**Univerzita Karlova v Praze**
**Lékařská fakulta v Hradci Králové**

# DISERTAČNÍ PRÁCE

**MUDr. Miroslav Cihlo** **2025**

**Univerzita Karlova v Praze**
**Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Doktorský studijní program
**Chirurgie**

# Moderní trendy v léčbě hydrocefalu u dospělých

# Novel Trends in Treatment of Hydrocephalus in Adults

**MUDr. Miroslav Cihlo**

Školitel: prof. MUDr. Svatopluk Řehák, CSc.
Školitel konzultant: doc. MUDr. Vlasta Dostálová, Ph.D.

Hradec Králové, 2025 Obhajoba dne: .....

## Prohlášení autora

**Prohlášení:**

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy.

**Hradec Králové, 31. 5. 2025** **podpis autora**

## Poděkování

Tímto bych chtěl poděkovat všem, kteří mi pomáhali v průběhu celého mého postgraduálního studia a při přípravě disertační práce. Na prvním místě je to **prof. MUDr. Svatopluk Řehák, CSc.**, který byl po celou dobu mým školitelem. Jeho přátelský přístup, trpělivost a povzbuzování i v těžkých dobách pandemie COVID-19, kdy se výzkumu nedařilo, byly hlavním motorem mého nadšení a odhodlání. Neméně důležitou osobou byla moje školitelka – specialistka **doc. MUDr. Vlasta Dostálová, Ph.D.** Díky jejím cenným radám a nápadům dostala má práce potřebné směřování a náležitosti, byla rovněž velkou podporou a důležitým kritikem při přípravě grantových projektů, registraci studií a tvorbě publikací.

Mé poděkování patří také **doc. MUDr. Pavlu Dostálovi, Ph.D. z** Kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF a FN v Hradci Králové, který mi pomohl se sehnáním finančních prostředků na pilotní část studie, bez níž by následné získání grantů bylo prakticky nemožné.

Výzkumná část by se neobešla bez mých kolegů **MUDr. Pavla Trávníčka** a **MUDr. Karla Zadrobílka** z Neurochirurgické kliniky LF a FN v Hradci Králové, kteří mi byli velkou pomocí při náboru a sledování pacientů. Rovněž **MUDr. Lucie Kukrálová, Ph.D.** a **MUDr. Jan Pospíšil** z Kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF a FN v Hradci Králové byli nepostradatelnou součástí týmu. Bez nich by nemohly být realizovány operační výkony. Jejich péče byla dozorována doc. MUDr. Vlastou Dostálovou, Ph.D., MBA, čímž byla garantována maximální homogenita péče v rámci mezioborového týmu. Laboratorní zpracování a vyhodnocení zajišťovali **doc. MUDr. Radomír Hyšpler, Ph.D.** a **RNDr. Mgr. Alena Tichá, Ph.D.** z Ústavu klinické biochemie a diagnostiky LF a FN v Hradci Králová, za což jim patří také můj velký dík.

Můj dík patří i **prof. MUDr. RNDr. Milanu Kaškovi, Ph.D.**, který po celou dobu mého studia dohlížel na náležité plnění studijních povinností a poskytl mi cenné rady při získávání grantů. Dále také děkuji přednostovi své domovské kliniky **doc. MUDr. Tomáši Česákovi, Ph.D**. za podporu a umožnění zahraniční stáže a pomoc při financování první a nejvýznamnější publikace.

Nesmím zapomenout ani na svou rodinu, která měla trpělivost a snášela mou nervozitu před zkouškami a před dokončením disertační práce, hlavně mé manželce **Soně**, která byla vždy prvním adresátem mých nápadů, kritikem a korektorem a v neposlední řadě osobou, která se starala o chod rodiny po dobu mé měsíční nepřítomnosti, kdy jsem plnil své studijní povinnosti v zahraničí.

Všem výše uvedeným z celého srdce děkuji.

# Obsah

Zkratky ..... 8
Souhrn ..... 11
Summary ..... 12
1 Úvod do problematiky ..... 13
1.1 Definice hydrocefalu ..... 13
1.2 Historie ..... 15
1.3 Základy anatomie likvorových prostor ..... 17
1.3.1 Komorový (ventrikulární) systém ..... 17
1.3.2 Subarachnoidální prostor ..... 19
1.3.3 Arachnoidální klky a granulace ..... 19
1.4 Základy fyziologie likvoru ..... 20
1.4.1 Složení mozkomíšního moku ..... 20
1.4.2 Likvorodynamika mozkomíšního moku ..... 23
1.4.3 Glymfatický systém ..... 23
1.5 Základy patofyziologie a klasifikace hydrocefalu ..... 26
1.5.1 Obecná klasifikace hydrocefalu ..... 26
1.6 Normotenzní hydrocefalus ..... 28
1.6.1 Patofyziologické teorie vzniku NPH ..... 28
1.6.2 Poruchy chůze u NPH a jejich diagnostika ..... 31
1.6.3 Kognitivní poruchy u NPH ..... 34
1.6.4 Sfinkterové poruchy u NPH ..... 36
1.6.5 Méně časté příznaky NPH ..... 37
1.6.6 INPH škála ..... 38
1.6.7 Diferenciální diagnóza NPH ..... 39
1.7 Likvorologické a likvorodynamické vyšetření. Responzivita. ..... 41
1.7.1 Lumbální punkce a tap test ..... 41
1.7.2 Lumbální infuzní test ..... 41
1.7.3 Zevní lumbální drenáž ..... 43
1.8 Biomarkery ..... 45
1.8.1 Lehký a těžký řetězec neurofilament (NfL a NfH) ..... 45
1.8.2 Protein S100 ..... 47

1.8.3 Neuron-specifická enoláza (NSE) ..... 49
1.8.4 Tau protein ..... 50
1.8.5 Beta amyloid ..... 51
1.8.6 Budoucí směry výzkumu využití biomarkerů ..... 52
1.9 Radiologická diagnostika a specifické radiologické markery ..... 54
1.9.1 Magnetická rezonance a její role ..... 54
1.9.2 Evansův index ..... 56
1.9.3 Disproporcionální rozšíření subarachnoidálních prostorů ..... 57
1.9.4 Tvar rostrální části corpus callosum a cingulární znak ..... 58
1.10 Chirurgická léčba ..... 59
1.10.1 Ventrikuloperitoneální drenáž ..... 59
1.10.2 Základní typy ventilů používaných u drenážních systémů ..... 59
1.10.3 Obecné komplikace VP drenáže ..... 60
1.10.4 Endoskopická ventrikulostomie spodiny třetí komory ..... 62
1.10.5 Ventrikuloatriální drenáž ..... 62
1.10.6 Přehled komplikací VA drenáže ..... 63
1.10.7 Lumboperitoneální drenáž ..... 64
1.10.8 Telemetrická předkomora ..... 64
1.11 Idiopatická intrakraniální hypertenze ..... 67
2 Cíle a hypotézy ..... 69
2.1 Část A – Využití telemetrické předkomory v managementu hydrocefalu ..... 69
2.2 Část B – Role biomarkerů v managementu hydrocefalu u dospělých ..... 70
3 Metodika a statistické zpracování ..... 71
3.1 Část A – Využití telemetrické předkomory v managementu hydrocefalu ..... 71
3.2 Část B – Role biomarkerů v managementu hydrocefalu u dospělých ..... 74
4 Výsledky ..... 77
4.1 Část A – Využití telemetrické předkomory v managementu hydrocefalu ..... 77
4.2 Část B – Role biomarkerů v managementu hydrocefalu u dospělých ..... 89
5 Diskuse ..... 105
5.1 Část A Využití telemetrické předkomory v managementu hydrocefalu ..... 105
5.2 Část B – Role biomarkerů v managementu hydrocefalu u dospělých ..... 108
6 Závěr ..... 111
7 Literatura ..... 113

Přílohy ..... 135

# Zkratky

| | |
|---|---|
| AD | Alzheimerova choroba (angl. *Alzheimer's Disease*) |
| AI | Umělá inteligence (angl. *Artificial Intelligence*) |
| ALS | Amyotrofická laterální skleróza |
| APS | Atypické parkinsonské syndromy |
| AQP4 | Aquaporin-4 |
| Aß | Beta-amyloid |
| AUC | Plocha pod křivkou (angl. *Area under Curve*) |
| CiNPHT | *Comprehensive Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Theory* |
| CNS | Centrální nervový systém |
| CONSORT | Angl. *Consolidated Standards of Reporting Trials* |
| CSF | Mozkomíšní mok (angl. *Cerebrospinal Fluid*) |
| CT | Výpočetní tomografie (angl. *Computed Tomography*) |
| DAMP | Angl. *Damage-Associated Molecular Pattern* |
| DESH | Hydrocefalus s disproporcionálním rozšíření subarachnoidálních prostor |
| DM | *Diabetes mellitus* |
| DTI | Zobrazení pomocí difúzních tenzorů (angl. *Diffuse Tensor Imaging*) |
| EI | Evansův index |
| ETV | Endoskopická fenestrace spodiny III. komory mozkové (angl. *Endoscopic Third Ventriculostomy*) |
| FA | Frakční anizotropie |
| FAB | Frontal Assessment Battery |
| FTD | Fronto-temporální demence |
| FTLD | Fronto-temporální lobární degenerace |
| ICP | Nitrolební tlak (angl. *Intracranial pressure*) |
| IgG | Imunoglobulin G |
| IIH | (syndrom) idiopatické intrakraniální hypertenze |
| IJVOT | Technika s okluzí vnitřní jugulární žíly (angl. *Internal Jugular Vein Occlusion Technique*) |

| | |
|---|---|
| iNPH | Idiopatický normotenzní hydrocefalus |
| ISF | Intersticiální tekutina (angl. *Insterstitial Fluid*) |
| LIT | Lumbální infúzní test |
| LP | Lumbální punkce |
| LPS | Lumboperitoneální drenáž (shunt) |
| mm $H_2O$ | Milimetry vodního sloupce |
| mmHg | Milimetr sloupce rtuti |
| MMSE | Mini-Mental State Examination |
| MoCA | Montrealský kognitivní test (angl. *Montreal Cognitive Assessment*) |
| MRI | Magnetická rezonance (angl. *Magnetic Resonance Imaging*) |
| NfH | Těžký řetězec neurofilament (angl. *Neurofilament Heavy Chain*) |
| NfL | Lehký řetězec neurofilament (angl. *Neurofilament Light Chain*) |
| NfM | Střední řetězec neurofilament (angl. *Neurofilament Middle Chain*) |
| Nfs | Neurofilamenta (angl. *Neurofilaments*) |
| NPH | Normotenzní hydrocefalus (angl. *Normal Pressure Hydrocephalus*) |
| ONSF | Fenestrace pochvy optického nervu (angl. *Optic Nerve Sheeth Fenestration*) |
| P | Plazma |
| PA | Amplituda pulzního tlaku |
| $pCO_2$ | Parciální tlak oxidu uhličitého |
| PET | Pozitronová emisní tomografie |
| pH | *pondus hydrogenii* (potentia hydrogenii); záporný dekadický logaritmus aktivity vodíkových iontů; ukazatel kyselosti/zásaditosti prostředí |
| $pO_2$ | Parciální tlak kyslíku |
| p-tau | Fosforylovaný tau protein |
| RAGE | *Receptor for Advanced Glycation End-products* |

| | |
|---|---|
| RCT | Randomizovaně kontrolovaná studie (angl. *Randomized Controlled Trial*) |
| ROC | Angl. *Receiver Operating Characteristic* |
| Rout | Rezistence vůči odtoku |
| RS | Roztroušená skleróza (mozkomíšní) |
| SA | subarachnoidální |
| T | Doba do dosažení plató (angl. *Time to Plateau*) |
| TBI | Traumatické poškození mozku (angl. *Traumatic Brain Injury*) |
| TT | Tap test |
| t-tau | Celkový tau protein |
| URIS | *Urge Impact Scale* |
| v. | Žíla (lat. *vena*) |
| VEGF | Cévní endoteliální růstový faktor (angl. *Vascular Endothelial Growth Factor*) |
| VP, VPD | Ventrikuloperitoneální drenáž |
| ZLD | Zevní lumbální drenáž, zavedení zevní lumbální drenáže |

# 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

**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 Definice hydrocefalu

Hydrocefalus je klinický syndrom vznikající na podkladě poruchy tvorby, cirkulace nebo vstřebávání mozkomíšního moku. Vzniká jako následek vrozených či získaných afekcí. Klinicky je často asymptomatický či oligosymptomatický. Avšak specifické jednotky, vzniklé zejména akutně, například při subarachnoidálním krvácení či akutní dekompenzací chronických stavů (typicky např. u koloidní cysty), mohou být provázeny plně vyjádřeným syndromem nitrolební hypertenze a nabývat charakteru až bezprostředně život ohrožujících stavů [1-3].

Specifickou jednotkou je normotenzní hydrocefalus (NPH), což je klinický syndrom charakterizovaný triádou příznaků poruchou chůze, kognitivní poruchou a močovou inkontinencí, ve spojení s radiologickými nálezy ventrikulomegalie (rozšíření komorového systému) neúměrné k atrofii kůry s normálním nebo mírně zvýšeným tlakem mozkomíšního moku (likvoru, CSF). NPH může být idiopatický (iNPH), bez zjistitelné příčiny, nebo sekundární k jiným stavům, jako je subarachnoidální krvácení, meningitida nebo trauma. Podrobněji bude pojednán v samostatné kapitole [1, 2].

Patofyziologie hydrocefalu zahrnuje poruchu dynamiky likvoru, vedoucí k nerovnováze mezi produkcí a absorpcí likvoru. To má za následek rozšíření mozkových komor a následné roztažení periventrikulární bílé hmoty, což se považuje za příčinu klinických příznaků. Přesný mechanismus těchto poruch zůstává ne zcela znám [1-3].

Diagnóza hydrocefalu je založena na klinickém obrazu, zobrazovacích nálezech a odpovědi na derivaci likvoru, buď jednorázově při lumbální punkci, nebo kontinuální drenáží. Přítomnost neúměrně rozšíření subarachnoidálního prostoru hydrocefalu (DESH) na zobrazovacích vyšetřeních, charakterizovaného těsnou vysokou konvexitou a mediálními subarachnoidálními prostory, zvětšenými Sylviovými rýhami a ventrikulomegalií, je signifikantní pro NPH.

Léčba obvykle zahrnuje chirurgické zavedení VP drenáže (VPD), čímž se zmírňují příznaky normalizací dynamiky likvoru. Endoskopická ventrikulostomie spodiny III. komory (ETV) byla také zvažována jako možnost léčby, zejména v případech, kdy je podezření na možnou obstruktivní složku hydrocefalu [4-7].

Odlišení specifických jednotek (zejména NPH) od jiných neurodegenerativních stavů, jako je Alzheimerova choroba a Parkinsonova choroba, je zásadní, protože tyto stavy mohou mít podobné příznaky, ale mají odlišné způsoby léčby a prognózy. Byly zkoumány pokročilé zobrazovací techniky, jako je difuzní tenzorové zobrazení (DTI) a frakční anizotropie (FA), aby pomohly při diferenciaci a hodnocení NPH [8, 9].

Léčba hydrocefalu, a především NPH, vyžaduje multidisciplinární přístup a probíhající výzkum si klade za cíl lépe porozumět této nemoci, zlepšit přesnost diagnostiky a optimalizovat léčebné strategie [1-3, 6, 7].

## 1.2 Historie

Historie hydrocefalu a jeho zkoumání sahá až do starověku. Termín „*hydrocefalus*“ je odvozen z řeckých slov „*hydro*“ znamenající voda a „*cephalus*“ znamenající hlava, což odráží rané chápání tohoto stavu jako „voda v mozku“. Ve starší české literatuře se používal termín „vodnatelnost lební“ [10, 11].

Starověk a rané popisy:

- **Hippokrates** (asi 460–370 př. n. l.), řecký lékař často označovaný jako „otec medicíny“, poskytl jeden z prvních popisů hydrocefalu. Rozpoznal přítomnost přebytečné tekutiny v hlavách kojenců s tímto stavem,
- **Galén** (asi 130–200 n. l.) byl významný řecký lékař a chirurg. Také popsal hydrocefalus a teoretizoval, že je způsoben nerovnováhou čtyř tekutin, což byla převládající lékařská teorie té doby.

Středověk až renesance:

- během středověku byl v porozumění nebo léčbě hydrocefalu zaznamenán jen malý pokrok,
- b období renesance anatomové jako **Andreas Vesalius** začali poskytovat přesnější popisy komorového systému, ačkoli porozumění dynamice mozkomíšního moku zůstávalo omezené.

18. až 19. století:

- nové vědecké metody a pokroky v lékařském výzkumu vedly k lepšímu porozumění anatomii a fyziologii mozku a likvoru,
- v 18. století lékaři začali rozlišovat mezi externím hydrocefalem (nahromadění subarachnoidální tekutiny) a interním hydrocefalem (nahromadění mozkomíšního moku v komorách).

20. století až současnost:

- ve 20. století došlo k významným pokrokům v diagnostice a léčbě hydrocefalu. Zavedení ventrikulografie a později počítačové tomografie (CT) a magnetické rezonance (MRI) umožnilo detailní vizualizaci komorového systému a diagnostiku hydrocefalu,

- chirurgická léčba se vyvinula z primitivních pokusů o derivaci likvoru k vývoji sofistikovaných drenážních systémů v druhé polovině 20. století,
- zavedení endoskopické ventrikulostomie spodiny třetí komory poskytlo alternativu k implantaci drenážního systému pro určité typy hydrocefalu,
- porozumění hydrocefalu bylo také posíleno výzkumem základních patofyziologických mechanismů, včetně produkce, cirkulace a absorpce likvoru, stejně jako genetických faktorů, které mohou přispívat k vrozeným formám tohoto stavu [10, 11].

## 1.3 Základy anatomie likvorových prostor

Anatomie likvorových prostorů v lidském mozku zahrnuje několik klíčových komponent, a to ventrikulární systém, subarachnoidální prostor a arachnoidální klky. Tyto prostory jsou zásadní pro produkci, cirkulaci a absorpci mozkomíšního moku, který hraje důležitou roli v ochraně mozku a udržování homeostázy.

### 1.3.1 Komorový (ventrikulární) systém

Komorový (ventrikulární) systém je soustava propojených prostorů uvnitř mozku, kde se likvor produkuje a proudí. Komorový systém (Obr. 1) se skládá z následujících anatomických útvarů [12, 13]:

1. **Postranní komory mozkové**: Jedná se o pár velkých dutinových prostorů ve tvaru podkovy umístěných v každé hemisféře mozku. Anatomicky rozlišujeme frontální roh, tělo, okcipitální roh a temporální roh. Postranní komory jsou primárními místy produkce likvoru, hlavně prostřednictvím chorioidálního plexu, specializované vaskulární struktury charakteru žlázy s vnější sekrecí. Anatomicky jsou jednotlivé části postranní komory mozkové ohraničeny takto:

    - **frontální roh** je kraniálně ohraničen vlákny *corpus callosum*, mediálně *septum pellucidum*, laterálně *caput nuclei caudati,*
    - **tělo komory** je kraniálně ohraničeno *corpus callosum*, mediálně *fornix* a *tela choroidea ventriculi lateralis*, laterálně *nucleus caudatus*, kaudálně *lamina affixa thalami,*
    - **okcipitální roh** je ohraničen bílou hmotou okcipitálního laloku,
    - **temporální roh** je mediálně ohraničen *tela choroidea ventriculi lateralis*, kraniálně a laterálně *nucleus caudatus*, kaudálně bílou hmotou temporálního laloku.

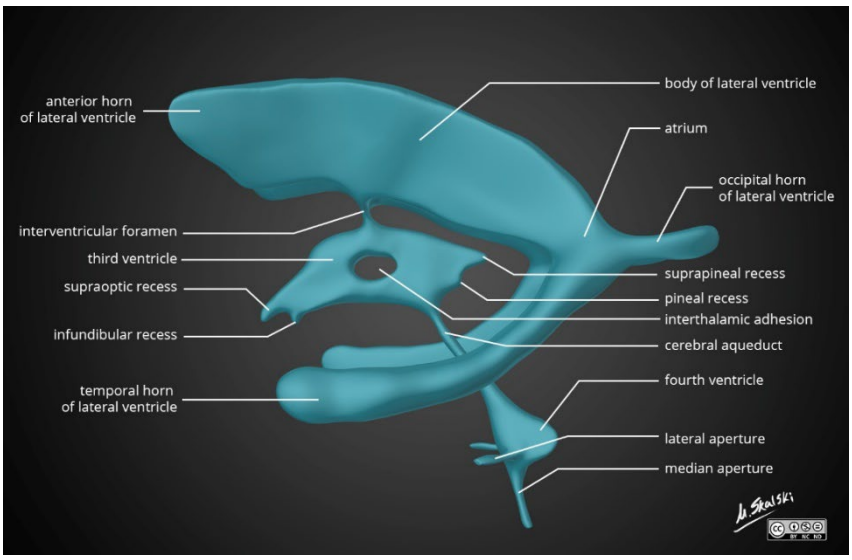
2. **Třetí komora mozková** se nachází střední čáře, je to úzká, trychtýřovitá dutina situovaná mezi oběma polovinami thalamu. Komunikuje s postranními komorami prostřednictvím interventrikulárních foramin (*foramina Monroi*). Se čtvrtou komorou mozkovou je spojena tenkou stopkou *aqueductus mesencephali* (Sylvii).

Horní a dolní stěna III. komory mozkové vybíhá v recesy (optický, infundibulární, pineální a suprapineální). Anatomicky je třetí komora mozková ohraničena takto:

- **laterálně** thalamy a hypothalamy levé a pravé strany,
- **strop** je tvořen *tela choroidea ventriculi tertii* s choroidálním plexem třetí komory mozkové,
- **vpředu** *lamina terminalis,*
- **vzadu** *aqueductus mesencephali*.

3. **<u>Čtvrtá komora mozková</u>** se nachází mezi mozkovým kmenem a mozečkem a přijímá likvor z třetí komory skrze mozkový akvedukt (*aquaeductus mesencephali Sylvii*). Má tři otvory: střední aperturu (*foramen Magendi*) a dvě boční apertury (*foramina Luschkae*), které umožňují proudění likvoru do subarachnoidálního prostoru. Anatomicky rozeznáváme:

- **spodinu,** kterou tvoří *fossa rhomboidea.* To je dorzální část povrch *medulla oblongata* a pontu,
- **strop** je tvořen *velum medullare superius*, mozečkem a *velum medullare inferius*, na které navazuje *tela choroidea ventriculi quarti*, na niž je připojen choroidální plexus IV. komory mozkové.




**Obrázek 1. Anatomie komorového systému**
Zdroj: Dr Matt Skalski, [dostupný online] https://radiopaedia.org/cases/37808

### 1.3.2 Subarachnoidální prostor

Subarachnoidální (SA) prostor je anatomický prostor mezi arachnoideou a pia mater. Likvor v tomto anatomickém prostoru funguje jako mechanický polštář pro mozek, eliminuje mechanické síly jako nárazník a usnadňuje odstranění metabolitů. Subarachnoidální prostor se rozprostírá kolem celého centrálního nervového systému a obsahuje hlavní krevní cévy zásobující mozek [11].

### 1.3.3 Arachnoidální klky a granulace

Arachnoidální klky jsou malé, prstovité výběžky arachnoidey, které prominují do durálních splavů (*sinuus durales*), zejména do sinus sagitalis superior. Tyto klky fungují jako jednocestné ventily, které přepouštějí likvor ze subarachnoidální prostor do splavů, do krevního řečiště. Shluky klků utvářejí větší struktury známé jako arachnoidální granulace [11].

## 1.4 Základy fyziologie likvoru

Mozkomíšní mok hraje klíčovou roli v mozku, zajišťuje mechanickou ochranu, neboť na principu vodního polštáře odlehčuje bazální partie mozku a celkově chrání mozek před nárazy a fyzikálními silami. Hraje důležitou roli při odstraňování metabolitů, zajišťuje stabilní prostředí pro fungování neuronů a pro přenos vzruchů a má vliv na dodávku živin. Oběh likvoru je realizován definovanými cestami, což je nezbytné pro udržení homeostázy centrálního nervového systému (CNS) [13, 14, 15].

### 1.4.1 Složení mozkomíšního moku

Mozkomíšní mok je čirá, bezbarvá tekutina. Jeho složení (podrobněji v Tab. 1) je pečlivě regulováno. Udržování stabilního prostředí je nezbytné pro správnou neuronální signalizaci. Výkyvy ve složení mozkomíšního moku vedou ke změně jeho reologických vlastností, což do jisté míry může ovlivňovat i funkci umělých (implantovaných) drenážních systémů [14, 15].

Mozkomíšní mok se skládá přibližně z 99 % z **vody**, která funguje jako kapalné médium pro další složky. Vysoký obsah vody je nezbytný i pro jeho roli tlumiče nárazů a pro udržování vztlakových sil, což snižuje efektivní hmotnost mozku podle Archimedova zákona.

**Elektrolyty:**

- **sodík** ($Na^+$) představuje nejhojnější elektrolyt v likvoru, klíčový pro udržování osmotické rovnováhy a správnou funkci neuronů,
- **chlorid** ($Cl^-$) spolu se sodíkem udržuje osmotickou rovnováhu a elektrickou neutralitu,
- **draslík** ($K^+$) je přítomen v nižších koncentracích než v krevní plazmě, důležitý pro udržování klidového membránového potenciálu neuronů,
- **vápník** ($Ca^{2+}$) a **hořčík** ($Mg^{2+}$) jsou nezbytné pro synaptickou funkci, uvolňování neurotransmiterů a aktivitu enzymů.

**Proteiny:**

- **albumin** je nejhojnější protein v likvoru, i když v mnohem nižších koncentracích než v krevní plazmě, pomáhá udržovat osmotický tlak,

- **imunoglobuliny (IgG)** jsou přítomny jen v malém množství. Tyto proteiny se podílejí na imunitní reakci v CNS,
- **další proteiny** (enzymy, růstové faktory a transportní proteiny) hrají důležitou roli v metabolických procesech a signalizaci v mozku.

Hladina **glukózy** v likvoru představuje přibližně dvě třetiny hladiny glukózy v krvi. Je klíčovým zdrojem energie pro mozek a je důležitá pro udržování neuronální aktivity.

**Buňky:**

- **bílých krvinek** za fyziologických podmínek je likvoru přítomno velmi malé množství leukocytů (především lymfocytů), které se podílejí na imunitním dohledu. Přítomnost jiných typů buněk nebo zvýšený počet buněk může naznačovat patologii, jako je např. infekce.

**Metabolity a odpadní produkty:**

- **laktát** vzniká při anaerobním metabolismu, hladiny laktátu mohou být ukazatelem metabolické aktivity CNS a jsou obvykle udržovány v rovnováze díky efektivnímu odstraňování glymfatickým systémem,
- různé **aminokyseliny** jsou přítomny v nízkých koncentracích, slouží jako neurotransmitery nebo prekurzory pro syntézu neurotransmiterů.

**Plyny:**

- **kyslík** ($O_2$) a **oxid uhličitý** ($CO_2$) difundují do likvoru a z něj, což pomáhá regulovat dýchací stimul a udržovat rovnováhu pH.

**Tabulka 1.** Složení mozkomíšního moku a porovnání s krevní plazmou
Zdroj: [13]

| | Jednotky | Likvor (CSF) | Plazma (P) | Poměr (CSF/P) |
|---|---|---|---|---|
| **Osmolarita** | mOsm/l | 295 | 295 | **1,0** |
| **Podíl vody** | % | 99 | 93 | |
| **Sodík ($Na^+$)** | mmol/l | 138 | 138 | **1,0** |
| **Draslík ($K^+$)** | mmol/l | 2,8 | 4,5 | **0,6** |
| **Chloridy ($Cl^-$)** | mmol/l | 119 | 102 | **1,2** |
| **Vápník** | mmol/l | 2,1 | 4,8 | **0,4** |
| **$pCO_2$** | mm Hg | 47 | 41 | **1,1** |
| **pH** | | 7,33 | 7,41 | |
| **$pO_2$** | mm Hg | 43 | 104 | **0,4** |
| **Glukóza** | mmol/l | 4 | 6 | **0,67** |
| **Laktát** | mmol/l | 1,6 | 1,0 | **1,6** |
| **Pyruvát** | mmol/l | 0,08 | 0,11 | **0,73** |
| **Celková bílkovina** | g/l | 0,35 | 70 | **0,005** |
| **Albumin** | g/l | 0,15 | 36 | **0,004** |
| **IgG** | mg/l | 12,3 | 9870 | **0,001** |

### 1.4.2 Likvorodynamika mozkomíšního moku

Mozkomíšní mok je primárně produkován chorioidním plexem, sítí ependymálních buněk v mozkových komorách. Choroidní plexus v postranních komorách produkuje většinu likvoru, který poté proudí do třetí komory [14-16].

**Cirkulace komorovým systémem** probíhá podle následujícího schématu. Ze třetí komory se likvor dostává Sylviovým mokovodem (*Aqueductus mesencephali Sylvii*) do čtvrté komory mozkové. Čtvrtá komora mozková se nachází na úrovni mozkového kmene, mezi mozečkem a pontem.

Po opuštění čtvrté komory skrze *foramen Luschkae* a *Magendie* vstupuje likvor do **subarachnoidálního prostoru**, který obklopuje mozek a míchu. Tento prostor slouží jako hydromechanický polštář, chránící CNS před mechanickým poraněním.

Likvor je nakonec **absorbován** do žilního systému prostřednictvím arachnoidálních granulací (*villi*), které vystupují do durálních žilních splavů, zejména do horního sagitálního splavu (*sinus sagitalis superior*). Tato absorpce je zásadní pro udržení rovnováhy mezi produkcí a absorpcí likvoru, čímž se reguluje nitrolební tlak.

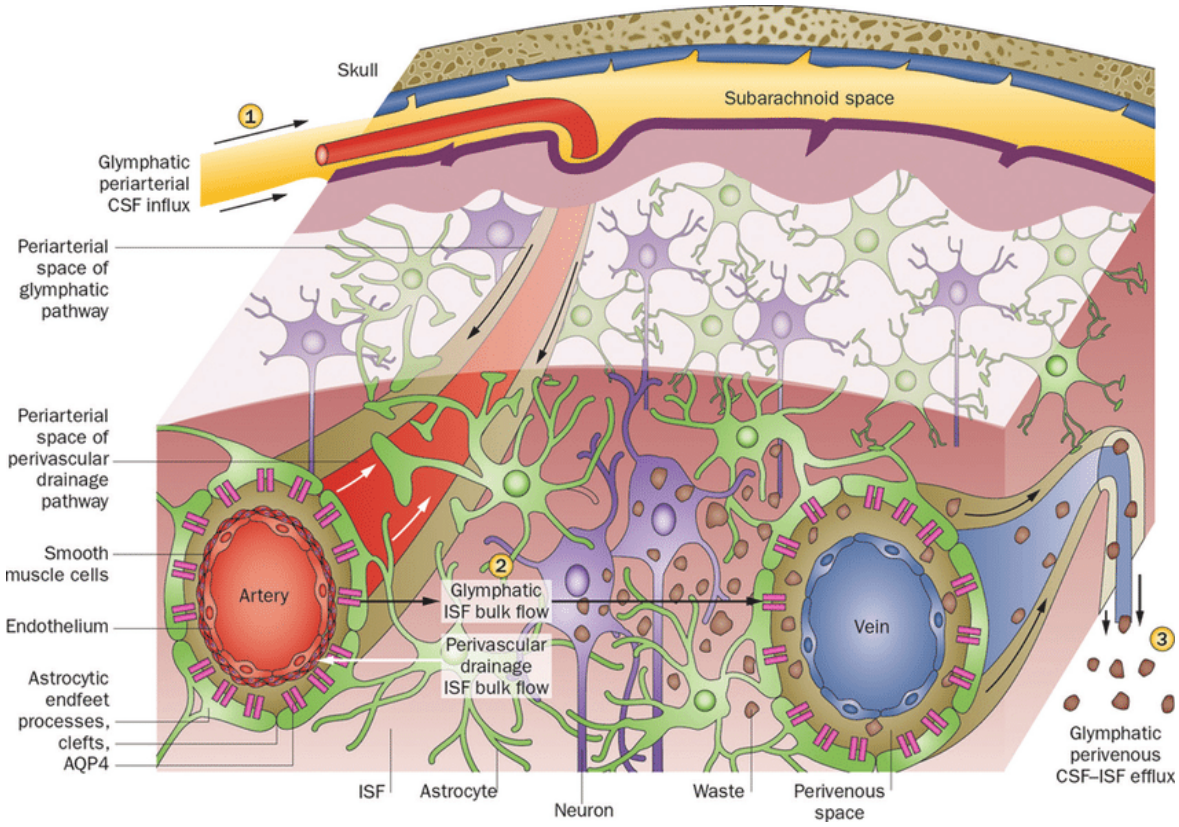
### 1.4.3 Glymfatický systém

Glymfatický systém je nedávno objevený systém pro odstraňování metabolitů v mozkové tkáni, který funguje podobně jako lymfatický systém. Jeho klíčová role při udržování stabilního prostředí spočívá v tom, že usnadňuje pohyb intersticiální tekutiny a odstraňování metabolických zplodin, včetně toxických proteinů, jako je např. beta-amyloid. Tento systém je zvláště aktivní během spánku a je považován za zásadní pro prevenci neurodegenerativních onemocnění [14-18].

