

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Neurovědy

Studijní obor: Neurovědy



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Aleš Vlasák

Použití experimentálního MR zobrazení v neurochirurgii, diagnostické markery u
expanzivních procesů mozku

Diagnostické markery u pacientů s normotenzním hydrocefalem

The use of experimental MR imaging in neurosurgery, diagnostic markers in expansive brain
processes

Diagnostic markers of patients with normal pressure hydrocephalus

Disertační práce

Školitel: Doc. MUDr. RNDr. Ondřej Bradáč, Ph.D.

Praha, 2021

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 23. 9. 2021

MUDr. Aleš Vlasák

Identifikační záznam:

VLASÁK, Aleš. Použití experimentálního MR zobrazení v neurochirurgii, diagnostické markery u expanzivních procesů mozku - Diagnostické markery u pacientů s normotenzním hydrocefalem. [The use of experimental MR imaging in neurosurgery, diagnostic markers in expansive brain processes - Diagnostic markers of patients with normal pressure hydrocephalus]. Praha, 2021, 70 stran. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN. Školitel: Doc. MUDr. RNDr. Ondřej Bradáč, Ph.D.

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval několika lidem, bez nichž by následující práce nemohla vzniknout.

Můj největší dík patří mému školiteli doc. MUDr. RNDr. Ondřeji Bradáčovi, Ph.D., bez jehož motivace, podpory, vedení a především trpělivého přístupu bych tuto práci jistě nedokončil.

Na druhém místě bych chtěl poděkovat doc. MUDr. Danielu Hořínkovi, který mě seznámil s problematikou normotenzního hydrocefalu a pod jehož vedením jsem publikoval své první práce.

Dále děkuji kolegům z naší pracovní skupiny zabývající se diagnostikou a výzkumem normotenzního hydrocefalu, MUDr. Petrovi Skalickému a RNDr. Arnoštu Mládkovi.

V neposlední řadě děkuji svým nejbližším Kláře Faktorové a Filipu Vlasákovi za toleranci, obětavost a podporu, kterou mi projevovali po celou dobu mého studia.

Abstrakt

Přes dekády trvající výzkum normotenzního hydrocefalu (NPH) není dosud znám jednoznačný patofyziologický mechanismus tohoto onemocnění a z toho vyplývá i absence jednoznačného diagnostického biomarkeru. Přitom NPH je na rozdíl od podobných neurodegenerativních onemocnění plně léčitelný zavedením ventrikulo-peritoneálního zkratu. Diagnostika stojí na invazivním funkčním testování, naopak zobrazovací metody hrají pouze podpůrnou roli. Tato práce je vedena snahou o nalezení dostatečně senzitivního a specifického biomarkeru na MRI zobrazení s využitím pokročilých analytických metod. V tomto směru byla testována především strukturální volumetrie a metoda fázového kontrastu. Jednotlivé parciální výsledky obou těchto modalit již byly v literatuře popsány, závěry však byly nejednoznačné. Přínosem této práce je především rozsah testovaných parametrů a jejich dosud netestovaná pokročilá analýza – přesná automatická segmentace u volumetrické studie a algoritmy strojového učení u studie fázového kontrastu. V rámci volumetrické studie jsme provedli segmentaci celkem 26 struktur na 74 pacientech (29 s diagnostikovaným NPH, 45 bez NPH). V případě předoperačního vyšetření jsme prokázali statisticky významné rozdíly velikosti levého hipokampu, corpus callosum, levého globus pallidus internus, šedé a bílé hmoty a ve velikosti komorového systému. V rámci pooperačních kontrol jsme zjistili změny ve velikosti komor, telencefala, a pravého putamen. U studie fázového kontrastu jsme vyšetřili celkem 30 pacientů s NPH a objevili signifikantní rozdíly u 47 z 85 vyšetřených funkcí. Metodou strojového učení jsme dosáhli přesnosti 80 % u metody jako celku. Volumetrická studie odhalila několik statisticky významných změn objemu vyšetřovaných struktur v rámci předoperační diagnostiky i v pooperačním vývoji. Přes tyto dílčí výsledky však nutno konstatovat, že jednoznačné vodítko k diagnostice NPH neposkytuje. Studii fázového kontrastu MRI u normotenzního hydrocefalu jsme prokázali efektivitu přístupu strojového učení, které významně zjednodušuje využití této metody a zvyšuje její prediktivní hodnotu. Fázově kontrastní MRI s pomocí strojového učení může rozlišovat pacienty s NPH od zdravých kontrol s více než 80% specificitou a senzitivitou. Dalším přidáváním pacientů do testovací populace by se výsledky metody dále zpřesňovaly.

Klíčová slova: normotenzní hydrocefalus, strukturální volumetrie, fázový kontrast, strojové učení, zkratové operace

Abstract

Despite decades of research of normal pressure hydrocephalus (NPH), a clear pathophysiological mechanism of the disease is still unknown. This results in the absence of an unambiguous diagnostic biomarker. Moreover, NPH in contrast to similar neurodegenerative diseases is curable by insertion of a ventriculo-peritoneal shunt. Now the diagnostics is based on invasive functional testing, on the contrary, imaging methods play only a supporting role. This work is processed with an effort to find a sufficiently sensitive and specific biomarker of MRI imaging using advanced analytical methods. For this reason, the structural volumetry and the phase contrast method were tested. The individual partial results of both of these modalities have already been described in the literature, but the conclusions were controversial. The main contribution of this work is the range of tested parameters and their to date untested advanced analysis - accurate automatic segmentation in volumetric study and machine learning algorithms in phase contrast study. In a volumetric study, we segmented a total of 26 structures in 74 patients (29 with diagnosed NPH, 45 without NPH). In the case of preoperative examination, we demonstrated statistically significant differences in the size of the left hippocampus, corpus callosum, left globus pallidus internus, gray and white matter and in the size of the ventricular system. In the postoperative follow-up we found changes in the size of the ventricles, telencephalus, and right putamen. In the phase contrast study, we examined a total of 30 patients with NPH and found significant differences in 47 of the 85 functions examined. Using the machine learning method, we achieved an accuracy of 80 % for the method as a whole.

The volumetric study revealed several statistically significant changes in the volume of examined structures within preoperative diagnostics and in postoperative development. Despite these partial results, however, it must be stated that it does not provide an unambiguous biomarker to the diagnosis of NPH. In the phase contrast study we have demonstrated the effectiveness of the machine learning approach, which significantly simplifies the use of this method and increases its predictive value. Phase contrast MRI enhanced with machine learning can distinguish NPH patients from healthy controls with more than 80% specificity and sensitivity. Further addition of patients to the testing population would further refine the results of the method.

Keywords: normal pressure hydrocephalus, structural volumetry, phase contrast, machine learning, shunt surgery

Seznam použitých zkratk

10MWT	test chůze (10 meters walk test)
AD	Alzheimerova choroba (Alzheimer's Disease)
AdaBoost	Adaptive Boosting - metoda strojového učení
ADC	aparentní difuzní koeficient (apparent diffusion coefficient)
AIC	Africká vnitrozemská církev (Africa Inland Church)
AUC	area under the curve – ukazatel jak dobře parametr rozlišuje mezi 2 skupinami
BRAVO	protokol MRI zobrazení (brain volume)
CiNPHT	teorie patofyziologie normotenzního hydrocefalu (The Comprehensive Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Theory)
CMP	cévní mozková příhoda
CNS	centrální nervový systém
CSF	mozkomíšní mok (cerebrospinal fluid)
CT	výpočetní tomografie (computed tomography)
DESH	hydrocefalus s disproporčně zvětšenými subarachnoidálními prostory (Disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus)
DTI	zobrazení difuzních tenzorů (diffusion tensor imaging)
DWI	difúzně vážený obraz (diffusion weighted imaging)
EMBASE	bibliografická databáze (Excerpta Medica dataBASE)
ETV	endoskopická třetí ventrikulostomie (endoscopic third ventriculostomy)
ExtraTrees	Extra Trees - metoda strojového učení
FA	frakční anizotropie (fractional anisotropy)
FOV	zobrazované pole (field of view)
GBDT	Gradient Boosting Decision Tree - metoda strojového učení
GaussNB	Gaussian Naive Bayes - metoda strojového učení
GE	General Electrics
GE Signa Hdx	přístroj MRI od firmy GE Healthcare
ICP	nitrolební tlak (intracranial pressure)
IF	impact factor
LIT	lumbální infuzní test
LogReg	Logistic Regression - metoda strojového učení
LP	lumbo-peritoneální

MD	průměrná difuzivita (mean diffusivity)
MEDLINE	bibliografická databáze (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online)
MLP	Multilayer perceptron – metoda strojového učení
MMSE	krátký test kognitivních funkcí (mini mental state exam)
MRI	magnetická resonance (magnetic resonance imaging)
NPH	normotenzní hydrocefalus (normal pressure hydrocephalus)
OSV	typ ventilu od firmy Integra NeuroSciences (Orbis Sigma Valve)
P_0	vstupní hodnota tlaku
P_{max}	maximální měřená hodnota tlaku
PC MRI	metoda fázového kontrastu magnetické resonance
PRISMA	pravidla pro psaní pravdivé meta-analýzy či review (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)
PROMO	protokol MRI zobrazení (Real-time prospective motion correction)
R_{out}	výtokový odpor
R_{sys}	odpor systému
RF	Random Forest - metoda strojového učení
ROC	Receiver Operating Characteristic - graf, kvality binárního klasifikátoru
SA	subarachnoidální
SINPHONI	Japonská studie zabývající se normotenzním hydrocefalem (Study of idiopathic normal pressure hydrocephalus on neurological improvement)
SVASONA	studie bezpečnosti a účinnosti gravitačních jednotek u NPH
TE	čas ozvěny (echo time)
TR	čas mezi jednotlivými pulzy (time to repeat)
TUG	test chůze (Time Up and Go test)
USD	Americký dolar
v_{inf}	rychlost infuze
VP	ventrikulo-peritoneální
XGB	XGBoost - metoda strojového učení

OBSAH

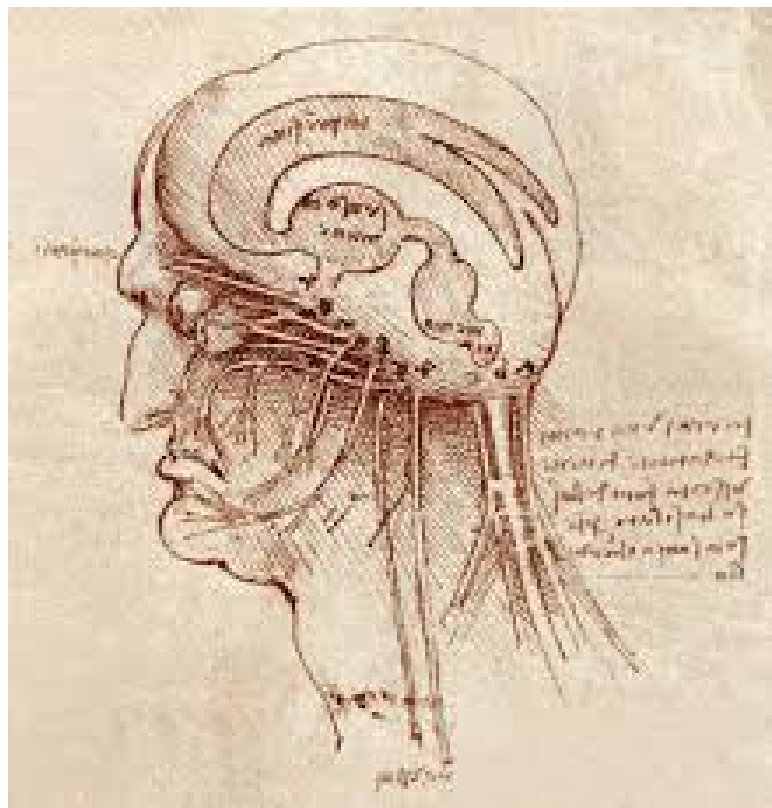
1	Úvod	1
1.1	Historie hydrocefalu	1
1.2	Klasifikace hydrocefalu	3
1.2.1	Normotenzní hydrocefalus	5
1.3	Epidemiologie normotenzního hydrocefalu	6
1.4	Patofyziologie normotenzního hydrocefalu	6
1.4.1	Patofyziologie sekundárního normotenzního hydrocefalu	6
1.4.2	Patofyziologie idiopatického normotenzního hydrocefalu	6
1.5	Klinické příznaky normotenzního hydrocefalu	7
1.5.1	Porucha chůze	8
1.5.2	Kognitivní poruchy	8
1.5.3	Inkontinence	9
1.6	Diagnostika	9
1.6.1	Klinická vyšetření a testy	9
1.6.2	Funkční vyšetření	10
1.6.3	Zobrazovací metody	13
1.7	Terapie	25
1.7.1	Zkratové operace	25
1.7.2	III. ventrikulostomie	27
2	Vymezení cílů práce, stanovení hypotéz	29
3	Metodika	30
3.1	Soubor pacientů s normotenzním hydrocefalem z Neurochirurgické a neuroonkologické kliniky 1.LFUK a ÚVN	30
3.1.1	Náběr zdravých kontrol	31
3.1.2	Vyšetřovací protokol MRI	31
3.1.3	Interpretace obrazových výsledků	31
3.1.4	Segmentace	32
3.1.5	Statistická analýza výsledků	33
3.1.6	Kalkulace vektorů průtokové křivky	33
3.1.7	Algoritmy strojového učení	33
3.2	Soubor pacientů s hydrocefalem v misijní nemocnici v Keni	34
4	Výsledky	35

4.1	Volumetrická studie	35
4.1.1	Použití volumetrie v rámci diagnostiky NPH	35
4.1.2	Volumetrické změny po zavedení ventrikulo-peritoneálního zkratu	41
4.2	Studie fázového kontrastu MRI u NPH s využitím strojového učení	45
4.3	Zhodnocení revizních operací po inzerci ventrikulo-peritoneálního zkratu u dětských pacientů v Kijabe, Keňa	48
5	Diskuze.....	50
6	Závěry, naplnění cílů.....	55
7	Souhrn	56
8	Summary.....	57
9	Seznam použité literatury	58
10	Přehled publikací autora	69
10.1	Publikace s IF, které jsou podkladem disertační práce	69
10.2	Publikace s IF, které souvisí s tématem disertační práce, nebyly však jejím přímým podkladem.....	69
10.3	Publikace s IF, které nesouvisejí s tématem disertační práce	69
10.4	IF všech již vydaných publikací	70

1 Úvod

1.1 Historie hydrocefalu

První, kdo popsal hydrocefalus jako nosologickou jednotku, byl pravděpodobně Hippokratés v 5. století před naším letopočtem. V jeho pojetí „vodnatosti mozku“ se jednalo však spíše o kolekci tekutiny obklopující mozek než o typické hromadění mozkomíšního moku uvnitř komorového systému tak, jak jej chápeme v dnešní době. Podobným způsobem uvažoval i Galén ve 2. století před naším letopočtem (Drake & Sainte-Rose, 1995). Tento koncept se změnil až po téměř 2000 letech s rozvojem anatomie a fyziologie (Obrázek 1).



