NfH) ... 9
1.5.2 Protein S100 ... 9
1.5.3 Neuron-specifická enoláza (NSE) ... 10
1.5.4 Tau protein ... 10
1.5.5 Beta amyloid ... 10
1.6 Radiologická diagnostika ... 10
1.7 Chirurgická léčba ... 11
1.7.1 Ventrikuloperitoneální drenáž ... 11
1.7.2 Obecné komplikace VP drenáže ... 11
1.7.3 Telemetrická předkomora ... 11
2 Cíle a hypotézy ... 12
2.1 Část A – Využití telemetrické předkomory v managementu hydrocefalu ... 12
2.2 Část B – Role biomarkerů v managementu hydrocefalu u dospělých ... 12
3 Metodika a statistické zpracování ... 13
3.1 Část A – Využití telemetrické předkomory v managementu hydrocefalu ... 13
3.2 Část B – Role biomarkerů v managementu hydrocefalu u dospělých ... 14
4 Výsledky ... 16
4.1 Část A – Využití telemetrické předkomory v managementu hydrocefalu ... 16
4.2 Část B – Role biomarkerů v managementu hydrocefalu u dospělých ... 17
5 Diskuse ... 18
5.1 Část A Využití telemetrické předkomory v managementu hydrocefalu ... 18
5.2 Část B – Role biomarkerů v managementu hydrocefalu u dospělých ... 20
6 Závěr ... 22
7 Literatura ... 24
8 Přehled publikační aktivity ... 29
8.1 Původní práce ve recenzovaných časopisech s IF ... 29
8.2 Původní práce v recenzovaných časopisech bez IF ... 29
8.3 Kapitola v knize ... 30
8.4 Přednášky a posterová sdělení ... 30

# Souhrn

Normotenzní hydrocefalus (NPH) je potenciálně reverzibilní příčinou demence, přičemž předoperační rozlišení mezi respondenty a non-respondenty na zavedení ventrikuloperitoneální (VP) drenáže zůstává významnou klinickou výzvou. Současně může optimalizace pooperačního řízení pomocí individuálně upravitelných nastavení ventilu zvýšit účinnost léčby. Tato práce si klade za cíl (1) posoudit přínos telemetrické předkomory v managementu pacientů s VP drenáží a (2) zhodnotit prediktivní hodnotu biomarkerů, klinických faktorů při identifikaci pacientů respondérů k VP drenáži a najít posoudit vztah mezi hladinou biomarkerů a vývojem klinického stavu v průběhu sledování.

**Metodika:** V kombinované prospektivní a observační studii bylo zařazeno celkem 63 dospělých pacientů s podezřením na NPH. Pro hodnocení přínosu telemetrické komory byli pacienti randomizováni do skupiny A (s implantovanou telemetrickou předkomorou) a skupiny B (bez ní). Klinický stav, Mini-Mental State Examination (MMSE), chůze a škála iNPH byly hodnoceny 3, 6, 9 a 12 měsíců po operaci. V rámci biomarkerové analýzy byli pacienti rozděleni na respondenty a non-respondenty dle odpovědi na test s odčerpáním CSF. Hodnoceny byly hladiny NfL, NfH a beta-amyloidu Aβ42 spolu se vstupními klinickými parametry.

**Výsledky:** Pacienti s telemetrickou předkomorou podstoupili signifikantně více úprav ventilu (1,6 ± 1,1 vs. 0,8 ± 0,6; p = 0,037) a rozdíl mezi počátečním a finálním tlakem byl vyšší (30,71 ± 24,95 vs. 15,26 ± 13,07 mm $H_2O$; p = 0,049). Nebyly však zaznamenány rozdíly ve zlepšení chůze, kognitivních funkcí ani inkontinence mezi skupinami. U biomarkerů nebyla prokázána jejich prediktivní hodnota pro pooperační zlepšení (AUC = 0,37–0,53), zatímco klinické faktory vykazovaly vyšší prediktivní sílu (AUC = 0,642–0,669). Kombinace biomarkerů s klinickými faktory nepřinesla zlepšení prediktivní přesnosti (AUC = 0,428–0,431).

**Závěry:** Využití telemetrické předkomorou umožňuje dynamičtější a individualizované úpravy ventilu, nicméně samo o sobě nezlepšuje funkční výsledky léčby. Stejně tak studované biomarkery nedokázaly spolehlivě předpovědět responzivitu k VP drenáži. Tyto výsledky potvrzují, že klinické hodnocení zůstává klíčovým nástrojem jak při předoperační indikaci, tak při pooperačním sledování pacientů s NPH, a nemůže být novými postupy nahrazeno.

**Klíčová slova:** normotenzní hydrocefalus, VP drenáž, telemetrická předkomora, biomarkery, neurofilamenta, beta-amyloid, predikce léčby, klinická odpověď, iNPH škála

# Summary


## Novel Trends in Treatment of Hydrocephalus in Adults

**Background and Objectives:** Normal pressure hydrocephalus (NPH) is a potentially reversible cause of dementia, yet preoperative differentiation between responders and non-responders to ventriculoperitoneal (VP) shunting remains a significant clinical challenge. At the same time, optimizing postoperative management through individually adjustable valve settings may enhance treatment efficacy. This dissertation aims to (1) evaluate the benefits of a telemetric prechamber in the management of patients with VP shunting and (2) assess the predictive value of biomarkers and clinical factors in identifying VP shunt responders, as well as examine the relationship between biomarker levels and the progression of clinical status over the follow-up period.

**Methods**: In a combined prospective and observational study, sixty-three adult patients with suspected NPH were enrolled. For the telemetric intervention, thirty-three patients were randomized into Group A (with an implanted telemetric prechamber) and Group B (without). The overall clinical status, Mini-Mental State Examination (MMSE), gait performance, and the iNPH scale were assessed at 3, 6, 9, and 12 months postoperatively. In the biomarker analysis, thirty patients were classified based on CSF tap-test responsiveness and evaluated for CSF levels of Neurofilament Light Chain (NfL), Neurofilament Heavy Chain (NfH), and beta-amyloid Aβ42, alongside baseline clinical metrics.

**Results:** Patients with a telemetric prechamber underwent significantly more valve adjustments ($1.6 \pm 1.1$ vs. $0.8 \pm 0.6$; $p = 0.037$) and showed a greater change in valve pressure settings during follow-up ($30.71 \pm 24.95$ vs. $15.26 \pm 13.07$ mm $H_2O$; $p = 0.049$). However, no significant intergroup differences were observed in gait, cognition, or continence improvement. In the biomarker cohort, no individual biomarker reliably predicted postoperative improvement (AUC = 0.37–0.53), while clinical parameters demonstrated stronger predictive value (AUC = 0.642–0.669). Combining biomarkers with clinical factors did not enhance predictive accuracy (AUC = 0.428–0.431).

**Conclusions:** The utilization of a telemetric prechamber allows for more dynamic and individualized adjustments of the shunt valve; however, this alone does not lead to improved functional outcomes. Similarly, the biomarkers analysed failed to reliably predict responsiveness to VP shunting. These findings confirm that clinical evaluation remains a fundamental component of both preoperative and postoperative management in patients with normal pressure hydrocephalus (NPH) and cannot be replaced by instrument-based adjustments or biomarker analysis.



**Keywords:** normal pressure hydrocephalus, ventriculoperitoneal shunt, telemetric prechamber, biomarkers, neurofilaments, beta-amyloid, treatment prediction, clinical response, iNPH scale

# 1 Úvod do problematiky

## 1.1 Normotenzní hydrocefalus

Normotenzní hydrocefalus je specifická forma neobstruktivního (komunikujícího) hydrocefalu postihujícího starší pacienty, zpravidla nad 70 let věku. Klasicky je charakterizován triádou klinických příznaků (porucha chůze, kognitivní porucha a porucha udržování čistoty, resp. sfinkterovými poruchami), nálezem dilatace komorového systému na zobrazovacích vyšetřeních a normálním tlakem mozkomíšního moku při lumbální punkci (60–240 mm vodního sloupce, respektive 4,4 mmHg až 17,7 mmHg). První literární zmínka o NPH pochází z roku 1964 a jako syndrom byl popsán autory Adamsem a Hakimem v roce 1965 [1]. Často bývá zaměňován s presenilní nebo senilní demencí, tudíž přesné určení jeho prevalence v populaci není prakticky možné. Některé zdroje však uvádějí, že idiopatický NPH (iNPH) postihuje 1-3 % populace starších lidí. Velká část pacientů s (idiopatickým) NPH tedy není nikdy identifikována ani adekvátně léčena. Intezita i rychlost rozvoje příznaků je velmi individuální. Většina autorů se shoduje, že žádný příznak není jasně patognomický, pro podezření na NPH není nezbytná přítomnost všech komponent triády [2-5].

## 1.2 Patofyziologie NPH

Podle patofyziologického hlediska rozlišujeme NPH idiopatický, bez předchozí jasné anamnestické příčiny, a sekundární, kde je dohledatelná anamnestická informace o stavu, který vedl ke vzniku hydrocefalu (např. trauma, nádor, subarachnoidální krvácení, infekce, iktus atd.) [2-5]. I když značná část pacientů s NPH nemá zjistitelnou příčinu vzniku, hovoříme tedy o iNPH, za dobu téměř 60 let, kdy je tato nosologická jednotka zkoumána, vznikla řada teorií, které se zabývají patofyziologickými mechanismy vedoucími ke vzniku (idiopatického) NPH. V průběhu let postupně vzniklo více různých studií zabývajících se patofyziologií. Komplexní pohled poskytla např. studie autorů Ammar et al. Studie integrovala poznatky studií s cílem vytvoření komplexní analýzy a jednotné teorie (*The Comprehensive Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Theory - CiNPHT*) k pochopení iNPH. Právě počet zahrnutých teorií a časový rozptyl mezi jednotlivými dokumentuje vývoj poznání na poli NPH. CiNPHT poskytla komplexní pohled na problematiku hydrocefalu. Poznatky integruje do kruhové teorie, kde každý anatomický oddíl hraje vlastní úlohu, jeho patologie ovlivňuje další anatomické entity [6].

## 1.3 Klinické příznaky a jejich diagnostika

### 1.3.1 Poruchy chůze a jejich diagnostika

Porucha chůze a s ní velmi často spojená porucha stability bývá prvním klinickým příznakem. Zároveň tento příznak je nejlépe a nejsnáze ovlivněn chirurgickou léčbou [7, 8]. Mezi jednotlivými autory neexistuje konsensus pro „klasický“ vzorec chůze u pacientů s hydrocefalem. Někteří autoři popisují spektrum patologických vzorců chůze zahrnující ataktickou chůzi, chůzi o široké bázi u lehčích forem až po chůzi s krátkými krůčky až cupitání, popř. chůzi s problematickou iniciací pohybu (tzv. fenomén magnetu) u těžších forem. Jiní naopak uvádějí tzv. typické vzorce [7-9]:

- více než 13 kroků v desetimetrovém testu chůze, trvání chůze déle než 10 sekund,
- vzdálenost mezi palci u nohou více než 1 stopa,
- vzdálenost mezi patou nohy vpředu a špičkou nohy vzadu méně než 1 stopa,
- více než 6 kroků na otočení na místě,

Celkově lze poruchu chůze označit jako disproporciální postižení dolní poloviny těla, nejčastěji charakterizovanou krátkými kroky, nižší rychlostí, zevně rotovanými chodidly, a vzpřímenou posturou. Na rozdíl od parkinsonské chůze je tento vzorec následkem postižení fronto-subkortikálního spojení [5, 8, 10, 11].

Poruchy chůze a rovnováhy se hodnotí podle celé řady klinických testů. Komplexní hodnocení poskytli Souza et al [12]. V klinické praxi je vhodný test chůze na čas, např. 10-meter-walking test, se zaznamenáním rychlosti chůze (času) a počtu kroků na definovanou vzdálenost. Moderní technologie umožňuje zdokonalenou identifikaci vzorce chůze včetně distance mezi chodidly, vytočení chodidel apod. Tento test je jednoduchý, snadno opakovatelný, nezatěžující a umožňuje časté opakování. Zejména v kombinaci s invazivními testy (TT, LIT, ZLD) jsou tyto velmi vhodné k hodnocení vlivu derivace likvoru na stav pacienta, a tedy predikci responzivity k VP drenáži [12].