Základem glymfatického systému (Obr. 2) je sít perivaskulárních prostorů obklopujících mozkové cévy. Mozkomíšní mok ze subarachnoidálního prostoru vstupuje do mozku skrze tyto perivaskulární kanály. Průnik je poháněn pulzacemi arterií [17].

Jakmile se mozkomíšní mok dostane do mozkové tkáně, mísí se s intersticiální tekutinou (ISF), čím je usnadněno odstraňování odpadních produktů. Tato tekutina poté proudí perivenózními prostory směrem k žilním splavům, a nakonec je vedena do lymfatického systému v krčních lymfatických uzlinách.

Klíčovou složkou glymfatického systému je protein **aquaporin-4 (AQP4)**, což je vodní kanál, který je hustě exprimován na nožkách astrocytů lemujících perivaskulární prostory. AQP4 pomáhá regulovat tok likvoru skrze extracelulární prostory v mozku, což je pro funkci glymfatického systému zásadní [17, 18].




**Obrázek 2. Schéma anatomie a funkce glymfatického systému**
Zdroj: [18], [dostupný online: https://www.researchgate.net/figure/Outline-of-the-glymphatic-system-This-figure-illustrates-that-perivascular-clearance_fig1_322688508

Funkce glymfatického systému je ovlivněna řadou faktorů. Aktivita tohoto systému je výrazně vyšší během spánku, zejména ve fázi pomalých vln, kdy dochází k účinnému odstraňování metabolitů nahromaděných během fáze bdělosti. Studie ukázaly, že během spánku se intersticiální prostor v mozku rozšiřuje, což zvyšuje tok likvoru a odstraňování odpadních produktů. To naznačuje, že spánek hraje klíčovou roli v udržování homeostázy mozku tím, že podporuje odstranění neurotoxických substancí, které se hromadí během fáze bdělosti [14-17, 19-21].

S přibývajícím věkem účinnost glymfatického systému klesá, což může přispívat k akumulaci neurotoxických proteinů, jako jsou beta-amyloid a tau proetin, a tím k rozvoji neurodegenerativních onemocnění včetně Alzheimerovy choroby [19, 20, 22]. Poloha těla také patrně hraje roli: například poloha vleže na boku zvyšuje glymfatickou clearance [19, 21, 22]. Některé léky ovlivňují tento systém – beta-adrenergní agonisté glymfatickou funkci podporují, zatímco beta-blokátory ji mohou potlačovat [19, 20, 22].

Dysfunkce glymfatického systému bývá spojována s celou řadou neurologických poruch. U Alzheimerovy choroby se předpokládá, že snížená glymfatická clearance přispívá k hromadění beta-amyloidních plaků [19, 20, 22]. Podobně může být nedostatečná clearance alfa-synukleinu v mozku významným faktorem u Parkinsonovy choroby [19, 20, 22]. Po cévní mozkové příhodě dochází k narušení glymfatického toku, což vede k akumulaci toxických metabolitů a zhoršení poškození mozku [23, 24]. Rovněž u migrén a dalších typů bolestí hlavy byla zjištěna souvislost s dysfunkcí glymfatického systému [24, 25].

Významné pokroky v zobrazovacích technikách umožnily studium glymfatického systému *in vivo*. Techniky magnetické rezonance, včetně DTI a MRI s kontrastní látkou, umožňují sledovat dynamiku toku likvoru a ISF a identifikovat poruchy glymfatického systému [26, 27]. Souběžně se zkoumají terapeutické strategie zaměřené na zlepšení glymfatické clearance, například spánková terapie, farmakologické zásahy a úpravy životního stylu, jako možnosti léčby neurologických poruch souvisejících s dysfunkcí glymfatického systému [19, 20, 22, 23].

## 1.5 Základy patofyziologie a klasifikace hydrocefalu

Jak již bylo stručně uvedeno v úvodu, hydrocefalus je stav charakterizovaný nadměrnou akumulací mozkomíšního moku v mozkových komorách. Tento proces je zapříčiněn narušením tvorby, oběhu nebo absorpce mozkomíšního moku a může mít za následek poškození mozkové tkáně v důsledku zvýšeného intrakraniálního tlaku. Hydrocefalus může být vrozený nebo získaný a je důležité jej co nejdříve rozpoznat a léčit, aby se předešlo nevratným neurologickým následkům [11, 28, 29].

### 1.5.1 Obecná klasifikace hydrocefalu

Podle mechanismu a patofyziologie vzniku lze hydrocefalus klasifikovat do několika kategorií na základě narušení dynamiky mozkomíšního moku [28, 29]:

- **obstrukční (nekomunikující) hydrocefalus** vzniká, když dojde k fyzickému zablokování toku mozkomíšního moku. Nejčastěji je postižen *aquaeductus Sylvii* nebo *foramen Monroi*, což vede k rozšíření postranních komor a třetí komory mozkové. K blokádě může dojít v důsledku nádorů a jejich přímým či nepřímým obturováním (tlakem z vnějšku na akvedukt) likvorových cest, cévních malformací, stenózy akveduktu, formace cystických či blanitých překážek [13],
- **komunikující hydrocefalus** vzniká, když tok mozkomíšního moku není fyzicky blokován, ale dojde k narušení jeho vstřebávání v subarachnoidálních prostorách, především v arachnoidálních klcích. To může být způsobeno záněty (např. po meningitidě), krvácením nebo poúrazovými stavy,
- **hydrocefalus *e vacuo*** není skutečným hydrocefalem, ale spíše důsledkem atrofie mozkové tkáně (např. u neurodegenerativních onemocnění), kdy komory a subarachnoidální prostory expandují sekundárně v důsledku úbytku mozkové tkáně [13].

Hydrocefalus lze klasifikovat podle několika kritérií:

1. **podle časového průběhu**:
    - **akutní**, který se rozvíjí během několika dní a vyžaduje urgentní léčbu, aby se předešlo závažnému poškození mozku,

- **chronický**, který se může rozvíjet týdny až měsíce, obvykle s pomalejší progresí příznaků.

2. **Podle etiologie**:
   - **vrozený** – bývá diagnostikován při narození nebo krátce poté. Vrozené formy hydrocefalu mohou být způsobeny genetickými vadami, jako je stenóza akvaduktu, nebo infekcemi během těhotenství (např. cytomegalovirem),
   - **získaný** vzniká později během života, obvykle v důsledku traumatu, krvácení do mozku, infekcí nebo nádorů.

3. **Podle dynamiky tvorby a resorpce likvoru**:
   - **hypersekreční,** kdy dochází k nadměrné tvorbě likvoru,
   - **hyporesorpční**, způsobený poruchou resorpce likvoru arachnoidálními granulacemi [13, 28, 29].

## 1.6 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 [30]. 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 [31-34].

### 1.6.1 Patofyziologické teorie vzniku 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.) [31-34].

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. Studie, které se patofyziologií NPH a teoriemi jeho vzniku zabývaly, jsou velmi heterogenní. Popisovány jsou např. ztenčení a fibróza mozkových blan a arachnoidálních membrán, zánětlivé změny v oblasti arachnoidálních granulací [35], vaskulární patologie, imunopatologické změny charakteru Alzheimerovy choroby, patologické změny na ependymu komor či glióza v subependymální zóně. U 10-20 % pacientů je dokumentován zvětšený obvod hlavy, což naznačuje vrozený původ hydrocefalu

a dekompenzaci v dospělosti. Mezi další vzácné příčiny patří Pagetova, změny na meningách u mukopolysacharidóz či achondroplazie [13, 34-36].

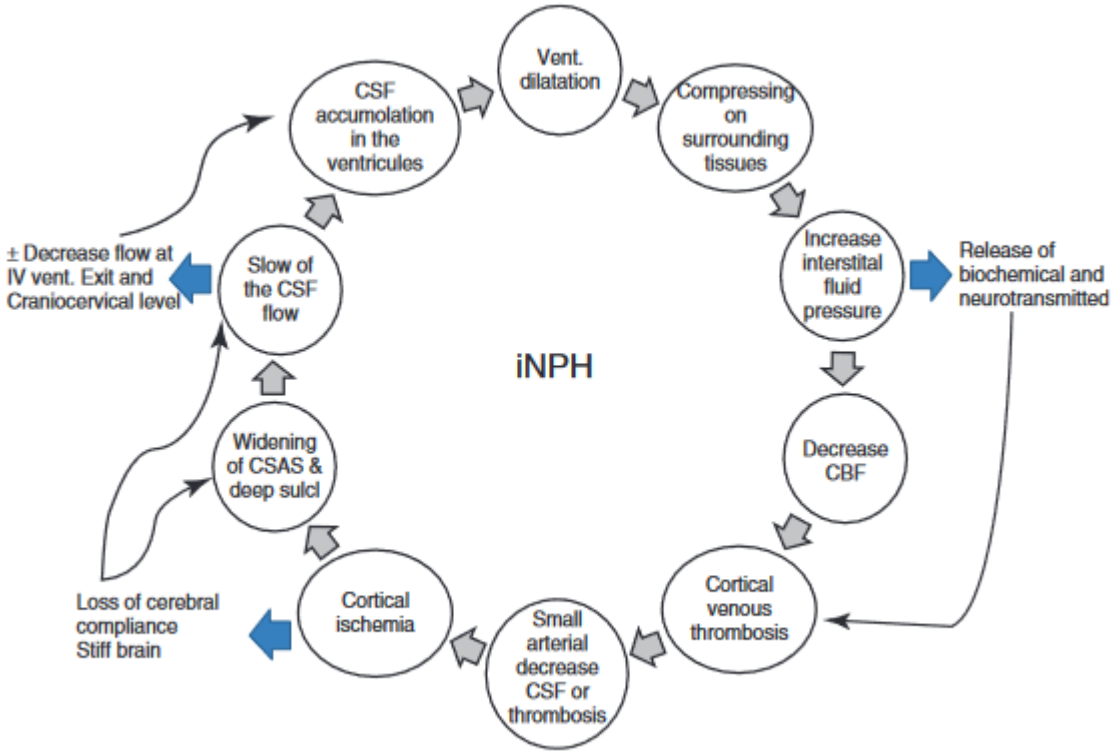
Nejstarší teorií je Hakimova a Adamsova teorie [37]. Autoři příčinu vzniku spatřují v tzv. **hydraulické mechanismu**, cituji „síle působící na stěnu komory představuje součin tlaku a plochy povrchu. Daný tlak působí větší silou v rozšířeném komorovém systému než v malém. Tlak 170 nebo 180 mm vodního sloupce v komorách, které jsou třikrát větší než normální, může vyvolávat symptomy, zatímco by tento tlak ve standardně velkém komorovém systému problémy nezpůsoboval.“ [37].

V průběhu let postupně vzniklo více různých studií zabývajících se patofyziologií. Komplexní pohled poskytla např. studie autorů Ammar et al [36]. Studie integrovala poznatky studií (viz Tabulka 2) s cílem vytvoření komplexní analýzy a jednotné teorie (***The Comprehensive Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Theory – CiNPHT***) k pochopení tak iNPH. Právě počet zahrnutých teorií a časový rozptyl mezi jednotlivými dokumentuje vývoj poznání na poli NPH.

**Tabulka 2. Přehled patofyziologických teorií zahrnuté do komplexní teorie (CiNPHT)**
Zdroj: [36]

| |
|---|
| 1. Hakim-Adam theory (Hakim S., Adams RD., 1965) **[37]** |
| 2. Transmantle pressure gradient (Hoff J. and Barber R., 1974) **[38]** |
| 3 Unifying theory for definition and classification of hydrocephalus (Raimondi AJ, 1994) **[39]** |
| 4. Restricted arterial pulsation hydrocephalus (Greitz D., 1995) **[40]** |
| 5. Bulk flow theory (Rekate H, 1988) **[41]** |
| 6. Evolution theory in cerebrospinal fluid dynamics and minor pathway hydrocephalus (Oi S., Di Rocco C., 2006) **[42]** |
| 7. Hemodynamic theory of venous congestion (Bateman GA, 2004) [27] |
| 8. Importance of cortical subarachnoid space in understanding hydrocephalus (Rekate H, 2008) **[43]** |
| 9. Reassessing CSF hydrodynamics and novel hypothesis (Chikly B. and Quaghebeur J., 2013) **[44]** |
| 10. Pulsatile vector theory (Preuss M. et al. 2013) **[45]** |
| 11. Intimate exchange between cerebrospinal fluid and interstitial fluid. (Matsumae M. et al. 2016) **[46]** |

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. Algoritmus výsledné CiNPHT ilustruje Obrázek 3.




**Obrázek 3. Algoritmus patofyziologie NPH vysvětlovaný Komplexní teorií idiopatického normotenzního hydrocefalu (CiNPHT)**
Zdroj: [24].

### 1.6.2 Poruchy chůze u NPH 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 [47, 48]. 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 [29, 47, 48]:

- 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.

V souhrnu lze rozlišit následující komponenty při poruše chůze [49, 50]:

- zhoršené odvinování chodidla od podložky (tzv. magnetická chůze),
- apraxie chůze – stav, kdy pacient není schopen zahájit krok i přesto, že nemá žádnou viditelnou svalovou slabost nebo senzorické poruchy. Dochází k problémům se zahájením chůze, což může být popisováno jako „zmrznutí“ (*freezing*) nebo ztuhlost při pokusu o krok. Tento stav je podobný fenoménu, který se objevuje u Parkinsonovy nemoci, avšak u iNPH je méně responzivní na dopaminergní terapii,
- hypokinetická chůze,
- posturální nestabilita s častými pády zejména při změně směru chůze s nutností kompenzace kompenzačními pomůckami (hole, chodítka),
- chůze o široké bazi,
- progrese v čase.

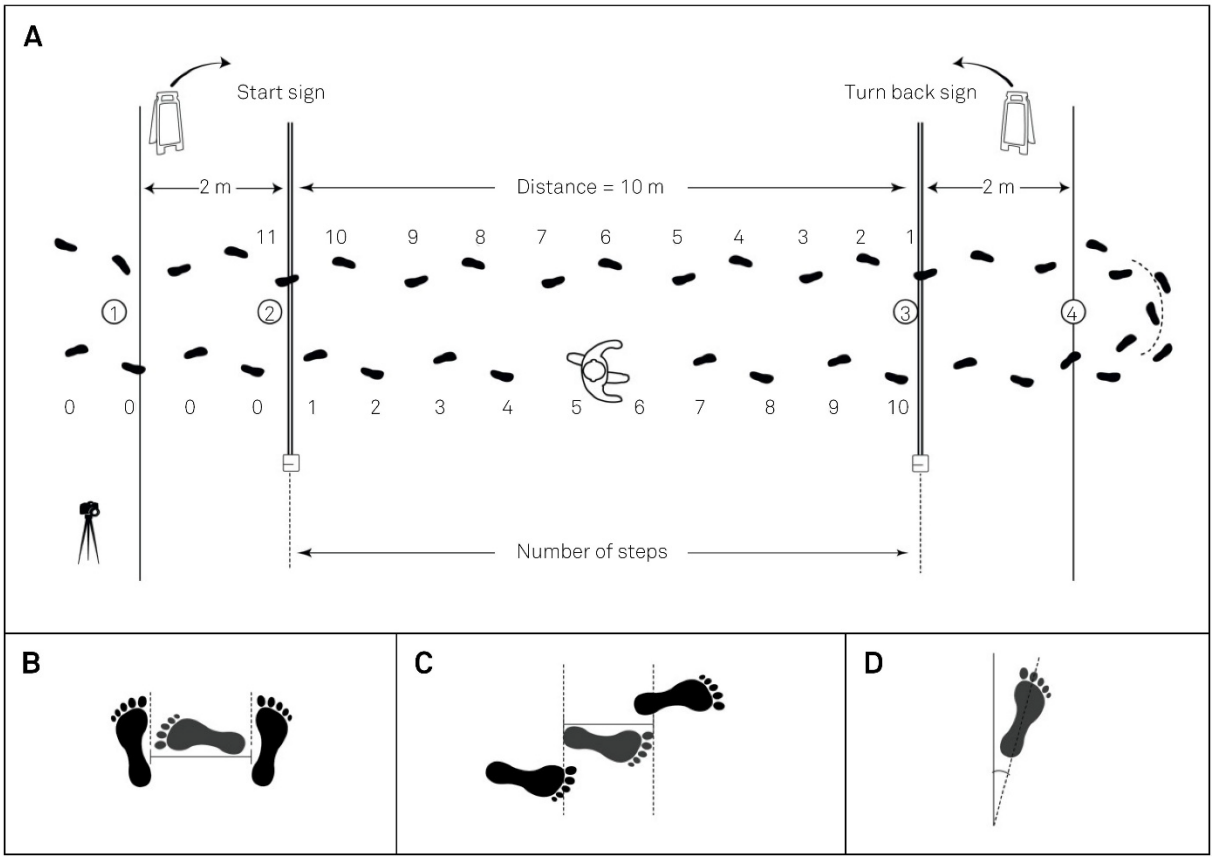
Celkově lze poruchu chůze označit jako disproporciální postižení dolní poloviny těla, nejčastěji charakterizovanou krátkými kroky, nižší rychlostí, zevně rotovanými chodidly, a vzpřímenou posturou. Na rozdíl od parkinsonské chůze je tento vzorec následkem postižení fronto-subkortikálního spojení [34, 35, 48, 51].

Poruchy chůze a rovnováhy se hodnotí podle celé řady klinických testů. Komplexní hodnocení poskytli Souza et al. [52]. Podrobně toto ilustruje Tabulka 3 a Obrázek 4 [52]. 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 [52].

**Tabulka 3. Klasifikace chůze a rovnováhy.**
Zdroj: [43]

| Parametr | Popis | | |
|---|---|---|---|
| **Otáčení trupu v celku** | Potřeba tří nebo více kroků k otočení o 180 stupňů. | | |
| **Dynamická rovnováha nebo nerovnováha** | Pacient je požádán, aby ušel 8 kroků s jednou nohou před druhou (tandemová chůze). Nerovnováha je považována za potvrzenou, když jsou potřeba korekční kroky při dvou nebo více pokusech. | | |
| **Celková chůze** | Snížená rotace pánve a lopatkových pletení a snížená pohyblivost horních končetin. | | |
| **Zrychlení** | Zrychlená chůze alespoň jednou na celé trase. | | |
| **Posturální reflex** | Skóre | Test zatažení za rameno | |
| | 0 | Pacient stojí bez toho, aniž by udělal krok | |
| | 1 | Pacient udělá krok a zůstane stabilní | |
| | 2 | Pacient udělá více než jeden krok a udrží rovnováhu | |
| | 3 | Pacient udělá několik kroků a musí být držen | |
| | 4 | Pacient padá dozadu, aniž by udělal krok | |
| **Zamrznutí** | Charakterizováno alespoň jednou epizodou náhlého zpomalení nebo přerušení (nohy téměř přilepené k podlaze) během volné chůze | | |
| **Váhavá chůze** | Váhání na začátku a na konci cesty. | | |
| **„Magnetická“ nebo cupitavá chůze** | Snížená výška kroku během volné chůze. | | |
| **Široká báze chůze** | Vzdálenost mezi prsty > 1 délka vlastní nohy. (Obr. 4 B) | | |
| **Snížená délka kroku (petit pas)** | Vzdálenost od paty přední nohy k prstům zadní nohy < 1 délka vlastní nohy. (Obr. 4 C) | | |
| **Úhel chodidla** | Chodidla směřují ven při chůzi. (Obr. 4 D) | | |
| **Flexe trupu** | Zdravý člověk zůstává stát vzpřímeně s hlavou nahoru, hrudníkem ven a břichem zataženým. | | |
| **Boční flexe trupu** | Ohýbání trupu na jednu stranu při spontánní chůzi. | | |
| **Kadenční frekvence chůze** | Pohlaví | Věk: 60–69 let | Věk: 70–79 let |
| | Ženy | 148 kroků/min. (SD ± 23.07) | 129.5 kroků/min. (SD ± 21.79) |
| | Muži | neuvedeno | 119.4 kroků/min. (SD ± 11.07) |




**Obrázek 4. Schématický pohled shora pro hodnocení parametrů chůze u pacientů**
(A) iNPH, (B) chůze se širokou bází, (C) snížená délka kroku, (D) prsty směřující ven

### 1.6.3 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 [34, 35, 48, 51].

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 [35, 51, 53]:

- porucha exekutivních funkcí – Exekutivní funkce jsou jednou z nejčastěji postižených oblastí kognice u iNPH. Tyto funkce zahrnují plánování, organizaci, řešení problémů a rozhodování. Pacienti mohou mít potíže se zvládáním složitých úkolů a vykonáváním každodenních činností, jako je například placení účtů nebo správa financí. Často se projevuje zpomalení myšlení (bradyfrenie), kdy pacienti potřebují více času na zpracování informací a rozhodování,
- poruchy pozornosti a koncentrace – Pacienti s iNPH mají často sníženou schopnost udržet pozornost a soustředit se na konkrétní úkol. To vede k častému zapomínání, nesoustředěnosti a problémům při plnění úkolů, které vyžadují souvislou pozornost. Na rozdíl od jiných forem demence, jako je Alzheimerova choroba, nejsou tyto poruchy často spojeny s hlubokou ztrátou paměti, ale spíše s neschopností efektivně zpracovávat a vyvolávat informace,
- zhoršení pracovní paměti – Pracovní paměť je další kognitivní oblastí, která je u iNPH postižena. Pracovní paměť zahrnuje schopnost udržet a manipulovat s informacemi během krátkého časového období, například při vykonávání více úkolů současně nebo při složitých konverzacích. Pacienti mohou mít potíže s následováním pokynů, plánováním více kroků nebo udržováním rozhovoru,

- ztráta iniciativy (apatické chování) - U pacientů s iNPH může být patrná apatie nebo ztráta iniciativy, což se projevuje nedostatkem zájmu o každodenní aktivity, sociální izolací a sníženou emocionální reaktivitou. Tento symptom může být zaměňován s depresí, ale apatie u iNPH je spíše výsledkem postižení frontálních oblastí mozku, které jsou odpovědné za motivaci a iniciativu,
- poruchy prostorové orientace – Pacienti mohou mít problémy s orientací v prostoru, což se může projevit tím, že se ztrácejí v dobře známých prostředích nebo mají obtíže s navigací ve složitějších situacích. Toto narušení prostorové orientace je méně výrazné než u Alzheimerovy choroby, ale může výrazně ovlivnit kvalitu života,
- mírné progresivní zhoršení paměti – I když paměť není u iNPH postižena stejně hluboce jako u Alzheimerovy choroby, mírné narušení paměti se může vyskytnout. Pacienti si mohou stěžovat na zapomínání nedávných událostí nebo na problémy s vybavováním konkrétních informací, což je často spojeno s narušením pozornosti a exekutivních funkcí,
- fluktuace kognitivního výkonu – Kognitivní poruchy u iNPH mají často fluktuující charakter, což znamená, že kognitivní výkon pacienta může kolísat během dne nebo v horizontu dnů až týdnů. To může být pro diagnózu iNPH vodítkem, protože u jiných typů demence jsou kognitivní deficity obvykle trvalejší a méně proměnlivé.

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:

- *Mini-mental State Examination* (MMSE): Často používán jako rychlý screeningový nástroj, ale nemusí být dostatečně citlivý na odhalení časných kognitivních změn specifických pro NPH,
- *Frontal Assessment Battery* (FAB): Protože NPH často způsobuje fronto-subkortikální dysfunkci, jsou užitečné testy zaměřené na výkonné funkce, pozornost a rychlost zpracování (jako FAB nebo Trail Making Test),
- Montrealský kognitivní test (MoCA): Citlivější na detekci výkonné dysfunkce a jiných jemných kognitivních poruch než MMSE.

Je třeba zdůraznit, že screeningové testy, jako je MMSE nebo MoCA, mohou být použity pro sledování pacientů ve stádiu demence. Ke komplexní diagnostice kognitivního deficitu u kognitivně soběstačných pacientů nebo pro diferenciální diagnostiku kognitivního

postižení je zapotřebí využití komplexní neuropsychologické testové baterie, což však patří do rukou zkušeného psychiatra [54].

### 1.6.4 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 [35, 51, 55].

Projevy sfinkterových poruch [35, 51, 55]:

- močová urgence – Urgentní inkontinence je často prvním projevem sfinkterových poruch u iNPH. Pacienti pociťují náhlé, silné nucení na močení (urgenci), které není snadné kontrolovat. I když může být tato urgence přítomná bez počátečních epizod inkontinence, nezřídka vede k neschopnosti udržet moč,
- funkční inkontinence – U iNPH se projevuje zejména v důsledku zhoršené chůze a kognitivních poruch. I když někteří pacienti nejsou schopni ovládnout močení kvůli naléhavému nutkání, jiní mají potíže s dosažením toalety včas, v důsledku poruch chůze (např. magnetická chůze nebo apraxie chůze) a/nebo kognitivního deficitu,
- totální inkontinence – V pokročilých stádiích iNPH se může rozvinout tzv. totální inkontinence moči, kdy pacienti zcela ztrácejí schopnost kontrolovat močení. Toto je obvykle pozdní symptom a může výrazně ovlivnit kvalitu života pacienta v negativním smyslu,

- močová retence – I když močová inkontinence je nejčastějším sfinkterovým problémem, u některých pacientů se může objevit močová retence. Retence moči, což je neschopnost zcela vyprázdnit močový měchýř, vede k nepohodlí a častému pocitu nutkání močit. Tento stav může být nebezpečný kvůli riziku infekcí močových cest a dalším komplikacím,
- fekální inkontinence – Je méně častá než močová inkontinence. Někteří pacienti s pokročilým iNPH mohou trpět i fekální inkontinencí. Její přítomnost znamená pokročilejší poškození kontrolních mechanismů v dolní části míchy a mozku.

Výše uvedené příznaky patří k tzv. klasickým symptomům. Avšak v odborné literatuře jsou uváděny i méně časté či vzácné příznaky. Níže uvedený výčet jistě nepostihuje zcela všechny, poskytuje však jistý přehled, který by při klinickém vyšetření u staršího pacienta měl lékaře směřovat k diagnóze NPH, respektive diagnóza NPH měla hrát roli v diferenciální diagnóze. Až v 80 % případů jsou dostatečná neinvazivní vyšetření. V anamnéze se může uplatit např. Urge Impact Scale (URIS), která měří vliv urgentní inkontinence na kvalitu života u starších pacientů. Klasické fyzikální vyšetření pacientů zahrnuje mimo jiné neurologické vyšetření perinea, při kterém hodnotíme citlivost v segmentech S2–S5, análního reflex, bulbokavernózní reflex a volnou kontrakci svěrače. U mužů nesmí být opomenuto vyšetření prostaty, u žen se vyšetření poševního vchodu a vagíny, prolaps pánevních orgánů či zapomenuto na hypermobilitu uretry [56].

### 1.6.5 Méně časté příznaky NPH

Řada příznaků bývá často spojována s jinými neurodegenerativními onemocněními. Jelikož většina „ostatních“ neurodegenerativních onemocnění je častější než NPH, bývá diagnóza NPH upozaďována. Přitom řada symptomů se u NPH vyskytuje stejně pravděpodobně.

Typickým příkladem jsou tzv. parkinsonské příznaky, které se nezřídka vyskytují spolu s klasickou trias. Právě parkinsonské příznaky svádějí na diagnostické scestí. Autoři Molde et al. prokázali, že **bradykineze a rigidita** se vyskytovaly téměř dvakrát častěji u pacientů s NPH oproti pacientům bez NPH. **Posturální nestabilita** se vyskytovala téměř třikrát častěji. Avšak **intenční tremor** nebyl obvyklým symptomem. Navíc tíže příznaků podle

autorů korelovala s tíží onemocnění [57]. Posturální nestabilita je dokonce některými autory hodnocena jako negativní prognostický příznak [58].

Z oblasti neuropsychiatrických příznaků, které nejsou zahrnovány pod klasickou trias, byly ve studii autorů Kito et al. zahrnuty následující symptomy: Bludy, halucinace, agitace, deprese, úzkost, euforie, apatie, disinhibice (ztráta zábran), podrážděnost či aberantní motorická aktivita. Více než jeden příznak se vyskytoval u více než 73 % pacientů. V porovnání s Alzheimerovou chorobou (AD) nebyl žádný příznak výraznější ve skupině pacientů s NPH. Avšak u pacientů s AD byly častější halucinace, agitace, podrážděnost a deprese [59].

Další příznaky jako **bolesti hlavy, poruchy zraku či paréza n. abducens, epileptické záchvaty či poruchy sluchu** sice nepatří k typickým příznakům, avšak většinou autorů bývají zmiňovány jako známky dekompenzace chronického stavu [60].

### 1.6.6 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 [61]. Tato vícerozměrná, normativně kalibrovaná škála umožňuje hodnotit čtyři klíčové domény iNPH: chůzi, neuropsychologii, rovnováhu a kontinenci [61].

Škála byla vytvořena na základě dat od 181 pacientů s iNPH a poskytuje jak ordinální, tak spojité skórování. Validita a reliabilita byly potvrzeny v klinickém i výzkumném prostředí – Cronbachovo α dosahovalo 0,74 pro celkové skóre, 0,86 pro chůzi a 0,89 pro neuropsychologickou složku. Citlivost škály vůči změnám po zavedení shuntu byla doložena i v multicentrických studiích a jejím přínosem při hodnocení efektu lumbální punkce (tap test) [61, 62].

Postupně byla škála validována v různých jazykových a kulturních podmínkách (např. brazilská či portugalská verze), a dále doplněna o radiologický protějšek – INPH Radscale – který kvantifikuje typické strukturální změny pomocí ukazatelů jako je Evansův index, úhel kalózního tělesa či šířka temporálních rohů [63, 64].

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 [62, 65]. 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** – hodnotí rychlost, délku kroku a přítomnost apraxie,
- **neuropsychologie** 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 [61].