Obrázek 1 Anatomická studie komorového systému zachycená Leonardem da Vinci podle Galénových tezí (Relkin, Marmarou, Klinge, Bergsneider, & Black, 2005)

V 16. století Andreas Vesalius popsal případ extrémně zvětšeného komorového systému (Torack, 1982). Následně Thomas Willis v 17. století vyslovil myšlenku, že mozkomíšní mok je produkován v choroidálních plexech (Pozeg & Flamm, 2009). Anglický lékař Robert Whytt v 18. století poprvé správně popsal onemocnění hydrocefalem u pacientů s tuberkulózní meningitidou (Breathnach, 2014). V dalších dvou stoletích se řada anatomů a fyziologů

podílela na popisu komorového systému a cirkulace mozkomíšního moku v CNS. Tento proces završil Lewis Weed počátkem 20. století. Ten správně lokalizoval produkci mozkomíšního moku do choroidálních plexů a zmapoval cirkulaci moku centrálním nervovým systémem (Weed, 1938). Souběžně s klasickým anatomickým a fyziologickým výzkumem pokročila věda i na poli neuropatologie. V roce 1949 vydala Dorothy Stuart Russell klasické dílo „Observations on the Pathology of Hydrocephalus“ (Russell, 1949), které mělo následně velký dopad na hledání léčebných modalit hydrocefalu.

Smysluplné počátky léčebných intervencí se datují na konec 19. století. V roce 1891 byl poprvé prokázán klinický efekt opakovaných odlehčujících lumbálních punkcí (Quincke, 1891). V následujících letech byly do léčby postupně zaváděny různé způsoby kontinuální externí drenáže – komorová, subdurální, subarachnoidální či subgaleální. Hydrocefalu se také podrobně věnoval „otec“ neurochirurgie Harvey Williams Cushing (Chesler, Pendleton, Ahn, & Quinones-Hinojosa, 2013). Zavedl do praxe lumbo-peritoneální drenáž za pomoci stříbrné kanyly. Vskutku revoluční přínos k této problematice měl někdejší Cushingův žák a pozdější oponent Walter Edward Dandy, který zavedl resekci choroidálního plexu jako metodu na snížení tvorby mozkomíšního moku (W. E. Dandy, 1918). Byl také první, kdo provedl 3. ventrikulostomii (WE Dandy, 1922). Technologická omezení vedla na dlouhou dobu k opuštění této metody.

Skutečným průlomem v léčbě bylo zavedení ventrikulo-jugulárního zkratu Frankem Nulsenem a Eugenem Spitzem v roce 1949 (Nulsen & Spitz, 1951). Do vývoje se následně vložil technik John W. Holter (Obrázek 2), jehož syn se narodil s těžkou formou spina bifida spojenou s hydrocefalem a který se léčil v Dětské nemocnici ve Filadelfii právě u Nulsena a Spitze. Holterův syn bohužel onemocnění nepřežil, nicméně spolupráce technika s neurochirurgy vedla nakonec v roce 1956 k sériové výrobě prvního biokompatibilního jednocestného ventilu (Boockvar, Loudon, & Sutton, 2001).



Obrázek 2 John W. Holter pracující na vývoji prvního ventilu (Boockvar et al., 2001).

Tzv. Spitz-Holterův ventil poté na dlouhá léta celosvětově dominoval na neurochirurgických pracovištích. Jenom v 60. letech bylo implantováno okolo 100 000 těchto ventilů. Co se týká místa implantace zkratu, tak původní ventrikulo-jugulární zkrat byl záhy nahrazen technicky jednodušším ventrikulo-peritoneálním zkratem (Ames, 1967). V roce 1973 Solomón Hakim publikoval své řešení programovatelného ventilu, jehož tlak lze upravit transdermálně za pomoci magnetu (Hakim, 1973). V dnešní době máme k dispozici nepřeborné množství ventilů, proximálních a distálních katetrů nebo antisifonových jednotek. Zkratové operace dnes v řešení hydrocefalu dominují.

Současně s rozvojem techniky a materiálů pro zkratové operace, docházelo k pokrokům na poli neuroendoskopie. Po Dandyho skromných začátcích byl další vývoj na dlouhá léta utlumen z důvodu technických limitů. K dalšímu rozvoji endoskopických výkonů u hydrocefalu dochází až v 80. a především 90. letech (Jones, Kwok, Stening, & Vonau, 1994). V posledních letech se znovu vrací i původní Dandyho koncept s kauterizací choroidálního plexu (Warf, 2005).

1.2 Klasifikace hydrocefalu

První, kdo navrhl nějaké klasifikační schéma u hydrocefalu, byl opět Walter Dandy z University Johna Hopkinse. Jeho původní animální experimentální práce spočívaly v injekci barevného roztoku do komorového systému s následným pokusem o jeho detekci v lumbální punkci (Pudenz, 1981). Na základě těchto experimentů rozdělil hydrocefalus na komunikující a nekomunikující. V roce 1919 se Dandymu podařilo zavést do klinické praxe pneumoencefalografii, která toto základní klasifikační schéma potvrdila (Walter Dandy, 1919). Několik autorů se pokoušelo tento koncept rozšířit. Raimondi se vrátil k původní definici hydrocefalu jako „vody na mozk“ a v jeho širším pojetí patří do tohoto onemocnění i další diagnózy jako např. edém mozku, intrakraniální cysty a podobně (Raimondi, 1994). Další klasifikace vznikla v Japonsku s cílem definovat „nezvladatelný“ hydrocefalus (Mori, 1995). Izraelská skupina navrhla klasifikaci hydrocefalu s ohledem na následný způsob léčby (Beni-Adani, Biani, Ben-Sirah, & Constantini, 2006). Výše uvedené klasifikační systémy však nezaznamenaly širší použití.

Nejednotnost v klasifikaci a způsobech léčby vedla nakonec v roce 2008 k vytvoření pracovní skupiny zabývající se hydrocefalem (International Society for Hydrocephalus and CSF Research). Na základě její práce vznikl systém, jehož základem je identifikace místa poruchy toku likvoru (Obrázek 3) a který současně nabízí optimální cestu k překonání této poruchy (H. L. Rekate, 2011).

Table 1 Utility of point of obstruction model

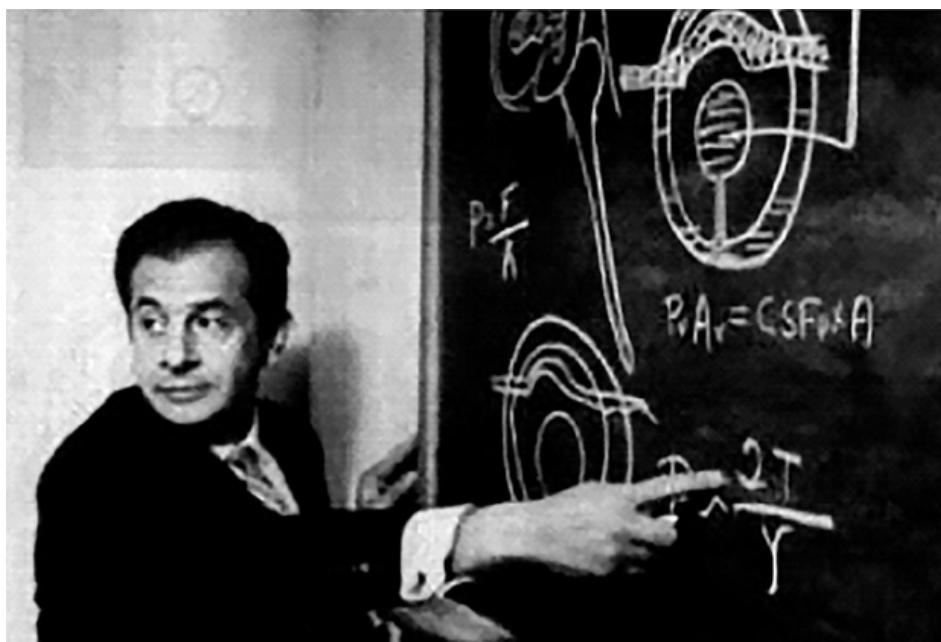
Point of obstruction	Differential DX	Treatments available
Foramen of Monro	Tumor	Shunt (unilateral or bilateral)
	Congenital absence	Endoscopic septum opening
	Ventriculitis	
	Functional	
Aqueduct of Sylvius	Tumor	Shunt
	Birth defect	ETV
	Secondary	
4th Ventricle foramina	Infection	Shunt
	Tumor	ETV
	Severe Chiari	Surgical opening
Spinal to CSAS	Subarachnoid	Shunt
	Hemorrhage	ETV
	LP shunt	
Arachnoid villi	Hemorrhage or infection	VP or LP shunt
Venous hypertension	Pseudotumor	VP or LP shunt
	Congenital hydrocephalus	Clot lysis
	Sinus thrombosis	Bariatric surgery for obesity-related

Obrázek 3 Klasifikační schéma hydrocefalu s návrhem léčby jednotlivých typů podle International Society for Hydrocephalus and CSF Research (H. L. Rekate, 2011).

Přes dekády trvající pátrání po jednotném klasifikačním schématu se v klinické praxi stále nejvíce používá dělení na komunikující a obstrukční hydrocefalus. Tento systém je totiž nejjednodušší a nejsrozumitelnější. Další běžné dělení je podle věku na dětský a dospělý. Trochu mimo tento klasický systém leží tzv. normotenzní hydrocefalus, jehož studium bylo hlavní náplní této práce.

1.2.1 Normotenzní hydrocefalus

V roce 1957 si kolumbijský neurochirurg a vědec Salomón Hakim (Obrázek 4) poprvé povšiml pacientů s ventrikulomegalií a normálním intrakraniálním tlakem (do 17,7 mmHg).



Obrázek 4 Salomón Hakim vysvětluje efekt Pascalova zákona na povrch komor (PEDRO et al., 2019).

Následná spolupráce s americkým neurologem Raymondem Delacy Adamsem vedla k publikaci jeho tezí (Adams, Fisher, Hakim, Ojemann, & Sweet, 1965; Hakim & Adams, 1965). Jedná se o onemocnění staršího věku s typickou klinickou triádou – porucha chůze, demence a porucha kontinence. Na rozdíl od jiných neurodegenerativních onemocnění je normotenzní hydrocefalus léčitelný zkratovou operací. Zásadním problémem je správná indikace pacientů při absenci jednoznačných indikačních kritérií.

1.3 Epidemiologie normotenzního hydrocefalu

Vzhledem k nesnadné diagnostice normotenzního hydrocefalu lze o jeho epidemiologii hovořit jen velmi obtížně. V recentním přehledovém článku (Zaccaria et al., 2020) bylo identifikováno 14 studií zabývajících se daným tématem. Nejčastější uváděná prevalence „pravděpodobného“ normotenzního hydrocefalu byla 10-22 případů na 100 000 obyvatel. Sami autoři nicméně v závěru článku konstatují, že se současnými znalostmi nelze epidemiologický výskyt NPH jednoznačně stanovit.

1.4 Patofyziologie normotenzního hydrocefalu

Normotenzní hydrocefalus lze z hlediska jeho etiologie rozdělit na dvě entity – idiopatický a sekundární normotenzní hydrocefalus. Zatímco idiopatický NPH vzniká bez zjevné premorbidní příčiny, sekundární navazuje na předchozí intrakraniální patologii - např. trauma, malignitu, či hemoragickou CMP.

1.4.1 Patofyziologie sekundárního normotenzního hydrocefalu

Přímou příčinou vzniku sekundárního hydrocefalu jsou fibrózy a adheze v subarachnoidálním prostoru. Jejich důsledkem je porucha cirkulace mozkomíšního moku, která vede v iniciálním stadiu k nárůstu tlaku. Po této epizodě může dojít (je třeba zdůraznit, že kauzalita v tomto případě není jednoznačná) k vytvoření nové patologické rovnováhy mezi tlakem a objemem mozkomíšního moku v komorovém systému (Daou, Klinge, Tjoumakaris, Rosenwasser, & Jabbour, 2016). Preklinické stadium je v případě sekundárního hydrocefalu typicky výrazně kratší - během týdnů, či měsíců (A. Marmarou et al., 1996) – na rozdíl od idiopatického NPH, kde toto období trvá roky. Obecně lze říci, že výsledky léčby sekundárního hydrocefalu bývají lepší v porovnání s idiopatickou variantou.

1.4.2 Patofyziologie idiopatického normotenzního hydrocefalu

Přestože od Hakimova ustanovení teorie normotenzního hydrocefalu uplynulo již více než 60 let, jednotná koncepce vysvětlující patofyziologii tohoto onemocnění stále chybí. Během let vzniklo několik základních patofyziologických konceptů. V současné době se zdá být

perspektivní teorie o úloze glymfatického systému (Rasmussen, Mestre, & Nedergaard, 2018), eventuálně o patologické expresi aquaporinu 4 v perivaskulárních astrocytech (Hasan-Olive, Enger, Hansson, Nagelhus, & Eide, 2019). Také je diskutována zřejmá role dechových poruch ve spánku (Roman, Jackson, Fung, Zhang, & Verma, 2019).