### 1.3.2 Kognitivní poruchy u NPH

Kognitivní poruchy u iNPH jsou často zaměňovány s demencí, jako je Alzheimerova choroba, což ztěžuje správnou diagnózu. Specifika kognitivních změn u iNPH jsou ovlivněna strukturálními změnami v mozku, ke kterým dochází v důsledku nahromadění mozkomíšního moku, a mají odlišné patofyziologické mechanismy než jiné neurodegenerativní poruchy. Základním patofyziologickým mechanismem kognitivních poruch u iNPH je narušení toku mozkomíšního moku, které vede k distenzi mozkových komor a následnému tlaku na okolní mozkové struktury. Nejvíce jsou postiženy oblasti odpovědné za kontrolu exekutivních funkcí a pohybu, především frontální laloky a bazální ganglia. Frontální laloky jsou klíčové pro plánování, řešení problémů a další vyšší kognitivní funkce, což vysvětluje, proč jsou tyto funkce u iNPH narušeny [5, 8, 10, 11].

Kromě mechanického tlaku může také dojít ke změnám v mozkové perfuzi, což dále přispívá k narušení kognitivních funkcí. Snížení průtoku krve ve frontálních lalocích mozku bylo pozorováno u pacientů s iNPH, což koreluje se symptomy a rozsahem postižení kognitivních funkcí. Kognitivní poruchy u iNPH zahrnují tyto aspekty: [10, 11, 13]. Porucha exekutivních funkcí, poruchy pozornosti a koncentrace, zhoršení pracovní paměti, ztráta iniciativy, poruchy prostorové orientace, mírné progresivní zhoršení paměti a fluktuace kognitivního výkonu.

Kognitivní postižení u NPH může být nenápadné a často je mylně přisuzováno stárnutí nebo jiným formám demence. K odhalení těchto deficitů je důležité provést komplexní kognitivní hodnocení pomocí Mini-mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB) či Montrealského kognitivního testu (MoCA)

### 1.3.3 Sfinkterové poruchy u NPH

Sfinkterové poruchy jsou dalším z klíčových symptomů iNPH, a to zejména močová inkontinence, která se objevuje jako součást Hakimovy triády. Tyto poruchy se obvykle vyvíjejí postupně a jsou výraznější v pokročilejších fázích onemocnění. Sfinkterové poruchy u iNPH vznikají především kvůli narušení funkce frontálních laloků a bazálních ganglií, které regulují volní kontrolu nad močovým měchýřem a svěrači. Frontální laloky jsou zodpovědné za koordinaci chůze, kontroly močení a vyšších kognitivních funkcí. Když jsou frontální laloky postiženy tlakem způsobeným akumulací mozkomíšního moku, schopnost kontrolovat tyto základní funkce je narušena. Dalším mechanismem může být dysfunkce parasympatického a sympatického nervového systému, které jsou odpovědné za relaxaci a kontrakci močového měchýře. Zvětšené mozkové komory mohou ovlivňovat mozkové dráhy spojené s regulací močového měchýře, což vede ke špatné koordinaci svěrače a detruzoru (hladký sval močového měchýře). Inkontinence vyplývá jednak z hyperaktivity

detruzoru močového měchýře a absence centrální inhibice, jednak z poruch volních funkcí spojených se subkortikální dysfunkcí frontálních laloků. Inkontinence stolice je u iNPH vzácná a vede spíše k podezření na jiné neurodegenerativní onemocnění [10, 11, 14].

### 1.3.4 INPH škála

V managementu iNPH v průběhu let vyvstala potřeba spolehlivého nástroje pro kvantifikaci symptomů a posouzení efektu léčby. Tuto potřebu naplnilo zavedení INPH škály, představené Hellströmem et al. v roce 2012 [15]. Tato vícerozměrná, normativně kalibrovaná škála umožňuje hodnotit čtyři klíčové domény iNPH: chůzi, neuropsychologii, rovnováhu a kontinenci [15].

INPH škála je dnes rutinně využívána v diagnostice, monitorování průběhu onemocnění a v indikaci derivace. Nejvyšší prediktivní hodnotu má doména chůze, jejíž zlepšení po tap testu silně koreluje s příznivým chirurgickým výsledkem [16, 17]. V neuropsychologické oblasti je možné pomocí škály zaznamenat změny zejména v paměti a exekutivních funkcích. Každá doména je hodnocena pomocí kombinace ordinálních škál a spojitých parametrů:

- **chůze**, kde se hodnotí rychlost, délku kroku a přítomnost apraxie,
- **neuropsychologické testy** hodnotí kognitivní domény (paměť, pozornost, exekutiva) – běžně za použití MMSE nebo MoCA,
- **rovnováha** je hodnocena pomocí *Berg Balance Scale* či *Short Physical Performance Battery*,
- **kontinence** hodnotí přítomnost a intenzitu močové inkontinence.

Celkové skóre se získá součtem doménových hodnot, které lze porovnat s normativními údaji zdravé populace. Škála tak umožňuje objektivní posouzení tíže postižení a sledování efektu léčby v čase [15].

### 1.3.5 Diferenciální diagnóza NPH

Diferenciální diagnóza NPH je velmi široká. Kromě neurodegenerativních onemocnění, která s NPH sdílejí podobné imunopatofyziologické mechanismy, je nutno pomýšlet na cévní, metabolická či infekční onemocnění.

## 1.4 Likvorologické a likvorodynamické vyšetření. Responzivita.

Klinické vyšetřovací metody (Tab. 1) se zaměřují na identifikaci a přesnou definici základních příznaků, vyloučení onemocnění v diferenciální diagnostice, vyloučení jiných typů hydrocefalu a v neposlední řadě na rozhodnutí o responzivitě, tedy predikci, zda pacient bude mít benefit z chirurgického zavedení VP drenáže. Jednotlivé klinické příznaky byly probrány podrobně výše, proto v této části budou zmíněny pouze vyšetřovací metody. Tyto invazivní diagnostické metody jsou klíčové nejen v diagnostice, ale také identifikaci pacientů, které označujeme za **respondéry**, tedy lze u nich očekávat pozitivní vliv derivace likvoru a prospěch z drenážní operace. Rozhodnutí o **responzivitě** či **non-responzivitě** je jedním z nejdůležitějších kroků v indikační rozvaze před operačním řešením [18].

**Tabulka 1.** Srovnání likvorodynamických vyšetřovacích metod a jejich prediktivní hodnoty pro zavedení VP drenáže

| Diagnostický test | Měřené klíčové parametry | Prediktivní hodnota pro VPD[5] | Citace |
|---|---|---|---|
| **LIT[1]** | Rout, amplituda pulsu, doba do dosažení plató | 68-92% pozitivní prediktivní hodnota | [19-21] |
| **LP[2], tap test** | Klinické zlepšení po evakuaci likvoru | 94% pozitivní prediktivní hodnota | [22] |
| **ZLD[3]** | Neuropsychologické zlepšení a zlepšení chůze | 87,9% pozitivní prediktivní hodnota | [23] |
| **Monitorování ICP[4]** | Střední ICP, amplituda pulzu, pomalé vlny | 76-92% pozitivní prediktivní hodnota | [21, 24] |

[1]LIT = lumbální infuzní test; [2]LP= lumbální punkce; [3]ZLD = zevní lumbální drenáž; [4]ICP = intrakraniální tlak; [5]VPD = ventrikuloperitoneální drenáž

## 1.5 Biomarkery

Hledání méně invazivních přístupů k predikci odpovědi pacientů na implantaci VP drenáže je z klinického hlediska velmi aktuální. Zvýšené hladiny biomarkerů neuronálního poškození byly popsány u různých patologií CNS. Mezi nejčastěji studované markery patří lehký řetězec neurofilament (Neurofilament Light Chain – NfL), neuron-specifická enoláza (Neuron-Specific Enolase – NSE), protein S100, tau protein, beta-amyloid Aβ1-40, Aβ42, gliofibrilární acidický protein (GFAP) a další [25-27].

### 1.5.1 Lehký a těžký řetězec neurofilament (NfL a NfH)

Neurofilamenta (Nfs) jsou cylindrické proteiny, které se nacházejí výhradně v cytoplazmě neuronů. Zvýšené hladiny Nfs byly pozorovány v reakci na axonální poškození CNS, způsobené zánětlivými, neurodegenerativními, traumatickými či vaskulárními příčinami, zejména u starších jedinců [28, 29]. Lehké (NfL) a těžké řetězce (NfH) neurofilament představují důležité biomarkery v kontextu NPH. Zejména NfL je intenzivně zkoumán jako marker neuroaxonálního poškození, přičemž zvýšené hladiny ukazují na probíhající axonální degeneraci. Tento biomarker byl podle některých autorů mohl být užitečný při hodnocení progrese onemocnění a predikci výsledků po zavedení VPD [28-32].

NfH, zejména jeho fosforylovaná forma, je rovněž považován za marker axonálního poškození. Ačkoliv není u NPH studován tak intenzivně jako NfL, zvýšené hladiny NfH byly popsány po axonálním poranění, obdobně jako u jiných neurodegenerativních onemocnění [29].

### 1.5.2 Protein S100

Protein S100 patří do rozsáhlé skupiny kalcium vázajících proteinů a představuje zavedený biomarker v mnoha oblastech medicíny. Izotyp S100B je uznávaným biomarkerem v rámci neurodegenerativních onemocnění, který se primárně nachází v astrocytech a je považován za biomarker neuronálního poškození a neuroinflamace. S100B je široce využíván jako biomarker při různých neurologických poruchách, včetně akutního poranění mozku a neurodegenerativních onemocnění, díky své elevaci během neuronálního stresu [33]. Zvýšené hladiny S100B byly spojeny s rozsáhlejším poškozením mozku a gliózou při stavech, jako je cerebrální ischemie [34].

Ačkoliv S100B není mezi hlavními rutinními biomarkery NPH, jeho úloha u jiných forem hydrocefalu naznačuje potenciál pro hodnocení neuronálního poškození i u NPH [35, 36]. Variabilita ve výsledcích studií CSF biomarkerů u NPH podtrhuje potřebu dalšího výzkumu zaměřeného na objasnění role a využitelnosti S100B u tohoto onemocnění [35, 37].

### 1.5.3 Neuron-specifická enoláza (NSE)

Neuron-specifická enoláza (NSE) hraje významnou roli v kontextu normotenzního hydrocefalu, především jako biomarker neuronálního poškození u neurodegenerativních procesů. NSE může být spolu s dalšími biomarkery využíván k predikci odpovědi na chirurgickou léčbu u pacientů s NPH. Ačkoli samotné NSE neposkytuje kompletní obraz, tvoří součást širšího panelu markerů, které mohou pomoci v klinickém rozhodování [35].

Ačkoli je NSE cenným biomarkerem pro hodnocení neuronálního poškození u NPH, je důležité uvědomit si i jeho limity. Zvýšené hodnoty NSE mohou být ovlivněny různými faktory, včetně kontaminace během odběru likvoru nebo přítomnosti jiných neurologických onemocnění. Z tohoto důvodu by měly být výsledky hladin NSE interpretovány v souvislosti s dalšími klinickými nálezy a biomarkery pro zajištění přesné diagnózy a optimálního řízení léčby [38-40].

### 1.5.4 Tau protein

Bylo zjištěno, že hladiny t-tau a p-tau v mozkomíšním moku jsou nižší u pacientů s NPH ve srovnání s pacienty s AD, ale vyšší než u zdravých kontrol [41]. Předpokládá se, že tyto biomarkery odrážejí rozsah poškození neuronů a tau patologie v NPH, ačkoli jejich přesný vztah k mechanismům onemocnění zůstává nejasný [42, 43].

Reakce na zavedení VPD se u pacientů velmi liší. Identifikace spolehlivých biomarkerů pro predikci chirurgických výsledků je kritickou oblastí výzkumu. Vyšší hladiny t-tau a p-tau v mozkomíšním moku před operací byly spojeny s menším zlepšením po VPD, což naznačuje, že patologie tau může omezit přínosy chirurgického zákroku [28, 41-45].