### 1.6.7 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. Přehledně shrnuje diferenciální diagnózu Tabulka 4.

**Tabulka 4. Diferenciální diagnóza NPH**
Zdroj: [52]

| ***Cévní onemocnění*** |
|---|
| Cévní onemocnění mozku |
| Cévní mozková příhoda (mrtvice) |
| Binswangerova choroba |
| Multiinfarktová demence |
| Subkortikální infarkty |
| Leukoencefalopatie |
| Cerebrální autozomálně dominantní arteriopatie |
| Vertebrobazilární insuficience |
| ***Infekční onemocnění*** |
| Lymská borelióza |
| Virus lidské imunodeficience (HIV) |
| Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) |
| Neurolues |

| ***Neurodegenerativní onemocnění*** |
|---|
| Alzheimerova choroba |
| Parkinsonova choroba |
| Demence s Lewyho tělísky |
| Frontotemporální demence |
| Kortikobazální degenerace |
| Progresivní supranukleární obrna |
| Amyotrofická laterální skleróza |
| Huntingtonova choroba |
| Spongiformní encefalopatie |
| Multisystémová atrofie |
| ***Jiné typy hydrocefalu*** |
| Obstrukční hydrocefalus |
| LOVA (long-standing overt ventriculomegaly in adults) |
| „Arrested“ hydrocefalus |
| Stenóza akveduktu |
| ***Urologická onemocnění*** |
| Karcinom močového měchýře nebo prostaty |
| Benigní hyperplazie prostaty |
| Stresová inkontinence |
| Insuficience pánevního dna |
| Infekce močových cest |
| ***Další onemocnění a stavy*** |
| Epilepsie |
| Deprese |
| Hypovitaminóza vitamínu B12 |
| Onemocnění pojivové tkáně |
| Stenóza kanálu páteřního v lumbosakrální oblasti |
| Stenóza kanálu páteřního v krční oblasti (zejména s myelopatií) |
| Stavy po poranění mozku |
| Chiariho malformace |
| Wernickeho encefalopatie |
| Karcinomatózní meningitida |
| Nádor míchy |
| Nádor mozku |
| Hypotyreóza |
| Periferní neuropatie |
| Chronický subdurální hematom |
| Lékové interakce, nežádoucí účinky léků |

## 1.7 Likvorologické a likvorodynamické vyšetření. Responzivita.

Klinické vyšetřovací metody se zaměřují na identifikaci a přesnou definici základních příznaků, vyloučení onemocnění uvedených v diferenciální diagnostice (Tabulka 4), 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 [66].

### 1.7.1 Lumbální punkce a tap test

Lumbální punkce je klasicky prováděna v etáži L4/5, L3/4 nebo L5/S1. Punkční jehlou se proniká do subarachnoidálního prostoru. V poloze vleže je změřen tlak mozkomíšního moku. Jak již vyplývá z definice, u NPH by tento tlak měl být tzv. normální, tedy mezi 80–120 mm $H_2O$. **Tap test (TT)** je zásadním diagnostickým a prediktivním nástrojem pro NPH.

Slouží k posouzení potenciálního zlepšení příznaků, zejména poruch chůze, kognitivních dysfunkcí a inkontinence moči při jednorázové evkuaci „většího“ množství likvoru, kdy se odebere přibližně 30-50 ml. Tento test pomáhá určit, zda pacient pravděpodobně bude mít prospěch z implantace shuntu. Tap test má vysokou specificitu (73 %–100 %), ale nízkou senzitivitu (26 %–79 %) při predikci účinnosti VP drenáže u pacientů s možným iNPH [67-69].

### 1.7.2 Lumbální infuzní test

Lumbální infuzní test (LIT) představuje široce využívaný diagnostický nástroj v rámci managementu NPH. Principem vyšetření je infuze fyziologického roztoku do lumbální subarachnoidálního prostoru za účelem hodnocení dynamiky likvoru a rezistence vůči jeho odtoku. Test se uplatňuje především při diagnostice suspektního iNPH a dalších poruch cirkulace mozkomíšního moku [70, 71].

Hlavní parametry měřené v rámci LIT jsou:

- **rezistence vůči odtoku (Rout)**: Klíčový parametr LIT, vyjadřující odpor odtokových cest pro CSF. Zvýšené hodnoty Rout (>12 mmHg/ml/min) bývají asociovány s NPH a predikují příznivou odpověď na zavedení shuntu [72, 73].
- **Amplituda pulzního tlaku (PA)**: Sleduje se během bazální fáze, rané infuze a plató fáze. Zvýšené hodnoty PA korelují s vyšší pravděpodobností pozitivní odpovědi na shunt [74, 75].
- **Doba do dosažení plató (T)**: Čas potřebný k dosažení ustáleného tlaku během infuze. Kratší doba do plató může indikovat lepší resorpční kapacitu systému [74, 76].

V praxi je prováděna jednojehlová či dvoujehlová technika. Dvoujehlová metoda, umožňující simultánní měření tlaku a infuzi, je preferována pro vyšší přesnost [70]. Měření v poloze vleže (supinaci) je doporučeno pro minimalizaci variací v měřeném tlaku [71]. Obvykle se používá konstantní rychlost infuze (1,5 ml/min., resp. 90 ml/hod.), přičemž objem je upravován dle odpovědi pacienta. Standardizace protokolů zajišťuje reprodukovatelnost výsledků [73, 77].

LIT může nadhodnocovat hodnoty Rout kvůli změnám v tvorbě likvoru během infuze [78]. Invazivní charakter výkonu s sebou nese malé riziko komplikací, jako je infekce nebo poškození nervových struktur [73].

LIT má nejen diagnostický, ale i prognostický význam – umožňuje predikci odpovědi na VP drenáž u pacientů s NPH. Za pozitivní prediktivní parametry se považuje **zvýšené hodnoty Rout** (>12 mmHg/ml/min.) predikují pozitivní odpověď na VP drenáž (PPV 68–92 %) [72, 79]. Dále **vyšší hodnoty PA**, zejména během plató fáze, jsou asociovány s lepší klinickou odpovědí. Kombinace PA s Rout zvyšuje prediktivní hodnotu [74, 75]. Kratší doba do dosažení plató koreluje s vyšší pravděpodobností příznivé chirurgické odpovědi (PPV až 96,3 %) [74].

V souhrnu lze říci, že přibližně 80 % pacientů se zvýšeným Rout a/nebo PA vykazuje po operaci výrazné zlepšení příznaků – poruchy chůze, kognitivní dysfunkce, močová inkontinence [72, 73]. Významné zlepšení klinického stavu je udáváno až po dobu 12 měsíců po zákroku u pacientů se zvýšeným Rout a PA [75].

I přes vysokou prediktivní hodnotu existují pacienti s normálním Rout, kteří profitují ze zavedení VPD, což zdůrazňuje nutnost komplexního diagnostického přístupu ke každému jednotlivému pacientovi se suspektním NPH [79, 80].

LIT je také přínosný při výběru pacientů s iNPH pro VPD. Zvýšený Rout a PA jsou silné prediktory odpovědi [72, 75]. V případě sekundárního etiologie hydrocefalu se LIT používá také k hodnocení funkce VPD a likvorodynamiky při podezření na dysfunkci drenážního systému [81, 82].

### 1.7.3 Zevní lumbální drenáž

Zevní lumbální drenáž spočívá v dočasné derivaci likvoru pomocí katétru zavedeného do lumbálního SA prostoru. Hlavní myšlenkou je simulace účinku trvalé derivace likvoru a sledování případného zlepšení klinického stavu. Tento přístup vychází z hypotézy, že snížení ICP a objemu likvoru může vést k regresi symptomatologie u pacientů s NPH [83, 84].

Délka zavedení ZLD se liší dle jednotlivých studií – od 24 hodin až po několikadenní drenáž. Krátkodobé protokoly (např. jednodenní ZLD) prokázaly účinnost při predikci responzitivity s minimálním výskytem komplikací, [85]. zatímco třídenní protokol ZLD umožňuje komplexnější posouzení klinické odpovědi i změn biomarkerů [86].

Opakovaně bylo prokázáno, že ZLD představuje efektivní nástroj v managementu NPH. Pacienti, kteří během zavedení ZLD vykazují zlepšení, mají vysokou pravděpodobnost pozitivní odpovědi na trvalou derivaci. Například studie Galliny et al [85]. prokázala 94,1% pozitivní prediktivní hodnotu jednodenní zavedení ZLD při měsíčním sledování a 97,1 % po 12 měsících. Podobně Mahr et al [80]. uvádějí, že 87,9 % pozitivních respondentů na ZLD vykazovalo trvalé zlepšení po implantaci VPD.

Nejvyšší prediktivní hodnota ZLD byla pozorována u zlepšení chůze, které představuje nejcitlivější klinický ukazatel. Marianetti et al [87]. referují přesnost predikce přesahující 90 %. Kognitivní zlepšení bývá méně konzistentní, avšak u některých pacientů bylo zaznamenáno zejména v doménách paměti a jazykových funkcí [88, 89]. Srovnání s ostatními metodami likvorodynamického testování uvádí Tab. 5.

Ačkoliv je ZLD považována za relativně bezpečný výkon, nelze vyloučit výskyt komplikací. Mezi nejčastější patří cefalea, iritace nervových kořenů, likvorea a výskyt syndromu likvorové hypotenze. Závažnější komplikace, jako meningitida či epidurální absces, jsou vzácné. Ahmadieh et al [90]. uvádějí míru komplikací 16 % u 254 pacientů, přičemž většina byla mírné intenzity a přechodného charakteru. Governale et al [91].

zaznamenali 5,4% výskyt komplikací, což podtrhuje význam důkladného výběru pacientů a pečlivého monitoringu během drenáže.

Novější výzkumy se zaměřují na roli biomarkerů v predikci klinické odpovědi. Mandić et al [86]. zjistili, že zvýšení koncentrací amyloidu β1-42 během zavedené ZLD koreluje s klinickým zlepšením a příznivější prognózou. Tato zjištění naznačují potenciál biomarkerové analýzy jako doplňkového nástroje ke klinickému hodnocení [86].

**Tabulka 5. 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 | [72, 74, 75] |
| **LP[2], tap test** | Klinické zlepšení po evakuaci likvoru | 94% pozitivní prediktivní hodnota | [77] |
| **ZLD[3]** | Neuropsychologické zlepšení a zlepšení chůze | 87,9% pozitivní prediktivní hodnota | [80] |
| **Monitorování ICP[4]** | Střední ICP, amplituda pulzu, pomalé vlny | 76-92% pozitivní prediktivní hodnota | [75, 92] |

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

## 1.8 Biomarkery

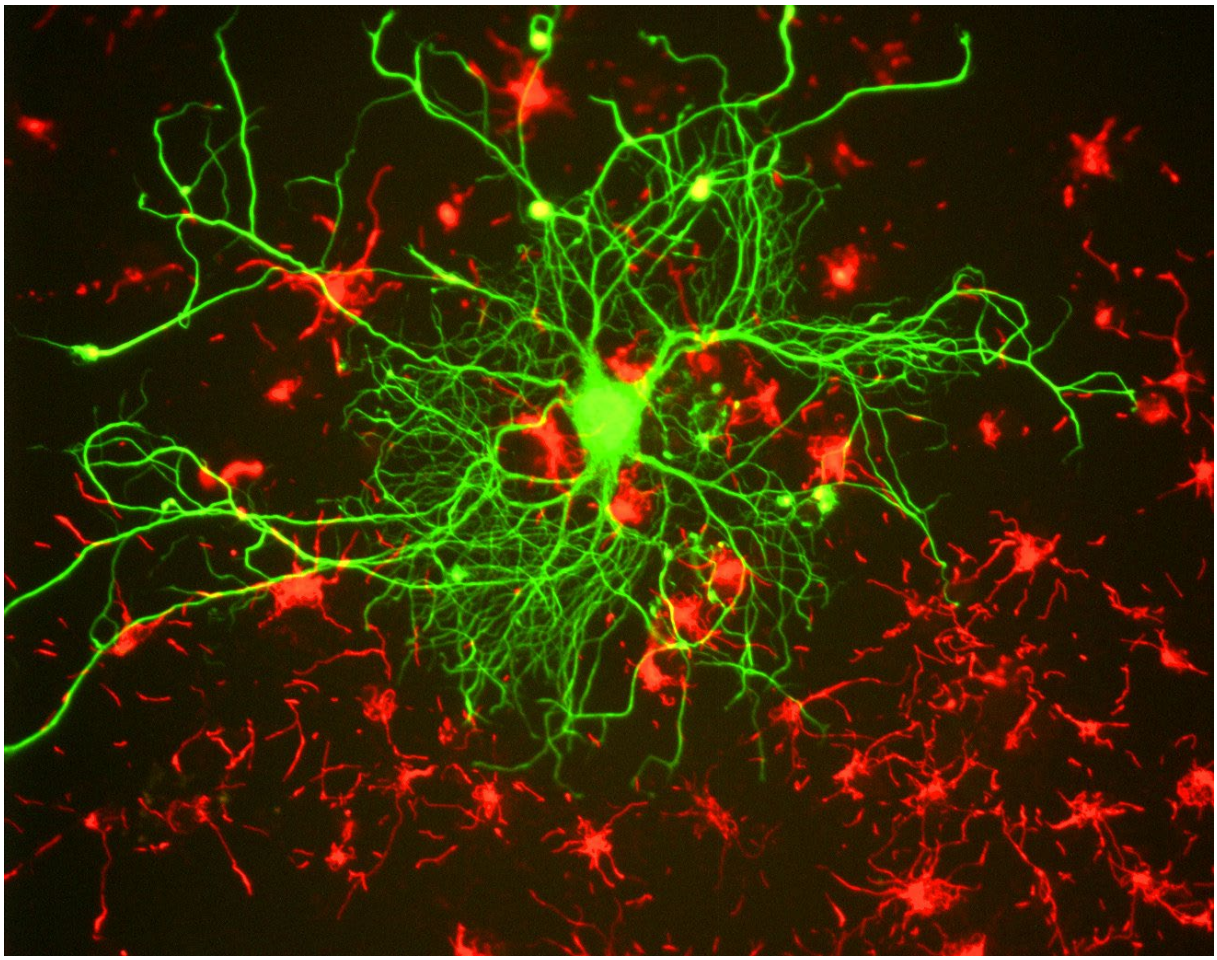
Hledání méně invazivních přístupů k predikci odpovědi pacientů na implantaci VP drenáže je z klinického hlediska velmi aktuální. Zvýšené hladiny biomarkerů neuronálního poškození byly popsány u různých patologií CNS. Mezi nejčastěji studované markery patří lehký řetězec neurofilament (Neurofilament Light Chain – NfL), neuron-specifická enoláza (Neuron-Specific Enolase – NSE), protein S100, tau protein, beta-amyloid Aβ1-40, Aβ42, gliofibrilární acidický protein (GFAP) a další [93-95].

### 1.8.1 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 [96, 97]. 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 [96-100].

U pacientů s NPH jsou hladiny NfL v likvoru zvýšené ve srovnání se zdravými jedinci, což odráží probíhající neuroaxonální poškození. Nicméně hodnoty bývají nižší než u jiných neurodegenerativních onemocnění, jako je Alzheimerova choroba (AD) nebo frontotemporální lobární degenerace (FTLD). Podobná zjištění byla dále popsána i u hladin NfL v séru. Role NfL jako biomarkeru byla potvrzena u onemocnění jako je roztroušená skleróza (RS), AD, frontotemporální demence (FTD), amyotrofická laterální skleróza (ALS), atypické parkinsonské syndromy (APS) a traumatické poranění mozku (TBI). Byla prokázána silnější korelace mezi hladinami NfL a ALS ve srovnání s NfH, ačkoli role NfH dosud není tak podrobně prozkoumána [101-104]. Vyšší předoperační hladiny NfL korelují s těžším klinickým obrazem a horšími výsledky po zavedení shuntu, což naznačuje aktivní neurodegeneraci. Zvýšené hladiny NfL však nevylučují klinické zlepšení po operaci, což ukazuje na možnost reverzibility axonálního poškození [96]. Hladiny NfL v plazmě korelují s hladinami v likvoru, což naznačuje, že plazmatické stanovení by mohlo sloužit jako neinvazivní metoda pro hodnocení axonální degenerace u NPH [101].

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 [97].



**Obrázek 5. Mozkový neuron s neurofilamenty NfL**
NfL (zelené). Červeně se barví alpha-internexin v kultuře kmenových buněk
Autor Gerry Shaw [dostupné online:
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Neuron_in_tissue_culture.jpg#/media/File:Neuron_in_tissue_culture.jpg]

U neurodegenerativních onemocnění se NfH společně s NfL a neurofilamentem středního řetězce (NfM) jeví jako potenciální diagnostický marker. Specifických studií zaměřených na roli NfH u NPH je však zatím málo, a jeho přesná diagnostická hodnota tak zůstává méně definovaná než v případě NfL [105]. Po zavedení VPD dochází ke snížení hladin NfL, což koreluje s klinickým zlepšením a regresí poškození bílé hmoty. Tento fakt podporuje hypotézu o možnosti axonální regenerace [99]. Přestože jsou NfL a NfH cennými indikátory

patologického procesu, samostatně patrně nebudou dostatečně spolehlivé pro predikci výsledků chirurgické léčby. Je vhodné je používat v kombinaci s dalšími klinickými a zobrazovacími parametry. Koncentrace NfL v likvoru je u pacientů s neurologickými onemocněními vyšší ve srovnání se zdravými kontrolami [96].

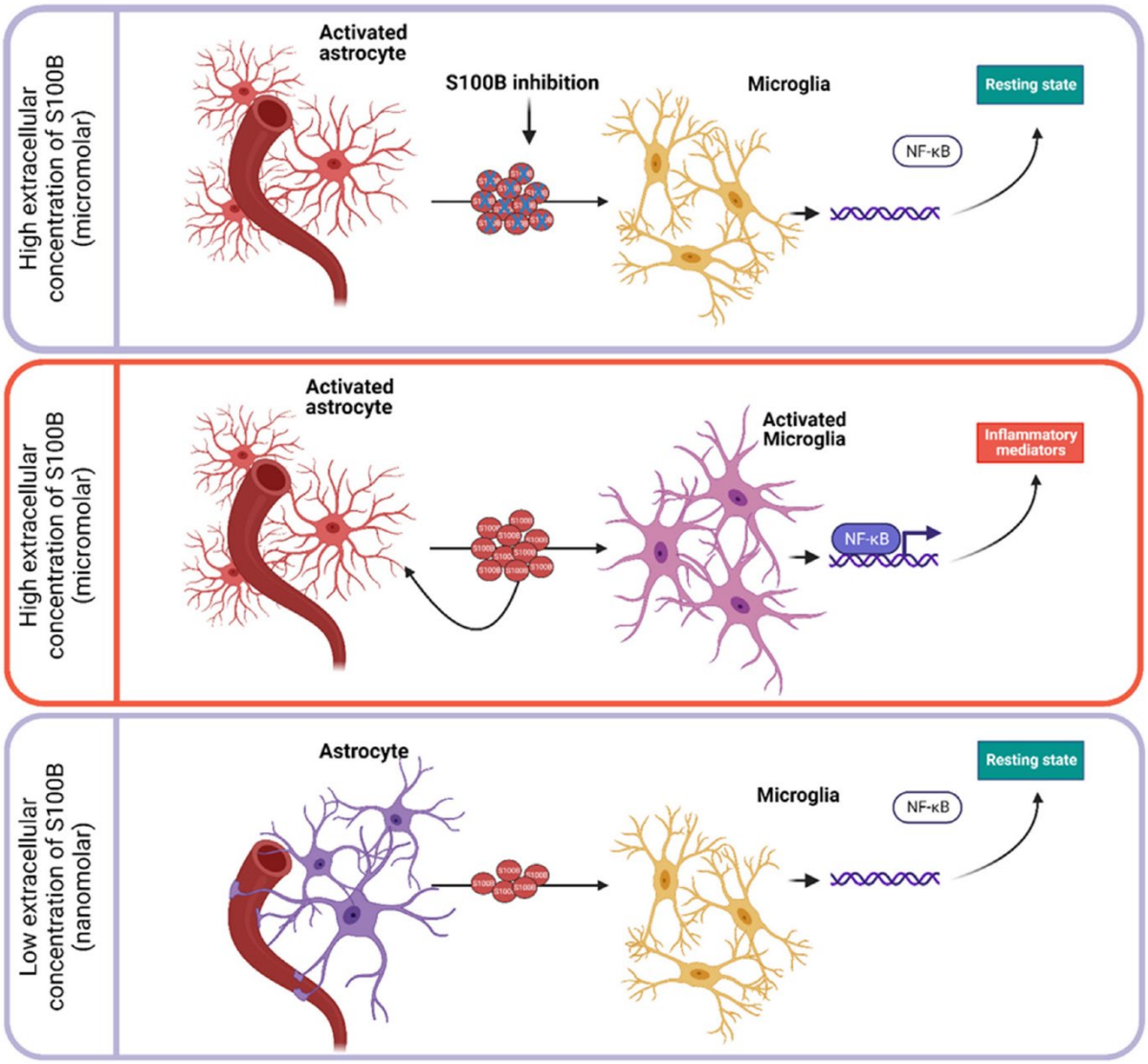
### 1.8.2 Protein S100

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 [106]. Zvýšené hladiny S100B byly spojeny s rozsáhlejším poškozením mozku a gliózou při stavech, jako je cerebrální ischemie [107].

S100B funguje jako tzv. DAMP („Damage-Associated Molecular Pattern“) molekula, která spouští tkáňovou odpověď na poškození prostřednictvím svého receptoru RAGE. Tento mechanismus může být relevantní v kontextu neuronálního poškození u NPH [106]. Účast tohoto proteinu na zhoršení mozkového poškození při ischemii naznačuje, že by obdobným způsobem mohl ovlivňovat poškození neuronů i u NPH a tím i klinické výsledky pacientů [107].

Více studií prokázalo signifikantní zvýšení hladin S100B u pacientů s hydrocefalem. Vztah mezi hladinami S100B a klinickým průběhem však dosud není dostatečně objasněn [108, 109]. NPH je často spojován se změnami v dynamice mozkomíšního moku, přičemž hladiny S100B v likvoru byly zkoumány jako prediktory u jiných forem hydrocefalu, např. posthemoragického hydrocefalu [110].

U NPH hrají biomarkery v likvoru klíčovou roli při diagnostice i předpovědi odpovědi na VPD. Ačkoliv S100B není mezi hlavními rutinními biomarkery NPH, jeho úloha u jiných forem hydrocefalu naznačuje potenciál pro hodnocení neuronálního poškození i u NPH [110, 111]. Variabilita ve výsledcích studií CSF biomarkerů u NPH podtrhuje potřebu dalšího výzkumu zaměřeného na objasnění role a využitelnosti S100B u tohoto onemocnění [111, 112].




**Obrázek 6. Schématické znázornění účinků extracelulárního astrocytárního proteinu S100B**

Při nanomolárních koncentracích S100B neovlivňuje homeostázu mikroglie. Naopak při dosažení mikromolárních koncentrací dochází k rychlé aktivaci transkripce závislé na NF-κB a mikroglie vykazují prozánětlivý fenotyp. Negativní regulace extracelulárního S100B může přeprogramovat mikroglie z prozánětlivého stavu zpět do homeostatického režimu prostřednictvím inhibice signalizační dráhy NF-κB.

Zdroj: [113]

### 1.8.3 Neuron-specifická enoláza (NSE)

Neuron-specifická enoláza (NSE) hraje významnou roli v kontextu normotenzního hydrocefalu, především jako biomarker neuronálního poškození u neurodegenerativních procesů. NSE je glykolytický enzym, který se převážně nachází v neuronech a neuroendokrinních buňkách, přičemž jeho přítomnost v mozkomíšním moku je často indikátorem neuronálního stresu či poškození. Biologický poločas NSE v séru je přibližně 48 hodin. V rámci sledování mohou hladiny NSE poskytovat informace o rozsahu neuronálního poškození a potenciálu pro zotavení po terapeutickém zásahu. Díky tomu má NSE potenciální využití jak v diagnostice, tak v následném řízení léčby NPH [77-79].

NSE je dobře etablovaným markerem neuronálního poškození, a jeho zvýšené hladiny v likvoru byly popsány u řady neurologických onemocnění, včetně NPH. V tomto kontextu mohou zvýšené hladiny NSE odrážet probíhající neuronální stres nebo poškození, vyvolané změnami v dynamice a tlaku likvoru [114, 115].

Studie ukazují, že hladiny NSE mohou zůstat zvýšené i po zavedení VPD, které má za cíl zmírnit symptomy NPH odváděním nadbytečného likvoru. Tato perzistence může poukazovat na přetrvávající chronické neuronální změny, které nejsou okamžitě reverzibilní [115].

NSE není pouze markerem neuronálního poškození, ale má také roli v neuroprotekci a přežití neuronů. Díky své multifunkčnosti se může podílet na patofyziologických procesech NPH, které mohou zahrnovat i neurodegenerativní změny podobné těm, jež jsou přítomny například u Alzheimerovy choroby. Vztah mezi NPH a neurodegenerativními onemocněními je složitý. Některé studie naznačují, že NPH může s těmito stavy koexistovat nebo je dokonce napodobovat. Zvýšené hladiny NSE u NPH tak mohou rovněž odrážet přítomnost skrytě probíhajících neurodegenerativních procesů [111, 116, 117]. Stanovení hladiny NSE v likvoru může napomoci v diferenciální diagnostice NPH, a to zejména při odlišení od jiných neurodegenerativních onemocnění [118].

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 [111].

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 [115, 119, 120].

### 1.8.4 Tau protein

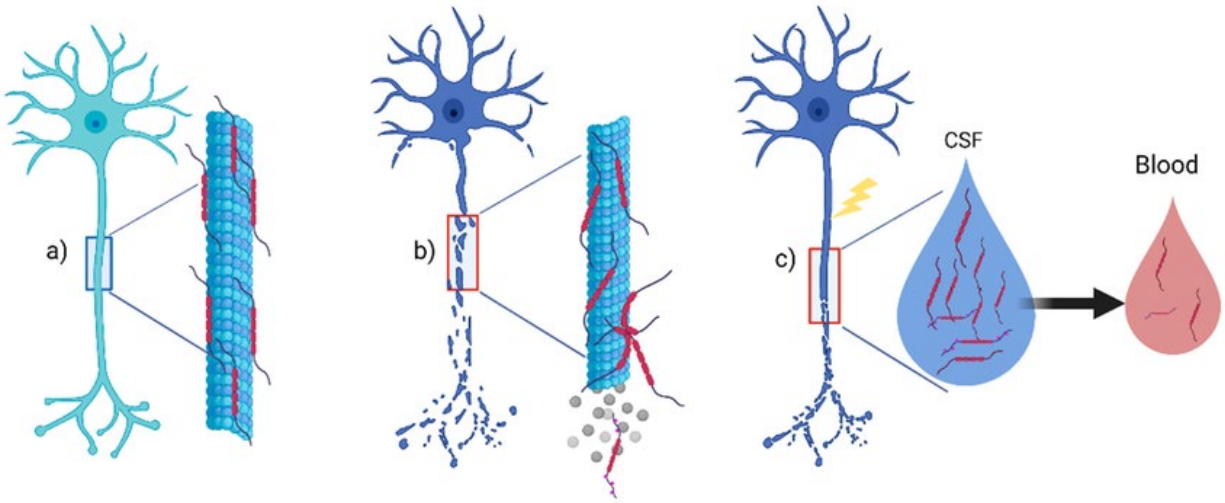
Tau proteiny jsou proteiny spojené s mikrotubuly, které hrají rozhodující roli při udržování struktury a funkce neuronů. U neurodegenerativních onemocnění, jako je AD, se tau proteiny nadměrně fosforylovaly, což vede k tvorbě neurofibrilárních sítí a struktur, které jsou toxické pro neurony. V NPH je role tau proteinů méně známa a pochopena, ale objevující se důkazy naznačují, že patologie tau proteinu může přispět k rozvoji onemocnění. Studie ukázaly, že pacienti s NPH často vykazují komorbidní patologii AD včetně zvýšených hladin celkového tau (t-tau) a fosforylovaného tau proteinu (p-tau) v mozkomíšním moku [121-123].

Přítomnost patologických tau proteinů u pacientů s NPH je spojena s kognitivním poklesem a motorickým postižením, což naznačuje, že tau protein může hrát roli v progresi onemocnění [121-124].

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 [123]. Předpokládá se, že tyto biomarkery odrážejí rozsah poškození neuronů a tau patologie v NPH, ačkoli jejich přesný vztah k mechanismům onemocnění zůstává nejasný [122, 125].

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 [96, 121-125].

Naopak nižší hladiny t-tau a p-tau byly spojeny s lepšími kognitivními výsledky a výsledky chůze po operaci, což naznačuje, že pacienti s menší patologií tau mohou na posunování reagovat příznivěji. Longitudinální studie ukázaly, že předoperační hladiny p-tau mohou předpovídat kognitivní funkce až tři roky po operaci. U pacientů s vyššími hladinami p-tau před operací došlo v průběhu času k poklesu kognitivních funkcí, zatímco pacienti s nižšími hladinami vykazovali trvalé zlepšení [95, 126, 127].




**Obrázek 7. Tau protein v centrálním nervovém systému**
(a) Tau protein je mikrotubuly asociovaný protein (MAP), který spolu s dalšími MAP přispívá ke stabilizaci axonů ve zdravých neuronech. (b) Fosforylace Tau proteinu snižuje jeho afinitu k mikrotubulům, a u mnoha neurodegenerativních onemocnění vede hyperfosforylovaný tau k neuronální smrti.
(c) V důsledku axonálního poškození – ať už vlivem stárnutí nebo patologických procesů, jako je zánět – dochází k uvolnění celkového Tau (t-tau) a fosforylovaného Tau (p-tau) do mozkomíšního moku. Nižší koncentrace těchto forem lze detekovat také v periferní krvi.
Zdroj: [128]

### 1.8.5 Beta amyloid

Beta-amyloid (Aβ), peptid spojovaný s AD, byl zapojen do neuropatologie NPH. Studie ukázaly, že akumulace Aβ a zánětlivé změny jsou běžné v mozkové kůře pacientů s iNPH. Analýza kortikálních biopsií založená na hlubokém učení umělou inteligencí navíc odhalila, že vyšší pokrytí Aβ koreluje s horšími kognitivními výsledky, což naznačuje, že akumulace Aβ brání zlepšení kognice u pacientů s iNPH [129].

Aβ oligomery, zejména ty, které se skládají z 10-20 monomerů (AβO10-20), jsou vysoce neurotoxické a jsou asociovány s kognitivním deficitem jak u AD, tak u iNPH. Výzkum naznačuje, že hladiny oligomeru AβO10-20 jsou zvýšené u pacientů s iNPH. Snížení jejich hladiny koreluje se zlepšenými kognitivními výsledky. To naznačuje, že Aβ oligomery hrají významnou roli v patofyziologii iNPH a mohou sloužit jako prognostický biomarker [129, 130].

Hladiny rozpustného Aβ v kortikální mozkové tkáni, zejména Aβ42, byly studovány ve vztahu k odezvě na zavedení VP drenáže. Vyšší hladiny Aβ42 v kortikálních biopsiích byly spojeny se špatnými chirurgickými výsledky, což naznačuje, že Aβ42 může být markerem základní patologie AD u pacientů s iNPH. To zdůrazňuje důležitost zvážení hladin Aβ42 při hodnocení pacientů indikovaných k VPD [129-131]. Další studie ukázaly, že změny v poměru toxických konformerů Aβ42 předpovídají dlouhodobé kognitivní výsledky. Pacienti se sníženým poměrem konformerů po operaci prokázali trvalé kognitivní zlepšení, což podtrhuje roli konformerů Aβ v progresi onemocnění a odpovědi na léčbu [131, 132].