V roce 2017 byla Ammarem publikovaná studie CiNPHT (The Comprehensive Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Theory), která reviduje veškeré dostupné teorie (vyjma výše uvedených nových proudů) a shrnuje je do jednoho komplexního patologického schématu (Ammar, 2017). K rozvoji normotenzního hydrocefalu dochází dle tohoto systému kaskádovitým dějem, kde jeden mechanismus postupně determinuje další. Na samém počátku je rozšíření komor, které je doprovázeno pomalým tokem mozkomíšního moku do subarachnoidálních prostor a jeho nedostatečným vstřebáváním. Rozšíření komorového systému vede k mechanickému stresu na periventrikulární bílou hmotu a způsobuje ischemické poškození zde probíhajících axonů (Akai, Uchigasaki, Tanaka, & Komatsu, 1987). Reparativní změny této tkáně vedou k její snížené compliance. Obdobně se snižuje i plasticita ependymu (D. Greitz, Hannerz, Rahn, Bolander, & Ericsson, 1994). Přestože dochází k vyrovnání tlaku, síla působící na stěnu komory zůstává zvětšená (Keong et al., 2016). Současně probíhající ischemie periventrikulární tkáně vede k metabolické a biochemické dysbalanci (Kondziella, Sonnewald, Tullberg, & Wikkelso, 2008). V důsledku těchto změn dochází postupně k demyelinizaci axonů a apoptóze. Intersticiální mok se hromadí a zvětšuje se tlakový gradient z komor do subarachnoidálního prostoru – tzv. „transmantle pressure gradient“ (Hoff & Barber, 1974). Tento stav může dále vést k venózní kongesci a ještě většímu zhoršení transependymální transudace. Oba mechanismy zhoršují drenáž metabolitů a toxických látek (Bateman, 2004), což prohlubuje poškození axonů a gliálních buněk a vede k tvorbě gliálních jizev. Mozkomíšní mok se v této chvíli tvoří stejnou rychlostí jako u zdravých jedinců, nicméně průtok komorovým systémem je výrazně zpomalen. Nedávná studie familiárního výskytu NPH zjistila poruchu genové exprese CFAP43 způsobující ciliární dysfunkci ependymu (Morimoto et al., 2019). Ta do jisté míry zhoršený průtok moku komorovým systémem vysvětluje.

Je třeba zdůraznit, že jednoznačně přijatý patofyziologický mechanismus NPH stále chybí, a to navzdory intenzivnímu výzkumu v posledních dekadách. S tím také souvisí rozpaky při diagnostice a léčbě tohoto onemocnění.

1.5 Klinické příznaky normotenzního hydrocefalu

Normotenzní hydrocefalus je charakterizován triádou klinických příznaků – poruchou chůze, kognitivní poruchou a inkontinencí. Kompletní trias nicméně bývá plně vyjádřena u necelé poloviny pacientů. Z typických příznaků je porucha chůze již řadu let vnímána jako nejpodstatnější klinický příznak (Ojemann, Fisher, Adams, Sweet, & New, 1969).

1.5.1 Porucha chůze

Porucha chůze je většinou úplně prvním klinickým příznakem a také tím nejzásadnějším. Na druhé straně má porucha chůze u normotenzního hydrocefalu poměrně velkou variabilitu. Nejčastěji se popisuje jako apraxie chůze, ataxie, „zamrznutí“ v pohybu, obtíže při otáčení a iniciaci pohybu (Messert & Baker, 1966). Typická je tzv. magnetická chůze, chůze o široké bázi (Stolze et al., 2001). S nejistou chůzí jsou spojené časté pády, které dále významně ovlivňují kvalitu života a funkční status seniorů (Stolze et al., 2004). Ve starších studiích popisovaný distální tremor Parkinsonského typu (Krauss et al., 1997) novější studie nepotvrdily (Bugalho & Guimarães, 2007). Vysvětlením může být přesnější selekce NPH pacientů. Podle Nuttovy klasifikace spadá porucha chůze při normotenzním hydrocefalu pod frontální poruchy či tzv. frontální nerovnováhu (Nutt, Marsden, & Thompson, 1993). Příčinou je zřejmě porucha v suplementární motorické oblasti a periventrikulární bílé hmotě (Kuba et al., 2002). Dnes jsou za nejdůležitější parametry poruchy chůze považovány rychlost, kadence a délka kroku (Souza, Rocha, Martins, Kowacs, & Ramina, 2018).

1.5.2 Kognitivní poruchy

NPH tvoří z hlediska kognice komplexní syndrom, který není jednoznačně zařaditelný (Hellstrom, Klinge, Tans, & Wikkelse, 2012). Přitom klinické odlišení tohoto onemocnění od jiných forem neurodegenerace, jako například od Alzheimerovy choroby, je pro správnou diagnostiku klíčové. V rámci kognitivních poruch se u NPH nejčastěji popisuje porucha exekutivních funkcí a krátkodobé paměti (Kanno et al., 2012), na rozdíl od Alzheimerovy demence, u které bývá postižen celkový kognitivní status, krátkodobá a dlouhodobá paměť a exekutivní funkce. V porovnání s AD jsou zase u NPH více postižené frontální funkce postižením frontosubkortikálních drah a subkortikálních struktur. Zatímco Alzheimerova demence je popisovaná jako „kortikální demence“, NPH je „subkortikální demencí“ (van

Harten, Courant, Scheltens, & Weinstein, 2004). Problémem jsou časté zkřížené kognitivní syndromy, kdy jeden překrývá druhý a nelze jednoznačně určit „čistý“ kognitivní profil NPH pacienta.

1.5.3 Inkontinence

Porucha kontinence u normotenzního hydrocefalu je bezprostředně způsobena zvýšenou reaktivitou detrusoru. Ta vede k častému močení, urgencím, až čisté inkontinenci. Uvádí se, že až 95 % pacientů s NPH má hyperreaktivitu detrusoru dle urodynamického vyšetření (Sakakibara et al., 2008).

1.6 Diagnostika

Vzhledem k nedokonalým znalostem patofyziologie NPH chybí i jednoznačný diagnostický biomarker tohoto onemocnění. Přitom časná a správná diagnostika přináší lepší výsledky léčby (Vakili et al., 2016). Následující kapitola obsahuje popis současných způsobů diagnostiky normotenzního hydrocefalu. Ty lze rozdělit do třech základních skupin – klinické vyšetření a testy, funkční neboli likvorologické testy a zobrazovací metody.

1.6.1 Klinická vyšetření a testy

1.6.1.1 Neuropsychologie

Cílem neuropsychologického vyšetření je především vyloučit jiný druh neurodegenerativního onemocnění. Správně nastavenou baterii testů lze ale využít i při predikci odpovědi na zkratovou operaci (Thomas et al., 2005). Neuropsychologické vyšetření je neinvazivní a technicky nenáročné v porovnání s jinými vyšetřovacími modalitami. Základním testem je Mini Mental State Exam (MMSE), který testuje celkovou kognitivní performanci (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). Dále se používají testy exekutivních funkcí jako například Trail Making Test (Salthouse, 2011), testy slovní paměti jako Rey's Auditory Verbal Learning Test (Rey, 1958) a Controlled Oral Word Association Test (Benton, Sd, & Sivan, 1983), testy pracovní paměti jako Rey-Osterrieth Complex Figure Test (Osterrieth, 1944) anebo například testy na depresi - Geriatric Depression Scale (Yesavage et al., 1982). Každý tento test cílí na různé aspekty kognitivního a behaviorálního profilu

pacienta. Je třeba, aby testy byly prováděné zkušeným neuropsychologem a také jím následně komplexně zhodnoceny. Výsledek neuropsychologického vyšetření může pacienta vyloučit ze skupiny suspektních NPH pacientů, nelze však případný normotenzní hydrocefalus diagnostikovat pouze na jeho základě.

1.6.1.2 Vyšetření chůze

Porucha chůze je typicky prvním a nejvíce vyjádřeným příznakem normotenzního hydrocefalu. Ze všech příznaků také nejlépe odpovídá na zkratovou operaci (Pujari et al., 2008). Vyšetření chůze má značný význam nejen z hlediska diagnostiky, ale i objektivizace eventuálního zlepšení po tap testu, či lumbální drenáži. Je také vhodným ukazatelem efektu zkratového výkonu. U pacientů s normotenzním hydrocefalem se zdá být rychlost chůze nejvíce reprezentativním parametrem (Souza et al., 2018). Nejpoužívanějšími testy jsou Time Up and Go Test (TUG), 10 meters walk test (10MWT) a Berg Balance Scale. Klasický TUG byl navržen tak, že pacient sedí na 53 cm vysoké židli, ujde 3 metry, otočí se o 180° a znovu se posadí (Podsiadlo & Richardson, 1991). Hranice positivity tohoto testu se uvádí 16,5 sekund (Mendes, de Oliveira, & Pinto, 2017). 10 meters walk test se typicky provádí ve dvou měřeních – počet kroků a měření doby chůze (Stolze et al., 2000). The Berg Balance Scale využívá 14 statických a dynamických aktivit z každodenního života (Berg, Wood-Dauphinee, Williams, & Maki, 1992). Dodnes je používána i bodovaná stupnice The Dutch Gait Scale, která vychází z Dutch normal pressure hydrocephalus study (Boon et al., 1997), která vychází z 10 meters walk testu. Na vývoji ve skóre lze lépe dokumentovat případné zlepšení pacienta. Nověji se na některých pracovištích provádí videonahrávka ke snadnějšímu porovnání vzorce chůze.

1.6.1.3 Vyšetření inkontinence

Speciální urologické vyšetření nebývá při stanovování diagnózy normotenzního nutné, většinou stačí odběr anamnézy od pacienta či příbuzných.

1.6.2 Funkční vyšetření

Pokud by se diagnóza normotenzního hydrocefalu stanovovala pouze na základě klinického vyšetření a nálezů ventrikulomegalie, byl by efekt operačního řešení pouze u 60 %

pacientů (Relkin et al., 2005). V situaci, kdy chybí jednoznačný zobrazovací biomarker, je diagnostika pacientů s normotenzním hydrocefalem založena především na tzv. funkčních testech. Tyto testy jsou invazivní, a tím pádem zatížené určitým rizikem komplikace. Měly by tedy být prováděné s rozvahou pouze u pacientů jednoznačně suspektních při pozitivním radiologickém nálezů.

1.6.2.1 Tap test

Tento test byl představen již Hakimem a Adamsem (Hakim & Adams, 1965), kteří popsali klinické zlepšení pacientů po odpuštění 15 ml mozkomíšního moku. Od té doby obdobný test používá celá řada pracovišť a jako iniciální test jej doporučuje i Japonský algoritmus pro management NPH (Ishikawa et al., 2008). Různé studie uvádějí odlišné množství odpouštěného moku v rozmezí 30-50 ml s nejčastěji uváděnou hodnotou 50 ml. Senzitivita tohoto testu je udávána v rozmezí 26-62 % a specifita od 33 do 100 % (A. Marmarou, Bergsneider, Klinge, Relkin, & Black, 2005). Výsledek tedy není jednoznačný. Pacient, který se po odpuštění klinicky zlepší, může ze zkratové operace profitovat. Na druhou stranu pacient, u kterého ke zlepšení nedojde, nemůže být označen za NPH negativního (Wikkelsø, Hellström, Klinge, & Tans, 2013).

1.6.2.2 Lumbální drenáž

Široké využití tap testu na světových pracovištích vedlo k pozorování, že větší množství odpouštěného moku vede k ještě větší sensitivitě. Tak vznikla hypotéza, že přesnějších výsledků lze dosáhnout delším, kontinuálním odpouštěním mozkomíšního moku. Poprvé kontinuální drenáž zavedli do klinické praxe Haan a Thomeer (Haan & Thomeer, 1988). V jejich provedení toto vyšetření spočívalo v kontinuální lumbální drenáži 10 ml likvoru za hodinu po dobu 72 hod. Dodnes neexistují studie hodnotící výsledek drenáže v závislosti na době zavedení. Nejčastější doba zavedení je 3-5 dní. Morbidita tohoto testu je 3 % (hemoragie, infekce) a dalších 5,2 % pacientů může mít menší obtíže, jako je dočasné podráždění nervového kořene či cefaleu (Governale, Fein, Logsdon, & Black, 2008). Různé studie uvádějí sensitivitu testu lumbální drenáží mezi 50-100 % a specifitu 60-100 % (A. Marmarou et al., 2005). Vyšetření má větší sensitivitu než tap test a dokonce i než lumbální infuzní test (Mohapl et al., 2010). Jeho význam je tedy především u pacientů s negativním prvním testem, kterým je buď tap test, či LIT – dle zvyku pracoviště.

1.6.2.3 Lumbální infuzní test

Lumbální infuzní test je v České republice při diagnostice normotenzního hydrocefalu nejpoužívanějším funkčním testem. Jeho základem je aplikace nejčastěji Ringerova roztoku intratékálně. Při následném měření tlakových změn sledujeme porušenou likvorodynamiku u pacientů s NPH. Parametrem důležitým pro stanovení diagnózy NPH je potom výtokový odpor. Klasická technika v podobě tzv. Katzmanova testu (Katzman & Hussey, 1970) spočívá v aplikaci lumbální, subarachnoidální infuze konstantní známou rychlostí. Tím postupně dochází přeneseně k nárůstu intrakraniálního objemu mozkomíšního moku. Při zachování Monro-Kellieho doktríny (kde objem mozkomíšního moku, objem mozkové tkáně a objem krve v cévách tvoří dohromady konstantu, která musí být zachovaná) musí být tento nárůst kompenzován snížením objemu krve v cévách (objem mozkové tkáně je v tomto případě konstantní). Před začátkem infuze změříme iniciální hodnotu tlaku. Krátce po startu dojde k vyčerpání kompenzačních mechanismů v páteřním kanále a v okamžiku, kdy tlak překročí ICP, začne infuzní roztok stoupat vzhůru intrakraniálně. Po určité době dojde k vyčerpání absorpčních mechanismů a sledovaný tlak dosáhne plató (Obrázek 5). Měřenou hodnotou je potom výtokový odpor vypočítaný podle následujícího vzorce.