### 1.5.5 Beta amyloid

Bylo prokázáno, že poměr fosforylovaného tau k Aβ1—42 (p-tau/Aβ1—42) ve komorovém mozkomíšním moku koreluje s kortikální patologií AD a výsledkem VPD. U pacientů s vyššími poměry p-tau/Aβ1—42 bylo méně pravděpodobné, že budou mít prospěch z posunu, protože tento poměr odráží přítomnost patologie podobné AD. Tento biomarker může pomoci stratifikovat pacienty pro VPD na základě pravděpodobnosti základní patologie AD [42, 46, 47].

## 1.6 Radiologická diagnostika

Zobrazovací vyšetření hrají klíčovou roli v celém managementu hydrocefalu. Jsou nedílnou součástí nejen diagnostického a předoperačního algoritmu, ale zároveň nepominutelnou součástí sledování pacientů. Zatímco ultrazvukové vyšetření je dominantně využíváno u novorozenců a kojenců, pro starší dětské pacienty a dospělé je nejčastější diagnostickou modalitou CT a MRI. Diagnostika NPH pomocí zobrazovacích metod spočívá v identifikaci specifických radiologických markerů, které korelují s klinickými symptomy tohoto onemocnění [48-51].

NPH je charakterizován ventrikulomegalií bez přítomnosti zvýšeného intrakraniálního tlaku. CT mozku je praktická a široce dostupná metoda, která se běžně používá v rámci úvodního vyšetření. Umožňuje efektivně zachytit ventrikulomegalii i další strukturální změny v mozku [52]. MRI poskytuje lepší prostorové rozlišení než CT, což umožňuje detailní hodnocení anatomických poměrů, změn bílé hmoty a dynamiky proudění mozkomíšního moku. MRI je zvláště přínosná při identifikaci morfologických a mikrostrukturálních změn typických pro NPH [52, 53].

Studie proudění mozkomíšního moku na MRI s průtokovým měřením (CSF flowmetrie, flow-void sekvence) je neinvazivní metoda, která umožňuje kvantifikaci proudění CSF. Tato

technika je zvláště užitečná při detekci hyperdynamické cirkulace CSF typické pro NPH a při predikci klinického zlepšení po implantaci shuntu [54].

Zpracování zobrazovacích vyšetření a použití radiologických markerů hraje klíčovou roli nejen v diferenciální diagnostice NPH od jiných neurodegenerativních onemocnění, ale také v predikci odpovědi na léčbu, zejména na zkratovou operaci [52-54].

## 1.7 Chirurgická léčba

Chirurgické přístupy k léčbě normotenzního hydrocefalu, jako jsou VP a LP drenáže, vykazují slibné výsledky, ale nejsou bez rizik. Výběr vhodné techniky by měl být individualizován s ohledem na věk, komorbidity a specifické anatomické poměry pacienta. Vzhledem k možným komplikacím je nezbytné důkladné předoperační vyšetření a pečlivé pooperační sledování za účelem optimalizace výsledků. Další výzkum a kontrolované klinické studie jsou potřebné k doladění chirurgických technik a upřesnění indikačních kritérií [55, 56].

### 1.7.1 Ventrikuloperitoneální drenáž

Ventrikuloperitoneální drenáž je považována za zlatý standard v chirurgické léčbě shunt-responzivního NPH. Spočívá v zavedení drenážního systému spojujícího komorový systém s peritoneální dutinou. Součástí je ventil, který reguluje množství likvoru, který protéká systémem. O typech ventilu a dalších součástí drenáže se zmíníme dále.

Zlepšení stavu pacientů po zavedení VP drenáže bylo podle studií pozorováno u 59 % pacientů, s trvalým zlepšením u 39 % pacientů v pětiletém sledování. Revizní operační výkony jsou uváděny přibližně u 22 % pacientů, zatímco neurologická morbidita nebo pooperační mortalita bývá uváděna u 6 % pacientů. VPD je také nezřídka kritizována pro svou nefyziologickou regulaci dynamiky mozkomíšního moku [49, 57, 58].

### 1.7.2 Obecné komplikace VP drenáže

Zavedení VP drenáže je provázeno nezanedbatelným procentem komplikací, ať již časných nebo pozdních. Běžné komplikace zahrnují infekce operačních ran (12 %), infekce drenážního systému (6,7 %), selhání drenážního systému vyžadující chirurgickou revizi (až 33 % během 10letého sledování) a subdurální hematom (až 3 %).

### 1.7.3 Telemetrická předkomora

M.scio® či starší verze Sensor Reservoir® představuje první senzor ICP schválený k trvalé implantaci, který umožňuje neinvazivní, telemetrické a real-time měření intrakraniálního tlaku bez nutnosti fyzického připojení monitoru či zdroje k pacientovi. Klíčovou výhodou je vysoká dlouhodobá stabilita měření s minimálním odchylkou (<2 mmHg za 4 roky), což umožňuje spolehlivé sledování tlaku i v rámci dlouhodobé péče [59, 60].

Zařízení umožňuje zaznamenávat detailní tlakové křivky s vysokým rozlišením (vzorkování 44 Hz), což umožňuje rozpoznat i jemné morfologické změny ICP signálu. Tento aspekt se ukázal jako velmi přínosný při optimalizaci nastavení ventilu u pacientů se shuntem, což vedlo až k 75% zlepšení klinických příznaků po úpravě ventilu na základě měření ICP pomocí implantátu M.scio®. Navíc došlo k významnému snížení počtu hospitalizací, CT vyšetření a chirurgických revizí. Tento systém podporuje rozvoj individualizované medicíny v oblasti léčby hydrocefalu a neurointenzivní péče [60-62].

# 2 Cíle a hypotézy

## 2.1 Část A – Využití telemetrické předkomory v managementu hydrocefalu

### Cíle:

- Ověřit využitelnost implantované telemetrické předkomory v reálné situaci a změřit reálné likvorové tlaky za různých běžných situací a v různých polohách
- Hledání korelace mezi změnami na zobrazovacích vyšetřeních, telemetricky změřenými hodnotami a klinickým průběhem pacienta po implantaci VP drenáže s telemetrickou předkomorou
- Ověření, zda změřené telemetricky změřené tlaky změní management pacienta v porovnání s pacientem bez možnosti měření telemetrie

### Hypotézy:

- Pacient s telemetrickou předkomorou bude mít jiné nastavení ventilu VP drenáže oproti pacientovi bez telemetrické předkomory
- U pacienta s telemetrickou předkomorou změny nastavení budou častější
- Celkový outcome pacienta s telemetrickou předkomorou bude lepší než u pacienta bez ní.

## 2.2 Část B – Role biomarkerů v managementu hydrocefalu u dospělých

### Cíle:

- Porovnání hladin uvedených biomarkerů mezi skupinami pacientů s klinicky prokázaným shunt responzivním a shunt-nonresponzivním hydrocefalem
- Monitorace vývoje hladiny uvedených biomarkerů v průběhu studie a jejich porovnání s vývojem klinického stavu pacientů
- Hledání závislosti hladin jednotlivých biomarkerů ve vazbě na sledované parametry klinického stavu (chůze, MMSE, grafické parametry hydrocefalu)

### Hypotézy:

- Hladiny vybraných biomarkerů se statisticky významně liší mezi pacienty s klinicky prokázaným shunt-responzivním a shunt-nonresponzivním hydrocefalem.
- U pacientů dojde ke statisticky významné změně hladin biomarkerů během tří měsíců po VP drenáži.
- Existuje statisticky významná korelace mezi změnami hladin jednotlivých biomarkerů a změnami klinických parametrů (např. gait, kognitivní funkce, kontinence).

# 3 Metodika a statistické zpracování

## 3.1 Část A – Využití telemetrické předkomory v managementu hydrocefalu

Tato prospektivní, paralelní, dvouramenná, otevřená randomizovaná kontrolovaná studie byla schválena etickou komisí (schvalovací číslo: 201712 S14P, Fakultní nemocnice v Hradci Králové, předseda MUDr. Jiří Vortel, dne 4. prosince 2017). Studie byla registrována na ClinicalTrials.gov (NCT06629168).

**Zařazení pacientů**

Potenciální participanti byli vybíráni na základě doporučení neurologa a po vyhodnocení ve specializované ambulanci Neurochirurgické kliniky FN a LF v Hradci Králové. Všichni účastníci podstoupili základní ověření responzivity k zavedení VP drenáže, které sestávalo ze stupňovitého klinicko-diagnostického, likvorologického a likvorodynamického hodnocení:

- tap testem (TT),
- lumbálním infuzním testem (LIT),
- zavedením zevní lumbální drenáže (ZLD).

Chůze pacientů byla sledována pomocí testu chůze (zkráceného na 5 metrů pro naše účely), přičemž byl hodnocen počet kroků, doba chůze na 5 metrů a délka kroku. Dále byla vyhodnoceno skóre MMSE, stav rovnováhy a kontinence, respektive míra inkontinence. Stav chůze, rovnováhy a MMSE byly hodnoceny před první lumbální punkcí a 4 hodiny po ní. Na základě těchto klinických parametrů bylo vypočítáno skóre INPH. Podmínkou pro zařazení do tohoto testu bylo, že účastník v předchozích 14 dnech neabsolvoval lumbální punkci. V případě tap testu byly parametry chůze a MMSE hodnoceny 24 hodin po testu a u ZLD pak 3 dny po zavedení drenáže. Všichni pacienti poskytli písemný informovaný souhlas s účastí a následně podstoupili standardizované stupňovité hodnocení, včetně invazivního testování k ověření responzivity k VP drenáži. Potenciální účastníci byli přizváni do studie mezi lednem 2018 a červnem 2023.

Kritéria pro **zařazení** zahrnovala:

- věk nad 40 let,
- diagnostikovaný komunikující hydrocefalus,
- skóre MMSE> 10 bodů,
- absence jakékoliv strukturální léze na MRI nebo CT.

Kritéria **vyloučení** zahrnovala:

- známý nekomunikující hydrocefalus,
- strukturální lézi na MRI nebo CT (nádor, kontuzi, aneurysma),
- MMSE ≤ 10 bodů,
- očekávanou délku života kratší než 1 rok,
- předchozí diagnózu jiné formy demence (Alzheimerova choroba, vaskulární demence apod.).

**Diagnostické postupy a sledování pacientů (follow-up)**

Po potvrzení responzivity k VP drenáži (primárně hodnocené na základě parametrů chůze a MMSE) byla indikována chirurgická léčba (implantace VPD). Rozhodnutí o implantaci

telemetrické předkomory bylo provedeno randomizovaně na základě obálkového klíče generovaného aplikací Research Randomizer (www.randomizer.org). Tento proces rozdělil pacienty do dvou skupin: **skupinu A** (s telemetrickou předkomorou) a **skupinu B** (bez telemetrické předkomory). Pacienti podstoupili kontrolní CT mozku první pooperační den k vyloučení časné pooperační komplikace či případné malpozice drenážního systému. Kontrolní vyšetření proběhlo následně 5. den po operaci a poté po 3, 6, 9 a 12 měsících od operace. Tato vyšetření zahrnovala klinické vyšetření, telemetrická měření (ve skupině A), testy chůze a rovnováhy, MRI nebo CT mozku, hodnocení MMSE a kontinence. Bylo vypočítáno INPH skóre. Na konci sledovacího období byly zaznamenány radiologické parametry (šířka postranních komor – bifrontální distance a velikost třetí komory na základě CT nebo MRI) a provedeno sebehodnocení pacienta (včetně hodnocení stavu ve všech čtyřech doménách – chůze, rovnováha, kognice a kontinence).

Přenastavení ventilu bylo provedeno v případě klinických známek suboptimální funkce drenážního systému (zhoršení v jednom nebo více funkčních parametrech oproti předchozímu hodnocení), progrese šířky komor na zobrazovacích vyšetřeních o více než 3 mm oproti předchozímu vyšetření a/nebo telemetrické detekce (pouze ve skupině A) suboptimálního tlaku mozkomíšního moku. Byly hodnoceny počty úprav ventilu a rozdíl mezi počátečním tlakem ventilu (při operaci) a konečným nastavením na konci sledovacího období.