Hladiny Aβ mozkomíšního moku byly rozsáhle studovány jako potenciální biomarkery pro reakci na zavedení shuntu. Nižší hladiny Aβ1—42 v mozkomíšním moku byly spojeny s příznivými chirurgickými výsledky, zejména u pacientů bez významné patologie charakteru AD. Prediktivní hodnota Aβ1—42 je však zvýšena v kombinaci s jinými biomarkery, jako je celkový tau (t-tau) a fosforylovaný tau (p-tau), které odrážejí neurodegenerativní procesy [122, 124, 125, 133, 134].

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 [122, 135, 136].

### 1.8.6 Budoucí směry výzkumu využití biomarkerů

Budoucí studie by se měly zaměřit na vývoj multimodálních biomarkerových panelů, které obsahují Aβ, tau a další markery neurodegenerace. Takové panely by mohly poskytnout komplexnější hodnocení patologie onemocnění a zlepšit predikci reakce na zkrat. Kromě toho jsou zapotřebí longitudinální studie k vyhodnocení dlouhodobých kognitivních a funkčních výsledků posunu u pacientů s různými úrovněmi Aβ patologie.

Zatímco samostatné jednotlivé biomarkery samy o sobě nestačí k předpovědi chirurgických výsledků s vysokou přesností, jejich kombinace s jinými biomarkery, jako je amyloid-beta a lehký řetězec neurofilament, může zlepšit prediktivní modely [105, 125, 133, 137].

Například bylo prokázáno, že vícerozměrný model zahrnující hladiny T-tau, P-tau a Aβ spolu s klinickými a zobrazovacími markery zlepšuje predikci chůze a kognitivních výsledků po drenážní operaci (VPD) [133].

Mezi idiopatickým normotenzním hydrocefalem (iNPH) a Alzheimerovou chorobou (AD) existuje značné překrytí, protože obě stavy zahrnují abnormální ukládání toxických produktů metabolismu mozku, jako je amyloid-β 1-42 (Aβ1-42) a tau protein.

## 1.9 Radiologická diagnostika a specifické radiologické markery

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 [13, 102, 138, 139]. Ilustrativní snímky z archivu autora jsou uvedeny v Příloze 1.

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 [140]. 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 [140, 141].

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 [142].

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 [140-142].

### 1.9.1 Magnetická rezonance a její role

Magnetická rezonance představuje klíčovou zobrazovací modalitu v diagnostice NPH. Umožňuje nejen detailní morfologické hodnocení mozkových struktur, ale i kvalitativní a kvantitativní analýzu proudění mozkomíšního moku [143, 144]. Oproti jiným metodám (zejména CT, ale také LP) poskytuje MRI nejen lepší rozlišení měkkých tkání a informace o morfologii mozku, ale také o dynamice likvoru. CT nedetekuje periventrikulární hyperintenzity a LP neposkytuje údaje o strukturální nebo funkční integritě mozku [**142].**

Jednou z nejvýznamnějších technik je fázově kontrastní MRI (PC-MRI), která umožňuje měření objemu a špičkové rychlosti toku likvoru, přičemž hyperdynamický tok je považován za typický znak iNPH. Sekvence cine-PC-MRI umožňuje vizualizaci tzv. fenoménu prázdného akvaduktu, což reflektuje sníženou compliance komorového systému [145-147]. 3D FASE MRI poskytuje objemovou analýzu CSF a je cenná při diferenciaci NPH od kortikální atrofie pomocí výpočtu poměru ventrikulárního a intrakraniálního objemu likvoru [143, 144].

Mezi morfologické biomarkery typické pro NPH patří disproporčně zvětšené postranní, třetí a čtvrtá komora, přičemž kvantitativní ukazatele zahrnují Evansův index, DESH obraz, úhel kalózního tělesa <90° a tzv. cingulární znak [140, 148]. Tyto znaky umožňují rozlišení od jiných patologických stavů – např. kortikální atrofie, která se projevuje proporcionálním zvětšením sulků a komor, AD s redukcí šedé hmoty a absencí hyperdynamického toku likvoru, nebo progresivní supranukleární obrny, kde dominuje atrofie středního mozku a zúžené corpus callosum [149-151].

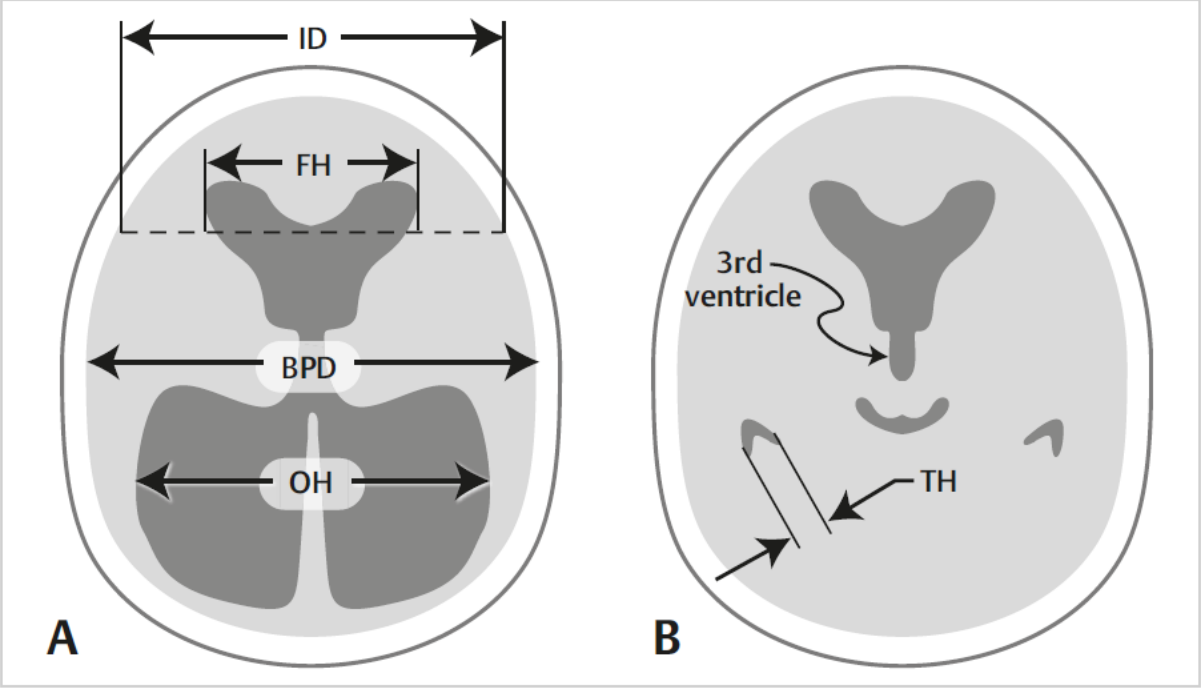
DTI a jeho kvantitativní parametr frakční anizotropie (FA) poskytují vhled do integrity bílé hmoty. U pacientů s NPH bývají hodnoty FA signifikantně snížené, především v oblasti genu corpus callosum a kortikospinálních traktů, což odráží mikrostrukturální postižení komunikačních drah. Tyto změny napomáhají diferenciaci od jiných neurodegenerativních onemocnění a současné studie uvádějí vysokou diagnostickou přesnost DTI (citlivost 94 %, specificita 80 %) [8, 9, 152].

Novější metodou je magnetická rezonanční elastografie (MRE), která hodnotí tuhost a tlumivé vlastnosti mozkové tkáně a ukazuje potenciál v predikci chirurgické odpovědi [142, 153]. Paralelně se rozvíjí pokročilé zobrazovací přístupy využívající algoritmy umělé inteligence (AI). Automatizovaná volumetrická AI analýza přesně změří objemy jednotlivých mozkových oblastí a odlišuje iNPH od jiných forem demence, zatímco strojové učení aplikované na PC-MRI zvyšuje diagnostickou přesnost a predikční schopnost ve vztahu k odpovědi na VPD [3, 154, 155]. Budoucí směřování diagnostiky iNPH spočívá v integraci MRI s pokročilými algoritmy strojového učení AI, které mohou detekovat jemné morfologické a funkční změny, predikovat odpověď na chirurgickou léčbu a potenciálně snížit potřebu invazivních zákroků. Kombinace MRI s PET umožní komplexní porozumění překryvům mezi iNPH a dalšími neurodegenerativními chorobami [156-158].

### 1.9.2 Evansův index

Evansův index (EI) je klíčovým ukazatelem při hodnocení rozšíření mozkových komor, zejména v kontextu normotenzního hydrocefalu (NPH). Je definován jako poměr maximální šířky předních rohů postranních komor k maximálnímu vnitřnímu průměru lebky. Tento index je široce používán pro svou jednoduchost a efektivitu při screeningu ventrikulomegalie, která může být známkou neuropatologických stavů, včetně NPH. Za standardní hraniční hodnotu se považuje EI>0,3, nad níž se uvažuje o přítomnosti ventrikulomegalie. Spolehlivost a klinická hodnota EI však zůstávají předmětem diskusí, zejména v kontextu diagnostiky a léčby NPH [159, 160]. EI je běžně využíván pro screening ventrikulomegalie u pacientů s NPH. Hodnota EI nad 0,3 je typicky považována za ukazatel rozšíření komor, což je jeden z klíčových znaků NPH [159, 160]. Navzdory širokému použití je klinická hodnota EI v diagnostice NPH zpochybňována. Některé studie naznačují, že EI nemusí vždy dobře korelovat se skutečným objemem komor, a jeho hodnota se může lišit v závislosti na rovině CT řezu, v níž je měřen, což snižuje jeho spolehlivost jako jediného diagnostického ukazatele NPH [160]. Pro přesnější hodnocení velikosti komor byly navrženy alternativní indexy, jako je z-EI nebo index anteroposteriorního průměru postranní komory [159]. Studie navíc ukazují, že hodnota EI se zvyšuje s věkem, avšak pohlaví nemá na jeho hodnotu významný vliv. Tento trend byl pozorován napříč různými populacemi, včetně nepálské, nigerijské a saúdské [161-163]. Za přesnější se považují objemové (volumetrické) metody měření [160]. Při normálním stárnutí může docházet ke zvýšení EI, nicméně jeho hodnota zpravidla nedosahuje patologických mezí, pokud není přítomno základní onemocnění. To podtrhuje význam zohlednění klinických příznaků při interpretaci EI [164].

Přestože je EI užitečným nástrojem pro úvodní screening, neměl by být používán jako jediné kritérium pro stanovení diagnózy NPH. Je nezbytné zohlednit klinické příznaky a další zobrazovací nálezy. U některých pacientů s EI ≤ 0,3 může přesto dojít ke zlepšení klinického stavu po implantaci zkratu [165]. Stanovení referenčních hodnot EI pro konkrétní populace může přispět k přesnější diagnostice a managementu NPH. Studie z různých geografických oblastí přinesly důkazy o mírných rozdílech ve středních hodnotách EI mezi jednotlivými etnickými skupinami [165].




**Obrázek 8. Výpočet Evansova indexu**
Evansův index poměr maximální šířky předních rohů (FH) postranních komor k maximálnímu vnitřnímu průměru lebky (ID). Dalšími parametry jsou biparietální průměr (BPD), šíře okcipitálního rohů (OH) a temporálních rohů (TH)

### 1.9.3 Disproporcionální rozšíření subarachnoidálních prostorů

Disproporcionální rozšíření subarachnoidálních (SA) prostorů, respektive přesněji hydrocefalus s disproporcionálním rozšířením SA prostorů (DESH) je radiologický marker často spojovaný s iNPH. Je charakterizován nepoměrným rozšířením subarachnoidálních prostorů vůči velikosti komor, typicky doprovázeným ventrikulomegalií a úzkými sulky nad konvexitami mozkových hemisfér. Význam DESH při diagnostice iNPH a predikci efektivity zkratové operace byl široce studován, avšak závěry jednotlivých studií se liší. Některé studie prokázaly jeho užitečnost při odlišení iNPH od jiných forem hydrocefalu a neurodegenerativních onemocnění. Prospektivní studie porovnávající DESH s amplitudou pulzů ICP udává citlivost 79,4 % a specificitu 80,8 % pro predikci odpovědi na implantaci VPD [166, 167].

DESH vykazuje vysokou pozitivní prediktivní hodnotu (90,9 %), což znamená, že pacienti s pozitivním nálezem DESH mají vysokou pravděpodobnost zlepšení po implantaci VPD. Negativní prediktivní hodnota je však nižší (61,8 %), což naznačuje, že i pacienti bez DESH mohou z VPD profitovat [166]. Systematické přehledy a metaanalýzy naznačují,

že ačkoliv je DESH užitečným markerem, jiné znaky, jako je úhel corpus callosum či změny periventrikulární bílé hmoty, mohou mít vyšší diagnostickou výpovědní hodnotu [69].

Přítomnost DESH je často zohledňována jako rozhodující faktor při indikaci zkratové operace. Jeho role však není bez kontroverzí. DESH rovněž není univerzálním prediktorem odpovědi na léčbu. Metaanalýza zjistila celkovou citlivost 59 % a specificitu 66 % pro predikci odpovědi na shunt, což značí střední diagnostickou hodnotu [168]. Retrospektivní kohortová studie navíc prokázala, že i pacienti bez DESH mohou dosáhnout klinického zlepšení po implantaci shuntu [169].

Role DESH je doplňková, často se používá v kombinaci s jinými diagnostickými metodami, jako jsou tap test a LIT, monitorování ICP a klinické hodnocení. Například studie kombinující DESH s pulzní amplitudou ICP zjistila, že invazivní měření mělo vyšší přesnost při predikci odpovědi na VPD, i když jde o náročnější a invazivnější vyšetření [166].

DESH bývá spojován s kompresí bílé hmoty a změnami v DTI sekvencích MRI, což naznačuje hlubší patofyziologické procesy iNPH. Přesný mechanizmus však zatím není plně objasněn [9, 170].

### 1.9.4 Tvar rostrální části corpus callosum a cingulární znak

Cingulární znak (angl. *cingulate sulcus sign*) je radiologický marker využívaný při diagnostice NPH, zejména v kontextu obrazu DESH. Jedná se o vyhlazení nebo kompresi *sulcus cinguli* v oblasti předního interhemisférického prostoru, které je způsobeno zvětšením postranních komor a tlakem na okolní mozkovou tkáň. Tento znak bývá dobře patrný na koronárních nebo sagitálních řezech MRI. Přítomnost cingulárního znaku může podpořit diagnózu iNPH, zejména pokud se vyskytuje spolu s dalšími známkami jako ventrikulomegalie, DESH nebo úhel corpus callosum menší než 90 stupňů. Není však patognomický výlučně pro NPH a může se objevit i u jiných stavů provázených rozšířením komor, proto je nutné jeho přítomnost hodnotit vždy v kontextu klinického obrazu a dalších zobrazovacích nálezů [140, 141].

## 1.10 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 [171, 172].

### 1.10.1 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 [138, 173, 174].

### 1.10.2 Základní typy ventilů používaných u drenážních systémů

**Tlakem řízené (diferenční) ventily** pracují na základě nastaveného otevíracího tlaku, což umožňuje průtok mozkomíšního moku, když jeho tlak překročí tuto prahovou hodnotu. Tyto ventily jsou navrženy tak, aby udržovaly konstantní tlakový gradient a zabraňovaly tak předrénování i poddrénování. Často jsou kombinovány s antisifonovými zařízeními, aby se snížilo riziko předrénování při změně polohy těla [175-178].

Studie ukázaly, že k významnému zlepšení neurologických symptomů u systémů s tlakem řízenými ventily dochází u 79,6 % pacientů při šestiměsíčním sledování [179].

Tyto ventily jsou však spojeny s vyšším výskytem předrénování ve srovnání s průtokem řízenými ventily. Retrospektivní studie zjistila míru předrénování 10,2 % u pacientů s tlakem řízenými ventily ve srovnání s 2,6 % u pacientů s ventily regulovanými průtokem [178, 179].

Míra komplikací je uváděna různě. Podle našich statistik nepřesahuje 5 %. Předrénování může vést k subdurálním efuzím nebo hematomům, které jsou častější u diferenčních tlakových ventilů. Jedna studie uváděla 14,3% výskyt závažného předrénování vyžadujícího chirurgický zákrok u pacientů s tlakem řízenými ventily [180]. Toto číslo však nebylo potvrzeno žádnou další studií. Frekvence mechanického selhání ventilů je obecně relativně nízká, ale ne nulová. Uváděny jsou různé hodnoty, zpravidla okolo 2,0 % u tlakem řízených ventilů [179].

**Průtokem řízené ventily** regulují průtok likvoru jiným mechanismem. Spíše než tlak a poskytují odpor, který se přizpůsobuje průtoku. Tyto ventily jsou navrženy tak, aby zabránily sifonovému efektu a předrénování, zejména ve vzpřímené poloze [181, 182].

Průtokem řízené ventily ventily prokázaly srovnatelné nebo mírně lepší neurologické výsledky ve srovnání s tlakem řízenými ventily. Prospektivní studie uváděla 89% zlepšení symptomů při jednoletém sledování s minimálními komplikacemi ve smyslu předrénování [183]. Studie porovnávající průtokem regulované a tlakem řízené ventily zjistila frekvenci předrénování 2,6 % u průtokem řízených ventilů ventilů ve srovnání s 10,2 % u ventilů řízených tlakem [179]. Výskyt subdurálních výpotků a hematomů byl rovněž nižší u ventilů řízených průtokem. Frekvence mechanického selhání průtokem vedených ventilů je srovnatelná nebo mírně vyšší než u ventilů řízených tlakem. Studie uváděla 5,3% poruchovost ventilů regulovaných průtokem [179, 184].

### 1.10.3 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 desetiletého sledování) a subdurální hematom (3 %) [5, 173, 174, 185, 186].

**Obstrukce shuntu** je jedna z nejčastějších komplikací, která se typicky vyskytuje na proximálním konci katétru v důsledku tvorby biofilmu nebo prorůstání tkáně (nejčastěji choroidálního plexu či vaziva). Podle některých autorů se incidence obstrukce pohybuje mezi 39 % až 50 % případů. Vyšší incidence obstrukce proximálního katétru tkání choroidálního plexu bývá zmiňování při zavádění z Keenova bodu [187, 188].

**Rozpojení a zalomení katétru** vede k selhání drenážního systému a vyžaduje chirurgickou revizi. Incidence rozpojení je odhadována na 10–15 %. [187].

**Migrace drenáže a dekubity v okolí drenážního systému** bývají způsobeny proležením drenážního systému přes kůži, v ojedinělých případech dokonce proležením katétru střevní stěnou či stěnou močového měchýře, jak uvádějí kazuistiky [189, 190].

**Infekce shuntu** je závažná komplikace, které se podle různých studií vyskytují v 24 % až 50 % případů. Infekce mohou postihnout dráhu drenážního systému, vést ke vzniku abscesů nebo systémovým infekcím, jako je tzv. shuntová meningitida [35, 187, 191].

**Peritonitida a ventrikulitida (*pyocephalus internus*)** jsou závažné infekční stavy, které se mohou rozvinout po chirurgickém výkonu s různým časovým odstupem. Vždy však vyžadují agresivní antibiotickou léčbu a v některých případech odstranění drenážního systému, dočasnou konverzi na zevní komorovou drenáž s následnou reinzercí drénázního systému. Ventrikulitida bývá zatížena velmi vysokou morbiditou a mortalitou [192].

**Subdurální hematom (SDH)** bývá nejčastěji následkem předrénování, kdy dochází ke kolapsu komorového systému, přetržení přemosťujících žil a extravazaci krve do subdurálního prostoru. Častěji se vyskytuje ve formě chronického subdurálního hematomu, ale výjimkou není ani akutní subdurální hematom, který vyžaduje neodkladnou chirurgickou intervenci [5, 173, 185, 186].

**Perforace střeva:** I když vzácná, jedná se o velmi vážnou komplikaci s incidencí mezi 0,01 % a 0,07 %. Může vést k peritonitidě a vyžaduje okamžitý lékařský zásah [190, 192].

**Kalcifikace shuntu:** Neobvyklá komplikace, která je častější u drenážních systémů zavedených mnoho let, ale která může vést k selhání systému a vyžaduje chirurgickou intervenci. Kalcifikace a celková degradace materiálu drenážního systému následně komplikuje revizní výkon a odstranění původního drenážního systému. Prodlužuje operační čas revize a může být zdrojem pooperačních komplikací [189].

Obecně se komplikace vyskytují častěji u mužů a u pacientů s určitými typy hydrocefalu, např. způsobeného tuberkulózní meningitidou [188, 193]. Včasná detekce pomocí klinického vyšetření a zobrazovacích metod, spolu s odpovídající chirurgickou či antibiotickou léčbou, je klíčová pro úspěšné zvládnutí komplikací [147, 191]. Ventrikuloperitoneální drenáž zůstává standardní léčebnou metodou při řešení hydrocefalu díky své vysoké účinnosti v řízení cirkulace mozkomíšního moku. Nicméně, komplikace s ní spojené mohou významně ovlivnit prognózu a kvalitu života pacientů. Přestože je výskyt komplikací relativně vysoký, kontinuální monitorování pacientů a pokroky v chirurgických technikách přispívají ke snižování rizika a zlepšování péče o pacienty [147, 188, 189, 191, 193].

### 1.10.4 Endoskopická ventrikulostomie spodiny třetí komory

Endoskopická ventrikulostomie spodiny třetí komory (ETV) je zmiňována jako potenciální alternativa k zavedení VP drenáže při léčbě idiopatického normotenzního hydrocefalu (iNPH), i když výzkum její dlouhodobé účinnosti a srovnávacích výhod je stále předmětem systematického zkoumání [5]. ETV nabízí alternativní přístup řešení hydrocefalu (obecně) bez drenáže a je považována za zvláště prospěšnou (a fakticky zlatým standardem) pro případy nekomunikujícího (obstrukčního) hydrocefalu. Nedávné studie zkoumaly její přínos u pacientů s iNPH, zejména u těch s kratší dobou trvání symptomů a příznivým neurologickým profilem před operací. Některé ze studií uvádějí slibné výsledky po ETV u iNPH, i když úspěšnost se značně liší. Studie 110 pacientů ukázala míru zlepšení poruch chůze o 69,1 % během průměrné doby sledování 6,5 let, zatímco pozdější menší kohortové studie pozorovaly míry zlepšení v rozmezí 50 % až 75 %, typicky pro symptomy, jako je chůze a rovnováha [5, 194-197]. Některé studie však zjistily vyšší míry selhání, jako například studie autorů Sankey et al., kde všichni pacienti vyžadovali zavedení VPD po ETV [197].

Míra komplikací bývá uváděna nižší u ETV ve srovnání se zavedením VPD, s výrazným snížením výskytu subdurálních hematomů a infekcí, i když tyto závěry nejsou definitivní kvůli omezením v počtu pacientů a době sledování. Systematické přehledy a metaanalýzy zdůrazňují, že i když má ETV nižší riziko komplikací, celková kvalita důkazů zůstává nízká, protože studie mají často malé počty pacientů a nekonzistentní doby sledování a metodiku. Například podle Cochrane Database je jen omezené množství randomizovaných kontrolovaních studií (RCT) pro ETV u iNPH, s pouze jednou RCT porovnávající ETV a VPD. Nebyl neprokázán významný rozdíl ve zlepšení symptomů, ale zaznamenáno méně pooperačních komplikací pro ETV [5, 194-197].

### 1.10.5 Ventrikuloatriální drenáž

Ventrikuloatriální drenáž zůstává alternativní možností léčby pacientů s NPH, zejména pokud existují kontraindikace k jiným typům zkratů, zejména VPD [198]. Samotná technika provedení prochází také vývojem.

**Klasická technika** spočívá v zavedení katétru do pravé síně srdeční cestou vnitřní jugulární žíly (*v. jugularis interna*) či jejích větví (např. *v. facialis,* popř. *v. retromandibularis*). Tato metoda je dlouhodobě ověřena a široce využívána díky své účinnosti při derivaci likvoru. Nicméně, vyžaduje precizní venodisekci, která může být

technicky i časově náročná. Studie prokázaly její účinnost s relativně nízkou mortalitou a akceptovatelnou mírou komplikací [198-201].

**Ultrazvukem navigovaná „peel-away" technika** je minimálně invazivní technika využívající ultrazvuk k zavedení atriálního katétru bez nutnosti rozsáhlé venodisekce. Výsledky srovnávacích studií ukazují kratší operační časy a nižší výskyt perioperačních komplikací ve srovnání s klasickou metodou [198].

**Ventrikuloatriální drenáž s okluzí vnitřní jugulární žíly (IJVOT)** je nová technika využívající dočasné uzavření vnitřní jugulární žíly během implantace shuntu. Tento přístup může zkrátit operační čas a snížit výskyt pooperačních komplikací, přičemž zajišťuje stabilní funkci VA drenáže [199].

### 1.10.6 Přehled komplikací VA drenáže

VA drenáže, využívané při léčbě hydrocefalu, jsou však spojeny s celou řadou komplikací, které mohou ovlivnit jejich účinnost a bezpečnost pacienta. I když VA drenáže představují alternativu v případech, kdy není možné zavést VPD, je třeba neopominout komplikace spojené právě specificky s VA shunty. Tyto komplikace mohou být závažné a rozmanité. Patří mezi ně mechanické problémy, infekce a specifické kardiovaskulární či renální komplikace. Porozumění těmto komplikacím je zásadní pro eliminaci a efektivní vyvážení rizik a benefitů v rozhodování o indikaci chirurgické techniky.

VA drenáže mohou selhat v důsledku **mechanické obstrukce nebo malpozice katétru**, což vede k dysfunkci drenážního systému a vyžaduje chirurgickou revizi. Celková míra revizí u VA shuntů se odhaduje na 32 % [185].

Distální část katétru může **migrovat nebo se zlomit**, což může vést k závažným komplikacím, včetně proležení septem síní s následnou nutností kardiochirurgické intervence [202, 203].

**Infekce** představují významné riziko, přičemž celková míra infekcí činí přibližně 5 %, v dětské populaci až dvojnásobek [185]. Bakteriální kontaminace, často způsobená *Staphylococcus epidermidis*, může vést k závažným stavům, jako je infekční endokarditida nebo tzv. shuntová nefritida [201].

Infekce mohou způsobit **endokarditidu a poškození srdečních chlopní**, což jsou vážné komplikace vyžadující rychlou léčbu, často včetně kardiochirurgického výkonu [200, 201].

VA drenáže mohou způsobit **srdeční selhání** v důsledku **trikuspidální regurgitace**, tvorby nitrosíňového trombu nebo rozvoje **plicní hypertenze**. Tyto komplikace mohou zhoršovat preexistující kardiologická onemocnění [200, 202]. Cestou sukcesivní plicní embolizace může vést ke vzniku **plicní hypertenze [**203].

Potenciálně závažnou komplikaci VA drenáží je tzv. **shuntová nefritida**, byť je vzácná. Nejčastěji vzniká jako imunokomplexová glomerulonefritida. Včasná diagnostika a léčba jsou klíčové pro zachování renálních funkcí a prevenci renálního selhání [201, 203].

Moderní přístupy zahrnující použití elektromagnetické neuronavigace a elektrokardiografické (EKG) navigace zvyšují přesnost zavedení, snižují riziko komplikací a zlepšují výsledky operace, zejména u pacientů s předchozím selháním shuntu nebo kontraindikacemi k jiným chirurgickým metodám léčby hydrocefalu [204, 205].

### 1.10.7 Lumboperitoneální drenáž

Lumboperitoneální (LP) drenáž je technicky podobná VP drenáži, avšak mozkomíšní je likvor odváděn z oblasti bederní páteře do peritoneální dutiny. Tato metoda je stále častěji využívána, nezřídka i u pacientů s degenerativními změnami bederní páteře [206, 207]. Studie SINPHONI-2 potvrdila bezpečnost a účinnost lumboperitoneální drenáže, přičemž míra komplikací během prvního roku po operaci činila pouze 8,1 % [206]. Komplikace zahrnují chronický subdurální hematom, okluzi bederního katétru a jeho migraci. Navzdory těmto možným komplikacím je metoda obecně považována za bezpečnou a dobře tolerovanou [206]. V řadě zemí, zejména v Asii, je LP drenáž dokonce preferována z náboženských důvodů.

### 1.10.8 Telemetrická předkomora

Monitorování ICP je zásadní v diagnostice a léčbě různých neurologických stavů, zejména u pacientů s hydrocefalem, traumatickým poraněním mozku či intrakraniálním krvácením. Dosud běžně používané katétrové senzory sice poskytují kontinuální měření ICP, avšak jejich použití je zatíženo riziky a logistickými komplikacemi – včetně nutnosti chirurgického zavedení, rizika infekce, nutnosti kalibrace a nespolehlivostí při dlouhodobém použití [208-210].

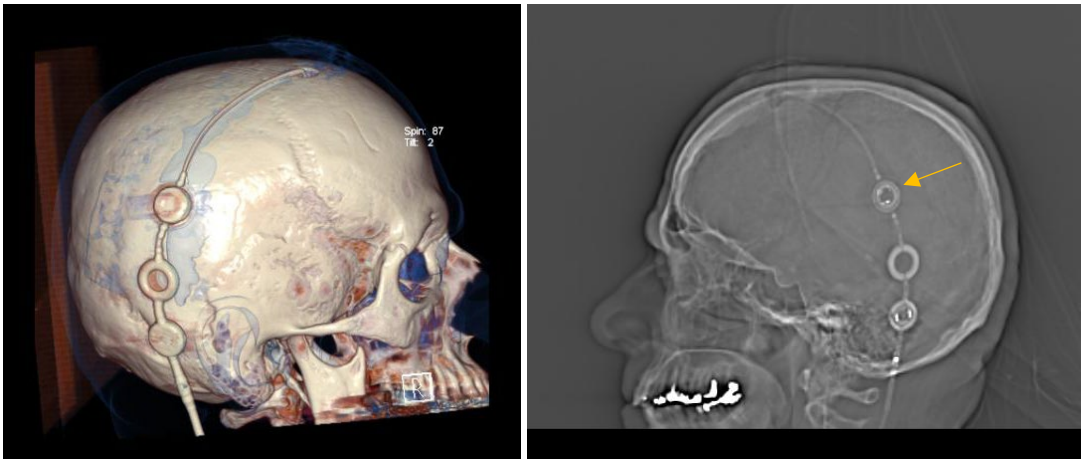
M.scio® či starší verze Sensor Reservoir® (Obr. 9 a 10) představuje první senzor ICP schválený k trvalé implantaci, který umožňuje neinvazivní, telemetrické a real-time měření

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 [208, 211].

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 [208-210].

Implantace M.scio® nijak významně neprodlužuje operační čas, přičemž zařízení lze kombinovat se standardními drenážními systémy. Variabilita v provedení (plochá; inline či úhlová) umožňuje přizpůsobení konkrétním potřebám pacienta. Senzor je chráněn titanovým krytem a opatřen membránou umožňující terapeutické punkce s odběrem vzorku likvoru či aplikace farmak. Je také MR-kompatibilní do 3 Tesla, což výrazně rozšiřuje jeho použitelnost v klinické praxi [208-210].

Pomocí připojené čtecí jednotky lze snadno zaznamenávat hodnoty ICP v reálném čase. Data jsou automaticky ukládána na datovou kartu a mohou být dále analyzována pomocí softwaru *ICPicture*, který umožňuje vytvářet vizualizace a výstupy vhodné pro výzkum i klinickou dokumentaci. Tento systém podporuje rozvoj individualizované medicíny v oblasti léčby hydrocefalu a neurointenzivní péče [208-211].