Výtokový odpor lze vypočítat podle vzorce:

$$R_{out} = \frac{P_{max} - P_0 - R_{sys}}{v_{inf}}$$

R_{out} = výtokový odpor

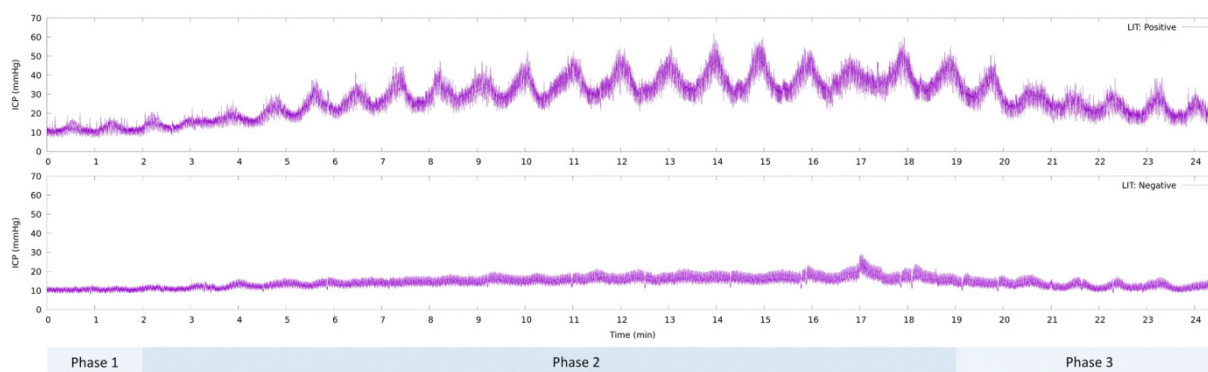
P_{max} = maximální naměřená hodnota tlaku

P_0 = vstupní hodnota tlaku

R_{sys} = odpor systému

v_{inf} = rychlost infuze

Výzkumy na zdravé populaci ukazují hodnoty nepřekračující R_{out} 10 mmHg/mlmin (Albeck, Borgesen, Gjerris, Schmidt, & Sorensen, 1991). Meta-analýzou publikovaných dat se zdá hodnota R_{out} nad 12 mmHg/mlmin jako hranice odlišující NPH pacienty (D.-J. Kim et al., 2015).



Obrázek 5 Výsledek pozitivního (nahore) a negativního (dole) lumbálního infuzního testu. 3 fáze měření - vyrovnání tlaku, dosažení plató, návratová fáze.

Modifikací tohoto testu může být bolusové podávání roztoku (Anthony Marmarou, Shulman, & Rosende, 1978). Senzitivita vyšetření LIT je různými autory udávána mezi 57-100 % (A. Marmarou et al., 2005). Zásadní je správné vedení vyšetření, které je náročné jak pro pacienta, tak pro vyšetřujícího během aplikace i při následné analýze výsledku (Ryding, Kahlon, & Reinstrup, 2018).

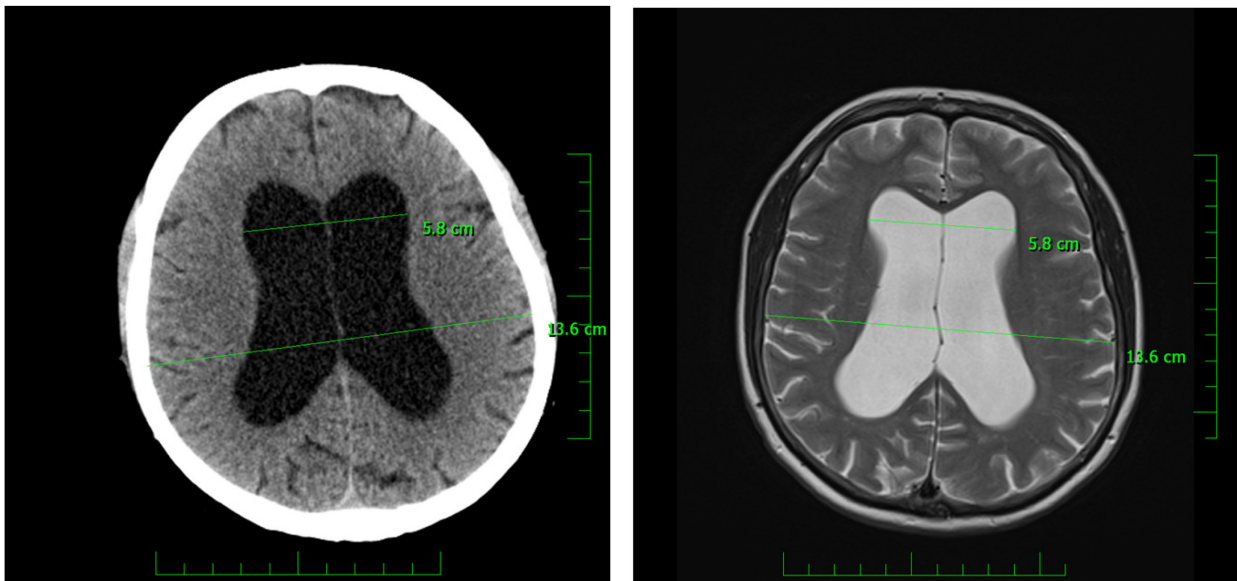
1.6.3 Zobrazovací metody

Při diagnostice NPH by měly mít zobrazovací metody zásadní úlohu. Pacienti jsou většinou vyšetřeni nejprve na CT, které odhalí ventrikulomegalii. Ta je pro diagnózu NPH nezbytná. Následuje vyšetření MRI s podrobnějším zobrazením mozkové tkáně i komorového systému. Bohužel do dnešní doby není nalezen takový zobrazovací biomarker, který by sám o sobě vedl k diagnóze normotenzního hydrocefalu.

1.6.3.1 CT

CT má u normotenzního hydrocefalu význam především při vyšetření případné malfunkce VP zkratu (Lehnert et al., 2011) a při diagnostice případných chirurgických komplikací. Pro svoji dostupnost bývá často také prvním screeningovým vyšetřením, a to navzdory horší rozlišovací kvalitě a radiační zátěži pacienta. Jedním z dobře zhodnotitelných parametrů na CT je Evansův index (EVANS, 1942). Ten se stal během doby nejpoužívanějším výpočtem popisujícím velikost komorového systému. Je určen poměrem největšího rozměru frontálních rohů postranních komor k nejširšímu vnitřnímu rozměru lebky ve stejné úrovni (Obrázek 6).

V klasickém provedení se uvádí hranice 0,3 a více pro diagnózu ventrikulomegalie. Nové studie nicméně poukazují na rozdílnou velikost komorového systému u jedince během let a navrhují změnu hranice podle věkových skupin (Brix et al., 2017). Přestože lze takto identifikovat pacienty s rozšířeným komorovým systémem, je třeba si uvědomit, že k ventrikulomegalii může dojít z různých jiných příčin než jen z důvodu hydrocefalu. Tak lze vysvětlit, že absolutní velikost komorového systému nekoreluje s klinickým výsledkem po případné zkratové operaci (U. Meier et al., 2003).



Obrázek 6 Metodika měření Evansova indexu u pacienta s normotenzním hydrocefalem na CT a MRI snímcích.

V literatuře lze najít i jiné indexy sledující velikost komorového systému. Jedním z nich je například vzdálenost frontálních a temporálních rohů, nebo frontálních a okcipitálních rohů (Radhakrishnan et al., 2019). Přestože někteří autoři obhajují používání těchto indexů, na rozdíl od Evansova indexu zatím nedošlo k jejich rozšířenému využití.

1.6.3.2 MRI vyšetření

Magnetická rezonance umožňuje detailnější vyšetření mozkového parenchymu. Dokáže lépe zachytit případnou obstrukci v likvorových cestách poukazující na jiný typ hydrocefalu anebo odhalit jiné onemocnění, které způsobuje dilataci komorového systému. Nové metody tohoto vyšetření otevírají další možnosti sledování průběhu léčby a prohlubují snahu o nalezení etiologie normotenzního hydrocefalu.

1.6.3.2.1 Standardní MRI zobrazení

Role standardního MRI zobrazení spočívá především v detailní diferenciální diagnostice. Nové znalosti o průběhu normotenzního hydrocefalu však přinášejí i nové možnosti v přímé diagnostice NPH (Andren, Wikkelso, Tisell, & Hellstrom, 2014). V literatuře je diskutován především přínos Evansova indexu, callosálního úhlu, příznaku sulcus cingularis a přítomnosti disproporční velikosti subarachnoidálních prostor.

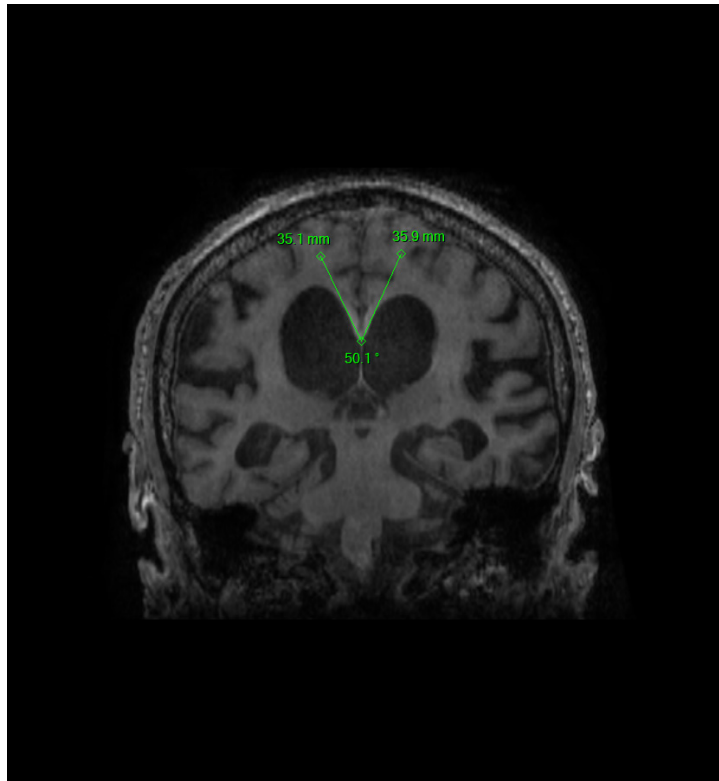
1.6.3.2.1.1 Velikost komorového systému - Evansův index

Přínos Evansova indexu je popsán již v kapitole o CT vyšetření. Je třeba zdůraznit, že index má pouze orientační charakter a o skutečné velikosti komorového systému příliš nevyovídá (Ambarki et al., 2010). Navíc v závislosti na výši měření kolísá jeho hodnota, a tím klesá jeho spolehlivost (Toma, Holl, Kitchen, & Watkins, 2011). Přesto je Evansův index pro svou jednoduchost dodnes používán jako základní měření prakticky u všech typů hydrocefalu včetně NPH.

Přesnější měření velikosti komorového systému, ale i jiných intrakraniálních struktur nám umožňuje segmentace obrazu, voxel-based morphometry. Její nevýhodou je technická a časová náročnost, která nicméně s postupem doby klesá. Zatímco Miskin (Miskin et al., 2017) uvádí délku procesu segmentace obrazu zhruba 8 hodin, v naší studii stejný proces trval cca 15-20 minut.

1.6.3.2.1.2 Callosální úhel

Již v raných studiích o normotenzním hydrocefalu si autoři na pneumo-encefalografických snímcích povšimli užšího callosálního úhlu u NPH pacientů v porovnání s pacienty s mozkovou atrofií (Benson, LeMay, Patten, & Rubens, 1970; Sjaastad & Nordvik, 1973). Metodiku měření callosálního úhlu na MRI snímcích oživila Japonská skupina pro NPH (Ishii et al., 2008). Úhel je měřen na koronárních řezech mezi postranními komorami v místě zadní komisury a v rovině kolmé na anteroposteriorní komisurální rovinu (Obrázek 7).

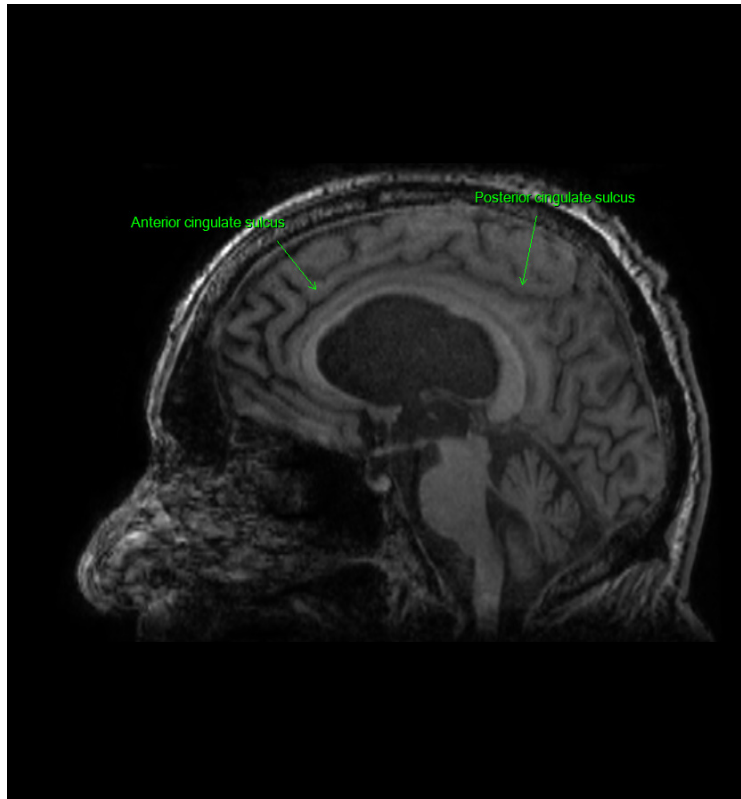


Obrázek 7 Metodika měření callosálního úhlu u pacienta s normotenzním hydrocefalem.