**Statistická analýza**

Výsledky byly statisticky zpracovány pomocí MS Excel, Statistica ver. 14, česká verze (StatSoft, Oklahoma, USA, www.statistica.cz). K určení statistických rozdílů mezi věkem, skóre MMSE nebo kvalitou chůze mezi skupinami byl použit nezávislý t-test. Párový t-test byl aplikován k porovnání kvality chůze před a po operaci. Welchův t-test s nehomogenními variancemi byl použit k vyhodnocení rozdílů v počtu úprav ventilu mezi skupinami nebo k porovnání nastavení tlaku ve ventilu na začátku a na konci sledování. Homogenita rozptylů mezi dvěma skupinami během analýzy počátečního tlaku mozkomíšního moku u LP nebo LIT byla hodnocena pomocí Levenova testu. K vyhodnocení rozdílů v pooperačním zlepšení chůze a změnách velikosti komor byl použit chí-kvadrát test. Mann-Whitneyův U test byl použit ke srovnání rozdílů v INPH škále mezi skupinami. Wilcoxonův párový test byl použit k hodnocení změn v INPH škále v rámci jednotlivých skupin a k posouzení funkčních změn (např. chůze, kognice) před a po likvorodynamických testech a po operaci. Fisherův exaktní test byl použit k určení souvislosti mezi změnami velikosti komor a využitím telemetrické předkomory. Kruskal-Wallisův test byl použit k analýze vztahu mezi zlepšením INPH škály a změnami velikosti komor. Deskriptivní statistika byla použita k výpočtu průměrů, mediánů, směrodatných odchylek a rozptylů parametrů, jako jsou úpravy ventilu, škála INPH a velikost komor, a k analýze distribuce funkčních parametrů (např. chůze, kognice).

## 3.2 Část B – Role biomarkerů v managementu hydrocefalu u dospělých

Tato prospektivní observační kohortová studie realizovaná na našem pracovišti byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Hradec Králové (číslo schválení: 202311 P02; předseda komise: MUDr. Jiří Vortel) dne 10. prosince 2023. Studie byla registrována v databázi ClinicalTrials.gov pod registračním číslem NCT06083233.

**Zařazení pacientů**

Účastníci byli zařazováni do studie v období od ledna 2024 do září 2024. Identifikace pacientů, stejně jako kritéria pro zařazení a vyřazení byla stejná jako v Části A.

**Diagnostické postupy**

Všichni zařazení pacienti podstoupili diagnostické hodnocení predikce odpovědi na implantaci VP shuntu. Diagnostický algoritmus zahrnoval postupné provedení TT, LIT a zavedení ZLD. Motorické funkce byly hodnoceny pomocí modifikovaného testu chůze na 5 metrů (s hodnocením počtu kroků, času chůze a délky kroku), zhodnocení rovnováhy, skóre MMSE a stavu inkontinence.

Škála INPH byla stanovena před prvotní lumbální punkcí a znovu po 4 hodinách. Po zavedení ZLD byly tyto parametry posuzovány po 3 dnech.

Na základě výsledků testování odpovědi na evakuaci likvoru (primárně dle zlepšení motorických parametrů a MMSE) byla indikována chirurgická léčba. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin:

- **skupina A** (očekávaní respondéři k zavedení VP drenáže) podstoupila implantaci VP shuntu,
- **skupina B** (očekávaní non-respondendéři k zavedení VP drenáže) nebyla dále operována. Sledování bylo ukončeno.

Pacienti zařazení do Skupiny A byli následně klinicky hodnoceni 1,2 a 3 měsíce po operaci pomocí INPH skóre a absolvovali odběr likvoru a krve pro následnou biochemickou analýzu. Změna INPH skóre sloužila jako objektivní ukazatel klinického zlepšení a potvrzení správnosti zařazení pacientů do skupin.

**Biochemická analýza**

Vzorky mozkomíšního moku byly analyzovány metodou ELISA. Stanovení koncentrací jednotlivých biomarkerů bylo provedeno za použití následujících souprav:

- NfH: Human phosphorylated Neurofilament H (BioVendor Group, Brno, Česká republika),
- NfL v likvoru: Neurofilament Light for CSF (Uman Diagnostics, Umeå, Švédsko),
- tau protein: Human Tau proteins (Cusabio, Houston, TX, USA),
- neuron-specifická enoláza (NSE): Human neuron-specific enolase (Cusabio, Houston, TX, USA),
- S100B protein: Human S100B (BioVendor Group, Brno, Česká republika),
- beta-amyloid Aβ42: Human Ab42 Ultrasensitive kit (Thermo Fisher Scientific, Vídeň, Rakousko).

Koncentrace NfL v séru byla stanovena ultrasenzitivní metodou SIMOA.

**Statistická analýza**

Statistické zpracování dat bylo provedeno pomocí softwaru JASP (Eric-Jan Wagenmakers, Department of Psychological Methods, University of Amsterdam, https://jasp-stats.org/), Google Colab (www.colab.google.com) a Microsoft Excel 365 (Microsoft, www.office.com). Power analýza byla provedena v programu JASP, přičemž α chyba byla stanovena na 0,15 a β chyba na 0,1. Za klinicky významný byl považován rozdíl o 80 % v hladině biomarkeru. Vzorek o velikosti 28 pacientů byl stanoven jako potřebný pro párový t-test; s přihlédnutím k možným ztrátám byla cílová velikost vzorku stanovena na 36 pacientů.

Chybějící data (<5 %) byla zpracována metodou párové delece. Pro analýzu prediktivních faktorů byla využita logistická regrese a *Random Forest* modelování s validací pomocí křížové validace. Homogenita rozptylů mezi skupinami byla testována Levenovým testem. Rozdíly v pooperačním zlepšení chůze byly hodnoceny chí-kvadrát testem. Pro srovnání INPH skóre a hladin biomarkerů mezi skupinami byl použit Mann-Whitneyův U test.

Deskriptivní statistiky zahrnovaly výpočet průměru, mediánu, směrodatné odchylky a interkvartilového rozpětí. Prediktivní hodnota biomarkerů byla dále hodnocena pomocí ROC analýzy, křížové validace a Random Forest modelu s výpočtem plochy pod křivkou (AUC).

# 4 Výsledky

## 4.1 Část A – Využití telemetrické předkomory v managementu hydrocefalu

Celkem bylo do této části studie zařazeno 33 pacientů na základě splnění inkluzních kritérií. **Čtrnáct** pacientů bylo zařazeno do **skupiny A** a **devatenáct** do **skupiny B**. Vyjma délky kroku, nebyl shledán mezi skupinami rozdíl na 5% hladině významnosti (p = 0,05). V souboru se nevyskytovali žádní pacienti s anamnézou jiného typu demence či s onkologickou anamnézou. Pacienti s MMSE < 10 bodů byli z vyšetřovaného vzorku vyřazeni. Rovněž do analýzy nebyli zařazeni pacienti, kteří zemřeli v důsledku onemocněni COVID-19 v průběhu ročního intervalu sledování.

Při iniciálním vyšetření pacientů byla likvorodynamika hodnocena pomocí TT a LIT a reakce na zavedení ZLD. Průměrné hodnoty tlaku mozkomíšního moku při úvodním odběru činily 190,7 ± 55,1 mm $H_2O$ ve skupině A a 207,4 ± 66,6 mm $H_2O$ ve skupině B (p = 0,439). Výsledek likvorodynamického testu byl považován za pozitivní v případě zlepšení klinického stavu pacienta v některém z monitorovaných parametrů (chůze, kognice, inkontinence).

Tabulka 7 shrnuje výsledky, Graf 2 a 3 ukazuje incidenci pozitivních a negativních výsledků v obou skupinách. Na základě provedeného chí-kvadrát testu (pro LIT pozitivitu) a Fisherova exaktního testu (pro TT a zevní lumbální drenáž – ZLD) nebyly mezi skupinami A a B zjištěny žádné rozdíly vstupních likvorodynamických testů mezi skupinami.

Bezprostředně po iniciální LP došlo k signifikantnímu zlepšení chůze ve skupině A, MMSE ve skupině B a délky kroku a INPH skóre v obou skupinách. Avšak ani v jednom případě nebyly výsledné rozdíly mezi skupinami statisticky významné. Všichni pacienti z obou skupin byli identifikováni jako předpokládaní respondéři k zavedení VP drenáže, načež postoupili operační výkon (zavedení VP drenáže).

Mezi skupinami A a B nebyl zaznamenán rozdíl v počátečním nastavení tlaku na ventilu VP drenáže (107,9 ± 18,1 mm $H_2O$ ve skupině A vs. 103,7 ± 19,5 mm $H_2O$ ve skupině B, p = 0,408). Největší rozdíl mezi iniciálním a závěrečným nastavením, a to 90 mm $H_2O$, byl zaznamenán u pacienta ve skupině A. Průměrný počet přenastavení ventilu na jednoho pacienta byl 1,6 ± 1,1 ve skupině A vs. 0,8 ± 0,6 ve skupině B, **p = 0,037**. Mezi skupinami byl zaznamenán rozdíl v počtu přenastavení ventilu, větší ve skupině A. Rozdíl mezi počátečním a konečným nastavením ventilu VP drenáže činil ve skupině A 30,71 ± 24,95 mm $H_2O$ a ve skupině B 15,26 ± 13,07 mm $H_2O$. Tento rozdíl byl hraničně statisticky významný (p = 0,049).

V obou skupinách došlo ke zlepšení oproti výchozím hodnotám na počátku hodnotícího procesu i oproti stavu po první LP, tedy před provedením operace. Mezi skupinami však nebyl zaznamenán žádný rozdíl. Inkontinence se zlepšila u osmi pacientů ve skupině A a u devíti pacientů ve skupině B. Přetrvávala u dvou pacientů ve skupině A a u čtyř pacientů ve skupině B. Ani zde nebyl zjištěn rozdíl mezi skupinami (p = 0,705).

Mezi sledovanými skupinami nebyly zjištěny rozdíly ve výskytu změn šířky postranních komor ani v rozsahu zúžení třetí mozkové komory. Rovněž nebyly pozorovány signifikantní rozdíly v relativních změnách v rámci jednotlivých skupin.

Každý pacient na závěr dvanáctiměsíčního období sledování (follow-up) byl evaluován pomocí sebehodnocení. V subjektivním hodnocení uvedlo zlepšení svého klinického stavu přibližně 88 % pacientů v obou skupinách, konkrétně 93 % pacientů ve skupině A a 84 % pacientů ve skupině B ($p = 0,620$).

Komplikace byly zaznamenány u jednoho pacienta v každé skupině. Obě komplikace si vyžádaly chirurgickou revizi, přičemž v žádném z případů nedošlo k neurologickému zhoršení ani k ohrožení života pacienta. Komplikace byly diagnostikovány v rámci pravidelných kontrolních vyšetření.

## 4.2 Část B – Role biomarkerů v managementu hydrocefalu u dospělých

Do studie bylo na základě splnění vstupních kritérií zařazeno celkem 30 pacientů. **Šestnáct** pacientů bylo zařazeno do **skupiny A** (očekávaní respondéři k VP drenáži), zatímco **čtrnáct** pacientů tvořilo **skupinu B** (očekávaní non-respondéři k VP drenáži).

U souboru pacientů byly hodnoceny základní charakteristiky a testována statistická významnost rozdílu mezi skupinami. Vyjma délky kroku, nebyl shledán mezi skupinami rozdíl na 5% hladině významnosti ($p = 0,05$). V souboru se nevyskytovali žádní pacienti s anamnézou jiného typu demence či s onkologickou anamnézou. Pacienti s MMSE < 10 bodů byli z vyšetřovaného vzorku vyřazeni.

U všech pacientů bylo provedeno vyšetření livorodynamiky. Průměrné hodnoty tlaku mozkomíšního moku při úvodním vyšetření dosahovaly ve skupině A 198,8 ± 53,2 mm $H_2O$ a ve skupině B 175,7 ± 59,0 mm $H_2O$, rozdíl nebyl statisticky významný ($p = 0,178$).