**Obrázek 9. Pooperační kontrolní CT snímky (3D rekonstrukce a toposcan) pacientky s VP drenáží a telemetrickou předkomorou**
Telemetrická předkomora označena šipkou

**Obrázek 10. Telemetrická předkomora M.Scio® a Sensor Reservoir®**
Převzato z materiálů výrobce [212]

## 1.11 Idiopatická intrakraniální hypertenze

Mezi specifické klinické jednotky spadající do péče specialistů na hydrocefalus patří také idiopatická intrakraniální hypertenze (IIH), známá také jako pseudotumor cerebri. IIH je charakterizována zvýšeným ICP bez strukturálních abnormalit mozku. Je specifickým typem poruchy likvorodynamiky. Tento stav postihuje zejména mladé obézní ženy v plodném věku a může bez adekvátní léčby vést k trvalé ztrátě zraku. Mezi hlavní rizikové faktory patří obezita, která přispívá ke zvýšenému intrakraniálnímu žilnímu tlaku a metabolické dysregulaci [213-223].

Epidemiologicky IIH postihuje ženy v poměru 9,6:1 vůči mužům s průměrným věkem nástupu kolem 32 let. Většina pacientů vykazuje nadváhu nebo obezitu s průměrným BMI 29,11 kg/m², přičemž vyšší prevalence je zaznamenávána v regionech s rostoucí mírou obezity. Výjimkou však nejsou ani morbidně obézní pacienti s BMI nad 40 kg/m², kde je třeba počítat i s technickými potížemi při zavádění drenážních systémů i následném managementu (např. obtížné hledání ventilu u lumboperitoneálního drenážního systému při malfunkci či obecně komplikace spojené s morbidní obezitou a metabolickým syndromem) [218-220, 222-224].

Hormonální nerovnováha, zejména v souvislosti s pohlavními hormony, a bilaterální stenóza či trombóza žilních splavů mozku dále přispívají k patogenezi IIH [217, 222].

Patofyziologické mechanismy IIH nejsou plně objasněny, ale klíčovými faktory se zdají být metabolická dysregulace spojená s obezitou, stenóza žilních sinusů a hormonální nerovnováhy [219, 222, 225, 226].

Diagnostika je založena na upravených Dandyho kritériích, která kombinují klinické příznaky, normální nález na zobrazovacích vyšetřeních vyjma nekonstantního rozšíření pochvy zrakových nervů (*tram track sign)* a *parcial empty sella*, zvýšený tlak likvoru a vyloučení sekundárních příčin [214-216, 219, 221-223].

Klinicky je IIH nejčastěji provázena bolestí hlavy, která má chronický charakter a často imituje migrénu. Přibližně 61 % pacientů trpí zrakovými poruchami, včetně přechodného zastření zorného pole, rozmazaného a dvojitého vidění, přičemž papiledém je klíčovým diagnostickým a patognomickým znakem. Pulzující tinnitus se vyskytuje u více než poloviny pacientů. Další symptomy, jako nevolnost, zvracení a parézy hlavových nervů, mohou ztížit diagnostiku, neboť imitují jiná a častější neurologická onemocnění [221, 224].

Léčba IIH je zaměřena na snížení ICP a prevenci poškození zraku. Zásadní roli hraje redukce hmotnosti, přičemž úbytek již 5–10 % tělesné hmotnosti může významně zlepšit symptomy [214-216, 219, 222].

Farmakologická léčba zahrnuje použití acetazolamidu, který inhibuje tvorbu mozkomíšního moku, a topiramátu, jenž rovněž přispívá ke snižování ICP a zmírnění bolestí hlavy [214-216, 219, 221-223]. U refrakterních případů jsou indikovány chirurgické zákroky, jako ventrikuloperitoneální či lumboperitoneální drenáž, fenestrace pochvy optického nervu (ONSF) a stentování sagitálního splavu [214-217, 219, 221-223].

Management IIH zůstává výzvou vzhledem k absenci standardizovaných protokolů a potenciální refrakternosti onemocnění. Indikace a optimální načasování chirurgického zásahu, včetně stentování žilních splavů, zůstávají předmětem odborné diskuse [222, 223, 226].

# 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 funkční výsledek 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. chůze, 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 v databázi 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. Potenciální účastníci byli identifikováni na základě doporučení neurologa a po komplexním vyšetření v naší specializované ambulanci. Všichni pacienti poskytli písemný informovaný souhlas s účastí ve studii.

Kritéria pro **zařazení** zahrnovala:

- věk nad 50 let,
- přítomnost komunikujícího hydrocefalu potvrzeného MRI nebo CT,
- skóre Mini-Mental State Examination (MMSE) > 10 bodů,
- nepřítomnost strukturálních lézí na MR či CT.

Kritéria **vyloučení** zahrnovala:

- nekomunikující hydrocefalus,
- přítomnost strukturální léze na MR/CT (tumor, kontuze, aneurysma),
- skóre MMSE ≤ 10 bodů,
- předpokládaná délka přežití kratší než 1 rok,
- předchozí diagnóza jiné formy demence (Alzheimerova nemoc, vaskulární demence).

**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.

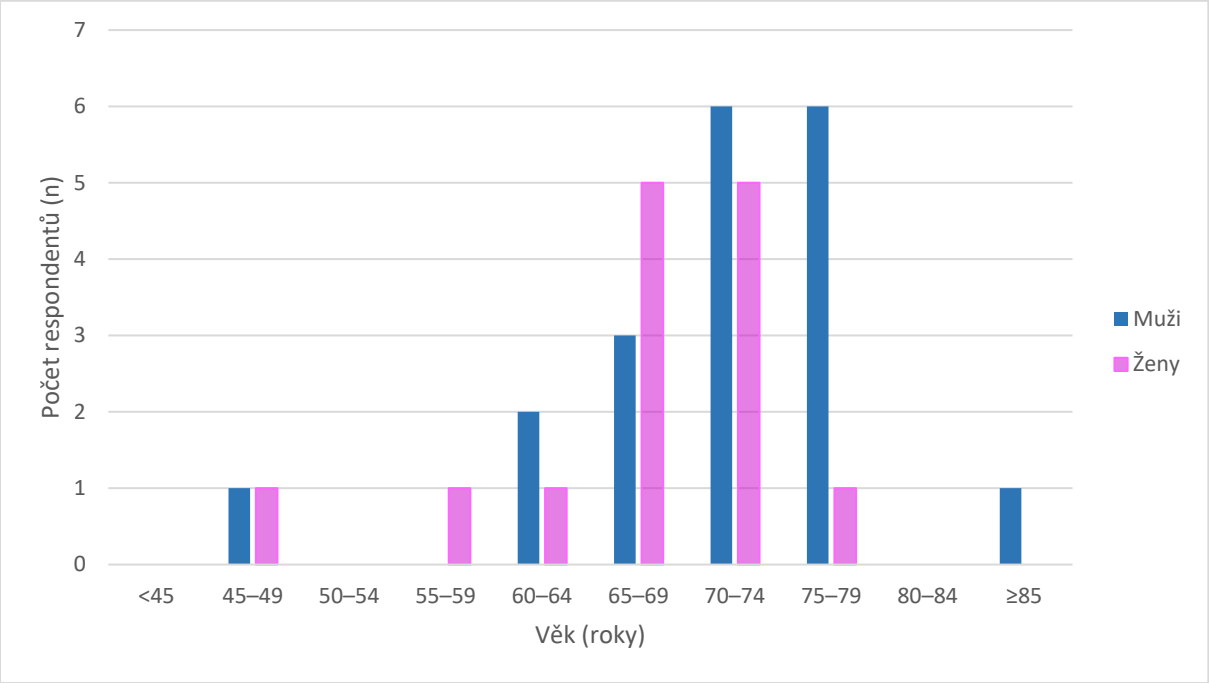
Chybějící data (<5 %) byla zpracována metodou párové delece. Pro analýzu prediktivních faktorů byla využita logistická regrese a Random Forest modelování s validací pomocí křížové validace. Homogenita rozptylů mezi skupinami byla testována Levenovým testem. Rozdíly v pooperačním zlepšení chůze byly hodnoceny 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 (Příloha 2). **Čtrnáct** pacientů bylo zařazeno do **skupiny A** a **devatenáct** do **skupiny B**. Výchozí charakteristiky souboru podle věku a pohlaví jsou shrnuty v Grafu 1.




**Graf 1.** Základní rozdělení souboru pacientů podle věku a pohlaví

U souboru pacientů byly hodnoceny základní charakteristiky a testována statistická významnost rozdílu mezi skupinami. Tabulka 6 shrnuje výsledky v obou skupinách. 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 onemocnění COVID-19 v průběhu ročního intervalu sledování.

**Tabulka 6. Základní charakteristiky souboru včetně komorbidit**

| Proměnná | Skupina A (n=14) | Skupina B (n=19) | P-hodnota |
|---|---|---|---|
| **Věk (roky)** | 68,9 ± 4,9 | 69,3 ± 4,6 | 0,862 |
| **Pohlaví (muži/ženy)** | 6 / 8 | 13 / 6 | 0,266 |
| **MMSE (body)** | 26,9 ± 4,2 | 24,5 ± 4,2 | 0,110 |
| **Chůze (počet kroků)[1]** | 16,2 ± 8,4 | 21,5 ± 12,2 | 0,190 |
| **Čas (sekundy)[2]** | 11,3 ± 6,6 | 14,7 ± 5,0 | 0,157 |
| **Délka kroku (m)[3]** | 0,31 ± 0,17 | 0,16 ± 0,13 | **0,011*** |
| **Inkontinence (%)** | 64 | 72 | 1,000 |
| **INPH skóre[4]** | 72,1 [51,6–81,5] | 60,8 [33,0–78,8] | 0,433 |
| **Diabetes mellitus (%)** | 35,7 | 36,8 | 0,085 |
| **Arteriální hypertenze (%)** | 85,7 | 68,4 | 0,139 |
| **Anamnéza ischemické CMP[5] (%)** | 14,3 | 10,5 | 0,186 |
| **Anamnéza karcinomu (%)** | 0 | 0 | 0,160 |
| **Ischemická choroba srdeční / onemocnění dolních končetin (%)** | 7,1 | 21,1 | 0,106 |
| **Jiné příčiny demence (%)** | 0 | 0 | 0,235 |

*p < 0,05 vs výchozí hodnota; [1]Počet kroků při zkráceném 5metrovém testu chůze; [2]Čas ve zkráceném 5metrovém testu chůze; [3]Vypočítáno jako počet kroků na 5 metrů; [4]INPH = škála idiopatického normotenzního hydrocefalu; [5]CMP = cévní mozková příhoda

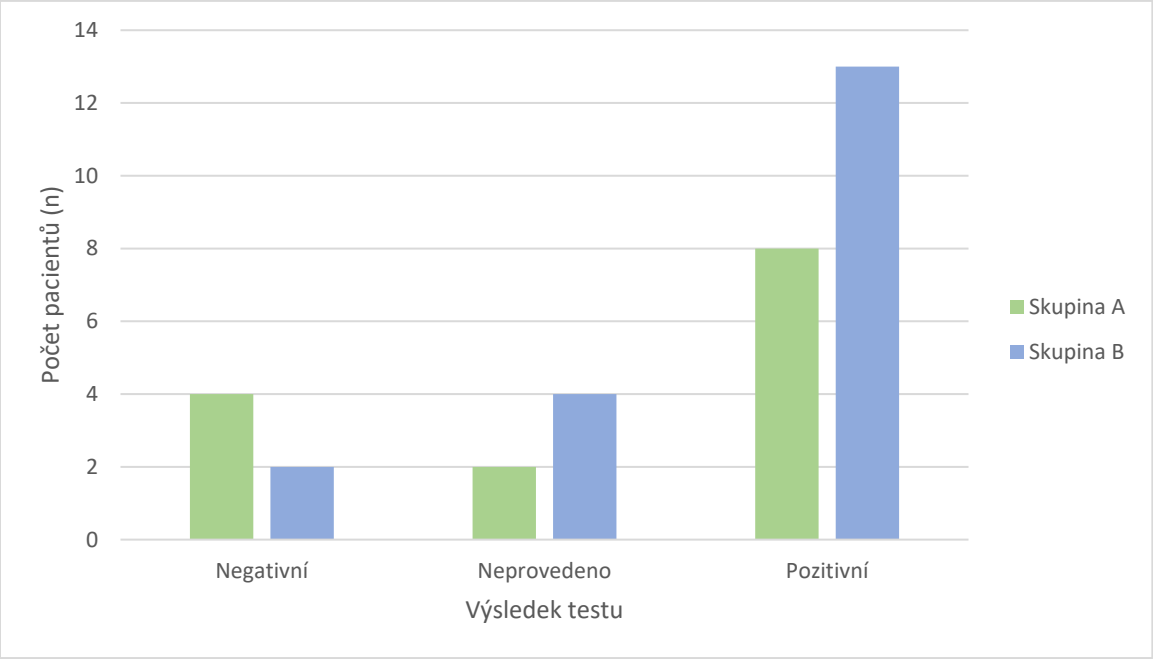
Při iniciálním vyšetření pacientů byla likvorodynamika hodnocena pomocí TT a LIT a reakce na zavedení ZLD. Průměrné hodnoty tlaku mozkomíšního moku při úvodním odběru činily 190,7 ± 55,1 mm $H_2O$ ve skupině A a 207,4 ± 66,6 mm $H_2O$ ve skupině B (p = 0,439). Výsledek likvorodynamického testu byl považován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

Tabulka 7 shrnuje výsledky likvorodynamických testů, 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. Lumbální infuzní test nebyl proveden u dvou pacientů ve skupině A a u 4 ve skupině B. ZLD nebyla indikována v případech jednoznačné pozitivity předchozích testů a odpovídající klinické odpovědi. Dále nebyla ZLD zavedena v jednom případě ve skupině B z důvodu nepříznivých anatomických poměrů (závažné degenerativní změny dolní bederní páteře).

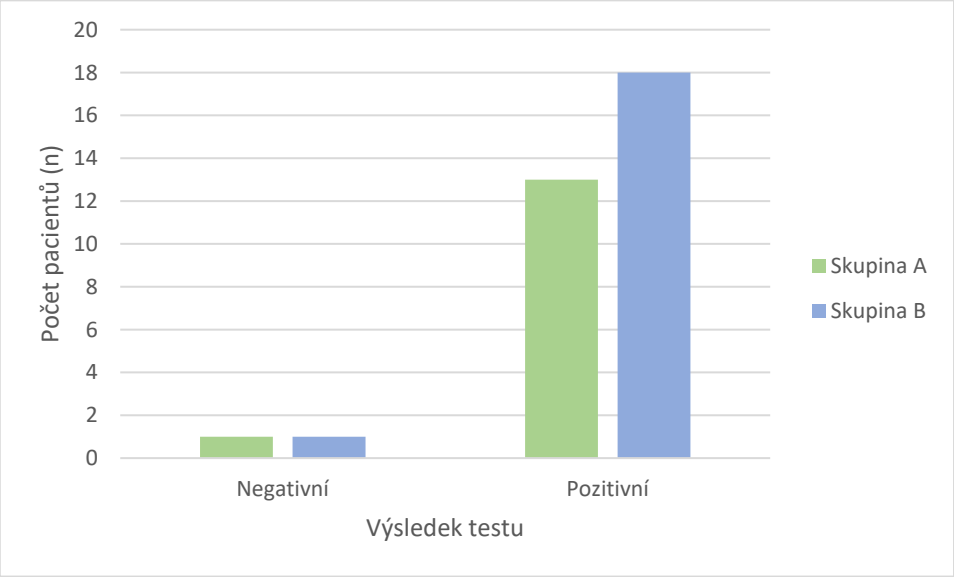
**Tabulka 7. Výsledky likvorologických testů před operací (LIT, TT, ZLD) a porovnání mezi skupinami**

| | **Skupina A (n=14)** | **Skupina B (n=19)** | **P-hodnota** |
|---|---|---|---|
| **LIT[1] pozitivita (%)** | 57 | 68 | 0,438 |
| **TT[2] pozitivita (%)** | 93 | 94 | 1,000 |
| **ZLD[3] (počet pacientů)** | 7 | 11 | 0,439 |
| **ZLD[3] pozitivita (%)** | 100 | 100 | 0,491 |

[1]LIT = lumbální infuzní test; [2]TT = tap test; [3]ZLD = zavedení zevní lumbální drenáže




**Graf 2. Počet pozitivních a negativních výsledků lumbálního infuzního testu (LIT)**
Uveden i počet neprovedených testů




**Graf 3. Počet pozitivních a negativních výsledků tap testu (LIT)**

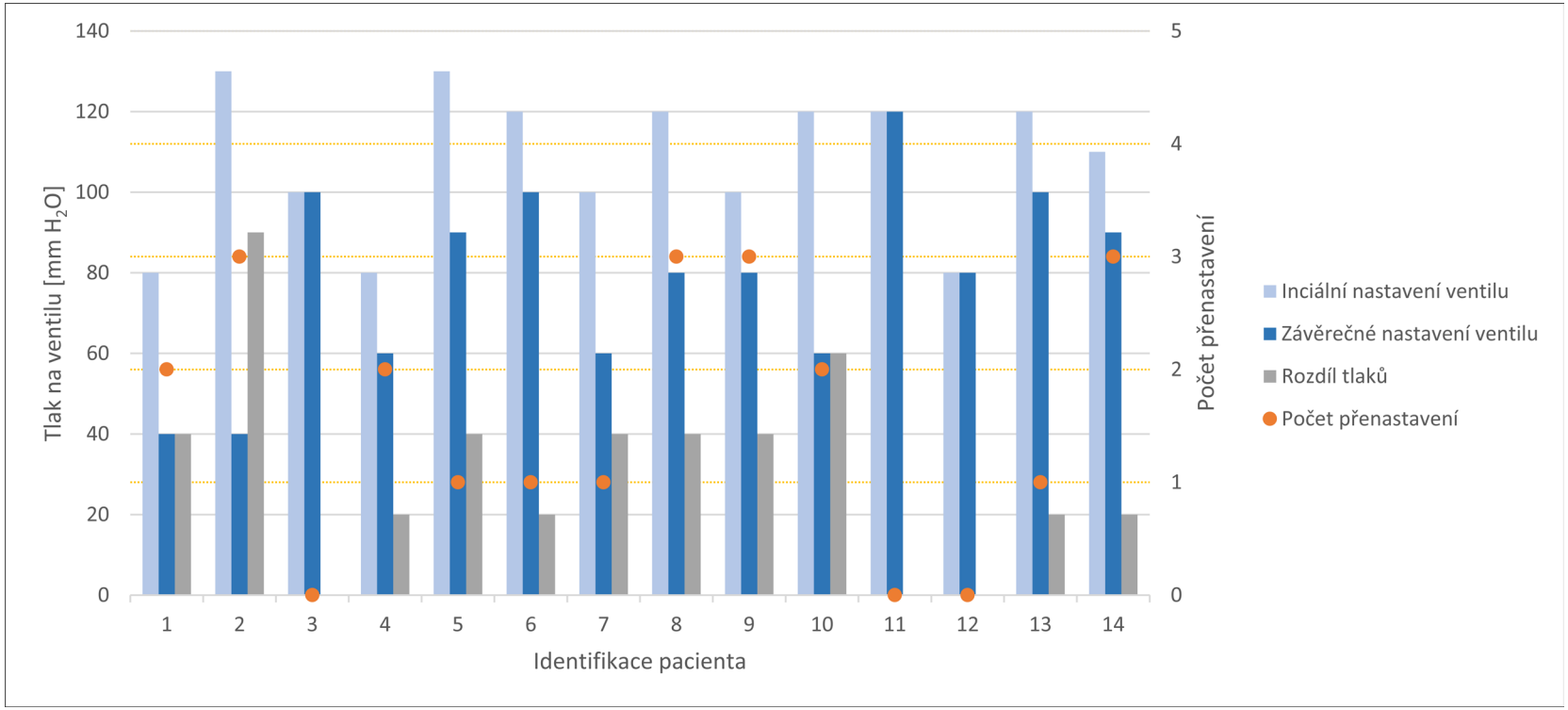
**Tabulka 8. Srovnání rozdílů ve funkčních parametrech mezi skupinami po úvodní lumbální punkci**

| | Skupina A (n=14) | | Skupina B (n=19) | | P-hodnota |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Před LP** | **po LP** | **Před LP** | **po LP** | |
| **MMSE (body)** | 26,9 ± 4,2 | 27,6 ± 3,3 | 24,5 ± 4,2 | **25,7 ± 3,2*** | 0,097 |
| **Chůze (kroky)[1]** | 16,2 ± 8,4 | **11,2 ± 7,5*** | 21,5 ± 12,2 | 16,3 ± 11,8 | 0,432 |
| **Čas (sek.)[2]** | 11,3 ± 6,6 | 10,9 ± 7,0 | 14,7 ± 5,0 | 13,4 ± 5,9 | 0,157 |
| **Délka kroku (m)[3]** | 0,31 ± 0,17 | **0,42 ± 0,26*** | 0,16 ± 0,13 | **0,19 ± 0,13*** | 0,153 |
| **INPH[4]** | 72,1 [51,6–81,5] | **73,1 [56,1–83,3]*** | 60,8 [33,0–78,8] | **62,8 [43,4–77,8]*** | 0,353 |

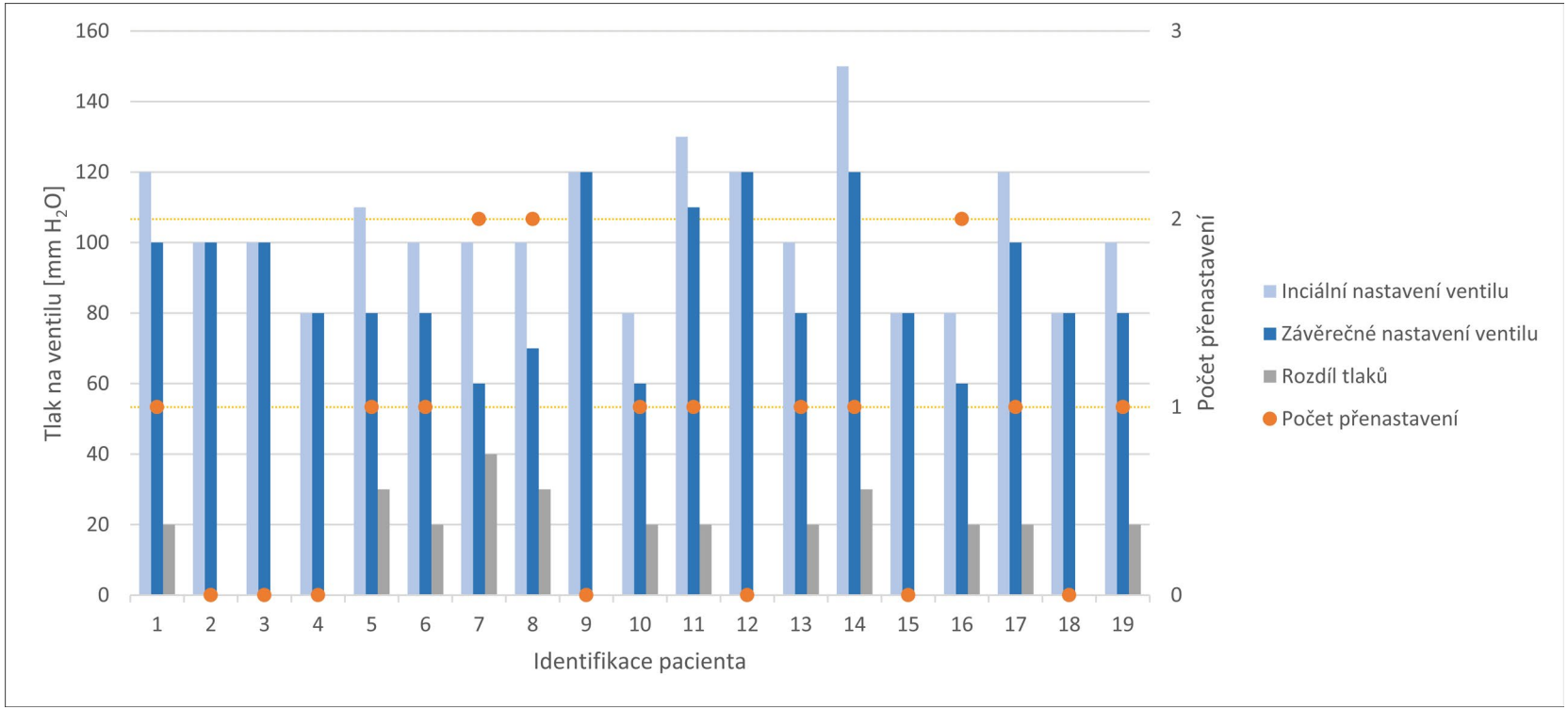
*p < 0,05 vs výchozí hodnota; [1]Počet kroků při zkráceném 5metrovém testu chůze; [2]Čas ve zkráceném 5metrovém testu chůze; [3]Vypočítáno jako počet kroků na 5 metrů; [4]INPH = škála idiopatického normotenzního hydrocefalu;

Jak uvádí Tabulka 8, 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). Grafy 4 a 5 dokumentují iniciální nastavení tlaku na ventilu u jednotlivých pacientů, rozdíl mezi iniciálním nastavením a nastavením na konci sledování a počet přenastavení ventilu. 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).




**Graf 4. Iniciální nastavení tlaku na ventilu u jednotlivých pacientů ve skupině A; rozdíl mezi iniciálním nastavením ventilu a nastavením na konci sledování; počet přenastavení ventilu**




**Graf 5. Iniciální nastavení tlaku na ventilu u jednotlivých pacientů ve skupině B; rozdíl mezi iniciálním nastavením ventilu a nastavením na konci sledování; počet přenastavení ventilu**

Tabulka 9 uvádí vývoj hodnot škály INPH a jejich vzájemné porovnání v průběhu sledování. 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). Vývoj šířky postranních komor a třetí komory před implantací VP drenáže a za 12 měsíců po operaci je uveden v Tab. 10.

**Tabulka 9. Vývoj hodnot škály INPH a jejich vzájemné porovnání po první lumbální punkci (LP) a 12 měsíců od operace. Porovnání mezi skupinami**

| | **Skupina A (n=14)** | **Skupina B (n=19)** | **P-hodnota** |
|---|---|---|---|
| **INPH[1] – výchozí hodnota** | 72,1 [51,6–81,5] | 60,8 [33,0–78,8] | 0,433 |
| **INPH[1] po první LP** | **73,1 [56,1–83,3]*** | **62,8 [43,4–77,8]*** | 0,353 |
| **INPH[1] 12 měsíců od operace** | **80,1 [68,0–92,0]. *#** | **76,8 [52,0–88,4]*#** | 0,477 |

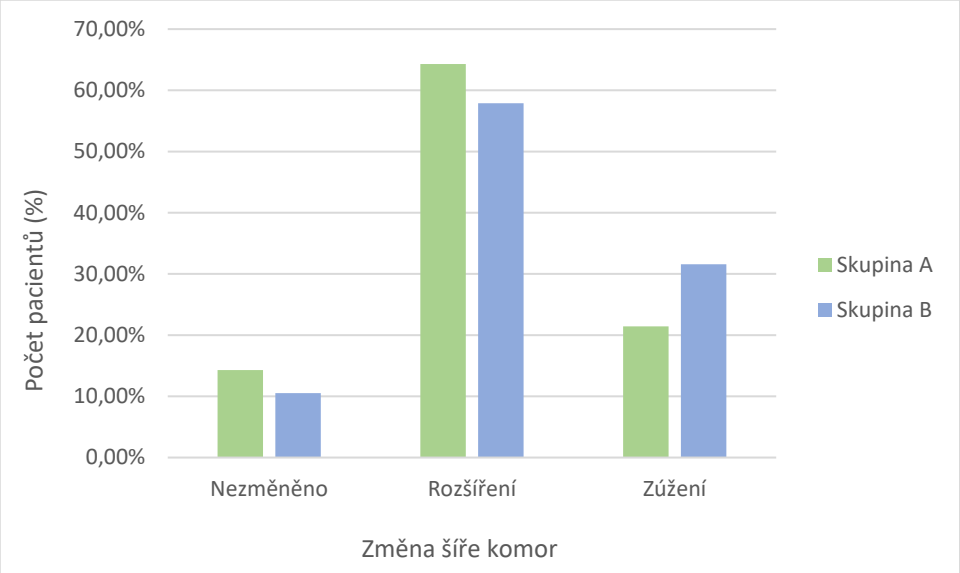
*p < 0,05 vs výchozí hodnota škály INPH; #p < 0,05 vs hodnota škály INPH po LP;
LP = lumbální punkce; [1]INPH = škála idiopatického normotenzního hydrocefalu;

**Tabulka 10. Změna šíře postranních komor a třetí komory mozkové před implantací VP drenáže a 12 měsíců po operaci**

| Změna šíře komor | Skupina A (n=14) | | Skupina B (n=19) | | P-hodnota |
|---|---|---|---|---|---|
| | (n) | (%) | (n) | (%) | |
| PK – Rozšíření | 9 | 64,3 | 11 | 57,9 | 0,710 |
| PK – Nezměněno | 2 | 14,3 | 2 | 10,5 | 0,744 |
| PK – Zúžení | 3 | 21,4 | 6 | 31,5 | 0,518 |
| 3K – Zúžení | 4 | 28,6 | 9 | 47,4 | 0,464 |

PK = postranní komory; 3K = třetí komora mozková

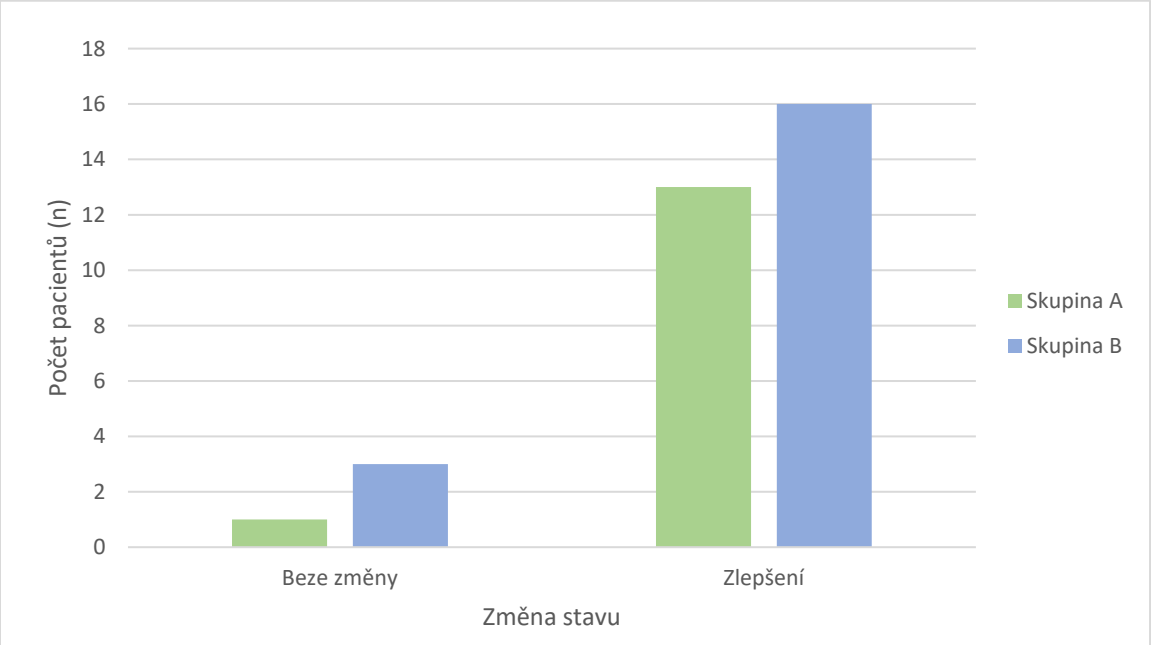
Mezi sledovanými skupinami nebyly zjištěny rozdíly ve výskytu změn šířky postranních komor ani v rozsahu zúžení třetí mozkové komory. Rovněž nebyly pozorovány signifikantní rozdíly v relativních změnách v rámci jednotlivých skupin (viz Graf 6).