Callosální úhel má vysokou prediktivní hodnotu (J. Virhammar, Laurell, Cesarini, & Larsson, 2014). Čím menší výsledek měření na předoperačních snímcích, tím větší šance na pooperační zlepšení. Obdobně byla zjištěna lepší korelace s pooperačním zmenšením komorového systému než u Evansova indexu (Johan Virhammar, Laurell, Cesarini, & Larsson, 2018). Nejlepší výsledky při diferenciaci NPH pacientů od pacientů s Alzheimerovou chorobou či od zdravých kontrol měla kombinovaná měření Evansova indexu a callosálního úhlu a to až 96 % u pacientů s callosálním úhlem do 90° a Evansovým indexem nad 0,3 (Miskin et al., 2017).

1.6.3.2.1.3 *Příznak sulcus cingularis*

Adachi (Adachi, Kawanami, Ohshima, & Kato, 2006) poprvé pozoroval u pacientů s normotenzním hydrocefalem užší část sulcus cingularis na paramediálních sagitálních snímcích MRI (Obrázek 8Obrázek 8).



Obrázek 8 Metodika měření příznaku sulcus cingularis u pacienta s normotenzním hydrocefalem.

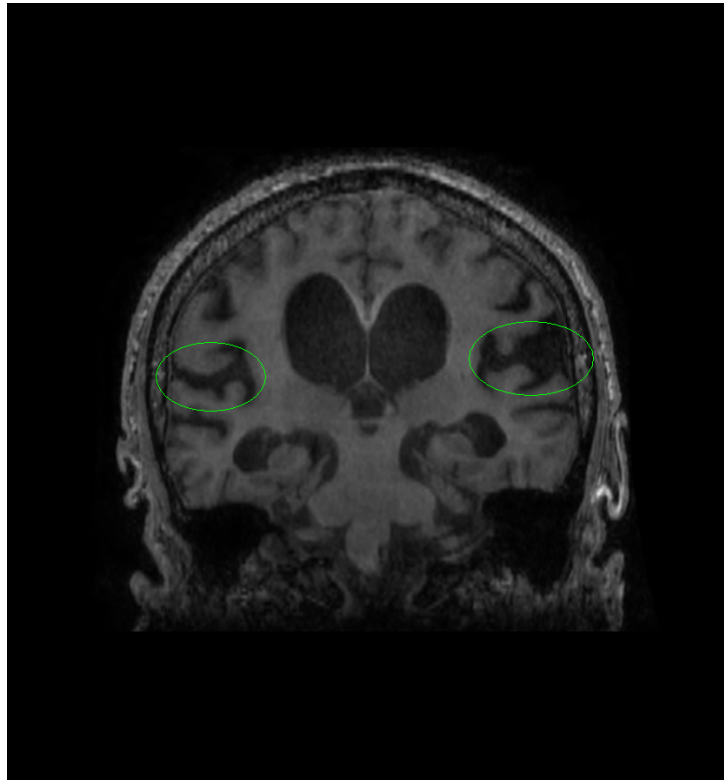
Pozitivní příznak sulcus cingularis má dle studií poměrně vysokou senzitivitu a specifitu k diagnóze normotenzního hydrocefalu (Adachi et al., 2006).

1.6.3.2.1.4 Hydrocefalus s disproportionálně zvětšenými subarachnoidálními prostory - DESH

Již několik dekad různí autoři popisují u pacientů s normotenzním hydrocefalem užší subarachnoidální prostory vysoko na konvexitě (Kitagaki et al., 1998). Japonská studie SINPHONI (Study of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus on Neurological Improvement) prokázala vysokou prediktivní hodnotu tohoto znaku při identifikaci pacientů profitujících z případného zkratového výkonu (Hashimoto, Ishikawa, Mori, Kuwana, & Improvement, 2010). Podle některých studií (Agerskov et al., 2019) sice přítomnost nerovnoměrného rozšíření subarachnoidálních prostor přispívá k diagnostice normotenzního hydrocefalu, na druhé straně však absence těchto znaků pacienty z této diagnózy nevylučuje.

Shinoda koncept DESH dále rozvinul zavedením skóre o 5 bodovaných položkách – ventrikulomegalie, dilatované Sylvijské rýhy, úzké subarachnoidální prostory na konvexitě, callosální úhel a fokální dilatace sulků (Shinoda et al., 2017).

Pro normotenzií hydrocefalus je typická asymetrická distribuce konvexitárního likvoru. Zatímco v oblasti apexu dochází k zúžení sulků, bazálně a v oblasti Sylviových rýh dochází k jejich rozšiřování (Yamada, Ishikawa, & Yamamoto, 2016). V rámci diagnostické rozvahy DESH skóre sledujeme také případné rozšíření jedné, či obou Sylviových rýh (Obrázek 9).



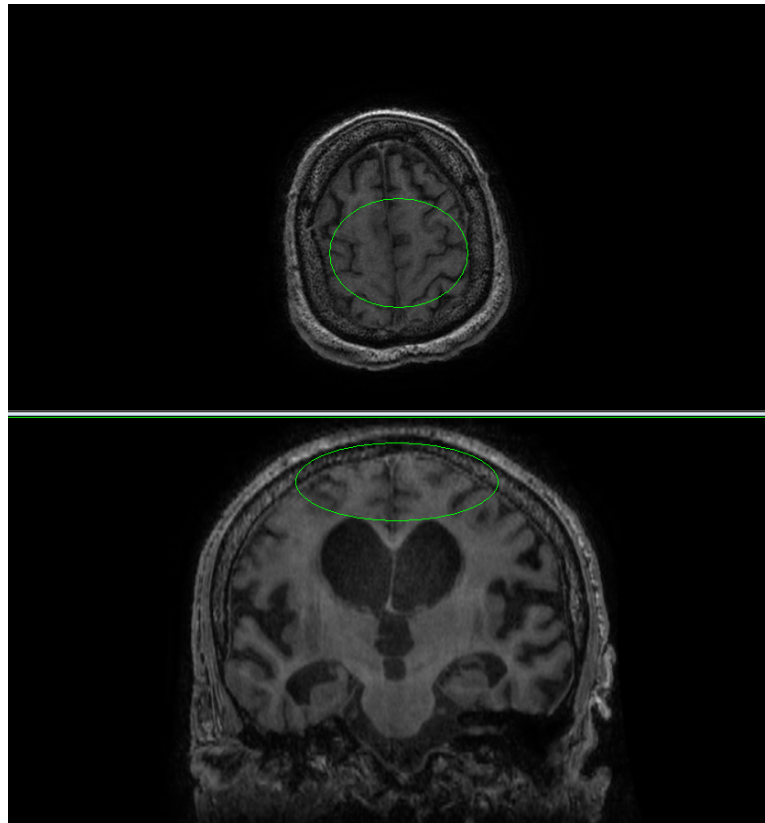
Obrázek 9 Dilatace Sylviových rýh v souladu s definicí normotenzií hydrocefalu dle DESH skóre.

Přítomnost fokálně rozšířených sulků byla pozorována u normotenzií hydrocefalu opakovaně (Holodny et al., 1998). Stejně tak bylo popsáno i vymizení tohoto znaku po zkratové operaci. V rámci DESH skóre hodnotíme přítomnost, či nepřítomnost rozšířených sulků (Obrázek 10).



Obrázek 10 Fokální dilatace sulků v souladu s definicí normotenzního hydrocefalu dle DESH skóre.

Zúžení konvexitárních sulků má dle některých autorů (Narita et al., 2016) nejvyšší prediktivní hodnotu ze všech uvedených grafických nálezů pozorovatelných na standardním MRI zobrazení (Obrázek 11).



Obrázek 11 Úzké konvexitární subarachnoidální prostory v souladu s definicí normotenzního hydrocefalu dle DESH skóre.

Shinoda (Shinoda et al., 2017) shrnul všechny dosud objevené prognostické znaky do jednotného klasifikačního schématu (Tabulka 1). Vysoké skóre má pozitivní prediktivní hodnotu pro neurologické zlepšení po zkratové operaci.

Tabulka 1 DESH skóre podle Japonské skupiny pro NPH (Shinoda et al., 2017).

Ventrikulomegalie	Normální (Evansův index <0,3)	0
	Mírné zvětšení (Evansův index <0,3)	1
	Dilatace (Evansův index <0,3)	2
Dilatace Sylvijských rýh	Normální	0
	Mírná/jednostranná dilatace	1
	Bilaterální dilatace	2
Úzké SA prostory na konvexitě	Normální či širší	0
	Mírná komprese	1
	Výrazná komprese	2
Akutní callosální úhel	Tupý úhel >100°	0
	Mírně tupý úhel 90°-100°	1
	Ostrý úhel <90°	2
Isolované rozšíření sulků	Není	0
	Několik	1
	Mnoho	2

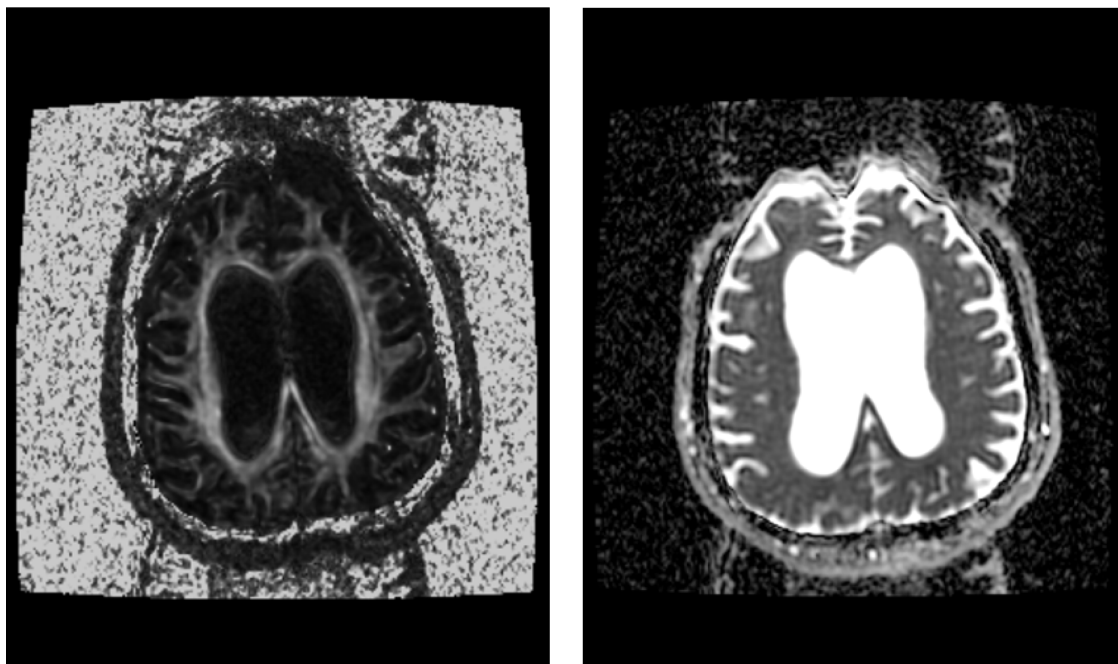
1.6.3.2.2 Moderní metody MRI

S postupujícím vývojem zobrazovací techniky se v posledních dvou dekadách testují nové modality MRI vyšetření se suspektním přínosem pro diagnostiku normotenzního hydrocefalu. Jmenovitě se jedná o difúzně vážené obrazy a DTI, zobrazení fázového kontrastu a o počítačovou segmentaci obrazu.

1.6.3.2.2.1 Difúzně vážené obrazy a zobrazení tenzorů

První zmínky o využití DTI MRI se objevují v roce 1994 (Basser, Mattiello, & LeBihan, 1994). Metoda diffusion tensor imaging vychází z principu DWI MRI (diffusion weighted imaging). Ta využívá skutečnosti, že v anizotropní tkáni principiálně nedochází k náhodné difúzi vody (Brownovu pohybu), ale ke specifickému pohybu v závislosti na vlastnostech prostředí, ve kterém se pohybuje. U tkání obsahujících převážně molekuly vody se stacionárními protony vodíku dojde po vystavení působení magnetických gradientů k rozfázování a opětovnému sfázování spinů bez úbytku signálu. Naproti tomu v oblastech s vysokým stupněm difúze způsobí nedokonalé sfázování spinů. Následně dojde k fázovým posunům vedoucím k poklesu intenzity signálu (Le Bihan, 1995). DTI využívá aplikaci opakovaných přídatných gradientů ve vícero směrech (typicky 6-64). Výpočetní zpracování

naměřených dat umožní stanovit směr, ve kterém difúze molekul vody probíhá nejnadhěji (Basser, Pajevic, Pierpaoli, Duda, & Aldroubi, 2000). V bílé hmotě mozku, která představuje vysoce anizotropní prostředí, voda nejlépe difunduje ve směru axonů. Dominantní směr difúze tedy v této oblasti odpovídá průběhu nervových drah (Kerkovsky, Zitterbartova, Pour, Sprlakova-Pukova, & Mechl, 2015). Výsledek měření je buď grafický, či číselný a hlavními parametry jsou průměrná difuzivita a frakční anizotropie (Obrázek 12).



Obrázek 12 Obraz MRI map frakční anizotropie a průměrné difuzivity.

1.6.3.2.2.1.1.1 Frakční anizotropie

Frakční anizotropie je jeden z nejzákladnějších indexů difúzního zobrazení tensorů. Jedná se o směrově závislou veličinu, jejíž hodnota se pohybuje v rozmezí 0-1, kde 0 je plná izotropie, 1 plná anizotropie. FA je důležitým parametrem posouzení stavu bílé hmoty, která má ve zdravé tkáni vysokou míru difuzivity (Pierpaoli & Basser, 1996). Grafickým výsledkem vyšetření je mapa v odstínu šedi. Kromě toho lze do výpočtu zařadit i směrovou složku vektoru, čímž získáme barevnou, tzv. směrově kódovanou, FA mapu. Spektrum barev nám potom určuje směr převládající difúze v konkrétním voxelu. Arbitrárně byla stanovena modrá barva ve směru kranio-kaudálním, zelená pro anteroposteriorní směr a červená pro

stranovou orientaci (Pajevic & Pierpaoli, 1999). Výpočty frakční anizotropie spolu s převládajícím směrem difúze jsou základem trasování vláken bílé hmoty, což v dnešní době hraje zásadní roli v plánování neurochirurgických resekcí (Basser et al., 2000). FA také ukazuje poruchu buněčné integrity – například demyelinizaci či gliózu (Kanno et al., 2011).