Za pozitivní výsledek diagnostického testu mozkomíšního moku bylo považováno zlepšení klinického stavu pacienta v monitorovaných parametrech (chůze, balance, kognice, inkontinence). Na základě provedených chí-kvadrát testů byl ve skupině A zjištěn vyšší počet pozitivních výsledků likvorodynamických vyšetření ($p < 0,05$).

Skóre INPH po třech dnech zavedení ZLD bylo ve skupině A významně zlepšeno (74,6 [65,4–83,8]. oproti výchozí hodnotě 60,5 [43,6–75,0]; $p = 0,008$). Naproti tomu ve skupině B nebylo zaznamenáno zlepšení skóre INPH (44,8 [33,5–59,1]. oproti výchozí hodnotě 48,0 [45,5–65,2]; $p = 0,317$).

V souboru pacientů bylo pozorováno zvýšení hladin NfL a NfH v likvoru, zatímco u beta-amyloidu Aβ42 v likvoru byly zaznamenány hodnoty nižší než fyziologické rozmezí. Nebyly však zjištěny statisticky významné rozdíly v hladinách žádného ze sledovaných biomarkerů mezi skupinami ($p < 0,05$). Nejvyšší poměr koncentrací mezi skupinami byl zjištěn u NfL v likvoru (1,75), tento rozdíl však nebyl statisticky významný. Poměr koncentrací NfL mezi likvorem a sérem se rovněž mezi skupinami nelišil (hodnota poměru 42,28 [34,16–82,39]. ve skupině A vs. 54,16 [26,52–115,24]. ve skupině B; $p = 0,497$).

Dále jsme zkoumali možnou korelaci mezi hladinami biomarkerů a věkem pacientů či délkou trvání symptomů. Nebyla prokázána žádná statisticky významná souvislost (všechny $p > 0,05$; Spearmanova korelace).

Žádný jednotlivý biomarker neprokázal jednoznačně vyšší prediktivní hodnotu. Při použití logistické regrese činila plocha pod křivkou (AUC) pro kombinaci všech biomarkerů 0,750. Začlenění klinických proměnných významně zlepšilo výkon prediktivního modelu, a to na AUC = 0,835, přičemž po přidání všech sedmi biomarkerů se AUC zvýšilo až na 0,933. Tyto vysoké hodnoty však pravděpodobně odrážejí jev zvaný *overfitting.* V následných

analýzách pomocí křížové validace (*cross validation*) a modelu *Random Forest* došlo k výraznému poklesu prediktivní výkonnosti, což potvrzuje fenomén *overfittingu*. AUC pro kombinaci všech biomarkerů činila pouze 0,447 (cross-validace) a 0,289 (*Random Forest*). U anamnestických a klinických faktorů samostatně dosahovala AUC 0,642 (cross-validace) a 0,669 (Random Forest). Kombinace biomarkerů s klinickými faktory vedla k AUC 0,428 (cross-validace) a 0,431 (Random Forest).

Stav pacientů po operaci byl hodnocen v tříměsíčním sledovacím období, kdy pacient byl kontrolován 1, 2 a 3 měsíce po operaci. Byl hodnocen klinických nález a byl proveden odběr biologického materiálu a stanovena hladina biomarkerů.

Všichni pacienti ve skupině A podstoupili operaci s implantací VP drenáže a dokončili pooperační sledování po 3 měsících. Došlo k signifikantnímu zlepšení klinického stavu, hodnoceného pomocí škály INPH. Medián skóre INPH se zvýšil z 60,5 [47,4–77,6]. před operací na 77,4 [69,6–91,6]. po 3 měsících, p = 0,00003. Tento výsledek potvrzuje, že skupinu A tvořili skuteční respondéři na chirurgickou léčbu.

Nejvýraznější vzestup v hladině biomarkerů byl zaznamenán přibližně 2 měsíce po operaci v hladinách NfL a NfH v mozkomíšním moku, kde došlo k nárůstu v poměru k výchozí hodnotě 5,28krát u NfL a 3,45krát u NfH.

Při hodnocení vztahu mezi změnou hladin biomarkerů (měřených mezi výchozím stavem a stave tři měsíce po zavedení VP drenáže) a změnou na INPH škále byla zaznamenána středně silná negativní korelace u NfL v likvoru ($r = -0.80$) a NfL v séru ($r = -0.33$), což naznačuje, že jejich nárůst je spojen s menším klinickým zlepšením. Naopak pozitivní trend byl zaznamenán u NfH ($r = +0.82$), AB ($r = +0.30$) a S100B ($r = +0.39$). Žádný z těchto vztahů však nedosáhl statistické významnosti (všechny $p > 0.05$), s výjimkou Spearmanovy korelace pro NFH ($\rho = 1.00$, $p < 0.001$), která je však pravděpodobně ovlivněna omezeným počtem dostupných dat. Tau protein a NSE nevykazovaly žádnou relevantní korelaci s klinickým vývojem. Chirurgické komplikace nebyly v průběhu sledování zaznamenány u žádného z pacientů.

# 5 Diskuse

## 5.1 Část A Využití telemetrické předkomory v managementu hydrocefalu

V naší studii zaměřené na využití telemetrické předkomory v managementu hydrocefalu jsme během sledovaného období zaznamenali více úprav nastavení ventilu ve skupině A a rozdíl v tlaku nastaveném na ventilu oproti perioperačnímu nastavení byl rovněž vyšší. Nepodařilo se nám však prokázat rozdíl ve funkčních parametrech mezi oběma skupinami. V obou skupinách bylo pooperačně pozorováno zlepšení hodnot na škále INPH, avšak bez statisticky významného rozdílu mezi skupinami.

Počet úprav ventilu byl studován ve studii, kterou provedli Antes et al [60], kteří analyzovali soubor 25 pacientů se suspektním suboptimálním nastavením ventilu VP drenáže během jednoho roku. Celkem bylo provedeno 183 telemetrických měření ICP a 85 úprav ventilu. Jejich studie se zaměřila na úpravy ventilu, hodnoty ICP a klinické výsledky [60]. V naší studii byl pozorován vyšší počet úprav ventilu na základě měření ICP. Rovněž byl zaznamenán větší rozdíl mezi tlakem ventilu při implantaci a na konci sledovaného období. Tyto rozdíly se však neprojevily ve změnách funkčních parametrů mezi skupinami.

Přestože bylo dosaženo zlepšení oproti předoperačnímu stavu, rozdíl mezi skupinami však prokázán nebyl. Tato zjištění naznačují, že samotná frekvence úprav ventilu nemusí být spolehlivým prediktorem funkčního zlepšení u iNPH. Při interpretaci pooperačních výsledků je třeba zohlednit spíše individuální faktory pacienta, odpověď na drenáž a dlouhodobé adaptační mechanismy. Pro potvrzení těchto závěrů jsou zapotřebí další longitudinální studie, které by mohly ukázat, zda delší sledování nebo alternativní protokoly úprav přinesou odlišné funkční výsledky. Rovněž rozdíly v klinickém řízení mohly ovlivnit počet provedených úprav. Pokud pacienti skupiny A podstupovali častější rutinní kontroly nebo existoval nižší práh pro změnu nastavení ventilu, mohlo to vést k vyššímu počtu úprav bez nutné souvislosti s vyšší terapeutickou účinností.

Statistické hodnocení obou skupin neprokázalo rozdíly ve vstupních charakteristikách. Skupiny tedy lze považovat za homogenní. Přesto je nutné vzít v úvahu interindividuální variabilitu pacientů a značnou heterogenitu základního onemocnění NPH. Část pacientů trpěla arteriální hypertenzí, DM nebo měla v anamnéze ischemickou chorobu srdeční či periferní arteriální onemocnění, což poukazuje na potenciální roli cévního postižení v rozvoji NPH, avšak bez rozdílů mezi skupinami. Jaraj et al [63]. vyslovují hypotézu, že tyto mikroangiopatické změny, manifestující se jako léze bílé hmoty, mohou být jedním z faktorů přispívajících k etiopatogenezi NPH. Autoři navrhují, že iNPH může mít alespoň částečně vaskulární původ, ovlivněný stavy, jako jsou diabetes mellitus a hypertenze [63]. Žádný jednotlivý symptom nebo nález však není pro NPH specifický a hlavním diagnostickým ukazatelem zůstává odpověď na léčbu [8, 51, 63-66].

Významnou skutečností je, že diagnostika vyžaduje postupný přístup zahrnující klinické hodnocení, zobrazovací vyšetření, klinické testování a rozhodnutí o chirurgickém řešení [51, 63, 65, 66].

V souladu se studiemi Marmaroua, Raneriho a Razaye [67-69]. jsme pozorovali variabilitu prediktivní hodnoty testů. Citlivost LIT byla 57 % ve skupině A a 67 % ve skupině B. Celková citlivost TT činila 93,9 %, zatímco LIT dosáhla citlivosti 77,8 %. Zavedení ZLD vykazovalo v našem souboru 100% pozitivitu. Předoperační testování likvorodynamiky, zahrnující TT a zavedení ZLD, se široce používá k predikci odpovědi na zavedení VP drenáže u iNPH. V naší studii však nebyly pozorovány významné rozdíly mezi skupinami ve výsledcích TT ($p = 1,000$) ani ZLD ($p = 0,491$), což dokládá, že předoperační testy likvorodynamiky nepředpověděly lepší pooperační výsledky v žádné ze skupin. Přestože obě skupiny vykazovaly funkční zlepšení, absence rozdílů naznačuje, že TT a ZLD jsou stejně účinné při identifikaci pacientů reagujících na VPD (tzv. respondérů), avšak nikoliv v predikci rozsahu funkčního zotavení. Tento závěr je v souladu s předchozími studiemi [51, 63, 65-69].

V obou skupinách bylo pozorováno zlepšení chůze čtyři hodiny po první zkoušce mozkomíšního moku. Toto zlepšení bylo ve skupině B doprovázeno zvýšením kognitivních funkcí (hodnoceno MMSE) a ve skupině A prodloužením délky kroku. Ve skóre INPH však nebyly zaznamenány žádné změny. Škála INPH je založena na čtyřech základních funkčních doménách (chůze, rovnováha, kognice a kontinence), přičemž každá doména je rozdělena do 6–8 úrovní [15]. Každá úroveň představuje přibližnou charakteristiku stavu pacienta. Při porovnání spojité a diskrétní škály je diskrétní škála často intuitivnější pro hodnotitele i pacienty, ale může vést ke ztrátě jemných rozdílů mezi pacienty. Optimálním řešením je kombinace obou přístupů – sběr kontinuálních dat a jejich převod na diskrétní úrovně pro klinickou interpretaci [70].

Pacienti v této studii byli indikováni k implantaci VPD. ETV bývá zmiňována jako alternativní metoda k VPD, nebo jako první krok v chirurgické léčbě iNPH, s mírou úspěšnosti pohybující se v rozmezí 50–100 % a četností reoperací (nejčastěji doplnění VPD)

v rozmezí 17–50 % [71-73]. Tento výsledek je však podmíněn pečlivým výběrem pacientů [72]. Proto zůstává VPD zlatým standardem chirurgické léčby NPH [57].

V našem souboru došlo během sledovaného období v každé skupině ke vzniku jedné komplikace, která si vyžádala revizní chirurgický zákrok. Celková míra komplikací činila 7,1 % a 5,5 % při delším sledování, než bylo plánováno v protokolu, což je výrazně pod běžně uváděným průměrem 22 % [57, 58, 71, 74, 75].

Telemetrické monitorování intrakraniálního tlaku (ICP) nabízí neinvazivní a kontinuální metodu hodnocení a regulace dynamiky mozkomíšního moku, což může přispět ke zlepšení výsledků léčby díky možnosti přesnějších úprav nastavení ventilu VPD. Tato technologie je integrována do různých typů drenážních systémů, včetně VP a VA drenáže, a poskytuje cenné informace o kolísání ICP a funkčnosti drenáže, zejména při řešení stavů jako je low-pressure hydrocefalus, idiopatická intrakraniální hypertenze a specifické poruchy dynamiky mozkomíšního moku [76].