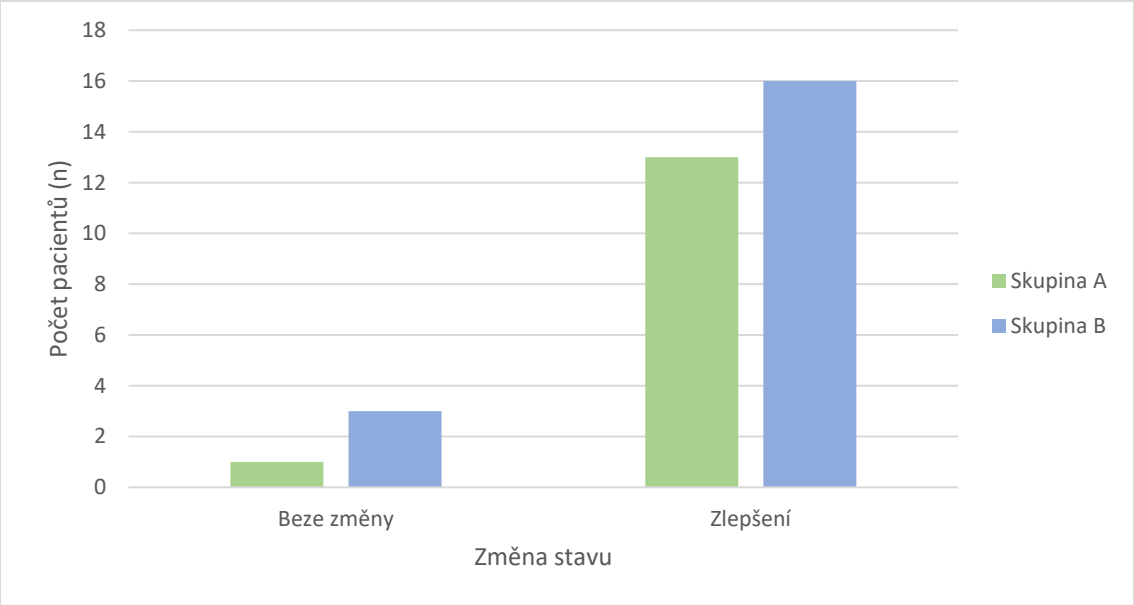

**Graf 6. Změna šíře postranních komor při srovnání iniciálního stavu a stavu na konci 12měsíčního sledování**

Každý pacient na závěr dvanáctiměsíčního období sledování (follow-up) byl evaluován pomocí sebehodnocení. Výsledky ukazují Grafy 7-9. 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).

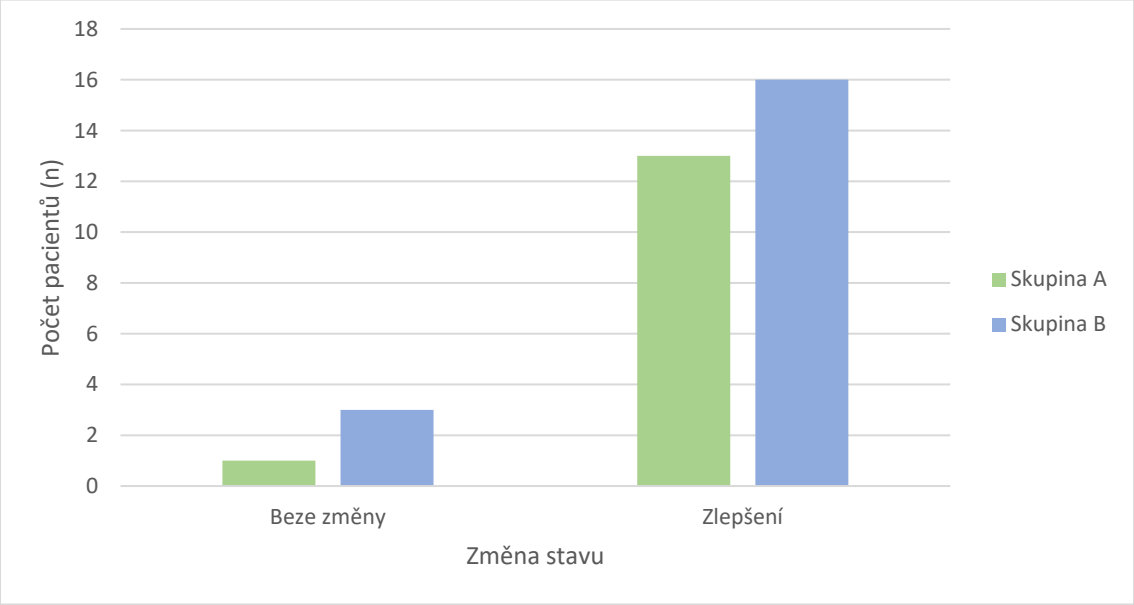
Komplikace byly zaznamenány u jednoho pacienta v každé skupině. Ve skupině A došlo k migraci distálního katétru z peritoneální dutiny do subfasciálního prostoru. Ve skupině B bylo zaznamenáno proležení distálního katétru pod ventilem v důsledku mechanického tlaku naslouchadla. Obě komplikace si vyžádaly chirurgickou revizi, přičemž v žádném z případů nedošlo k neurologickému zhoršení ani k ohrožení života pacienta. Komplikace byly diagnostikovány v rámci pravidelných kontrolních vyšetření.




**Graf 7. Porovnání změny MMSE před začátkem a po skončení 12měsíčního sledování pacientů v obou skupinách**



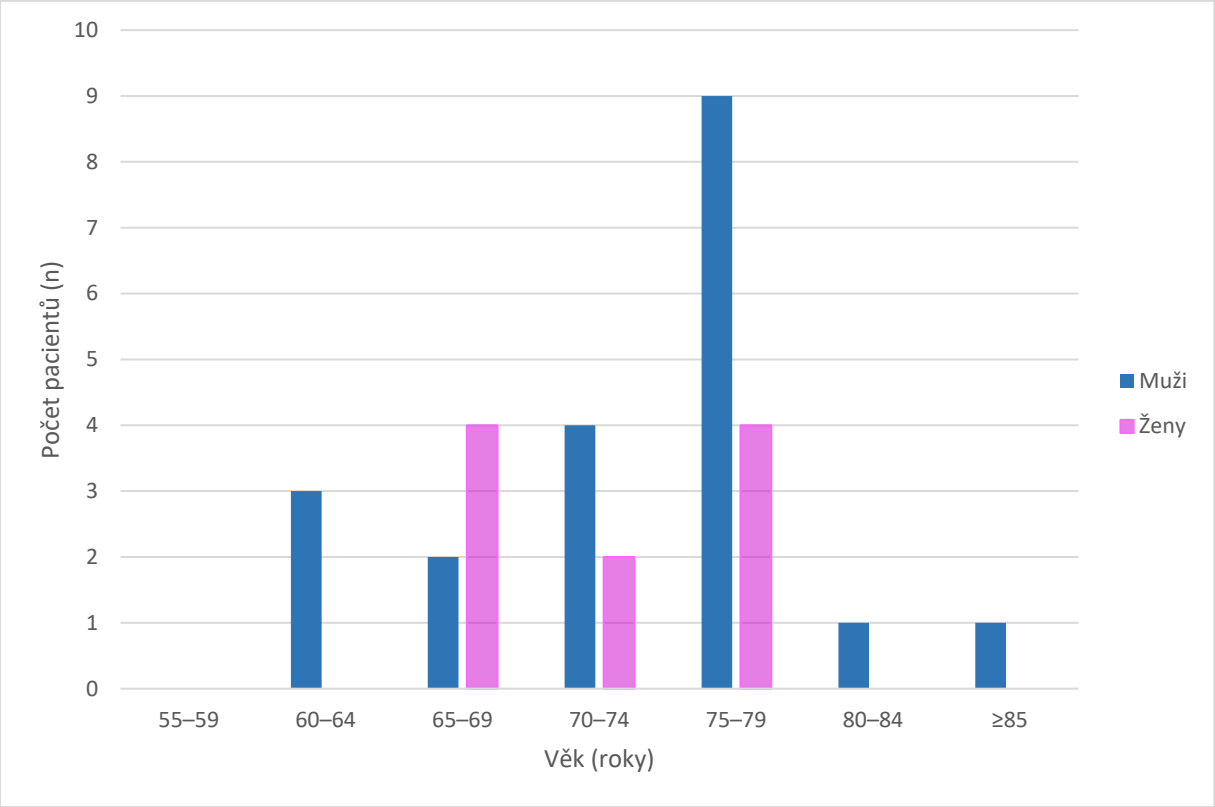

**Graf 8. Porovnání změny chůze před začátkem a po skončení 12měsíčního sledování pacientů v obou skupinách metodou pacientova sebehodnocení**




**Graf 9. Porovnání změny celkového stavu před začátkem a po skončení 12měsíčního sledování pacientů v obou skupinách metodou pacientova sebehodnocení**

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

Do studie bylo na základě splnění vstupních kritérií zařazeno celkem 30 pacientů (viz Příloha 3). **Šestnáct** pacientů bylo zařazeno do **skupiny A** (očekávaní respondéři k VP drenáži), zatímco **čtrnáct** pacientů tvořilo **skupinu B** (očekávaní non-respondéři k VP drenáži). Výchozí charakteristiky demografické charakteristiky jsou uvedeny v Grafu 10.




**Graf 10. Základní rozdělení souboru pacientů podle věku a pohlaví**

U souboru pacientů byly hodnoceny základní charakteristiky a testována statistická významnost rozdílu mezi skupinami. Tabulka 11 shrnuje výsledky v obou skupinách. 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.

**Tabulka 11. Základní charakteristiky souboru včetně komorbidit**

| Proměnná | Skupina A (n=16) | Skupina B (n=14) | P-hodnota |
|---|---|---|---|
| **Věk (roky)** | 72,7 [69,5–79,0] | 73,7 [68,5–76,3] | 0,572 |
| **Pohlaví (muži/ženy)** | 9/7 | 11/3 | 0,190 |
| **MMSE (body)** | 25,5 [23,7–29,2] | 22,9 [19,5–27,5] | 0,168 |
| **Chůze (počet kroků)[1]** | 15,7 ± 9,1 | 16,2 ± 8,8 | 0,810 |
| **Čas (sekundy)[2]** | 10,75 ± 4,05 | 11,27 ± 4,34 | 0,768 |
| **Délka kroku (m)[3]** | 0,23 ± 0,16 | 0,25 ± 0,18 | 0,715 |
| **Inkontinence** | 8 (50,0 %) | 5 (35,7 %) | 0,435 |
| **INPH skóre[4]** | 60,5 [43,6−75,0] | 48,0 [45,5−65,5] | 0,053 |
| **Diabetes mellitus (%)** | 31,2 | 14,3 | 0,274 |
| **Arteriální hypertenze (%)** | 68,7 | 78,6 | 0,546 |
| **Anamnéza ischemické CMP[5] (%)** | 6,3 | 0 | 1,000 |
| **Anamnéza karcinomu (%)** | 0 | 0 | 1,000 |
| **Ischemická choroba srdeční / onemocnění dolních končetin (%)** | 12,6 | 7,1 | 0,565 |
| **Jiné příčiny demence (%)** | 0 | 0 | 1,000 |

*p < 0,05 vs výchozí hodnota; [1]Počet kroků při zkráceném 5metrovém testu chůze; [2]Čas ve zkráceném 5metrovém testu chůze; [3]Vypočítáno jako počet kroků na 5 metrů; [4]INPH = škála idiopatického normotenzního hydrocefalu; [5]CMP = cévní mozková příhoda; IQR = interkvartilový rozptyl;

U všech pacientů bylo provedeno vyšetření livorodynamiky, přičemž úvodní tlak při lumbální punkci (LP) byl měřen standardně v poloze vleže na boku. Dále byly proveden LIT, TT a dočasně zavedena ZLD.

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). Výsledky likvorodynamických vyšetření shrnuje Tabulka 12. Na základě provedených chí-kvadrát testů byl ve skupině A zjištěn vyšší počet pozitivních výsledků likvorodynamických vyšetření ($p < 0,05$).

Zavedení ZLD nebylo indikováno ve dvou případech ve skupině A, a to z důvodu jasné pozitivity předchozích testů a klinické odpovědi. Ve skupině B nebyla drenáž provedena rovněž ve dvou případech, a to vzhledem k nepříznivým anatomickým poměrům, konkrétně těžkým degenerativním změnám dolní bederní páteře.

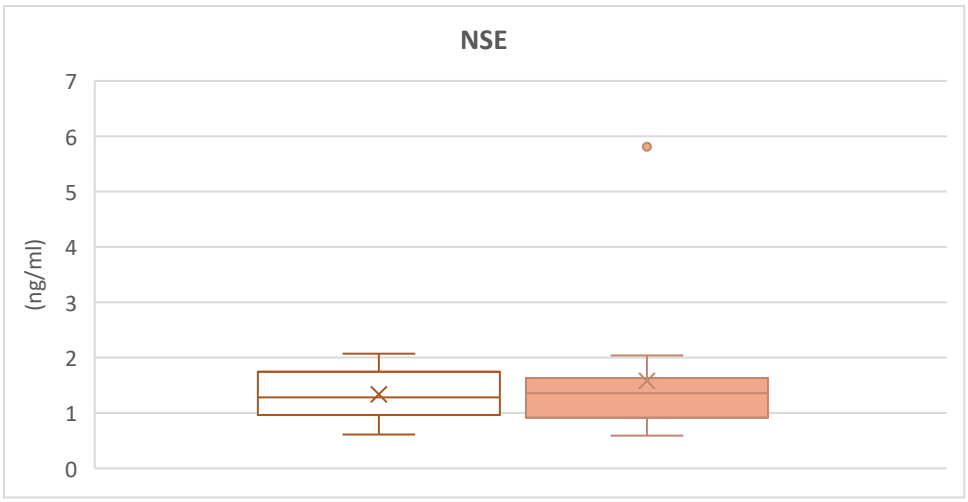
Skóre INPH po třech dnech zavedení ZLD bylo ve skupině A významně zlepšeno (74,6 [65,4–83,8] oproti výchozí hodnotě 60,5 [43,6–75,0]; $p = 0,008$). Naproti tomu ve skupině B nebylo zaznamenáno zlepšení skóre INPH (44,8 [33,5–59,1] oproti výchozí hodnotě 48,0 [45,5–65,2]; $p = 0,317$).

**Tabulka 12. Výsledky vstupního likvorodynamického přešetření k ověření responzivity**

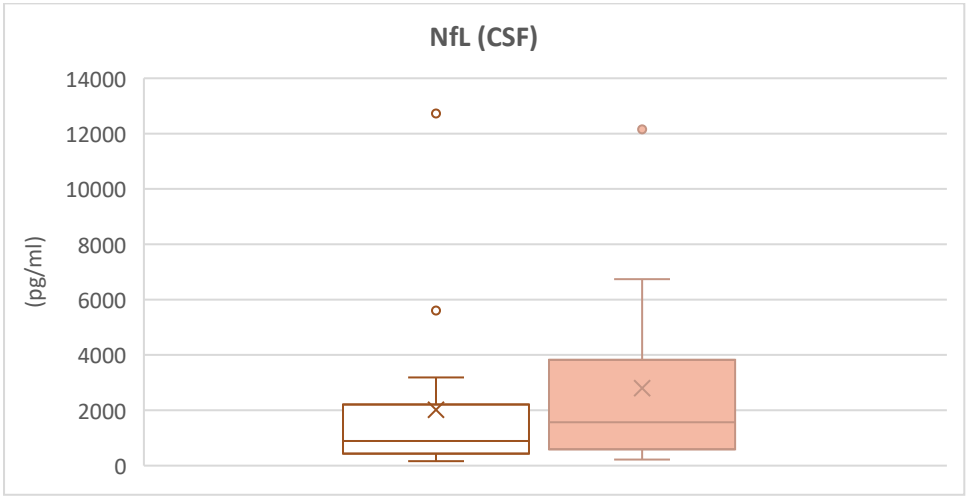
| | Skupina A (n=16) | | Skupina B (n=14) | | P-hodnota |
|---|---|---|---|---|---|
| | (n) | (%) | (n) | (%) | |
| TT pozitivní[1] | 13 | 81,3 | 2 | 14.3 | **0.001*** |
| TT negativní[1] | 3 | 18,8 | 12 | 85.7 | N/A |
| LIT pozitivní[2] | 14 | 87,5 | 2 | 14,3 | **0,002*** |
| LIT negativní[2] | 2 | 12,5 | 7 | 50,0 | N/A |
| ZLD pozitivní[3] | 13 | 81,3 | 2 | 14,3 | **0,002*** |
| ZLD negativní[3] | 1 | 6,3 | 10 | 71,4 | N/A |
| ZLD neprovedena[3] | 2 | 12,5 | 2 | 14,3 | N/A |

*$p < 0,05$ vs výchozí hodnota; [1]TT = tap test; [2]LIT = lumbální infuzní test; [3]ZLD = zavedení zevní lumbální drenáže; N/A = nedostupné

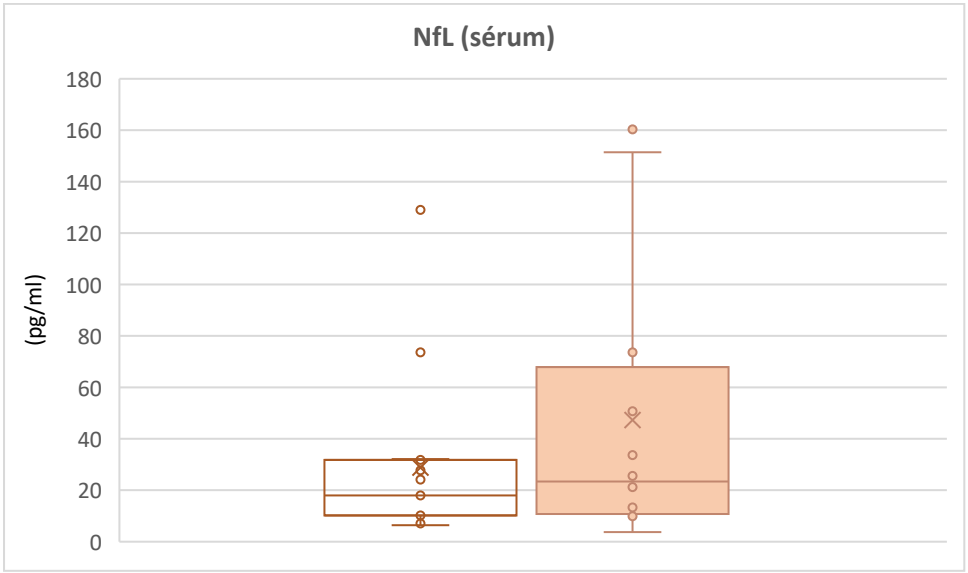
a)


NSE
(ng/ml)
7
6
5
4
3
2
1
0

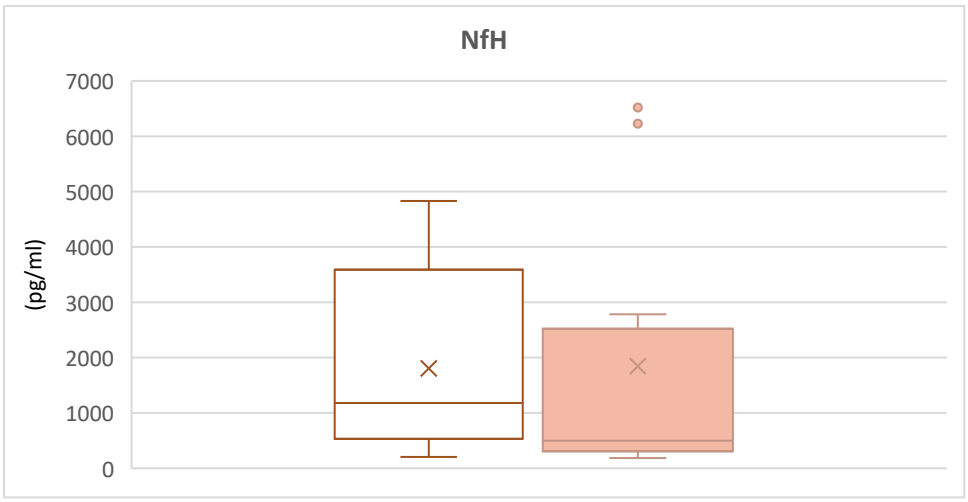
b)


NfL (CSF)
(pg/ml)
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0

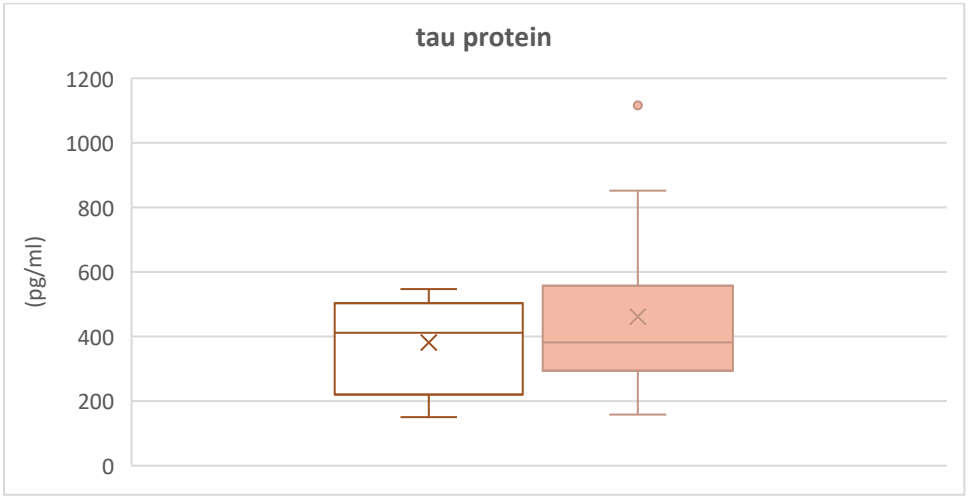
c)


NfL (sérum)
(pg/ml)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0

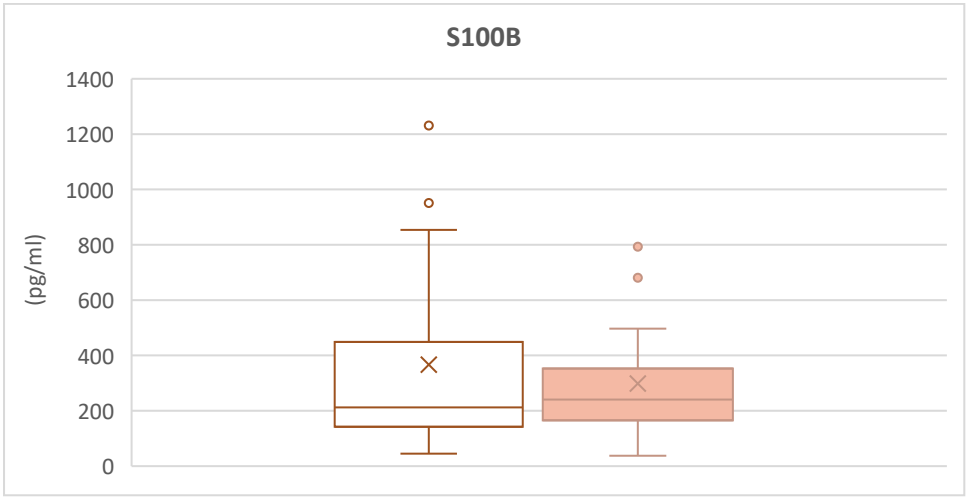
d)


NfH
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
(pg/ml)

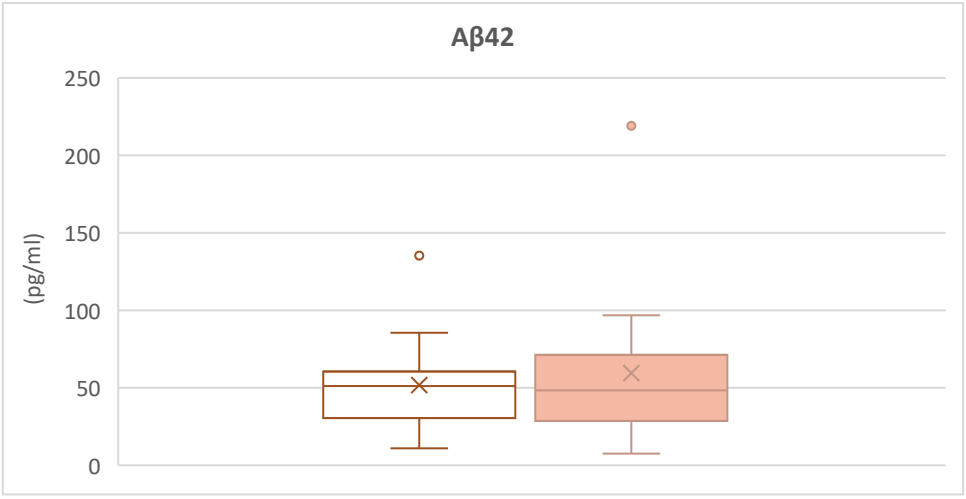
e)


tau protein
1200
1000
800
600
400
200
0
(pg/ml)

f)


S100B
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
(pg/ml)

g)




**Graf 11. Sada box-plot grafů znázorňujících koncentrace vybraných biomarkerů u pacientů ve věku 50–80 let**

Uvedeny jsou i referenční hodnoty.
Skupina A (respondéři k VP shuntu) je zobrazena bílou barvou, skupina B (non-respondéři) je barevně odlišena.
a) Neuron-specifická enoláza (NSE); normální hladina: < 2 ng/ml
b) Lehké řetězce neurofilament (NfL) – likvor; normální hladina: < 600 pg/ml
c) Lehké řetězce neurofilament (NfL) – sérum; normální hladina: 20–30 pg/ml
d) Těžké řetězce neurofilament (NfH); normální hladina: < 200 pg/ml
e) Tau protein; normální hladina: < 500 pg/ml
f) Protein S100B; normální hladina: 2 000–5 000 pg/ml
g) Beta-amyloid Aβ42; normální hladina: ≥ 550 pg/ml

**Tabulka 13. Výchozí hladiny biomarkerů v obou skupinách**

Normální rozmezí, poměr hladin mezi skupinami. Hodnoty mimo referenční rozmezí jsou zvýrazněny tučně a barevně

| | Skupina A (n=16) | Skupina B (n=14) | Normální interval | Poměr mezi skupinami (B/A) | P-hodnota |
|---|---|---|---|---|---|
| NSE[1] (CSF[#]) [ng/ml] | 1,28 [1,07 - 1,64] | 1,35 [0,93 - 1,57] | <2 | 1,05 | 0,984 |
| NfL[2] (CSF[#]) [pg/ml] | **892,60 [488,67–1473,24]** | **1569,06 [780,78–3448,92]** | <600 | 1,75 | 0,240 |
| NfH[3] (CSF[#]) [pg/ml] | **1180,93 [575,93–2917,06]** | **1146,90 [393,96–2652,61]** | <200 | 0,97 | 0,790 |
| tau-protein (CSF[#]) [pg/ml] | 411,75 [230,72–492,88] | 381,75 [297,33–493,05] | <500 | 0,93 | 0,822 |
| NfL[2] (sérum) [pg/ml] | 21,05 [10,43 - 31,87] | 25,53 [13,31 - 60,24] | 20-30 | 1,21 | 0,511 |
| S100B [pg/ml] | 212,46 [142,42–449,14] | 240,70 [165,22–352,67] | 2000-5000 | 1,13 | 1,000 |
| Beta-amyloid Aβ42 [pg/ml] | **51,13 [30,44–60,48]** | **46,44 [28,71–69,91]** | ≥ 550 | 0,91 | 0,803 |

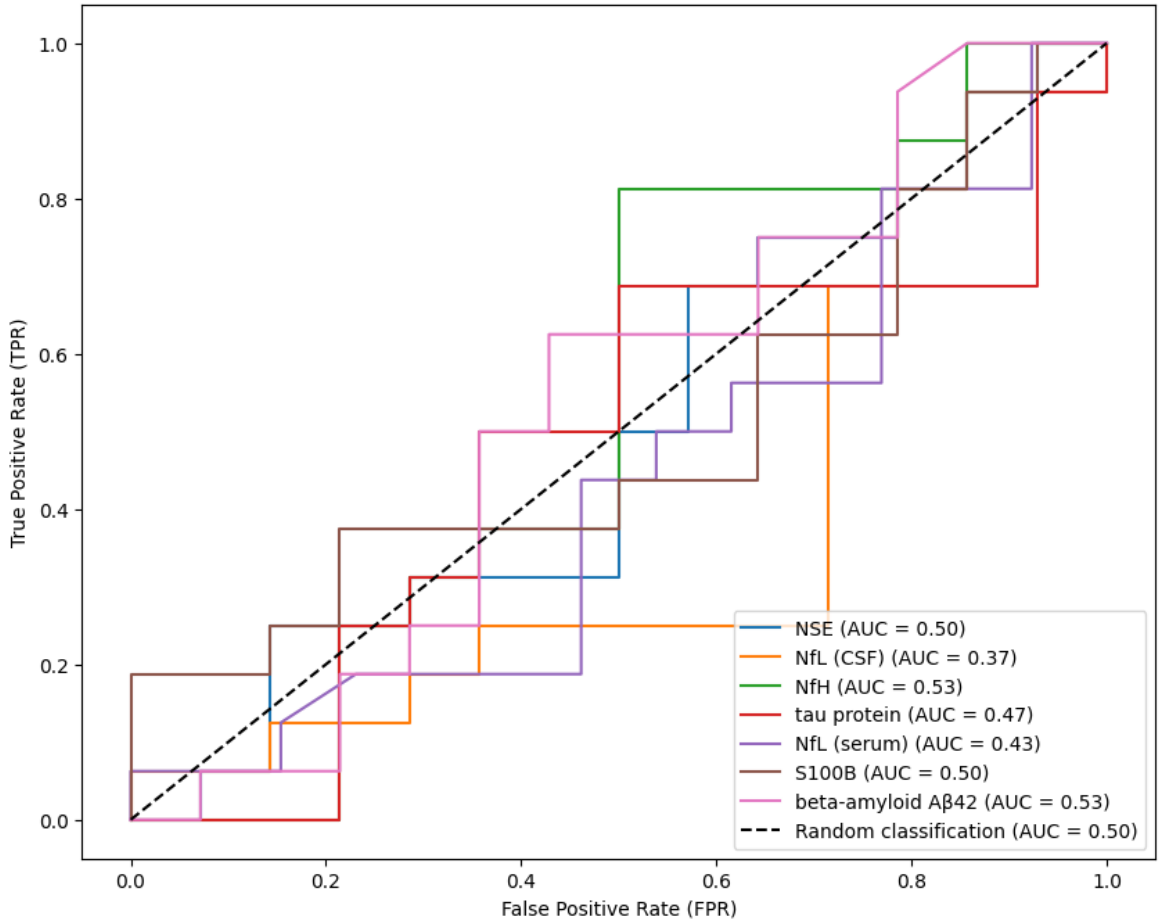
*p < 0,05 vs výchozí; [1]NSE = Neuron-specifická enoláza; [2]NfL = Lehké řetězce neurofilament;
[3]NfH = Těžké řetězce neurofilament; [#]CSF = mozkomíšní mok

Graf 11 a Tabulka 13 znázorňují absolutní hladiny biomarkerů a poměr jejich koncentrací mezi skupinami (skupina B ku skupině A). 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. Jak je uvedeno v Tab. 13, nebyly 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. Zajímavým nálezem je i poměr hladin tau proteinu mezi skupinami, který činil 0,91, což odpovídá vyšší koncentraci ve skupině A. 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).