1.6.3.2.2.1.2 Průměrná difuzivita (MD) neboli aparentní difúzní koeficient (ADC)

Tento parametr vyjadřuje mobilitu volných molekul vody v mozkové tkáni extra i intracelulárně s minimálním vlivem molekul přítomných ve vaskulárním prostoru (Krabbe et al., 1997). Přítomnost překážek v tkáni, jako například vláken bílé hmoty, omezuje difúzi v určitých směrech. Průměrná difuzivita je počítána jako průměrná hodnota difúze ve 3 základních rovinách.

Na ADC mapách jsou dobře patrné změny v důsledku intersticiálního edému (Hattingen et al., 2010).

1.6.3.2.2.1.3 Difúzně vážené obrazy a zobrazení tensorů u normotenzního hydrocefalu

U normotenzního hydrocefalu lze předpokládat zvýšený transependymální přestup mozkomíšního moku. Při vyšetření difúze v periventrikulární oblasti vidíme zvýšenou hodnotu ADC (Ng, Low, Tang, Chan, & Kwok, 2009). Obdobné, dokonce vyšší hodnoty ADC periventrikulárně vidíme i u Binswangerovy choroby, kde je však spíše výsledkem ztráty integrity axonů. Samotné vyšetření DWI se pro diagnostiku NPH nehodí, neboť jeho výsledek je značně nespecifický. Může však posloužit jako citlivý monitoring malfukce VP zkratu (Ng et al., 2009). Možnosti tohoto zobrazení hodnotí náš přehledový článek (Hoza, Vlasák, Hořínek, Sameš, & Alfieri, 2015).

Chronický tlak v komorovém systému u pacientů s normotenzním hydrocefalem působí změny v periventrikulární bílé hmotě. Největší změny lze očekávat v drahách uložených blízko frontálních rohů postranních komor – tedy v předním raménku capsula interna, ve fasciculus longitudinalis superior a v přední periventrikulární bílé hmotě (M. J. Kim et al., 2011). Teoreticky by dráhy v této oblasti měly mít nejprve vyšší frakční anizotropii v důsledku mechanické komprese, později by vlivem dalších degenerativních změn mělo dojít k poklesu FA a k nárůstu MD (M. J. Kim et al., 2011). Vzhledem k větší vzdálenosti zadního raménka capsuly interny od frontálních rohů komor je tato oblast méně vystavena přímému

mechanickému tlaku a měla by si zachovat nezměněnou FA a MD. Podle výsledků FA v této lokalitě rozlišit pacienty s pozitivní reakcí na zkratový výkon (Hattori et al., 2011; M. J. Kim et al., 2011). Nález signifikantně vyšší FA v kortikospinálním traktu do jisté míry vysvětluje příčinu poruchy chůze u těchto pacientů (Osuka et al., 2010). Také průměrná hemisferická MD je u pacientů s NPH signifikantně vyšší než u pacientů s Alzheimerovou nemocí (AD). Naopak průměrná FA je u pacientů s NPH signifikantně nižší než v ostatních skupinách. V periventrikulární bílé hmotě pacientů s normotenzním hydrocefalem je MD také signifikantně vyšší než u jiných typů demencí.

1.6.3.2.2 Zobrazení fázového kontrastu

Zobrazení fázového kontrastu a jeho využití u hydrocefalu obecně je známo od roku 1990 (Ciraolo, Mascalchi, Bucciolini, & Dal Pozzo, 1990; Mascalchi et al., 1990). Prvním, kdo popsali možnosti využití u normotenzního hydrocefalu, byl Bradley. Ten si všiml korelace mezi tzv. průtokovým (flow void) fenoménem a odpovědí na zkratový výkon (W. G. Bradley, Jr. et al., 1991).

Metoda opět vychází z tradiční Monro-Kellieho doktríny. Během systoly a diastoly dochází k drobným pulzatilním změnám v „krevním“ kompartmentu. Vzhledem k tomu, že mozkomíšní mok se nestačí takto rychle vstřebávat, je tlak kompenzován změnami velikosti mozkového parenchymu. Mozková tkáň expanduje směrem do komor a směrem do subarachnoidálních prostor. Vnitřní tlak vyvolává tlakovou vlnu skrz aquaeduct a další části komorového systému během systoly, během diastoly dochází k retrográdnímu toku (W. G. Bradley, Jr., Kortman, & Burgoyne, 1986). V případě normotenzního hydrocefalu jsou do značné míry kompenzatorní mechanismy mozkového parenchymu vyčerpané, což vede k výrazně vyššímu pulznímu tlaku přes aquaeduct než u zdravých jedinců (W. G. Bradley, 2015).

Nejčastěji sledovaným parametrem při tomto vyšetření je tzv. aqueductal CSF stroke volume. Jedná se o průměr průtoků v kraniokaudálním a kaudokraniálním směru v oblasti Sylviova mokovodu v úrovni colliculus inferior. Komplikujícím faktorem je značná variabilita výsledků v závislosti na vyšetřujícím přístroji (W. G. Bradley, Jr., 2016).

Přes některé slibné publikované výsledky (Tawfik, Elsorogy, Abdelghaffar, Naby, & Elmenshaw, 2017) nedošlo zatím k širšímu využití této metody. Problémem je časová i metodická náročnost a nejednotnost výsledků.

1.7 Terapie

Všeobecně akceptovanou léčbou (obdobně jako u jiných typů hydrocefalu) je derivace mozkomíšního moku. V případě normotenzního hydrocefalu je to nejčastěji řešeno zavedením ventrikulo-peritoneálního zkratu (Bergsneider, Black, Klinge, Marmarou, & Relkin, 2005). Ne u všech pacientů je však taková léčba indikovaná. I po správné identifikaci pacientů s předpokládanou pozitivní odpovědí na zkratovou operaci, je třeba před chirurgickou léčbou u každého pacienta zvážit tzv. risk-benefit ratio. Kromě obvyklých kontraindikací vyplývajících z komorbidit a celkového stavu pacienta vyvstává v případě normotenzního hydrocefalu otázka reverzibility změn na mozkovém parenchymu. Vzhledem ke stále studované patofyziologii tohoto onemocnění není dosud stanovený jednoznačný časový limit od počátku příznaků do výkonu, nicméně nedávná tuzemská studie stanovuje hranici reverzibility změn na 9,5 měsíce (Krahulik et al., 2020).

1.7.1 Zkratové operace

Derivace mozkomíšního moku za pomoci katetru do míst, kde dochází k jeho vstřebání, či přímo do cévního řečiště, je nejrozšířenější léčebnou metodou. S ohledem na umístění distálního katetru rozlišujeme několik základních typů zkratů. Zlatým standardem léčby je ventrikulo-peritoneální zkrat. Tento typ výkonu je nejjednodušší a zatížený menším počtem komplikací (Bergsneider et al., 2005). Jako druhá volba bývá využíván ventrikulo-atriální typ (Hung et al., 2017). Lumbo-peritoneální zkrat je při léčbě normotenzního hydrocefalu i hydrocefalu jako takového využíván poměrně méně. Přesto jsou pracoviště, která tento způsob léčby preferují (Liu & Su, 2020). V počtu komplikací (Nakajima et al., 2018) ani ve výsledcích (E. Giordan, G. Palandri, G. Lanzino, M. H. Murad, & B. D. Elder, 2018) nebyl zjištěn podstatnější rozdíl v použité technice.

Zkratové operace dominují co do počtu výkonů dětské neurochirurgii vzhledem k četnosti hydrocefalu v tomto věku. Například v USA je provedeno 36 000 inzercí ventrikulo-peritoneálního zkratu ročně (Simon et al., 2008).

1.7.1.1 Výběr ventilu

Od dob Nulseny a Spitzovy byla vyvinuta celá řada ventilů. Správně zvolený ventil musí ulevit tlaku v komorovém systému a na druhé straně nesmí vést k předrénování pacienta (Larsson et al., 1992; Vybíhal et al., 2013). V zásadě je možné ventily rozdělit na diferenčně tlakové, s gravitačním mechanismem a průtokově řízené.

K otevření diferenčně tlakového ventilu dochází při přesně nastaveném tlaku. Mechanismem bývá kulička zajištěná pružinou nebo systém protikladných lístků v šterbinovém ventilu. Původně byly ventily v této skupině rozdělené na nízkotlaké, střednětlaké a vysokotlaké, dnes jsou převážně programovatelné, tedy s přesně nastavitelným odporem v jednotkách mmHg, či cmH₂O. Tyto ventily jsou na našem pracovišti v současné době nejpoužívanější, neboť umožňují snadnou úpravu tlaku dle aktuálních potřeb pacienta s ohledem na klinický a grafický nálezn. Základní nastavení se doporučuje v rozmezí 90-130 mmHg (Zemack & Romner, 2002). Ventily s gravitačním (antisifonovým) mechanismem mají za cíl zabránit posturální intrakraniální hypotenzii. To má smysl u pacientů s velkým intrakraniálním tlakem. U pacientů s NPH, kteří mají primárně „normální“ intrakraniální tlak, nemá podle starších prací zavedení ventilu s antisifonovým mechanismem smysl (Bergsneider, Peacock, Mazziotta, & Becker, 1999). Na druhou stranu podle studie SVASONA implantace zkratu s gravitačním mechanismem sníží počet revizí až o jednu třetinu (Lemcke et al., 2013).

Průtokově řízené ventily jsou na našem pracovišti druhé nejpoužívanější. Ventil pracuje na principu pohybu membrány s kruhovitým otvorem kolem středu s proměnným průřezem. Poloha membrány závisí na tlakových poměrech, průtok na velikosti průtočné plochy (Hanlo et al., 2003). Regulace průtoku, a tím intrakraniálního tlaku, probíhá ve třech fázích - diferenčně-tlakové nízkotlaké fázi, fázi průtokové regulace a vysokotlaké fázi. Průtokově řízený ventil je velice snadný na údržbu, na druhou stranu neumožňuje jemné cílené nastavení pro konkrétního pacienta.

Do dnešní doby neexistuje studie upřednostňující určitý typ ventilu při léčbě normotenzního hydrocefalu (Ziebell, Wetterslev, Tisell, Gluud, & Juhler, 2013).

1.7.1.2 Komplikace zavedení VP zkratu

Zavedení ventrikulo-peritoneálního zkratu je stejně jako jiné chirurgické intervence zatíženo určitou morbiditou i mortalitou (E. Giordan et al., 2018). Mortalita tohoto výkonu je odhadována na méně než 2 %. Příčinou bývá nejčastěji infekční či hemoragická komplikace. Celková morbidita se uvádí dle různých zdrojů od 13 do 38 % a většinou se objeví do jednoho

roku od výkonu (Golz, Ruppert, Meier, & Lemcke, 2014). Poměrně častým nálezem je subdurální hematom, či subdurální hygrom 0-16 %, ale pouze 10 % takových případů vyžaduje chirurgickou intervenci. Druhou nejčastější komplikací je infekce s prevalencí 3-12 %. Mezi další vzácnější komplikace patří intracerebrální hematom či ischemie.

Incidenci revizních operací ventrikulo-peritoneálního zkratu v populaci dětských pacientů s hydrocefalem (Obrázek 13) sleduje i náš článek (Vlasak, Okechi, Horinek, & Albright, 2019).



Obrázek 13 Pacient s právě zavedeným VP zkratem na Dětském neurochirurgickém oddělení Misijní nemocnice v Kijabe, Keňa.

1.7.2 III. ventrikulostomie

Vzhledem k povaze normotenzního hydrocefalu je zkratový výkon zlatým standardem na drtivé většině světových pracovišť. V literatuře se nicméně v poslední době objevují zmínky o léčbě pomocí endoskopické III. ventrikulostomie (Gangemi et al., 2008; Hailong et al., 2008). Výsledky publikované v těchto studiích jsou velmi dobré, nicméně pacienti jsou zde indikováni pouze na základě CT obrazu, kde lze přehlédnout případnou obstrukční etiologii

hydrocefalu (Enrico Giordan, Giorgio Palandri, Giuseppe Lanzino, Mohammad Hassan Murad, & Benjamin D. Elder, 2018).

2 VYMEZENÍ CÍLŮ PRÁCE, STANOVENÍ HYPOTÉZ

1. Vyhodnotit strukturální volumetrii u pacientů s normotenzním hydrocefalem s využitím moderních metod analýzy obrazu a zvážit možnosti volumetrie v diagnostice onemocnění

Některé klinické symptomy normotenzního hydrocefalu mohou být vysvětlené kompresí periventrikulární šedé i bílé hmoty. Změny velikosti jednotlivých struktur byly v minulosti sledované i jinými autory. Přesto volumetrie jako diagnostická metoda v případě NPH dosahovala pouze minimálních prediktivních hodnot. V naší studii se zaměříme na sledování velikosti všech relevantních subkortikálních struktur s využitím nového autosegmentačního softwaru.

2. Zhodnotit prediktivní hodnotu fázového kontrastu MRI při diagnostice normotenzního hydrocefalu s využitím metod strojového učení

Vzhledem k nejvíce akceptované teorii rozvoje NPH lze předpokládat rozdíly v průtokových parametrech likvoru skrze aqueduct. Metoda fázového kontrastu MRI se tedy zdá být ve vyšetřovacím procesu jako velmi nadějná. Přesto publikované výsledky jsou značně kontroverzní. Dosud byly publikované pouze omezené práce soustředící se na několik vybraných parametrů. V naší práci otestujeme metodu fázové kontrastu v rozsahu všech dostupných parametrů za pomoci algoritmů strojového učení.

3. Posoudit rizika zkratových operací

Léčebnou metodou NPH je zavedení ventrikulo-peritoneálního zkratu. Jako každý operační výkon je i tento zatížen určitým rizikem komplikací. Naším úkolem je posoudit míru tohoto rizika s ohledem na různé populace pacientů.