V naší studii nebyla prokázána souvislost mezi změnou skóre iNPH a velikostí komor. Meier et al [77]. zkoumali vztah mezi velikostí komor a klinickými výsledky a dospěli k závěru, že příznivý klinický výsledek po implantaci VP drenáže nekoreloval s poklesem objemu komor jeden rok po operaci u pacientů s iNPH. Ve stejném časovém rámci jsme dosáhli obdobných výsledků. Nicméně novější studie naznačují, že klinické zlepšení po drenážní operaci u iNPH je spojeno s redukcí objemu komor [78]. Objem komor je považován za citlivější ukazatel než bifrontální průměr (resp. EI) a představuje proto přesnější metodu hodnocení změn velikosti komor po chirurgické léčbě iNPH [78].

Naše studie má několik limitací. Velikost vzorku byla omezená v důsledku probíhající pandemie COVID-19, která ovlivnila možnosti následného sledování pacientů. Dalším omezením je použití neparametrických testů, protože většina dat nesledovala normální rozložení, ačkoli by to bylo vzhledem k povaze měřených proměnných očekáváno. Doba sledování byla stanovena na 12 měsíců, což omezuje hodnocení dlouhodobého vlivu telemetrické předkomory ve srovnání s kontrolní skupinou.

Byla provedena post hoc analýza, která ukázala, že síla testu pro porovnání v rámci skupin (párový t-test) byla dostatečná (92 % pro skupinu A, 99 % pro skupinu B). Studie tedy byla schopna potvrdit pooperační zlepšení stavu měřeného iNPH škálou v obou skupinách.

## 5.2 Část B – Role biomarkerů v managementu hydrocefalu u dospělých

V naší studii zaměřené na roli biomarkerů v managementu hydrocefalu u dospělých žádný jednotlivý biomarker neprokázal dostatečně silnou prediktivní hodnotu pro odpověď na zavedení VP drenáže. Byly zaznamenány zvýšené hladiny NfL a NfH v mozkomíšním moku a zároveň snížená koncentrace beta-amyloidu Aβ42.

Při podrobnější analýze pomocí křížové validace a modelu *Random Forest* však došlo k výraznému poklesu hodnoty AUC, zejména u samotných biomarkerů a jejich kombinace s anamnestickými a klinickými údaji. Všech sedm hodnocených biomarkerů vykazovalo nízkou prediktivní hodnotu, přičemž AUC se pohybovala v rozmezí 0,289–0,447 (při použití cross-validace a *Random Forest*).

Hodnocení prediktivní hodnoty klinických a anamnestických faktorů nepřineslo překvapení, neboť ve shodě s klinickou praxí se ukázaly být výrazně silnějšími prediktory, s hodnotami AUC 0,642–0,669. Tyto výsledky naznačují, že anamnéza a klinické hodnocení (např. škála INPH) poskytují stále spolehlivou diagnosticko-terapeutickou informaci, zatím lepší než izolované biochemické ukazatele.

Kombinace biomarkerů s klinickými proměnnými nezvýšila přesnost predikce; naopak došlo k poklesu AUC po validaci na 0,428–0,431, což naznačuje, že zkoumané biomarkery mohou přinášet spíše šum než užitečnou informaci. Vysoké hodnoty AUC získané při použití logistické regrese (0,750–0,933) byly zřejmě nadhodnocené v důsledku jevu zvaného *overfitting*. Teprve následné použití cross-validace a *Random Forest* modelu lépe odhalilo skutečnou prediktivní výkonnost.

Celkově nebyl u žádného biomarkeru prokázán statisticky významný prediktivní vztah ke změně na INPH škále, což podtrhuje limitace těchto markerů v individuální predikci efektu VP drenáže.

Nebyla prokázána žádná statisticky významná korelace mezi hladinami biomarkerů a věkem pacientů nebo délkou trvání symptomů, což naznačuje, že tyto ukazatele pravděpodobně neodrážejí přímo míru chronicity iNPH, případně že jejich vztah je překryt jinými faktory.

**Výpovědní hodnota biomarkerů**

Omezená prediktivní schopnost jednotlivých biomarkerů může být dána jejich biologickou variabilitou a nízkou specificitou. Většina těchto markerů je zvýšená i u jiných neurodegenerativních onemocnění a jejich hladin nemusí přesně korelovat s dynamickými klinickými změnami po likvorodynamických testech. Navíc hladiny biomarkerů mohou být ovlivněny manipulací se vzorky, časem odběru či individuální patologií pacienta (např. současně přítomnou, byť dosud nediagnostikovanou Alzheimerovou chorobou), což může maskovat skutečný stav.

Klinická měření, zejména škála INPH a hodnocení chůze, poskytují aktuální funkční obraz stavu pacienta a jsou přímo ovlivnitelná změnami intrakraniálního tlaku. To může vysvětlovat, proč tyto ukazatele vykazují vyšší prediktivní hodnotu než statické biochemické markery, které reflektují spíše přítomnost patologie než její reverzibilitu.

**Chirurgická léčba a její hodnocení**

Všichni pacienti ve skupině A podstoupili zavedení VP drenáže a byli systematicky hodnoceni 3 měsíce po operaci. Škála INPH ukázala statisticky významné klinické zlepšení u všech pacientů (mediánový nárůst 10,4 bodu, $p = 0{,}00003$). Tyto výsledky potvrzují, že skupina A byla správně klasifikována jako skuteční respondéři, a to na základě pooperačních klinických výsledků, nikoliv pouze předoperačního testování. Tento fakt poskytuje pevný základ pro následné srovnávání modelů založených na klinických údajích a biomarkerech.

**Metodická a interpretační omezení této části studie**

Jedním z omezení studie je skutečnost, že výchozí vzorky likvoru byly získány výhradně lumbální punkcí. Je známo, že složení likvoru se může lišit mezi komorovým a spinálním depem vlivem difuzních gradientů proteinů. Avšak předchozí studie naznačují, že přestože se mohou absolutní koncentrace lišit, relativní trendy a diagnostická hodnota bývají zachovány. Tuto skutečnost je však třeba zohlednit při interpretaci získaných výsledků [79, 80].

Tullberg et al. (2007, 2008) [30, 31]. prokázali, že hladiny NfL v likvoru po zavedení shuntu klesají, přičemž nejvýraznější pokles nastává v průběhu 6–12 měsíců po operaci. Hladiny NfL v séru jsou rovněž zvýšené u pacientů s NPH [40]. a jejich dynamika může podle některých autorů pomoci odlišit respondéry od non-respondérů po chirurgickém zákroku [27, 30, 31, 40, 81]. Některé práce dále zdůrazňují prediktivní potenciál tohoto markeru, avšak naše studie tato zjištění nepotvrdila [40, 82].

Korelace mezi hladinami NfH a hydrocefalem zůstává nejasná, přičemž relevantní literatura je omezená. Jedinou cílenou studií je práce autorů Tarnaris et al., kteří identifikovali negativní korelaci mezi hladinami NfH a VEGF, což může naznačovat inverzní vztah mezi neurodegenerací a angiogenezí, popř. neurogenezí. V jejich studii byly hladiny NfH v normě, zatímco v našem souboru byly zvýšené u obou skupin [83]. Ačkoliv byla ve třetím měsíci po operaci pozorována průměrná hladina NfH téměř 3,5násobně vyšší ve srovnání s výchozí hodnotou, rozdíl nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,25$). Tento výsledek pravděpodobně odráží vysokou interindividuální variabilitu a omezenou velikost našeho souboru pacientů, která snižuje statistickou sílu testu. Z klinického pohledu však pozorovaný nárůst může indikovat pozdní neuroaxonální odpověď, jejíž význam by měl být dále ověřen ve větším souboru [45, 83].

Hladiny NSE byly v našem souboru v normálním rozmezí, což odporuje výsledkům autorů Guzelcicek et al., kteří popsali výrazně zvýšené hodnoty u pacientů s iNPH. Naopak Mehmedika-Suljić et al. neprokázali signifikantní zvýšení [40, 84].

Některé studie naznačují, že hladiny tau proteinu mohou predikovat určité klinické aspekty u pacientů s iNPH. Nižší koncentrace byly spojeny s dlouhodobým efektem shuntu, zatímco vyšší hladiny byly spojeny pouze s přechodným zlepšením a časným poklesem účinku [85]. Zvýšené hladiny však nevylučují příznivý chirurgický výsledek. Obecně platí, že většina pacientů s iNPH má fyziologické hodnoty tau proteinu [43], a ani přítomnost Alzheimerovy choroby nebo zvýšené hladiny tau nejsou kontraindikací pro VP drenáž [43]. Přesto se tau protein nedoporučuje jako samostatný diagnostický nebo prognostický marker.

Úloha S100B v predikci odpovědi na VPD zůstává neobjasněná. Jeho známé role v jiných neurologických onemocněních naznačují, že S100B může ovlivňovat výsledek chirurgické léčby prostřednictvím modulace neuroinflamace, oxidačního stresu a aktivace astrocytů. Další výzkum je nezbytný k objasnění jeho specifického významu v kontextu iNPH [27, 86, 87].

Beta-amyloid Aβ42, zejména jeho toxické konformery, může rovněž přispívat k predikci odpovědi na VP drenáž [27]. Jeho diagnostická hodnota je však vyšší při kombinaci s dalšími markery a klinickými symptomy a škálami. Vztah mezi Aβ42 a patologií Alzheimerovy choroby v kontextu iNPH zdůrazňuje komplexitu predikce výsledku chirurgické léčby [27, 45].

# 6 Závěr

Zavedení telemetrické předkomory vedlo u pacientů k častějším úpravám nastavení ventilu a větší variabilitě mezi výchozím a cílovým tlakem. Tato flexibilita však nebyla spojena s klinicky měřitelným zlepšením funkčního stavu. Nebyl prokázán žádný statisticky významný rozdíl mezi pacienty s a bez telemetrie z hlediska chůze, kognitivních funkcí, celkového stavu ani skóre iNPH v žádném z hodnocených časových úseků. Tento nález podporuje význam individuálního přístupu, nikoli nutnost technologicky složitějších řešení pro všechny pacienty.

Potvrdila se pracovní hypotéza, že u pacientů s telemetrickou předkomorou bude častější změna nastavení ventilu. Nepotvrdil se však předpoklad, že celkový outcome pacienta s telemetrickou předkomorou bude lepší než u pacienta bez ní. Rozdíl v nastavení ventilu pacientů s telemetrickou předkomorou a bez ní byl hraničně statisticky významný.

Z výsledků druhé části našeho výzkumu vyplývá, že žádný z hodnocených biomarkerů nelze samostatně považovat za spolehlivý prediktor klinické odpovědi na zavedení zkratu u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem. Přestože některé markery vykazovaly určité možné spojitosti a potenciál, jejich prediktivní síla zůstává omezená.

Naopak, klinické faktory – zejména anamnestické údaje, neurologický status a hodnocení pomocí INPH škály – se ukázaly jako statisticky významnější prediktory odpovědi na léčbu. Kombinace biomarkerů s klinickými parametry nevedla ke zlepšení predikční schopnosti, což podporuje závěr, že klinické hodnocení zůstává klíčovým prvkem v rozhodovacím procesu při indikaci ventrikuloperitoneální drenáže.

Pracovní hypotéza, že bude statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů se shunt-responzivním hydrocefalem a shunt-nonresponzivním hydrocefalem, nebyla potvrzena. Rovněž nebyla nalezena významná korelace mezi změnami hladin jednotlivých biomarkerů a klinickými parametry. Potvrzena však byla hypotéza, že během sledování dojde ke statisticky významné změně hladiny biomarkerů, byť korelace s INPH škálou nebyl prokázána.

Byť obě části našeho výzkumu měly určité limitace, které jsou podrobně diskutovány a zdůvodněny v části diskuse, poskytují důležitá data a myšlenky pro další rozsáhlé multicentrické studie s větším počtem pacientů. Výsledky potvrzují již dříve zmíněná fakta, že NPH je multifaktoriální, patofyziologicky složité onemocnění. Tato složitost se poté odráží nejen v diagnostice, ale také v léčbě, rozhodování, zda konkrétní pacient je vhodným kandidátem pro chirurgickou léčbu, dále volba vhodného typu operačního výkonu a následný pooperační management a sledování. Toto sledování bývá zpravidla doživotní, neboť normotenzní hydrocefalus provází pacienta dalším životem. Úkolem neurochirurga je pravidelné sledování, odlišení přirozeného vývoje (a s ním spojené chronické a progresivní zhoršování klinického stavu) od komplikací v souvislosti se zavedeným drenážním systémem.