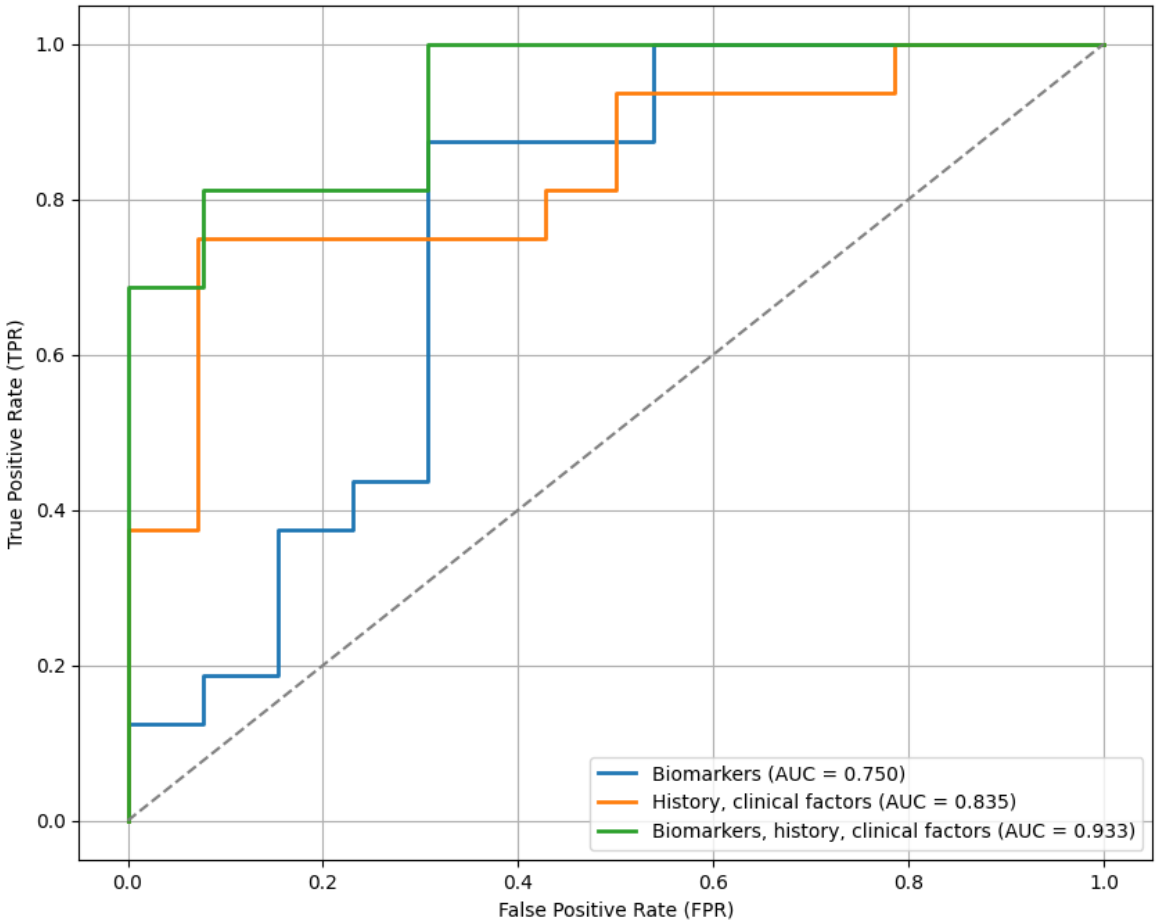
Žádný jednotlivý biomarker neprokázal jednoznačně vyšší prediktivní hodnotu (viz Graf 12). Při použití logistické regrese činila plocha pod křivkou (AUC) pro kombinaci všech biomarkerů 0,750. Následně byla hodnocena prediktivní hodnota anamnestických a klinických faktorů, zejména škály INPH. Jak ukazuje Graf 13, 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*.




**Graf 12. ROC analýza pro jednotlivé biomarkery s výpočtem plochy pod křivkou**
NSE = neuron-specifická enoláza; NfL = lehký řetězec neurofilament; NfH = těžký řetězec neurofilament; CSF = mozkomíšní mok; TPR = senzitivita; FPR = specificita; AUC = area under the curve (plocha pod křivkou)

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*).




**Graf 13. Graf ROC analýzy prediktivní hodnoty všech hodnocených biomarkerů, anamnestických a klinických faktorů a jejich kombinace, včetně výpočtu AUC**
TPR = senzitivita; FPR = specificita; AUC = area under the curve (plocha pod křivkou)

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. Vývoj hladin markerů ukazuje Tab. 14.

**Tabulka 14. Vývoj hladiny jednotlivých biomarkerů v průběhu tříměsíčního sledování**

| Biomarker | Vstupní hodnota | 1 měsíc po operaci | 2 měsíce po operaci | 3 měsíce operaci |
|---|---|---|---|---|
| NSE[1] (CSF[#]) [ng/ml] | 1,28 [1,07–1,64] | 0,97 [0,65–1,29] | 0,75 [0,54–1,65] | 0,88 [0,52–1,63] |
| NfL[2] (CSF[#]) [pg/ml] | 892,60 [488,67–1473,24] | 1504,60 [1038,11–4396,00] | 4710,88 [942,24–11470,00] | 801,18 [477,78–1065,01] |
| NfH[3] (CSF[#]) [pg/ml] | 1180,93 [575,93–2917,06] | 976,32 [645,57–1317,53] | 4073,40 [507,30–5853,00] | 589,32 [389,97–598,23] |
| tau-protein (CSF[#]) [pg/ml] | 411,75 [230,72–492,88] | 396,22 [256,98–492,03] | 433,77 [234,80–602,98] | 307,09 [289,45–404,06] |
| NfL[2] (sérum) [pg/ml] | 20,63 [13,09–36,30] | 32,36 [28,07–100,43] | 42,04 [27,52–43,96] | 28,76 [16,11–76,42] |
| S100B [pg/ml] | 209,88 [138,48–405,88] | 107,16 [56,19–216,20] | 109,96 [63,36–217,44] | 66,30 [49,70–123,21] |
| Beta-amyloid Aβ42 [pg/ml] | 55,88 [45,20–84,62] | 19,69 [8,54–69,24] | 17,00 [12,52–30,54] | 17,22 [10,02–21,70] |

[1]NSE = Neuron-specifická enoláza; [2]NfL = Lehké řetězce neurofilament;
[3]NfH = Těžké řetězce neurofilament; [#]CSF = mozkomíšní mok

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 (podrobně v Tab. 15).

Graf 14 znázorňuje vývoj mediánů koncentrací jednotlivých biomarkerů v průběhu sledovaného období. Nejvýraznější vzestup 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. Vizualizace umožňuje srovnání dynamiky změn hladin biomarkerů s klinickým stavem pacientů v čase.

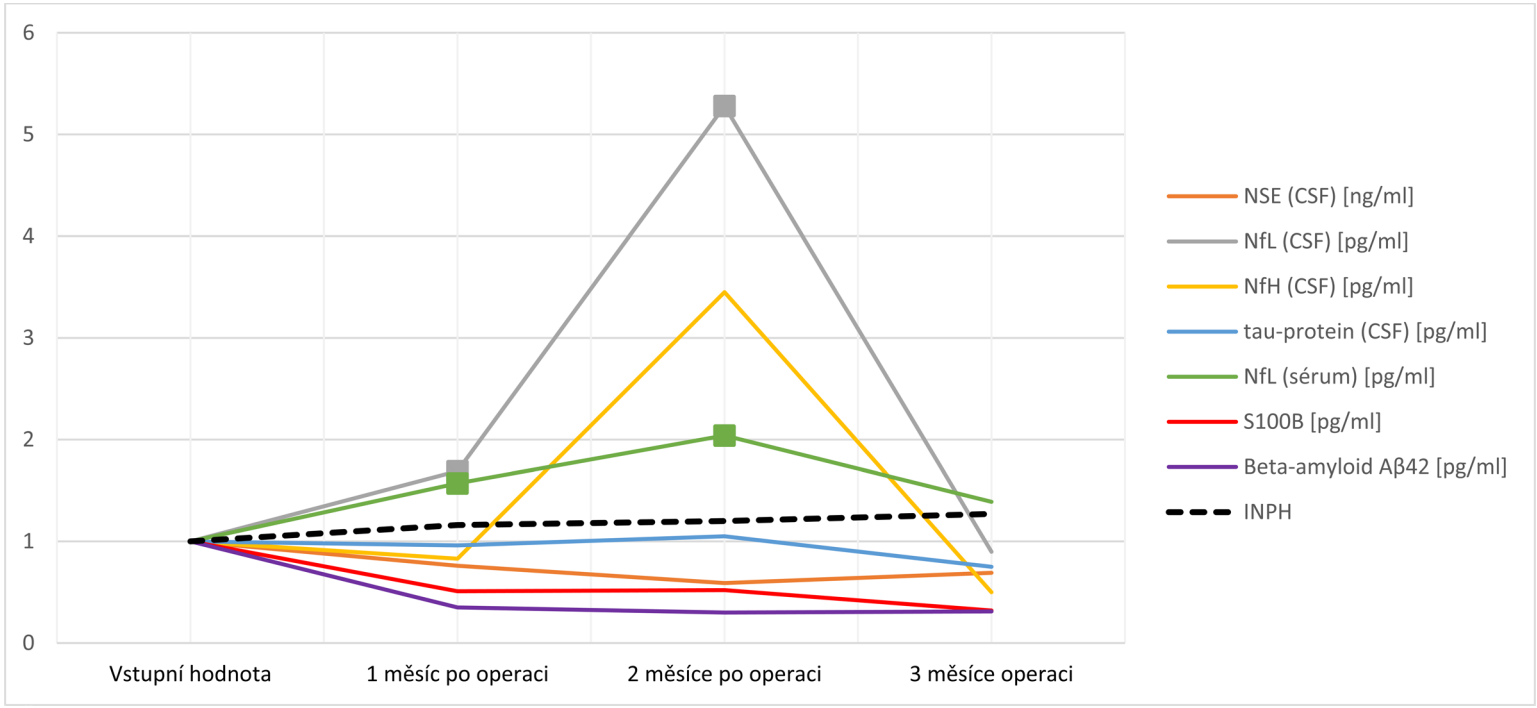
S výjimkou proteinu tau byl v 1. a 2. měsíci po operaci zaznamenán statisticky významný nárůst hladin NfL (v mozkomíšním moku i séru) a NfH, zatímco hladiny NSE v uvedeném období poklesly, avšak bez zjištění statistické významnosti tohoto jevu ($p < 0,05$).

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 (Tabulka 16).

Chirurgické komplikace nebyly v průběhu sledování zaznamenány u žádného z pacientů.

**Tabulka 15. Porovnání INPH skóre před operací a 3 měsíce po operaci ve skupině A**

| Označení pacienta | INPH před operací | INPH na konci sledování | Δ INPH |
|---|---|---|---|
| **1** | 55,4 | 74,4 | 19,0 |
| **2** | 36,0 | 40,6 | 4,6 |
| **3** | 87,0 | 96,6 | 9,6 |
| **4** | 85,8 | 91,0 | 5,2 |
| **5** | 54,8 | 58,8 | 4,0 |
| **6** | 56,6 | 77,0 | 20,4 |
| **7** | 51,2 | 69,8 | 18,6 |
| **8** | 32,0 | 69,0 | 37,0 |
| **9** | 64,4 | 70,4 | 6,0 |
| **10** | 81,8 | 85,8 | 4,0 |
| **11** | 76,2 | 96,6 | 20,4 |
| **12** | 91,0 | 96,6 | 5,6 |
| **13** | 34,0 | 93,4 | 59,4 |
| **14** | 73,8 | 79,8 | 6,0 |
| **15** | 66,6 | 77,8 | 11,2 |
| **16** | 16,0 | 42,6 | 26,6 |




**Graf 14. Trendy poměru mezi mediány jednotlivých biomarkerů v průběhu sledování a jejich výchozí hodnotou**

Tento relativní vývoj je dále porovnán s trendem skóre klinické škály INPH, které je znázorněno černou tečkovanou čarou.

■p < 0,05 vs výchozí hodnota; NSE = neuron-specifická enoláza; NfL = lehký řetězec neurofilament; NfH = těžký řetězec neurofilament; CSF = mozkomíšní mok

**Tabulka 16. Shrnutí výsledků analýzy biomarkerů ve vztahu ke klinickému zlepšení hodnocenému pomocí INPH škály**

| Marker | Spearman ρ | Pearson r | Pearson p | Spearman p |
|---|---|---|---|---|
| **NSE[1] (CSF[#])** | 0,059 | -0,057 | 0,885 | 0,881 |
| **NfL[2] (CSF[#])** | -0,500 | -0,803 | 0,406 | 0,667 |
| **NfH[3] (CSF[#])** | 1,000 | 0,816 | 0,392 | **0,000*** |
| **tau-protein (CSF[#])** | 0,084 | 0,312 | 0,415 | 0,831 |
| **NfL[2] (sérum)** | -0,527 | -0,335 | 0,378 | 0,145 |
| **S100B (CSF[#])** | 0,419 | 0,386 | 0,346 | 0,301 |
| **Beta-amyloid Aβ42 (CSF[#])** | 0,494 | 0,302 | 0,430 | 0,177 |

*p<0,05; [1]NSE = Neuron-specifická enoláza; [2]NfL = Lehké řetězce neurofilament;
[3]NfH = Těžké řetězce neurofilament; [#]CSF = mozkomíšní mok

# 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 [208], 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 [208]. 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 (viz Tab. 5). Jaraj et al [227]. 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 [227]. Žádný jednotlivý symptom nebo nález však není pro NPH specifický a hlavním diagnostickým ukazatelem zůstává odpověď na léčbu [48, 49, 56, 102, 227, 228].

Významnou skutečností je, že diagnostika vyžaduje postupný přístup zahrnující klinické hodnocení, zobrazovací vyšetření, klinické testování a rozhodnutí o chirurgickém řešení [49, 56, 102, 227].

V souladu se studiemi Marmaroua, Raneriho a Razaye [229-231] 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 [49, 56, 102, 227, 229-231].

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 [61]. 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 [232].

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 % [5, 194, 195]. Tento výsledek je však podmíněn pečlivým výběrem pacientů [194]. Proto zůstává VPD zlatým standardem chirurgické léčby NPH [173].

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 % [5, 173, 174, 185, 186].

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 [233].

V naší studii nebyla prokázána souvislost mezi změnou skóre iNPH a velikostí komor. Meier et al [234]. 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 [235]. 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 [235].

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 [134, 236].

Tullberg et al. (2007, 2008) [98, 99] 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 [120] a jejich dynamika může podle některých autorů pomoci odlišit respondéry od non-respondérů po chirurgickém

zákroku [95, 98, 99, 120, 237]. Některé práce dále zdůrazňují prediktivní potenciál tohoto markeru, avšak naše studie tato zjištění nepotvrdila [120, 238].

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 [239]. 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 [124, 239].

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 [120, 240].

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 [126]. Zvýšené hladiny však nevylučují příznivý chirurgický výsledek. Obecně platí, že většina pacientů s iNPH má fyziologické hodnoty tau proteinu [125], a ani přítomnost Alzheimerovy choroby nebo zvýšené hladiny tau nejsou kontraindikací pro VP drenáž [125]. 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 [95, 108, 241].

Beta-amyloid Aβ42, zejména jeho toxické konformery, může rovněž přispívat k predikci odpovědi na VP drenáž [95]. 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 [95, 124].

# 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 implantovanou telemetrickou předkomorou a bez ní 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. Jusue-Torres I, Jeon LH, Sankey EW, Lu J, Vivas-Buitrago T, Crawford JA, et al. A Novel Experimental Animal Model of Adult Chronic Hydrocephalus. Neurosurgery. 2016;79(5):746-56.
2. Tudor KI, Nemir J, Pavlisa G, Mrak G, Bilic E, Borovecki F. Management of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) - a retrospective study. Br J Neurosurg. 2020;34(3):316-20.
3. Bendella Z, Purrer V, Haase R, Zulow S, Kindler C, Borger V, et al. Brain and Ventricle Volume Alterations in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Determined by Artificial Intelligence-Based MRI Volumetry. Diagnostics (Basel). 2024;14(13).
4. Moran D, Hung A, Vakili S, Fialho H, Jeon L, Sankey EW, et al. Comparison of outcomes between patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus who received a primary versus a salvage shunt. J Clin Neurosci. 2016;29:117-20.
5. 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.
6. Courville E, Rumalla K, Kazim SF, Dicpinigaitis AJ, Schmidt M, Robinson TM, et al. Risk Analysis Index as a preoperative frailty tool for elective ventriculoperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Neurosurg. 2024;140(4):1110-6.
7. Golubovsky JL, Liao J, Hogue O, Pucci F, Rammo R, Lipman J, et al. Complications Associated With Ventriculoperitoneal Shunt Surgery for Normal Pressure Hydrocephalus Using Stereotactic Navigation and Abdominal Laparoscopy: A Single-Institution Case Series. Oper Neurosurg (Hagerstown). 2022;23(3):188-93.
8. Siasios I, Kapsalaki EZ, Fountas KN, Fotiadou A, Dorsch A, Vakharia K, et al. The role of diffusion tensor imaging and fractional anisotropy in the evaluation of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a literature review. Neurosurg Focus. 2016;41(3):E12.
9. Tomáš R, Daniel A, Milouš D, Martin S. Fractional anisotropy in patients with disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus. Acta Neurochirurgica. 2016;158(8):1495-500.
10. Aschoff A, Kremer P, Hashemi B, Kunze S. The scientific history of hydrocephalus and its treatment. Neurosurg Rev. 1999;22(2-3):67-93; discussion 4-5.

11. Náhlovský J. Neurochirurgie. 1. ed. Praha: Galén; 2006. 581 p.
12. ČIHÁK R. Anatomie. 3., uprav. a dopl. vyd2016.
13. 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.
14. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. Sci Transl Med. 2012;4(147):147ra11.
15. Nedergaard M. Neuroscience. Garbage truck of the brain. Science. 2013;340(6140):1529-30.
16. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. Science. 2013;342(6156):373-7.
17. Silva I, Silva J, Ferreira R, Trigo D. Glymphatic system, AQP4, and their implications in Alzheimer's disease. Neurol Res Pract. 2021;3(1):5.
18. Bohr T, Hjorth PG, Holst SC, Hrabetova S, Kiviniemi V, Lilius T, et al. The glymphatic system: Current understanding and modeling. iScience. 2022;25(9):104987.
19. Junbo L, Zhihan A, Quan C, Yaxue L, Yibing C, Zhangjie S, et al. The glymphatic system: A new insight into the understanding of neurological diseases. Brain-X. 2024;2(4).
20. Xiao-Di F, Yehao Z, Mingjiang Y, Guangrui W, Jianjun L, Wenting S. The glymphatic system: a new perspective on brain diseases. Frontiers in Aging Neuroscience. 2023;15.
21. Lauren MH. The Glymphatic System: A Novel Component of Fundamental Neurobiology. The Journal of Neuroscience. 2021;41(37):7698-711.
22. Kangding L, Jie Z. Glymphatic system: an emerging therapeutic approach for neurological disorders. Frontiers in Molecular Neuroscience. 2023;16.
23. Tao L, Bing Z, Qin H, Xiaohua Z. The Glymphatic System: A Novel Therapeutic Target for Stroke Treatment. Frontiers in Aging Neuroscience. 2021;13:689098-.
24. Ester L, Giuseppe P, Jeffrey JI, Yanxiao X, Eng HL, Kazuhide H, et al. Glymphatic and lymphatic communication with systemic responses during physiological and pathological conditions in the central nervous system. Communications biology. 2024;7.
25. Maria Grazia V, Aysenur S, Antonin T, Sevil Y, Tamta A, Gonçalo VB, et al. The glymphatic system in migraine and other headaches. Journal of Headache and Pain. 2024;25:1-12.

26. Min Kyoung L, Se Jin C, Yun Jung B, Jong-Min K. MRI-Based Demonstration of The Normal Glymphatic System in a Human Population: A Systematic Review. 2021.
27. Toshiaki T, Shinji N. Neurofluid Dynamics and the Glymphatic System: A Neuroimaging Perspective. Korean Journal of Radiology. 2020;21(11):1199-209.
28. Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DD, Jr., Warf BC. Hydrocephalus in children. Lancet. 2016;387(10020):788-99.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Vybíhal V. Normotenzní hydrocefalus. Neurologie pro praxi. 2011;12(6):411-7.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure: observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. Journal of the neurological sciences. 1965;2(4):307-27.
38. Hoff J, Barber R. Transcerebral mantle pressure in normal pressure hydrocephalus. Arch Neurol. 1974;31(2):101-5.

39. Raimondi AJ. A unifying theory for the definition and classification of hydrocephalus. Child's nervous system. 1994;10:2-12.
40. Greitz D, Hannerz J, Bellander B, Hindmarsh T, editors. Restricted arterial expansion as a universal causative factor in communicating hydrocephalus. Proceedings of the XV Symposium Neuroradiologicum: Kumamoto, 25 September–1 October 1994; 1995: Springer.
41. Rekate HL, Brodkey JA, Chizeck HJ, el Sakka W, Ko WH. Ventricular volume regulation: a mathematical model and computer simulation. Pediatr Neurosci. 1988;14(2):77-84.
42. Oi S, Di Rocco C. Proposal of "evolution theory in cerebrospinal fluid dynamics" and minor pathway hydrocephalus in developing immature brain. Childs Nerv Syst. 2006;22(7):662-9.
43. Rekate HL, Nadkarni TD, Wallace D. The importance of the cortical subarachnoid space in understanding hydrocephalus. J Neurosurg Pediatr. 2008;2(1):1-11.
44. Chikly B, Quaghebeur J. Reassessing cerebrospinal fluid (CSF) hydrodynamics: a literature review presenting a novel hypothesis for CSF physiology. Journal of bodywork and movement therapies. 2013;17(3):344-54.
45. Preuss M, Hoffmann K-T, Reiss-Zimmermann M, Hirsch W, Merkenschlager A, Meixensberger J, et al. Updated physiology and pathophysiology of CSF circulation—the pulsatile vector theory. Child's Nervous System. 2013;29:1811-25.
46. Matsumae M, Sato O, Hirayama A, Hayashi N, Takizawa K, Atsumi H, et al. Research into the physiology of cerebrospinal fluid reaches a new horizon: intimate exchange between cerebrospinal fluid and interstitial fluid may contribute to maintenance of homeostasis in the central nervous system. Neurologia medico-chirurgica. 2016;56(7):416-41.
47. Kiefer M, Unterberg A. The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(1-2):15-25; quiz 6.
48. Vanneste JA. Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus. J Neurol. 2000;247(1):5-14.
49. Williams MA, Malm J. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. Continuum (Minneap Minn). 2016;22(2 Dementia):579-99.
50. Bugalho P, Guimaraes J. Gait disturbance in normal pressure hydrocephalus: a clinical study. Parkinsonism Relat Disord. 2007;13(7):434-7.

51. 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.
52. 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.
53. Xiao H, Hu F, Ding J, Ye Z. Cognitive impairment in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neuroscience Bulletin. 2022;38(9):1085-96.
54. Matsuoka T, Kawano S, Fujimoto K, Kawahara M, Hashimoto H. Characteristics of cognitive function evaluation using the Montreal cognitive assessment in a cerebrospinal fluid tap test in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2019;186:105524.
55. 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.
56. 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.
57. Molde K, Söderström L, Laurell K. Parkinsonian symptoms in normal pressure hydrocephalus: a population-based study. Journal of neurology. 2017;264(10):2141-8.
58. Klassen BT, Ahlskog JE. Normal pressure hydrocephalus: how often does the diagnosis hold water? Neurology. 2011;77(12):1119-25.
59. Kito Y, Kazui H, Kubo Y, Yoshida T, Takaya M, Wada T, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Behavioural neurology. 2009;21(3-4):165-74.
60. Brisman MH. Hydrocephalus. Put Down the Knife: A Fresh Look at Adult Brain Surgery: Springer; 2023. p. 87-90.
61. 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.
62. 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-.

63. Karin K, Elna-Marie L, Otto L-L, Michelle R, Lars Sdm, Johan V, et al. The NPH radscale; a new radiological scale for evaluation of suspected normal pressure hydrocephalus. Fluids and Barriers of the CNS. 2015;12(1):27.
64. Karin K, Otto L-L, Elna-Marie L, Michelle R, Lars S, Johan V, et al. The idiopathic normal-pressure hydrocephalus Radscale : a radiological scale for structured evaluation. European Journal of Neurology. 2018;25(3):569-76.
65. 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.
66. 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.
67. Yamada S, Ishikawa M, Miyajima M, Nakajima M, Atsuchi M, Kimura T, et al. Timed up and go test at tap test and shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurology: Clinical Practice. 2017;7(2):98-108.
68. Bovonsunthonchai S, Witthiwej T, Vachalathiti R, Hengsomboon P, Thong-On S, Sathornsumetee S, et al. Clinical improvements in temporospatial gait variables after a spinal tap test in individuals with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Scientific Reports. 2024;14(1):2053.
69. Thavarajasingam SG, El-Khatib M, Rea M, Russo S, Lemcke J, Al-Nusair L, et al. Clinical predictors of shunt response in the diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. Acta neurochirurgica. 2021;163:2641-72.
70. Gianpaolo J, Francesco C, Alessandro P, Laurent G, Alexandra V, Giorgio P, et al. Assessment of CSF dynamics using infusion study: tips and tricks. World Neurosurgery. 2024.
71. Giovanni G, Gaia T, Manfredi N, Fabio T. Invasive Preoperative Investigations in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Comprehensive Review. World Neurosurgery. 2023.
72. 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.
73. Zofia C, Marek C, Piotr S, Afroditi DL, Eva N, Matthew RG, et al. Single Center Experience in Cerebrospinal Fluid Dynamics Testing. 1312021. p. 311-3.
74. 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.
75. Brean A. Idiopathic normal pressure hydrocephalus in neurological practice : A study of epidemiology and methods for selection of patients for surgery 2011.
76. Per Kristian E, Brean A. Cerebrospinal fluid pulse pressure amplitude during lumbar infusion in idiopathic normal pressure hydrocephalus can predict response to shunting. Cerebrospinal Fluid Research. 2010;7(1):5-.
77. 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.
78. Grant AB, Alexander Robert B. A Lumped Parameter Model Suggests That Infusion Studies Overestimate the Cerebrospinal Fluid Outflow Resistance in Normal Pressure Hydrocephalus. Brain Sciences. 2024;14(12):1242-.
79. Gopal B. Predicting the response to ventriculoperitoneal shunt in patients with Normal Pressure Hydrocephalus 2011.
80. 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.
81. Anders E, Bo L, Koskinen LOD, Jan M. Infusion technique can be used to distinguish between dysfunction of a hydrocephalus shunt system and a progressive dementia. Medical & Biological Engineering & Computing. 2004;42(5):644-9.
82. Bech-Azeddine R, Gjerris F, Gunhild W, Marek C, Marianne J. Intraventricular or lumbar infusion test in adult communicating hydrocephalus? Practical consequences and clinical outcome of shunt operation. Acta Neurochirurgica. 2005;147(10):1027-36.
83. Motohide A, Yoshihisa N, Yoshiko S, Shin-ichi I, Yoichiro A, Fujiko H, et al. Prediction of Effectiveness of Shunting Operation for Normal Pressure Hydrocephalus by

Quantitative Assessment of Clinical Symptoms. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine. 1995;32(7):426-30.
84. Kiyoshi O, Monan C, Toshiro S, Kouzo Y, Shouzo N. Value of Continuous Spinal Drainage in Normal Pressure Hydrocephalus and Secondary Communicating Hydrocephalus. Neurologia Medico-chirurgica. 1983;23(12):952-8.
85. Pasquale G, Giancarlo L, Saverio C, Nicola Di L, Berardino P, Antonio S. Accuracy and safety of 1-day external lumbar drainage of CSF for shunt selection in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Journal of Neurosurgery. 2019;131(4):1-7.
86. Klara Brgić M, Goran M, Hrvoje B, Marasanov S, Goran Š, Ena Španić P, et al. Biomarker changes in suspected idiopathic normal-pressure hydrocephalus patients undergoing external lumbar drainage: a pilot study. Croatian Medical Journal. 2024;65:328-38.
87. Massimo M, Concetta M, Massimo M, Filippo Maria P, Paolo M. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Journal of Neurosurgery. 2006;105(5):800-2.
88. Michael B, James R, Alexander K, Matthew CT, John-Christopher AF, Emma P, et al. Neurocognitive change over the course of a multiday external lumbar drain trial in patients with suspected normal pressure hydrocephalus. Clinical neuropsychologist. 2024:1-17.
89. Daisuke N, Toru F, Naomi C, Vaishali SP, Anthony MA. Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) as a Cognitive Evaluation Tool for Patients with Normal Pressure Hydrocephalus. Neurologia Medico-chirurgica. 2016;56(2):51-61.
90. Tarek YEA, Eva MW, Benjamin K, James PC, Om JN, Aaron P, et al. Lumbar drain trial outcomes of normal pressure hydrocephalus: a single-center experience of 254 patients. Journal of Neurosurgery. 2020;132(1):306-12.
91. Lance SG, Nicole BF, Jessica LL, Peter Mc LB. Techniques and complications of external lumbar drainage for normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2008;63(4):379-84.
92. 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.

93. 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.
94. Jeppsson A, Zetterberg H, Blennow K, Wikkelsø C. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: pathophysiology and diagnosis by CSF biomarkers. Neurology. 2013;80(15):1385-92.
95. 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.
96. 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).
97. Shoji Y, Ryuta N, Hiroyuki Y. Neurofilaments light chain/Neurofilaments heavy chain. 2020. p. 193-203.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Jeppsson A, Sandelius Å, Zettergren A, Kern S, Skoog I, Blennow K, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of neurofilament light protein correlate in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Fluids and Barriers of the CNS. 2023;20(1):54.
102. Bradac O. Normal Pressure Hydrocephalus: Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Outcome: Springer Nature; 2023.

103. Taghdiri F, Vasilevskaya A, Anastassiadis C, Multani N, Lang AE, Fasano A, et al. Neurofilament light as a marker of neuro-axonal injury and potential biomarker of disease progression in normal pressure hydrocephalus. Alzheimer's & Dementia. 2022;18:e065089.
104. Davenport C, Taghdiri F, Vasilevskaya A, Anastassiadis C, Thapa S, Dimal NP, et al. Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light as a Marker of Neuro-axonal Injury in Normal Pressure Hydrocephalus (P10-6.001). Neurology. 2023;100(17_supplement_2):4067.
105. Badrieh F, Sara B, Franziska B, Prescott K, Veronika K, Johannes D, et al. Comparative analysis of cerebrospinal fluid neurofilament medium, light and heavy chain in neurodegenerative diseases using a novel assay for the detection of neurofilament medium chain. 2025.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. Cerilli LA, Wick MR. Immunohistology of soft tissue and osseous neoplasms. Diagnostic immunohistochemistry: Elsevier; 2006. p. 65-120.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. Michetti F, Clementi ME, Di Liddo R, Valeriani F, Ria F, Rende M, et al. The S100B protein: a multifaceted pathogenic factor more than a biomarker. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(11):9605.