3 METODIKA

3.1 Soubor pacientů s normotenzním hydrocefalem z Neurochirurgické a neuroonkologické kliniky 1.LFUK a ÚVN

Nábor pacientů pro účely této práce probíhal na pracovišti školitele na Neurochirurgické a neuroonkologické klinice 1. LFUK a ÚVN v časovém rozmezí mezi zářím 2016 a březnem 2020 (volumetrická studie probíhala do října 2019). V rámci naší skupiny, zabývající se normotenzním hydrocefalem, jsme vyšetřili celkem 109 pacientů (ve volumetrické studii 92 pacientů). Všichni pacienti vykazovali poruchu chůze a minimálně jeden další symptom z typické triády příznaků – mentální deteriorace, či močová inkontinence. Současně měli provedené CT či MRI s nálezem ventrikulomegalie (Evansův index větší než 0,3 ml).

Porucha chůze byla zhodnocená pomocí Dutch Gait Scale (Boon et al., 1997; Ravdin et al., 2008) a výsledek testu byl zaznamenán na video ke snadnějšímu porovnání při dalších kontrolách.

Všichni pacienti byli vyšetřeni klinickým neuropsychologem pomocí Wechslerovy paměťové škály III, Mini Mental State Examination, testem verbální fluence, Trail Making Test, testem Rey-Osterrieth komplexní figurální kresby, Beckovým testem deprese a jinými (Devito et al., 2005). Tyto testy vyloučily pacienty, u kterých byl prokázán jiný typ demence.

Součástí vyšetřovacího procesu bylo i provedení detailního MRI vyšetření. Snímky byly revidovány zkušeným radiologem. Tento proces vedl k vyřazení dalších pacientů kvůli zachycené komorbiditě ischemického, tumorózního či posttraumatického rázu.

Zbýlým pacientům byl proveden modifikovaný Katzmanův lumbální infuzní test (Katzman & Hussey, 1970). Všichni pacienti pokračující do suspektní NPH větve měli normální otevírací tlak likvoru do 20 cm H₂O a normální nález v likvorologickém vyšetření. Po dokončení testu byla stejným přístupem zavedena lumbální drenáž na dobu 120 hodin.

Zkratová operace byla indikovaná všem pacientům, kteří měli pozitivní lumbální infuzní test s rezistenčním odporem 9 mmHg/ml/min a kterým se na lumbální drenáži zlepšila chůze alespoň o 15 %.

Všichni pacienti s takto diagnostikovaným normotenzním hydrocefalem podstoupili implantaci ventrikulo-peritoneálního shuntu (celkem 40 pacientů). K zavedení ventrikulárního konce byl standardně využit pravý frontální přístup a jako ventil použit průtokově řízený OSV II Smart valve (Integra Neurosciences®) nebo programovatelný proGAV 2.0 (Christoph

Miethke GmbH & Co. KG). Podle nedávné studie nemá charakter ventilu vliv na výsledek léčby normotenzního hydrocefalu (E. Giordan et al., 2018).

Do volumetrické studie bylo ze souboru nakonec zařazeno 74 plně vyšetřených pacientů. U 29 z nich byl na základě výše uvedených testů diagnostikován normotenzní hydrocefalus, 45 pacientů kritéria nesplnilo.

Zařazení do studie fázového kontrastu limitovala nutnost vyšetření na jednom MRI přístroji (W. G. Bradley, Jr., 2016). Nakonec bylo zařazeno 30 pacientů s normotenzním hydrocefalem.

Všichni pacienti po implantaci VP zkratu standardně podstupují kontrolní klinické a grafické vyšetření 3 měsíce a 1 rok od implantace.

3.1.1 Náběr zdravých kontrol

Vyšetřovací protokol dále podstoupilo 15 zdravých kontrolních pacientů s odpovídajícím věkem a podílem pohlaví jako ve vyšetřované skupině. Jednalo se o zdravé dobrovolníky vybrané tak, aby celkové charakteristiky skupiny (věk, pohlaví) korespondovaly s námi identifikovanou skupinou pacientů s normotenzním hydrocefalem. Snímky byly revidovány zkušeným neuroradiologem. Nebyla přípustná žádná signifikantní patologie.

3.1.2 Vyšetřovací protokol MRI

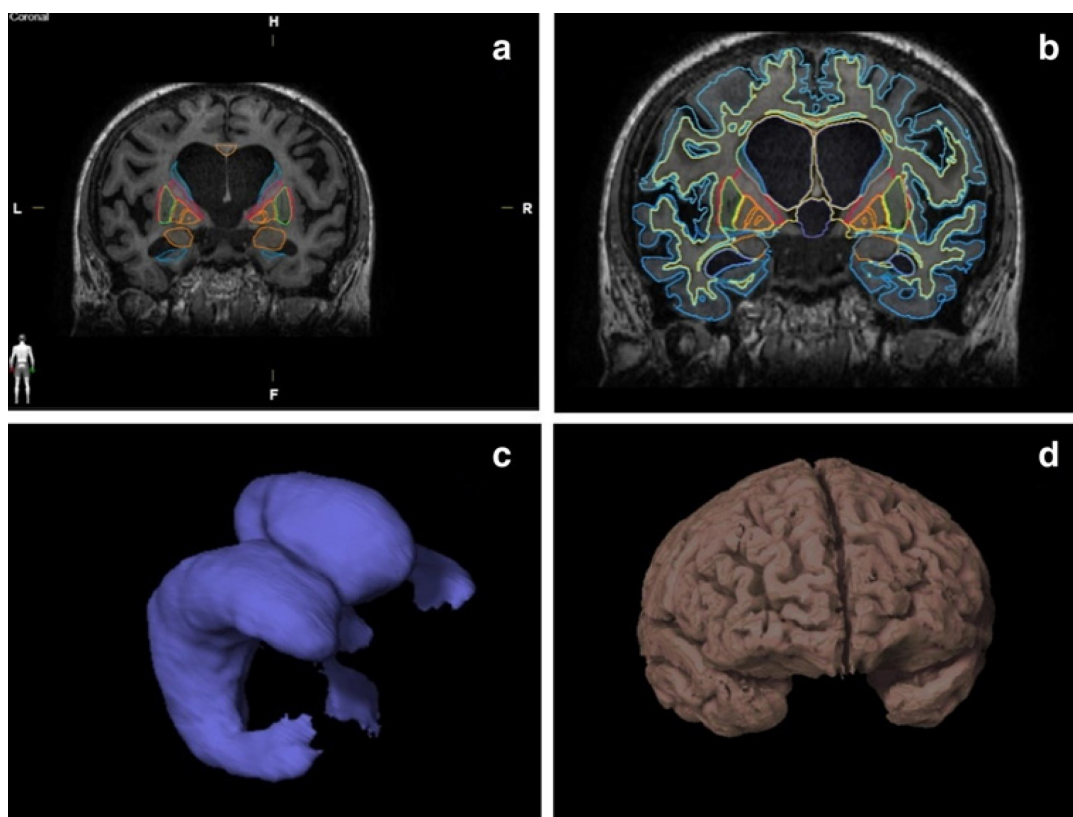
Pacienti podstoupili vyšetření na Radiodiagnostickém oddělení Ústřední vojenské nemocnice na 3T strojích, buď na GE Signa HDx nebo na GE Discovery 750w. Byla použita standardní 8kanálová (Signa HDx) nebo 32kanálová (Discovery 750w) cívka. Kromě běžného standardního MRI protokolu zahrnovalo vyšetření sekvence s vysokým rozlišením – 3D T1 BRAVO a 3D T2 Cube, dále funkční magnetickou rezonanci, DTI sekvence a průtokovou studii fázového kontrastu. Pro účely metody fázového kontrastu byl pacientům aplikován MR kompatibilní periferní pulzní snímač. S jeho pomocí bylo vytvořeno 32 snímků rovnoměrně rozložených po celém srdečním cyklu. Místo snímání bylo určeno vedoucím neuroradiologem doprostřed aqueductu.

3.1.3 Interpretace obrazových výsledků

Obrázky fázového kontrastu byly rekonstruovány za pomoci komerčního softwaru – FlowAnalysis, GE. Oblast zájmu byla manuálně zakreslena zkušeným neuroradiologem do oblasti středu aqueductu a zabírala všechny voxely obsahující likvorový signál.

3.1.4 *Segmentace*

Na segmentaci obrazu jsme použili MRI obrazy s vysokým rozlišením v softwaru Anatomical Mapping Ver. 1.1, který je součástí vybavení plánovací stanice Brainlab Elements software. U všech automaticky vytvořených objektů jsme provedli manuální kontrolu, nicméně žádné větší úpravy nebyly nutné. Touto technikou byl postupně měřen objem bílé a šedé hmoty, capsuly interny a externy, corpus callosum, hippocampu, amygdaly, nukleus caudatus, putamen, globus pallidus internus a externus, thalamu, periaqueduktální šedi a supratentoriální velikosti komor (Obrázek 14). Velikost IV. komory je značně variabilní a nemá souvislost s diagnózou NPH (Dan Greitz, 2004). Proto byl obraz IV. komory pro účely volumetrických měření manuálně odstraněn.



Obrázek 14 Proces autosegmentace: a) segmentace bazálních ganglií, b) segmentace všech vybraných struktur, 3) 3D model komorového systému, 4) 3D model celého koncového mozku

3.1.5 Statistická analýza výsledků

Porovnání jednotlivých proměnných bylo provedeno za pomoci ANOVA či t-testu pro opakovaná měření. K následnému testování byl použit Fisherův LSD test. Pro porovnání kategorických proměnných byl použit chí kvadrátový test. Všechny výpočty byly prováděné za pomoci softwaru STATISTICA 13.5.

3.1.6 Kalkulace vektorů průtokové křivky

Signál fázového kontrastu MRI, charakterizující průtok likvoru aqueductem, je tvořen 7 vektory – areou akvaduktu, nejvyšší pozitivní rychlostí, nejvyšší negativní rychlostí, průměrnou rychlostí, pozitivním průtokem, negativním průtokem a průměrným průtokem. Každý vektor je tvořen 32 body rovnoměrně rozloženými v průběhu srdečního cyklu. Celkem bylo pro každého pacienta spočítáno 85 komplexních funkcí (Tabulka 2).

Tabulka 2 Seznam komplexních funkcí vyšetřovaných v rámci vyšetření fázového kontrastu

Area_Mean	PeakNegVel_Std	AvgVel_Diff_Max_Pos	NegFlow_Std	AvgFlow_Std
Area_Min	PeakNegVel_Amp	AvgVel_Diff_Min	NegFlow_Amp	AvgFlow_Amp
Area_Max	PeakNegVel_Mean	AvgVel_Diff_Min_Pos	NegFlow_Mean	AvgFlow_Mean
Area_Amp	PeakAmp_Min	AvgVel_Diff_Amp	NegFlow_Diff_Max	AvgFlow_Diff_Max
Area_Std	PeakAmp_Max	AvgVel_Skewness	NegFlow_Diff_Max_Pos	AvgFlow_Diff_Min
Area_Diff_Max	PeakAmp_Amp	AvgVel_Kurtosis	NegFlow_Diff_Min	AvgFlow_Diff_Amp
Area_Diff_Min	PeakAmp_Mean	PosFlow_Min	NegFlow_Diff_Min_Pos	AvgFlow_Skewness
Area_Diff_Amp	RPeak_Min	PosFlow_Max	DFlow_Mean	AvgFlow_Kurtosis
Area_Skewness	RPeak_Max	PosFlow_Std	DFlow_Max	AvgFlow_Diff2_Max
Area_Kurtosis	RPeak_Amp	PosFlow_Amp	DFlow_Min	AvgFlow_Diff2_Max_Pos
PeakPosVel_Min	RPeak_Mean	PosFlow_Mean	DFlow_Amp	AvgFlow_Diff2_Min
PeakPosVel_Max	AvgVel_Min	PosFlow_Diff_Max	RFlow_Mean	AvgFlow_Diff2_Min_Pos
PeakPosVel_Std	AvgVel_Max	PosFlow_Diff_Max_Pos	RFlow_Max	Peak_Positive_Velocity_(cm_s)
PeakPosVel_Amp	AvgVel_Std	PosFlow_Diff_Min	RFlow_Min	Peak_Negative_Velocity_(cm_s)
PeakPosVel_Mean	AvgVel_Amp	PosFlow_Diff_Min_Pos	RFlow_Amp	Flow_(ml_beat)
PeakNegVel_Min	AvgVel_Mean	NegFlow_Min	AvgFlow_Min	Positive_Pixel_Flow_(ml_beat)
PeakNegVel_Max	AvgVel_Diff_Max	NegFlow_Max	AvgFlow_Max	Negative_Pixel_Flow_(ml_beat)

3.1.7 Algoritmy strojového učení

Celá datová sada pacientů byla rozdělena na tréninkové a testovací části pomocí 5stupňové křížové validace. Tento způsob je výhodný pro malé anebo nevyvážené soubory, jako v našem případě 30 pacientů a 15 kontrol. Tento způsob jsme vylepšili 10násobným opakováním, které umožňují odhadnout průměr a standardní odchylku. Pro účely této studie bylo nasazeno celkem 8 nejmodernějších modelů strojového učení – Multilayer perceptron

(MLP), Gaussian Naive Bayes (GaussNB), Gradient Boosting Decision Tree (GBDT), Logistic Regression (LogReg), Extra Trees (ExtraTrees), Random Forest (RF), XGBoost (XGB) and Adaptive Boosting (AdaBoost). Přesnost, citlivost, specifická, ROC křivka (Receiver Operating Characteristic) a plocha pod křivkou ROC (AUC) byly použity ke srovnání výkonnosti všech metod strojového učení.

3.2 Soubor pacientů s hydrocefalem v misijní nemocnici v Keni

V průběhu doktorandského studia jsem absolvoval stáž na dětském neurochirurgickém oddělení misijní nemocnice v Kijabe v Keni. Během pobytu jsem prostudoval databázi pacientů v rozsahu 5 let v období od roku 2009 do roku 2013. Během této doby bylo provedeno celkem 1 840 výkonů v souvislosti s ventrikulo-peritoneálním zkratem u 1 427 pacientů. Současně zde byla během té doby provedena 216x III. ventrikulostomie a 45x kauterizace choroidálního plexu. Pacientům se zkratem byl implantován neprogramovatelný diferenčně tlakový ventil Chhabra „Slit n Spring“ z pravého parietooccipitálního přístupu. Pacienti byli po výkonu rutinně sledováni ve 2 a 6 měsících a dále v 1, 1,5 a 2 letech.