Ani nové technické prvky, jakými jsou telemetrické předkomory, se nezdá dostatečně citlivým prvkem ke sledování klinického vývoje, respektive nereflektuje beze zbytku patofyziologii onemocnění. Přesto je nutno uvést, že telemetrická předkomora podle naší zkušenosti je velmi užitečná u malých dětí s hydrocefalem (nejčastěji posthemoragickým) a mladých pacientů s IIH či jinými typy hydrocefalu. Zde však má hydrocefalus zcela jinou patofyziologii.

Z výše uvedeného vyplývá, že potřeba dostatečně citlivého markeru, který by pomohl v rozhodovacím procesu je vysoce potřebná. Avšak hledání vhodného biomarkeru je zatím rozporuplné, studie si ve svých výsledcích nadále odporují, což naznačuje, že žádný ze zkoumaných parametrů není „tím pravým“.

Budoucí studie zaměřené na toto závažné multifaktoriální onemocnění jsou potřebné, neboť prognóza pacient přes veškeré zlepšení diagnostických i terapeutických postupů je závažná, pacienty limituje v kvalitním životě, a i přes precizní management zatím není možné vyléčení. Dostatečně kvalitní biomarker by kromě role v rozhodovacím procesu mohl být užitečný v časném odhalení onemocnění a zahájení léčby dříve ještě před plným propuknutím příznaků.

Obě části studie naplnily vytyčené cíle. Z pracovních hypotéz se však v každé části potvrdila pouze jedna, což přispívá k dílčímu, avšak cennému porozumění komplexní problematice idiopatického normotenzního hydrocefalu.

# 7 Literatura


1. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic Occult Hydrocephalus with "Normal" Cerebrospinal-Fluid Pressure. A Treatable Syndrome. N Engl J Med. 1965;273:117-26.
2. Klinge P, Marmarou A, Bergsneider M, Relkin N, Black PM. Outcome of shunting in idiopathic normal-pressure hydrocephalus and the value of outcome assessment in shunted patients. Neurosurgery. 2005;57(3 Suppl):S40-52; discussion ii-v.
3. Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. Neurol Med Chir (Tokyo). 2012;52(11):775-809.
4. Vybíhal V. Normotenzní hydrocefalus. Neurologie pro praxi. 2011;12(6):411-7.
5. Espay AJ, Da Prat GA, Dwivedi AK, Rodriguez-Porcel F, Vaughan JE, Rosso M, et al. Deconstructing normal pressure hydrocephalus: Ventriculomegaly as early sign of neurodegeneration. Ann Neurol. 2017;82(4):503-13.
6. Ammar A, Abbas F, Al Issawi W, Fakhro F, Batarfi L, Hendam A, et al. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus syndrome: is it understood? The comprehensive idiopathic normal-pressure hydrocephalus theory (CiNPHT). Hydrocephalus: What do we know? And what do we still not know? 2017:67-82.
7. Kiefer M, Unterberg A. The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(1-2):15-25; quiz 6.
8. Vanneste JA. Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus. J Neurol. 2000;247(1):5-14.
9. Rekate HL. A consensus on the classification of hydrocephalus: its utility in the assessment of abnormalities of cerebrospinal fluid dynamics. Childs Nerv Syst. 2011;27(10):1535-41.
10. Passos-Neto CEB, Lopes CCB, Teixeira MS, Studart Neto A, Spera RR. Normal pressure hydrocephalus: an update. Arq Neuropsiquiatr. 2022;80(5 Suppl 1):42-52.
11. Bluett B, Ash E, Farheen A, Fasano A, Krauss JK, Maranzano A, et al. Clinical Features of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Critical Review of Objective Findings. Mov Disord Clin Pract. 2023;10(1):9-16.
12. Souza RKMd, Rocha SFBd, Martins RT, Kowacs PA, Ramina R. Gait in normal pressure hydrocephalus: characteristics and effects of the CSF tap test. Arquivos de neuro-psiquiatria. 2018;76(5):324-31.
13. Xiao H, Hu F, Ding J, Ye Z. Cognitive impairment in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neuroscience Bulletin. 2022;38(9):1085-96.
14. Wang Z, Zhang Y, Hu F, Ding J, Wang X. Pathogenesis and pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus. CNS Neurosci Ther. 2020;26(12):1230-40.
15. Hellström P, Klinge P, Tans J, Wikkelsø C. A new scale for assessment of severity and outcome in i NPH. Acta neurologica Scandinavica. 2012;126(4):229-37.
16. Johanna R, Andreas E, Fredrik L. Evaluating the cerebrospinal fluid tap test with the Hellström iNPH scale for patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Fluids and Barriers of the CNS. 2021;18(1):18-.
17. Shigeki Y, Hirotaka I, Chifumi I, Toshiyuki K, Tomoyasu Y, Motoki T, et al. Deep Learning Assessment of Disproportionately Enlarged Subarachnoid-Space Hydrocephalus in Hakim's Disease or Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. Deleted Journal. 2024.
18. Wikkelsø C, Hellström P, Klinge PM, Tans JTJ, Group EiMS. The European iNPH Multicentre Study on the predictive values of resistance to CSF outflow and the CSF Tap Test in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2013;84(5):562-8.

19. Steen GH, Carlsen JF, Tina Nørgaard M, Anders Vedel H, Sarah T, Marianne J, et al. Prediction of shunt response in idiopathic normal pressure hydrocephalus by combined lumbar infusion test and preoperative imaging scoring. European Journal of Neurology. 2023.
20. Álvaro Otero R, Daniel Ángel Arandia G, Andoni García M, Luis Torres C, Alejandra Garrido R, Pablo Sousa C, et al. Prognostic value of the pulse pressure amplitudes, time to reach the plateau and the slope obtained in the lumbar infusion test for the study of idiophatic normal pressure hydrocephalus. Neurocirugia. 2021.
21. Brean A. Idiopathic normal pressure hydrocephalus in neurological practice : A study of epidemiology and methods for selection of patients for surgery 2011.
22. Babar K, Göran S, Stig R. Comparison between the lumbar infusion and CSF tap tests to predict outcome after shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2002;73(6):721-6.
23. Cynthia Vanessa M, Markus D, Ulf N, Reiss-Zimmermann M, Gerrit E, Matthias P, et al. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: diagnostic and predictive value of clinical testing, lumbar drainage, and CSF dynamics. Journal of Neurosurgery. 2016;125(3):591-7.
24. David S, Emilio G-M, Javier Fernández F, Mostaza A. The Prediction of Shunt Response in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Based on Intracranial Pressure Monitoring and Lumbar Infusion. 1222016. p. 267-74.
25. Weiner S, Junkkari A, Sauer M, Luikku A, Rauramaa T, Kokkola T, et al. Novel cerebrospinal fluid biomarkers correlating with shunt responsiveness in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Fluids Barriers CNS. 2023;20(1):40.
26. Jeppsson A, Zetterberg H, Blennow K, Wikkelsø C. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: pathophysiology and diagnosis by CSF biomarkers. Neurology. 2013;80(15):1385-92.
27. Grønning R, Jeppsson A, Hellström P, Laurell K, Farahmand D, Zetterberg H, et al. Association between ventricular CSF biomarkers and outcome after shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Fluids and Barriers of the CNS. 2023;20(1):77.
28. Madelene B, Caroline B, Woosung S, Eva F, Dag N, Valter N, et al. Higher levels of neurofilament light chain and total tau in CSF are associated with negative outcome after shunt surgery in patients with normal pressure hydrocephalus. Fluids and Barriers of the CNS. 2022;19(1).
29. Shoji Y, Ryuta N, Hiroyuki Y. Neurofilaments light chain/Neurofilaments heavy chain. 2020. p. 193-203.
30. Tullberg M, Blennow K, Månsson J-E, Fredman P, Tisell M, Wikkelsö C. Cerebrospinal fluid markers before and after shunting in patients with secondary and idiopathic normal pressure hydrocephalus. Cerebrospinal fluid research. 2008;5:1-8.
31. Tullberg M, Blennow K, Månsson JE, Fredman P, Tisell M, Wikkelsö C. Ventricular cerebrospinal fluid neurofilament protein levels decrease in parallel with white matter pathology after shunt surgery in normal pressure hydrocephalus. European journal of neurology. 2007;14(3):248-54.
32. Mats T, Kaj B, Jan-Eric M, Pam F, Magnus T, Carsten W. Ventricular cerebrospinal fluid neurofilament protein levels decrease in parallel with white matter pathology after shunt surgery in normal pressure hydrocephalus. European Journal of Neurology. 2007;14(3):248-54.
33. Fabrizio M, Fabrizio M, Nadia DA, Amelia T, Maria Ausiliatrice P, Alessia S, et al. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. Journal of Neurochemistry. 2019;148(2):168-87.
34. Takashi M, Jun T, Gary WA, Naoki K, Yoshiko N, Terrence T. Overexpression of Human S100B Exacerbates Brain Damage and Periinfarct Gliosis After Permanent Focal Ischemia. Stroke. 2008;39(7):2114-21.
35. Alfonso F, David FT-W. Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Normal Pressure Hydrocephalus: A Perfect Duo? Canadian Journal of Neurological Sciences. 2018;45(1):1-2.

36. Sebastian B, Xu Y, Schmidt C, Irene E, Michael B, Andrea K. Shunt-Dependent Hydrocephalus Following Subarachnoid Hemorrhage Correlates with Increased S100B Levels in Cerebrospinal Fluid and Serum. 1142012. p. 217-20.
37. Agnita JWB, Joseph Th JT, Ernst JD, Saskia ME-P, Patrick WH, Hans ALW, et al. Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: the role of cerebrovascular disease. Journal of Neurosurgery. 1999;90(2):221-6.
38. Anders K, Kristina Giuliana C, Flemming WB, Lennart P. Increases of neuron-specific enolase, S-100 protein, creatine kinase and creatine kinase BB isoenzyme in CSF following intraventricular catheter implantation. Acta Neurochirurgica. 1991;110(3):106-9.
39. Bezek S, Peter B, Martinez-Espina I, Viktoria B-F. Pathophysiology and clinical implementation of traumatic brain injury biomarkers: neuron-specific enolase. 2020. p. 169-82.
40. Mehmedika-Suljić E, Izetbegović S, Serdarević N, Rovčanin B, Mahmutbegović N, Mehičević A, et al. Serum biomarkers in normal pressure hydrocephalus. Medicinski Glasnik. 2023;20(2).
41. Zhongyun C, Chunyan L, Jie Z, Norman RR, Yan X, Yanfeng L. Cerebrospinal fluid Aβ42, t-tau, and p-tau levels in the differential diagnosis of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. Fluids and Barriers of the CNS. 2017;14(1):13-.
42. Sunil P, Edward BL, Sharon XX, Anica CL, Eric MJ, Steven EA, et al. Phosphorylated tau/amyloid beta 1-42 ratio in ventricular cerebrospinal fluid reflects outcome in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Fluids and Barriers of the CNS. 2012;9(1):7-.
43. Craven CL, Baudracco I, Zetterberg H, Lunn MP, Chapman MD, Lakdawala N, et al. The predictive value of T-tau and AB1-42 levels in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Acta Neurochirurgica. 2017;159:2293-300.
44. Giulia G, Simone B, Sofia D, Corrado Z, Sabina C, Nils D, et al. In vivo assessment of Lewy body and beta-amyloid copathologies in idiopathic normal pressure hydrocephalus: prevalence and associations with clinical features and surgery outcome. Fluids and Barriers of the CNS. 2022;19(1).
45. Lukkarinen H, Jeppsson A, Wikkelsö C, Blennow K, Zetterberg H, Constantinescu R, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers that reflect clinical symptoms in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients. Fluids and Barriers of the CNS. 2022;19(1):11.
46. Jacqueline D, Alexandria L, Seema G, Kristina K, Aruna R, Jiangxia W, et al. CSF Biomarkers Predict Gait Outcomes in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. Neurology. 2022;12:91-101.
47. Alexandria L, Jacqueline D, Abhay M. CSF biomarkers predict long term improvement after shunt surgery for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (4211). Neurology. 2021.
48. GREENBERG MS. Cerebrospinal Fluid, Hydrocephalus – General Aspects, Treatment of Hydrocephalus. In: GREENBERG MS, editor. Greenberg's handbook of neurosurgery. Tenth ed. New York: Thieme; 2023. p. 414-79.
49. Hebb AO, Cusimano MD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. Neurosurgery. 2001;49(5):1166-84; discussion 84-6.
50. Bradley Jr WG. Diagnostic tools in hydrocephalus. Neurosurgery Clinics of North America. 2001;12(4):661-84.
51. Bradac O. Normal Pressure Hydrocephalus: Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Outcome: Springer Nature; 2023.
52. Tommy Alfandy N, Farhad Ba, Donny Wisnu W, Yuyun Y, Wisniardhy P. Imaging of normal pressure hydrocephalus. Journal of Cardiovascular, Neurovascular & Stroke. 2023;4(4):1-12.
53. Ciccolo G, Longo M, Mormina E, Alafaci C, Antonello C, GermanÃ² A, et al. Magnetic Resonance Imaging diagnosis in normal pressure hydrocephalus. World Neurosurgery. 2023.