114. Maria Antonietta I, Patrizia B, Roberto S. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. 8672015. p. 125-43.
115. 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.
116. Selena H, Janko K, Anja P. Multifunctional roles of γ-enolase in the central nervous system: more than a neuronal marker. Cell & Bioscience. 2024;14:1-16.
117. Katharina M-S, Natalia KL, Tugba Y, Tim L, Aschwin GJK, Sabine R, et al. Normal Pressure Hydrocephalus Associated with Alzheimer's Disease. Annals of Neurology. 2020;88(4):703-11.
118. Nooijen PTGA, Schoonderwaldt HC, Ron AW, Hommes OR, Lamers KJB. Neuron-specific enolase, S-100 protein, myelin basic protein and lactate in CSF in dementia. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 1997;8(3):169-73.
119. 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.
120. 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).
121. 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).
122. 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-.
123. 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-.

124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. Karol M, Pier Paolo P, Marta P, Barbara B, Silvana A, Luca R, et al. P-Tau as prognostic marker in long term follow up for patients with shunted iNPH. Neurological Research. 2021;43(1):78-85.
128. Virgilio E, De Marchi F, Contaldi E, Dianzani U, Cantello R, Mazzini L, et al. The role of Tau beyond Alzheimer’s disease: a narrative review. Biomedicines. 2022;10(4):760.
129. Luikku A, Nerg O, Anne MK, Tuomo H, Antti J, Susanna K, et al. Deep learning assisted quantitative analysis of Aβ and microglia in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus in relation to cognitive outcome. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. 2024.
130. Kaito K, Masakazu M, Madoka N, Mitsuyasu K, Yumiko M, Shuko N, et al. Cerebrospinal Fluid Amyloid-β Oligomer Levels in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. Journal of Alzheimer's Disease. 2021;83(1):179-90.
131. Sami Abu H, Johan V, Dag S, Irina A, Kristina Giuliana C, Niklas M. Brain tissue Aβ42 levels are linked to shunt response in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Journal of Neurosurgery. 2018;130(1):121-9.
132. Chihiro A, Madoka N, Masakazu M, Ikuko O, Yumiko M, Kaito K, et al. Change of Amyloid-β 1-42 Toxic Conformer Ratio After Cerebrospinal Fluid Diversion Predicts Long-Term Cognitive Outcome in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. Journal of Alzheimer's Disease. 2018;63(3):989-1002.
133. Heikki L, Anna J, Carsten W, Kaj B, Henrik Z, Radu C, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers that reflect clinical symptoms in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients. Fluids and Barriers of the CNS. 2022;19(1).

134. 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.
135. 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.
136. Alexandria L, Jacqueline D, Abhay M. CSF biomarkers predict long term improvement after shunt surgery for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (4211). Neurology. 2021.
137. Rebecca G, Anna J, Per MH, Katarina L, Dan F, Henrik Z, 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.
138. Hebb AO, Cusimano MD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. Neurosurgery. 2001;49(5):1166-84; discussion 84-6.
139. Bradley Jr WG. Diagnostic tools in hydrocephalus. Neurosurgery Clinics of North America. 2001;12(4):661-84.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. Giner JF, Roberto S-R, Flórez N, Angel A-B, Gracián G-M, Ponz A, et al. Quantitative phase-contrast MRI study of cerebrospinal fluid flow: a method for identifying patients with normal-pressure hydrocephalus. Neurologia. 2014;29(2):68-75.
144. Yoshihara M, Tsunoda A, Kanako S, Kanayama S, Arturo C. Differential diagnosis of NPH and brain atrophy assessed by measurement of intracranial and ventricular CSF volume with 3D FASE MRI. 711998. p. 371-4.
145. William GB, Keith EK, Brian B. Flowing cerebrospinal fluid in normal and hydrocephalic states: appearance on MR images. Radiology. 1986;159(3):611-6.

146. Helen W, Petr S, Awista Z, Adéla B, Ondřej B. Volumes and velocities: Meta-analysis of PC-MRI studies in normal pressure hydrocephalus. Acta neurochirurgica. 2024;166(1).
147. Fazal Hadi F. A Descriptive Study on Complications of Ventriculoperitoneal Shunt Surgery in Nangarhar Regional Hospital 25/Mar/2018 â€“ 16/Mar/2019. International Journal Of Medical Science And Clinical Invention. 2022;9(11):6308-9.
148. Ciccolo G, Longo M, Mormina E, Alafaci C, Antonello C, Germanò A, et al. Magnetic Resonance Imaging diagnosis in normal pressure hydrocephalus. World Neurosurgery. 2023.
149. Hanlin C, Yinxi Z, Hui G, Keru H, Yu Sheng L, Yuting C, et al. Radiological biomarkers of idiopathic normal pressure hydrocephalus: new approaches for detecting concomitant Alzheimer's disease and predicting prognosis. Psychoradiology. 2022;2(4):156-70.
150. Andrea Q, Alessia S, Domenico La T, Maurizio M, Basilio V, Salvatore N, et al. Magnetic Resonance Imaging Biomarkers Distinguish Normal Pressure Hydrocephalus From Progressive Supranuclear Palsy. Movement Disorders. 2020;35(8):1406-15.
151. Halil Ibrahim O, Bilge K, Selçuk Ç. Idiopathic normal pressure hydrocephalus-like MRI features in patients with progressive supranuclear palsy: a comparative case-control study. Neurological Research. 2022;44(9):807-13.
152. Tetsuo K, Kohei M, Kazuhisa D, Takehisa O, Hiroji M. Diffusion Tensor Imaging of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus : A Voxel-Based Fractional Anisotropy Study. Neurologia Medico-chirurgica. 2012;52(2):68-74.
153. Pragalv K, Matthew CM, Petrice C, Richard LE, John H. Magnetic Resonance Elastography as a Prognostic Tool for Surgical Outcomes in Normal Pressure Hydrocephalus. Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine  Scientific Meeting and Exhibition International Society for Magnetic Resonance in Medicine Scientific Meeting and Exhibition. 2024.
154. Dan W, Abhay M, Wen S, Ari MB, Susumu M, Susumu M. Systematic volumetric analysis predicts response to CSF drainage and outcome to shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus. European Radiology. 2021;31(7):4972-80.
155. Aleš V, Vaclav G, Skalicky P, Arnošt M, Vojtech S, Vrana J, et al. Boosting phase-contrast MRI performance in idiopathic normal pressure hydrocephalus diagnostics by means of machine learning approach. Neurosurgical Focus. 2022;52 4:E6-E.

156. Owen PL, Zhusi Z, Lei B, Zhicheng J, Yuwei D, Kevin SK, et al. MRI-Based Prediction of Clinical Improvement Following Ventricular Shunt Placement for Normal Pressure Hydrocephalus (NPH): Development and Evaluation of an Integrated Multi-Sequence Machine Learning Algorithm. American Journal of Neuroradiology. 2024:ajnr.A8372-ajnr.A.
157. Fubuki S, Fujita D, Kenichi S, Kazunari I, Syoji K. Differentiating Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Using Multi-Head Attention CNN with Diversify-Loss in Brain MRI. 2024:1-5.
158. Lee J, Kim D, Suh CH, Yun S, Choi KS, Lee S, et al. Automated Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Diagnosis via Artificial Intelligence–Based 3D T1 MRI Volumetric Analysis. American Journal of Neuroradiology. 2025;46(1):33-40.
159. Xiang Z, Junfeng X. Application of Evans Index in Normal Pressure Hydrocephalus Patients: A Mini Review. Frontiers in Aging Neuroscience. 2022;13.
160. Ahmed KT, Etienne H, Neil K, Laurence DW. Evans' index revisited: the need for an alternative in normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2011;68(4):939-44.
161. Pragya S, Dil Islam M, Karki S, Sunima M, Bishal S, Roshan Kumar C. Evan’s Index in adult Nepalese population: A Computerized Tomographic Study. Birat Journal of Health Sciences. 2022;7(2):1816-20.
162. Bello Zakariya A, Jibrin Usman D. Assessment of Evan’s Index in North-Western Nigeria using Computerised Tomography. Journal of Scientific Research and Reports. 2023.
163. Bayer S, Algowiez R, Shetty A. Development of Reference Values of Evans Index Using Computerized Tomographic Scan in Healthy Individuals and Comparison with Hydrocephalous Patients of Saudi Origin. International journal of current research and review. 2021:129-32.
164. Paolo M, Aurelia R, Simone P, Gianfranco G, Claudio Di B, Italo N, et al. In normal aging ventricular system never attains pathological values of Evans' index. Oncotarget. 2016;7(11):11860-3.
165. Hirotsune N, Yoshimi M [Post-operative improvement of 14 cases who were considered iNPH despite Evans' index of 0.3 or less]. No shinkei geka Neurological surgery. 2013;41(1):25-30.
166. Roser G-A, Sira D, Carlos B-C, Francisco Javier G, Belen M, Pilar T, et al. Comparison of elevated intracranial pressure pulse amplitude and disproportionately

enlarged subarachnoid space (DESH) for prediction of surgical results in suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus. Acta Neurochirurgica. 2016;158(11):2207-13.
167. Anika Maí J, Christian Bonde P, Sune M, Frantz Rom P, Bjarni J. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: validation of the DESH score as a prognostic tool for shunt surgery response. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2024.
168. Park HY, Park CR, Chong Hyun S, Kim MJ, Woo Hyun S, Sun Jong K. Prognostic Utility of Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Treated with Ventriculoperitoneal Shunt Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. American Journal of Neuroradiology. 2021;42(8):1429-36.
169. Ahmed AK, Mark GL, Abhay M, Jaehoon S, Aygun N, Haris IS, et al. Does the Presence or Absence of DESH Predict Outcomes in Adult Hydrocephalus. American Journal of Neuroradiology. 2018;39(11):2022-6.
170. Sunju L, Jae Sung L, Cheong EN, Yoojin L, Jae Woo K, Ye Eun K, et al. Relationship between disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus and white matter tract integrity in normal pressure hydrocephalus. Dental science reports. 2023;13.
171. John DL. Other surgical interventions. Pain Practice. 2006;6(1):58-62.
172. Jantana K. Normal Pressure Hydrocephalus: An Emerging Dilemma in the Elderly. 2016;68(3):191-7.
173. 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.
174. 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.
175. Howard LW, Shlomo C, Henry C, Jeffrey HW. Current treatment of normal-pressure hydrocephalus: comparison of flow-regulated and differential-pressure shunt valves. Neurosurgery. 1995;37(5):877-84.
176. Renan MP, Mariane TS, Matheus FO, Juliana Benevenuto T, Ricardo Abrantes do A, Manoel Jacobsen T, et al. Performance of the fixed pressure valve with antisiphon

device SPHERA® in the treatment of normal pressure hydrocephalus and prevention of overdrainage. Arquivos De Neuro-psiquiatria. 2015;74(1):55-61.
177. Suchorska B, Kunz M, Schniepp R, Jahn K, Christopher GG, JÃ¶rg CT, et al. Optimized surgical treatment for normal pressure hydrocephalus: comparison between gravitational and differential pressure valves. Acta Neurochirurgica. 2015;157(4):703-9.
178. Miethke C. Shunt Technology for the Treatment of Hydrocephalus. Normal Pressure Hydrocephalus: Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Outcome: Springer; 2023. p. 389-447.
179. Christian W, Lukas G, Philipp N, Niklas von S, Niklas von S, Marina P, et al. Flow-regulated versus differential pressure valves for idiopathic normal pressure hydrocephalus: comparison of overdrainage rates and neurological outcome. Acta Neurochirurgica. 2020;162(1):15-21.
180. Yavor B, Karl R, Nirjhar H, Michael B, Sebastian B. Neurological outcome and frequency of overdrainage in normal pressure hydrocephalus directly correlates with implanted ventriculo-peritoneal shunt valve type. Neurological Research. 2017;39(7):601-5.
181. Pierre S, Markus Florian O, Lennart S. Comparison Between Flow-Regulated and Gravitational Shunt Valves in the Treatment of Normal Pressure Hydrocephalus: Flow-Grav Study. Neurosurgery. 2021;89(3):413-9.
182. Johannes L, Ullrich M, Müller C, Michael JF, Uwe K, Niels L, et al. Safety and efficacy of gravitational shunt valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a pragmatic, randomised, open label, multicentre trial (SVASONA). Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2013;84(8):850-7.
183. Lukas G, Pieczewski J, David Z, Christoph K, Marco T, Roland G, et al. Prospective evaluation of flow-regulated valves for idiopathic normal pressure hydrocephalus: 1-year results. Journal of Clinical Neuroscience. 2024;124:94-101.
184. Christian W, Lukas G, Andre Pascal S, Roland G, Boris K. Minimizing overdrainage with flow-regulated valves - Initial results of a prospective study on idiopathic normal pressure hydrocephalus. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2018;173:31-7.
185. Oliveira L, Hakim F, Semione G. Ventriculoatrial shunt versus ventriculoperitoneal shunt: a systematic review and meta-analysis. Neurosurgery. Published online December 20, 2023.

186. 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.
187. Abubakar AM, Dr Usman B. Complications of Ventriculoperitoneal Shunt for Infantile Hydrocephalus: A Single Nigerian Centre Experience. Borno Medical Journal. 2023.
188. Pankaj K, Sharad P, Nitin B, Sourabh S, Gupta LN, Ravi Prakash J. A Retrospective Study on Ventriculoperitoneal Shunt Complications in a Tertiary Care Centre. 2020;9(03):170-4.
189. Aliyu Muhammad K, Nasiru Jinjiri I, Ali L, Sahabi MS. Uncommon complications of ventriculoperitoneal shunt surgery: review of four cases and literature review. Egyptian Journal of Neurosurgery. 2020;35(1):1-5.
190. Hussam SH, Hisham AA, Essam AE, Ahmed Mohamed Zaki N, Hany Abdel Fattah E. Rare ventriculoperitoneal shunt complication: Sigmoid colon perforation and anal extrusion. Medical science. 2023;27(131):1-4.
191. Tommy Alfandy N, Sumarno S, Farhad Ba, Donny Wisnu W, Ronald Aprianto P, Melani M, et al. Complications of ventriculoperitoneal shunts: Infection and exposure in hydrocephalus patients: A case series. Surgical Neurology International. 2024;15:313-.
192. Hyeon Gu K, Kyu Yong C, Jong Hyeon M, Lee LS. Colonic perforation as a complication of ventriculoperitoneal shunt: two case reports with a literature review. Journal of the Korean Society of Stereotactic and Functional Neurosurgery. 2022.
193. Dr. Md. Aminur R. Ventriculoperitoneal (VP) Shunt Surgery and their Complications in Children: A Prospective Observational Study. East African scholars journal of medical sciences. 2023;6(03):94-9.
194. 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.
195. 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.

196. Waqar M, Ellenbogen JR, Stovell MG, Al-Mahfoudh R, Mallucci C, Jenkinson MD. Long-term outcomes of endoscopic third ventriculostomy in adults. World Neurosurgery. 2016;94:386-93.
197. Sankey EW, Jusué-Torres I, Elder BD, Goodwin CR, Batra S, Hoffberger J, et al. Functional gait outcomes for idiopathic normal pressure hydrocephalus after primary endoscopic third ventriculostomy. Journal of Clinical Neuroscience. 2015;22(8):1303-8.
198. Andrés S-H, Fernando H, Juan Fernando Rn, Enrique Jn-H, Juan AMa-C, Diego Q-R, et al. Ventriculo-atrial shunt. Comparison of an ultrasound-guided peel-away technique versus conventional technique in the management of normal pressure hydrocephalus: A retrospective cohort. Surgical Neurology International. 2021;12:531-.
199. Silvia Tatiana Q, Felipe R-V, AndrÃ©s Felipe Hortua M, Lina V, Paula R, Rafael Augusto Azuero G. Ventriculo-atrial shunt with occlusion of the internal jugular vein: operative experience and surgical technique. Chinese neurosurgical journal. 2024;10.
200. Vinu VG, Anil Kumar P. Rare sequelae following ventriculoatrial shunt: Case report and review of literature. Asian journal of neurosurgery. 2016;11(2):173-.
201. Walter S, Bosch T, Bauriedel G, Gätz C, Klare B, Henselmann L, et al. Internal medicine complications of ventriculoatrial shunt. Medizinische Klinik. 1995;90(2):67-71.
202. Huw MJ, Rahim AH, Paul L. Patient dependant on ventriculo-atrial shunt after 49 years. British Journal of Neurosurgery. 2015;29(4):587-8.
203. Robert HP. The Ventriculo-Atrial Shunt. Journal of Neurosurgery. 1966;25(5):602-8.
204. Xinxia G, Abdul Malik P, Zhoule Z, Chengwei C, Jingquan L, Hongjie J, et al. Ventriculosternal Shunt for the Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Case Report. Frontiers in Surgery. 2021;8:607417.
205. Lylyk P, Charles CM, Adnan S, Howard R, Ivan L, Carlos B, et al. The Shunt® System: A Novel Minimally Invasive CSF Shunting System for the Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (P10-4.014). Neurology. 2024.
206. Naoyuki S, Nobumasa K, Watanabe AS, Mayumi K, Yojiro S [Lumbo-Peritoneal Shunt for Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus:Surgical Technique]. No shinkei geka Neurological surgery. 2022;50 2(2):348-57.
207. Man-Kyu P, Kyunghun K, Sang-Kyu S, Eunhee P, Kiâ€□Su P. Combining Unilateral Biportal Endoscopic Surgery with Lumboperitoneal Shunt Surgery for Patients

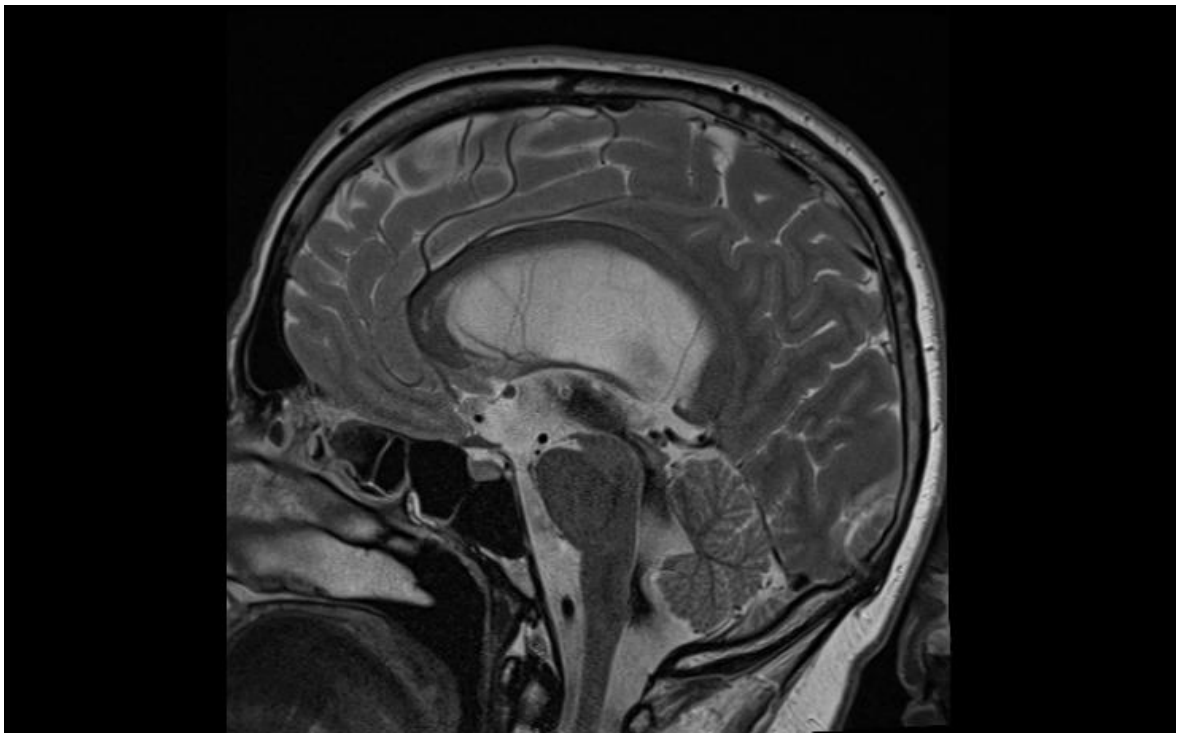
with Coexisting Normal-Pressure Hydrocephalus and Lumbar Spinal Stenosis: A Technical Note. World Neurosurgery. 2024.
208. Antes S, Stadie A, Müller S, Linsler S, Breuskin D, Oertel J. Intracranial pressure–guided shunt valve adjustments with the Miethke sensor reservoir. World neurosurgery. 2018;109:e642-e50.
209. 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.
210. Czosnyka M, Czosnyka Z. Origin of intracranial pressure pulse waveform. Acta Neurochirurgica (Wien). 2020;162(8):1815-7.
211. 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.
212. Miethke Gmb H, Co KG. M.scio® - READING INNER VALUES FOR THE BIG PICTURE. Tutlingen, Germany: Aesculap AG | Am Aesculap-Platz | 78532 Tuttlingen | Germany; 2022.
213. Saket T, Kinkar J, Yatika C, Kashish K, Harshitha R, Abhinav K, et al. Navigating the Enigma: A Comprehensive Review of Idiopathic Intracranial Hypertension. Cureus. 2024.
214. Brian C, Michael AW, Courtney EF. Diagnosis and medical management of idiopathic intracranial hypertension. 2024. p. 103-7.
215. Made I, Adnyana O, Carolin Tiara Lestari I, Carolin T, Lestari I. Idiopathic intracranial hypertension: from concise history to current management. The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2023;59:1-7.
216. Walid B, Valérie B, Nancy JN. Idiopathic Intracranial Hypertension. 2023.
217. Robelin F, Marc L, Frédéric R, Yannick B, Pierre-Olivier C [Idiopathic intracranial hypertension: From physiopathological mechanisms to therapeutic decision]. 2022;43(11):661-8.
218. Raza SA, Haseeb Noor A. Idiopathic Intracranial Hypertension: An Overview. Journal of the foundations of ophthalmology. 2022.
219. Souza MN, Barbara de Alencar Leite C, Felipe Reinaldo Deus Ramos S, Ida F. Update on Idiopathic Intracranial Hypertension Management. Arquivos De Neuro-psiquiatria. 2022;80:227-31.

220. Elizabeth B. Idiopathic intracranial hypertension. JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants. 2019;32(5):30-5.
221. Benjamin RW, Susan PM, Alexandra JS. Idiopathic intracranial hypertension: Update on diagnosis and management. Clinical Medicine. 2020;20(4):384-8.
222. Aristotelis VK, Evangelia L, Spyros K, Christos A, George S. Idiopathic Intracranial Hypertension: Epidemiology, pathophysiology, clinical features and contemporary management. Hospital chronicles. 2016;11(2):77-84.
223. Samuel B, Beau BB. Update on the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Intracranial Hypertension. Seminars in Neurology. 2015;35(5):527-38.
224. Jasem YA-H, Ismail Ibrahim I, Mohamed I, John KJ, Fatemah H, Walaa AK, et al. Demographics, Clinical Characteristics, and Management of Idiopathic Intracranial Hypertension in Kuwait: A Single-Center Experience. Frontiers in Neurology. 2020;11:672-.
225. Susan PM. Current and emerging diagnostic and management approaches for idiopathic intracranial hypertension. Expert Review of Neurotherapeutics. 2023;23(5):457-66.
226. Robelin F, Mickael L, Frédéric R, Yannick B, Pierre-Olivier C. Hypertension intracrânienne idiopathique : des mécanismes physiopathologiques à la décision thérapeutique. 2022;43(11):661-8.
227. 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.
228. 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.
229. 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.
230. 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.

231. 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.
232. 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.
233. 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.
234. 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.
235. 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.
236. 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.
237. 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.
238. 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.
239. 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.
240. 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.
241. 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.

# Přílohy

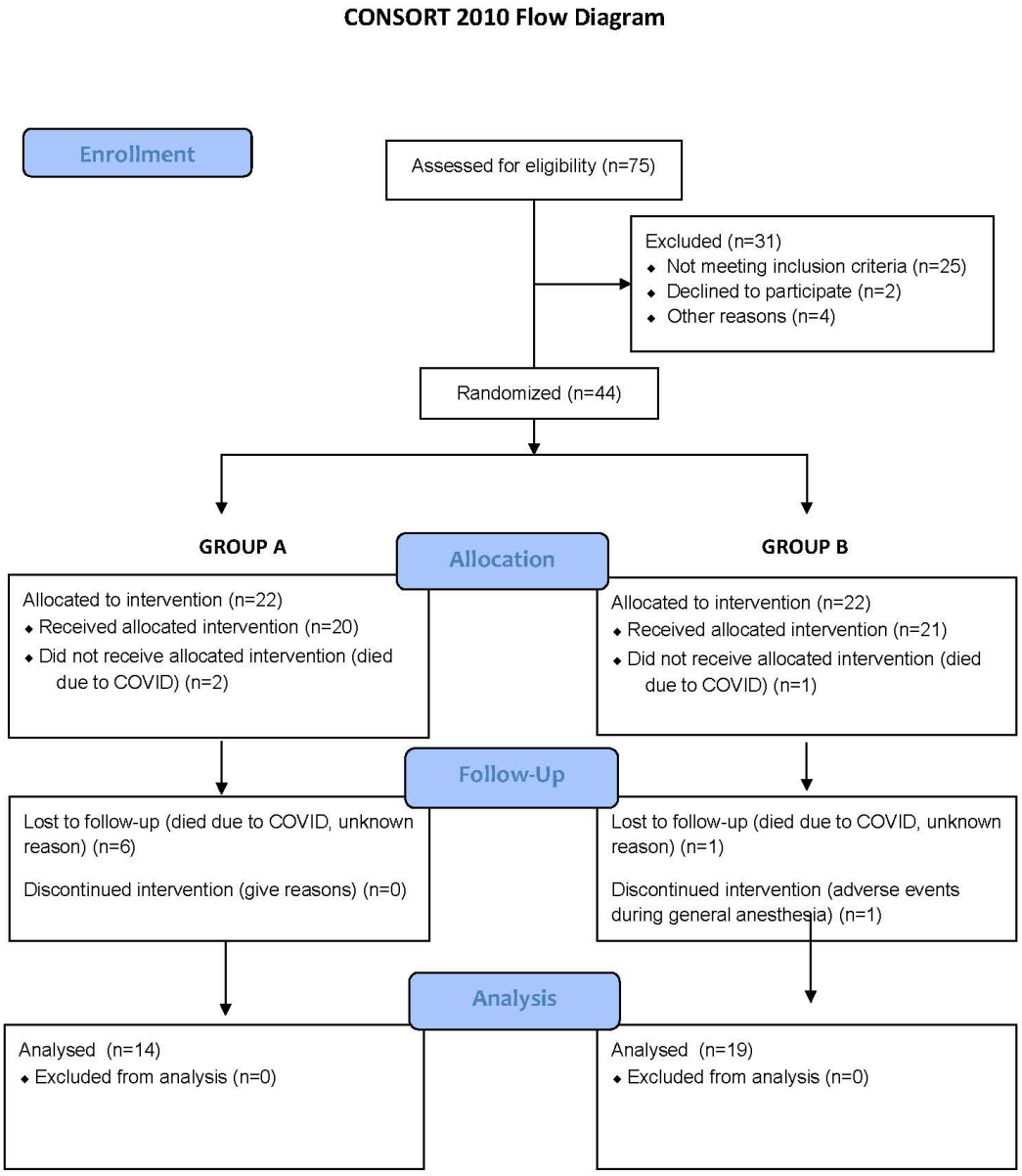
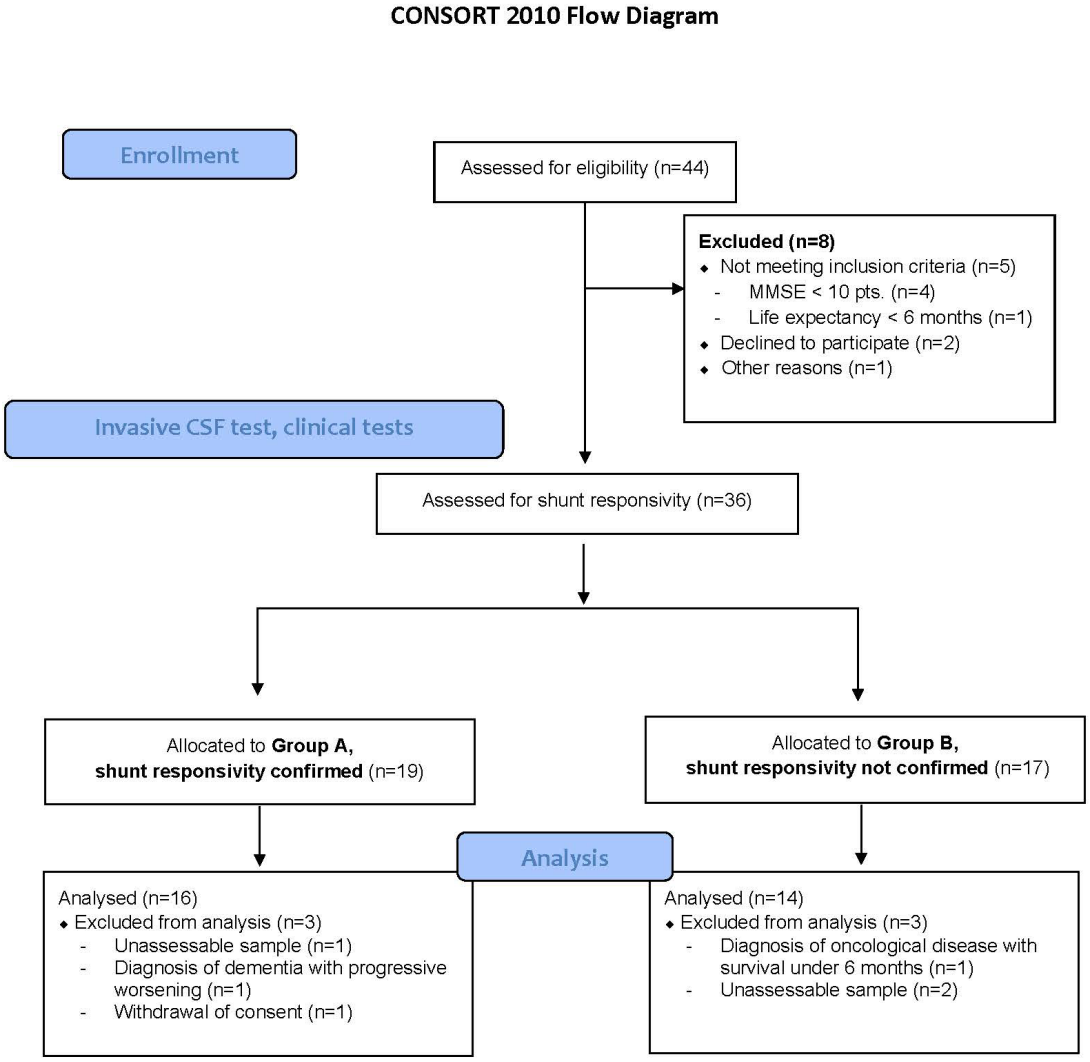
**Příloha 1.** Ilustrační snímky zobrazovacích vyšetření pacientů s NPH, archiv autora



**Příloha 1.1 MR snímek pacientky s NPH, sagitální sekvence, zachycen tokový fenomén likvoru v akveduktu**

**Příloha 1.2 CT snímek břicha s patrnou dislokací distálního (peritoneálního) katétru epifasciálně**

**Příloha 2.** Diagram zařazování pacientů do Části A výzkumu



**Příloha 3.** Diagram zařazování pacientů do Části B výzkumu