54. Hussein Z, Mohamed MH, Amr KE, Farid Gamil A, Ayman T. Accuracy of MRI CSF Flowmetry in the Diagnosis of Normal Pressure Hydrocephalus. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2022;10(B):2111-7.
55. John DL. Other surgical interventions. Pain Practice. 2006;6(1):58-62.
56. Jantana K. Normal Pressure Hydrocephalus: An Emerging Dilemma in the Elderly. 2016;68(3):191-7.
57. Yamada S, Ishikawa M, Nakajima M, Nozaki K. Reconsidering ventriculoperitoneal shunt surgery and postoperative shunt valve pressure adjustment: our approaches learned from past challenges and failures. Frontiers in Neurology. 2022;12:798488.
58. McGirt MJ, Woodworth G, Coon AL, Thomas G, Williams MA, Rigamonti D. Diagnosis, treatment, and analysis of long-term outcomes in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2008;62 Suppl 2:670-7.
59. Pennacchietti V, Prinz V, Schaumann A, Finger T, Schulz M, Thomale UW. Single center experiences with telemetric intracranial pressure measurements in patients with CSF circulation disturbances. Acta Neurochirurgica (Wien). 2020;162(10):2487-97.
60. Antes S, Stadie A, Müller S, Linsler S, Breuskin D, Oertel J. Intracranial pressure–guided shunt valve adjustments with the Miethke sensor reservoir. World neurosurgery. 2018;109:e642-e50.
61. Bjornson A, Henderson D, Lawrence E, McMullan J, Ushewokunze S. The Sensor Reservoir—does it change management? Acta Neurochirurgica (Wien). 2021;163(4):1087-95.
62. Czosnyka M, Czosnyka Z. Origin of intracranial pressure pulse waveform. Acta Neurochirurgica (Wien). 2020;162(8):1815-7.
63. Jaraj D, Agerskov S, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Guo X, et al. Vascular factors in suspected normal pressure hydrocephalus: A population-based study. Neurology. 2016;86(7):592-9.
64. Marmarou A, Bergsneider M, Relkin N, Klinge P, Black PM. Development of guidelines for idiopathic normal-pressure hydrocephalus: introduction. Neurosurgery. 2005;57(3):S2-1.
65. Skalický P, Mládek A, Vlasák A, De Lacy P, Beneš V, Bradáč O. Normal pressure hydrocephalus—an overview of pathophysiological mechanisms and diagnostic procedures. Neurosurgical review. 2020;43(6):1451-64.
66. Williams MA, Malm J. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. Continuum (Minneap Minn). 2016;22(2 Dementia):579-99.
67. Raneri F, Zella MAS, Di Cristofori A, Zarino B, Pluderi M, Spagnoli D. Supplementary tests in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a single-center experience with a combined lumbar infusion test and tap test. World Neurosurgery. 2017;100:567-74.
68. Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2005;57(3 Suppl):S17-28; discussion ii-v.
69. Razay G, Vreugdenhil A, Liddell J. A prospective study of ventriculo-peritoneal shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Clin Neurosci. 2009;16(9):1180-3.
70. Svensson E. Comparison of the quality of assessments using continuous and discrete ordinal rating scales. Biometrical Journal: Journal of Mathematical Methods in Biosciences. 2000;42(4):417-34.
71. Tasiou A, Brotis AG, Esposito F, Paterakis KN. Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a review study. Neurosurg Rev. 2016;39(4):557-63.
72. Greuter L, Schenker T, Guzman R, Soleman J. Endoscopic third ventriculostomy compared to ventriculoperitoneal shunt as treatment for idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. Br J Neurosurg. 2022:1-7.

73. Sohail A, Bajwa MH, Tariq A, Hussain N, Shamim SM. Is endoscopic third ventriculostomy a viable treatment option for normal pressure hydrocephalus? A systematic review. Surgical Neurology International. 2024;15.
74. de Barros Oliveira L, Welling LC, Viegas FAF, Ribas LRC, Junior EOM, Wesselovicz RM, et al. Incidence and nature of complications associated with ventriculoatrial shunt placement: A systematic review and single-arm meta-analysis. Clinical neurology and neurosurgery. 2023:107950.
75. Oliveira L, Hakim F, Semione G. Ventriculoatrial shunt versus ventriculoperitoneal shunt: a systematic review and meta-analysis. Neurosurgery. Published online December 20, 2023.
76. Jirlow U, Arvidsson L, Magneli S, Cesarini K, Rostami E. Evaluation of Miethke M. scio Device Implantation for Intracranial Pressure Monitoring in Patients with Cerebrospinal Fluid Disorders. World Neurosurgery. 2023;179:e63-e74.
77. Meier U, Mutze S. Correlation between decreased ventricular size and positive clinical outcome following shunt placement in patients with normal-pressure hydrocephalus. Journal of neurosurgery. 2004;100(6):1036-40.
78. Neikter J, Agerskov S, Hellström P, Tullberg M, Starck G, Ziegelitz D, et al. Ventricular volume is more strongly associated with clinical improvement than the evans index after shunting in idiopathic normal pressure hydrocephalus. American Journal of Neuroradiology. 2020;41(7):1187-92.
79. Lukkarinen H, Tesseur I, Pemberton D, Van Der Ark P, Timmers M, Slemmon R, et al. Time trends of cerebrospinal fluid biomarkers of neurodegeneration in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Journal of Alzheimer's Disease. 2021;80(4):1629-42.
80. Rostgaard N, Olsen MH, Ottenheijm M, Drici L, Simonsen AH, Plomgaard P, et al. Differential proteomic profile of lumbar and ventricular cerebrospinal fluid. Fluids and Barriers of the CNS. 2023;20(1):6.
81. Ågren-Wilsson A, Lekman A, Sjöberg W, Rosengren L, Blennow K, Bergenheim AT, et al. CSF biomarkers in the evaluation of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Acta neurologica Scandinavica. 2007;116(5):333-9.
82. Pfanner T, Henri-Bhargava A, Borchert S. Cerebrospinal fluid biomarkers as predictors of shunt response in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review. Canadian Journal of Neurological Sciences. 2018;45(1):3-10.
83. Tarnaris A, Toma AK, Chapman MD, Petzold A, Kitchen ND, Keir G, et al. The longitudinal profile of CSF markers during external lumbar drainage. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2009;80(10):1130-3.
84. Guzelcicek A, Gönel A, Koyuncu I, Cigdem G, Kose D, Karadag M, et al. Investigating the Levels of Brain-Specific Proteins in Hydrocephalus Patients. Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening. 2021;24(3):409-14.
85. Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Akiba C, Kawamura K, Kamohara C, et al. Preoperative phosphorylated tau concentration in the cerebrospinal fluid can predict cognitive function three years after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Journal of Alzheimer's Disease. 2018;66(1):319-31.
86. Langeh U, Singh S. Targeting S100B protein as a surrogate biomarker and its role in various neurological disorders. Current neuropharmacology. 2021;19(2):265-77.
87. Michetti F, Di Sante G, Clementi ME, Sampaolese B, Casalbore P, Volonté C, et al. Growing role of S100B protein as a putative therapeutic target for neurological-and nonneurological-disorders. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2021;127:446-58.

# 8 Přehled publikační aktivity

## 8.1 Původní práce ve recenzovaných časopisech s IF

- **Cihlo, M.**, Trávníček, P., Řehák, S., Kukrálová, L., Zadrobílek, K., Pospíšil, J., ... & Dostálová, V. (2025). Utilization of a Telemetric Prechamber in the Management of Patients with Normal Pressure Hydrocephalus. *World Neurosurgery*, *197*, 123914. **IF 1,9 (Q2)**

- **Cihlo, M.,** Trávníček, P., Tichá, A., ... & Dostálová, V. (2025, May 6). *Value of biomarkers in the prediction of shunt responsivity in patients with normal pressure hydrocephalus* (Version 1) [Preprint]. Research Square. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-6178526/v1 **IF 2,5 (Q2)**

- Poczos, P., **Cihlo, M.**, Zadrobílek, K., Jandura, J., Čelakovský, P., Adamkov, J., ... & Česák, T. (2023). The need for emphasis on intracranial hypertension management in spontaneous skull base meningoencephaloceles. *World Neurosurgery*, *172*, e574-e580 **IF 1,9 (Q2)**

- Kukralova, L., Dostalova, V., **Cihlo, M.**, Kraus, J., & Dostal, P. (2022). The impact of individualized hemodynamic management on intraoperative fluid balance and hemodynamic interventions during spine surgery in the prone position: a prospective randomized trial. *Medicina*, *58*(11), 1683. **IF 2,948 (Q2)**

- Poczos, P**., Cihlo, M.,** Zadrobílek, K., et al. (2022, October 14). *Intracranial hypertension management in spontaneous skull base meningoencephaloceles* (Version 1) [Preprint]. Research Square. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2145327/v1

- Dostal, P., Schreiberova, J., Dostalova, V., Dostalova, V., Tyll, T., Paral, J., **Cihlo, M.,** & Turek, Z. (2015). Effects of hypertonic saline and mannitol on cortical cerebral microcirculation in a rabbit craniotomy model. *BMC anesthesiology*, *15*, 1-8. **IF 1,3 (Q3)**

## 8.2 Původní práce v recenzovaných časopisech bez IF

- Štichhauer, R., **Cihlo, M.**, Šafus, A., Zadrobílek, K., & Preis, J. (2020). Skeletální poranění páteře u dětí. *Pediatrie pro Praxi*, *21*(4).

## 8.3 Přednášky a posterová sdělení

- **Kongres České neurochirurgické společnosti, České Budějovice, 2021**: *Využití telemetrické předkomory v managementu hydrocefalu u dětí a dospělých – naše první zkušenosti*. **Cihlo M.**

- **Kongres České neurochirurgické společnosti, Brno, 2022***: Malignant Brain Tumours in Childhood – Case Reports***. Cihlo M.,** Zadrobílek K.

- **The International Medical Doctoral Conference, Hradec Králové, 2022**: *Usage of Telemetric Prechamber Sensor Reservoir® In Management Of Normal Pressure Hydrocephalus In Adults – Our Pilot Study*. **Cihlo M.,** Řehák S., Trávníček P., Zadrobílek K. (poster)

- **Regionální seminář dětské neurochirurgie, Hradec Králové, 2024**: *Jak rychle rostou tumory mozku u dětí?* **Cihlo M.**

## 8.4 Kapitola v knize

- Homolková, H., Beneš, V., Brichtová, E., **Cihlo, M.**, Fendrych, P., Charvát, F., Netuka, D., Skalková, I., & Vaněk, P. (2020). *Dětská neurochirurgie v kazuistikách*. Praha: Maxdorf.