4 VÝSLEDKY

4.1 Volumetrická studie

4.1.1 Použití volumetrie v rámci diagnostiky NPH

Absolutní objemy všech zvolených anatomických struktur v předoperační diagnostice jsou prezentovány v Tabulce 3 a 4. Kvůli rozdílům mezi pohlavími bylo měření provedeno zvlášť u mužů a zvlášť u žen.

Tabulka 3 Strukturální objemy zvolených anatomických struktur v cm² v jednotlivých skupinách u mužů.

Struktura	Průměr ve skupině s NPH	Směrodatná odchylka NPH	Průměr ve skupině bez NPH	Směrodatná odchylka bez NPH	Průměr ve skupině kontrol	Směrodatná odchylka kontrol
Cerebrum	953.65	92.31	926.00	95.21	907.52	58.24
Hipokampus vlevo	3.49	0.43	3.23	0.34	2.96	0.27
Hipokampus vpravo	3.73	0.47	3.61	0.48	3.29	0.35
Capsula interna vlevo	5.55	0.66	5.22	0.61	5.11	0.36
Capsula interna vpravo	5.51	0.51	5.27	0.70	5.14	0.30
Corpus callosum	9.44	1.63	8.55	1.36	7.35	1.07
Temporální lalok vlevo	85.03	9.76	81.59	9.23	78.40	5.45
Temporální lalok vpravo	86.87	8.53	83.85	8.97	83.24	6.03
Amygdala vlevo	1.79	0.15	1.74	0.22	1.55	0.18
Amygdala vpravo	1.87	0.21	1.86	0.26	1.62	0.14
Capsula externa vlevo	0.82	0.11	0.79	0.12	0.76	0.06
Capsula externa vpravo	0.83	0.12	0.82	0.10	0.76	0.05
Putamen vlevo	4.58	0.78	4.39	0.65	4.18	0.43
Putamen vpravo	4.59	0.66	4.42	0.59	4.24	0.44
Globus pallidus int vlevo	0.66	0.11	0.65	0.09	0.67	0.09
Globus pallidus int vpravo	0.67	0.09	0.67	0.10	0.66	0.08
Globus pallidus med. vlevo	1.33	0.17	1.29	0.18	1.23	0.16
Globus pallidus med. vpravo	1.33	0.16	1.29	0.18	1.27	0.15
Thalamus vlevo	5.86	0.99	5.56	0.67	5.52	0.47
Thalamus vpravo	5.94	1.18	5.68	0.81	5.79	0.47
Bílá hmota	454.45	51.62	430.44	54.76	402.89	33.15
Šedá hmota	464.19	52.12	460.92	57.41	471.88	31.99
Nucleus caudatus vlevo	4.36	0.72	4.05	0.75	3.82	0.48
Nucleus caudatus vpravo	4.48	0.61	4.25	0.87	3.98	0.46
Periaqueduktální šed'	0.26	0.06	0.27	0.06	0.26	0.04
Velikost komor supratent.	143.94	33.23	125.42	36.70	51.26	22.41

Tabulka 4 Strukturální objemy zvolených anatomických struktur v cm² v jednotlivých skupinách u žen.

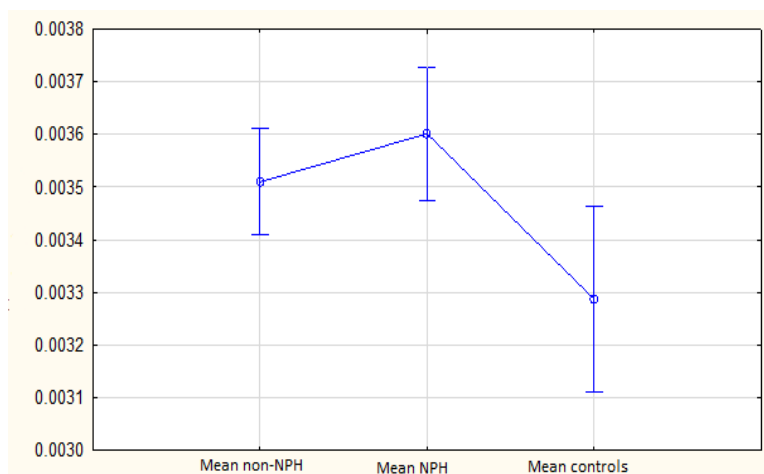
Struktura	Průměr ve skupině s NPH	Směrodatná odchylka NPH	Průměr ve skupině bez NPH	Směrodatná odchylka bez NPH	Průměr ve skupině kontrol	Směrodatná odchylka kontrol
Cerebrum	827.80	78.13	818.97	78.05	863.43	84.30
Hipokampus vlevo	2.86	0.19	2.88	0.24	2.86	0.34
Hipokampus vpravo	3.17	3.17	3.09	3.09	3.17	3.17
Capsula interna vlevo	4.52	0.66	4.73	0.61	5.03	0.65
Capsula interna vpravo	4.80	0.71	4.86	0.56	5.15	0.63
Corpus callosum	7.13	0.78	6.97	1.89	6.18	0.55
Temporální lalok vlevo	70.11	6.30	71.03	8.23	74.20	11.14
Temporální lalok vpravo	74.60	5.86	71.84	7.31	79.82	9.73
Amygdala vlevo	1.51	0.21	1.41	0.19	1.67	0.27
Amygdala vpravo	1.63	0.24	1.50	0.19	1.67	0.32
Capsula externa vlevo	0.69	0.15	0.68	0.09	0.71	0.10
Capsula externa vpravo	0.69	0.11	0.71	0.11	0.73	0.10
Putamen vlevo	3.71	0.62	3.91	0.71	3.92	0.64
Putamen vpravo	3.78	0.53	4.01	0.84	4.02	0.60
Globus pallidus int vlevo	0.58	0.06	0.58	0.08	0.68	0.08
Globus pallidus int vpravo	0.60	0.08	0.60	0.08	0.07	0.71
Globus pallidus med. vlevo	1.11	0.14	1.16	0.18	1.24	0.18
Globus pallidus med. vpravo	1.14	0.15	1.20	0.15	1.27	0.15
Thalamus vlevo	5.14	0.89	4.88	0.56	5.56	0.68
Thalamus vpravo	5.33	0.70	5.19	0.56	5.52	0.54
Bílá hmota	386.88	34.32	372.53	47.90	386.07	45.67
Šedá hmota	411.08	48.24	417.69	41.24	446.13	37.09
Nucleus caudatus vlevo	3.60	0.54	3.55	0.65	3.49	0.28
Nucleus caudatus vpravo	3.95	0.75	3.81	0.77	3.58	0.31
Periaqueduktální šed'	0.24	0.06	0.22	0.05	0.23	0.03
Velikost komor supratent.	128.43	35.59	93.73	34.52	51.20	28.75

Abychom vyloučili interpersonální variabilitu velikosti mozku, a tím i jednotlivých struktur, byly pro všechny vybrané struktury vypočítané tzv. „normalizované“ objemy – poměr velikosti struktury k objemu telencefala konkrétního pacienta. Porovnali jsme 3 skupiny – skupinu s potvrzeným NPH dle funkčních testů, skupinu, která vyšla negativně podle funkčního testování a skupinu věkově odpovídajících zdravých kontrol (Tabulka 5).

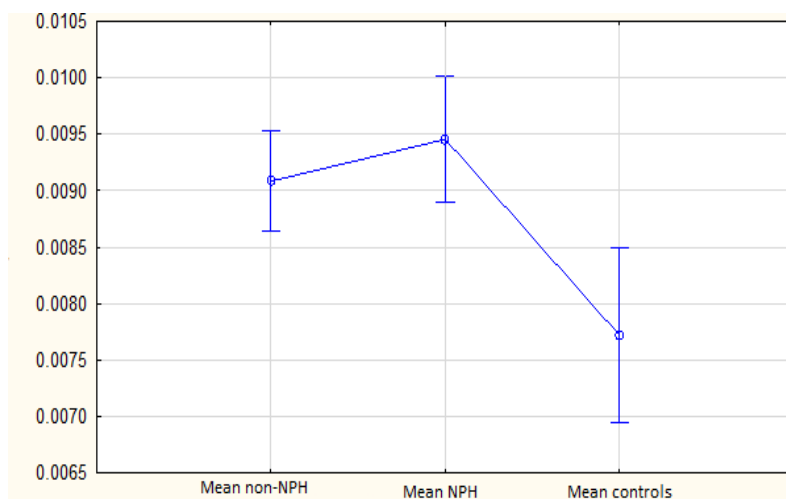
Tabulka 5 Porovnání normalizovaných strukturálních objemů mezi jednotlivými skupinami před implantací VP zkratu.

Struktura	Průměr ve skupině s NPH	Směrodatná odchylka NPH	Průměr ve skupině bez NPH	Směrodatná odchylka bez NPH	Průměr ve skupině kontrol	Směrodatná odchylka kontrol	<i>p</i> hodnota
Hipokampus vlevo	0.0036	0.0004	0.0035	0.0003	0.0033	0.0003	0.0180
Hipokampus vpravo	0.0039	0.0004	0.0039	0.0004	0.0037	0.0004	0.1645
Capsula interna vlevo	0.0057	0.0005	0.0057	0.0004	0.0057	0.0005	0.9461
Capsula interna vpravo	0.0058	0.0005	0.0058	0.0005	0.0058	0.0006	0.9429
Corpus callosum	0.0095	0.0013	0.0091	0.0018	0.0077	0.0009	0.0018
Temporální lalok vlevo	0.0877	0.0064	0.0878	0.0049	0.0861	0.0042	0.5663
Temporální lalok vpravo	0.0909	0.0041	0.0898	0.0041	0.0920	0.0045	0.1907
Amygdala vlevo	0.0019	0.0002	0.0018	0.0002	0.0018	0.0002	0.6078
Amygdala vpravo	0.0020	0.0002	0.0020	0.0002	0.0018	0.0002	0.1142
Capsula externa vlevo	0.0009	0.0001	0.0009	0.0001	0.0008	0.0001	0.9499
Capsula externa vpravo	0.0009	0.0001	0.0009	0.0001	0.0008	0.0001	0.2318
Putamen vlevo	0.0047	0.0007	0.0048	0.0007	0.0046	0.0007	0.7631
Putamen vpravo	0.0047	0.0006	0.0048	0.0007	0.0047	0.0007	0.8003
Globus pallidus int vlevo	0.0007	0.0001	0.0007	0.0001	0.0008	0.0001	0.0408
Globus pallidus int vpravo	0.0007	0.0001	0.0007	0.0001	0.0008	0.0001	0.0923
Globus pallidus med. vlevo	0.0014	0.0001	0.0014	0.0001	0.0014	0.0002	0.7848
Globus pallidus med. vpravo	0.0014	0.0001	0.0014	0.0001	0.0014	0.0001	0.6473
Thalamus vlevo	0.0062	0.0009	0.0060	0.0005	0.0062	0.0004	0.4306
Thalamus vpravo	0.0063	0.0010	0.0062	0.0006	0.0064	0.0004	0.5781
Bílá hmota	0.4736	0.0262	0.4619	0.0319	0.4448	0.0136	0.0066
Šedá hmota	0.4900	0.0253	0.5011	0.0315	0.5190	0.0130	0.0050
Nucleus caudatus vlevo	0.0045	0.0005	0.0044	0.0006	0.0042	0.0006	0.2003
Nucleus caudatus vpravo	0.0047	0.0005	0.0046	0.0007	0.0043	0.0006	0.1477
Periaqueduktální šed'	0.0003	0.0001	0.0003	0.0001	0.0003	0.0000	0.8524
Velikost komor supratent.	0.1516	0.0300	0.1299	0.0395	0.0587	0.0308	< 0.0001

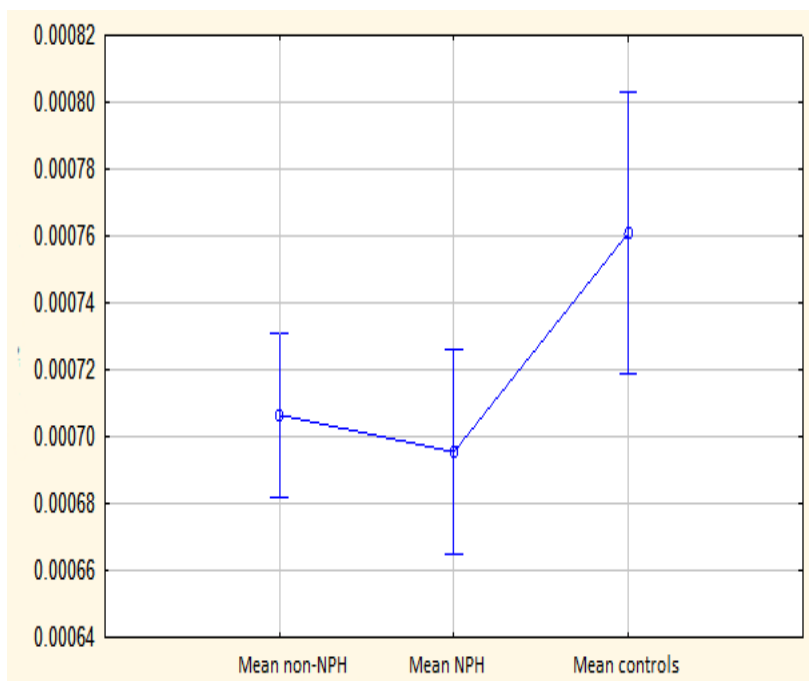
Prokázali jsme statisticky významné rozdíly ve velikosti levého hipokampu, corpus callosum, globus pallidus internus vlevo, bílé a šedé hmotě a ve velikosti komorového systému při porovnání mezi skupinami. Výsledky dokumentujeme příslušnými grafy Obrázek 15, Obrázek 16, Obrázek 17, Obrázek 18, Obrázek 19 a Obrázek 20.



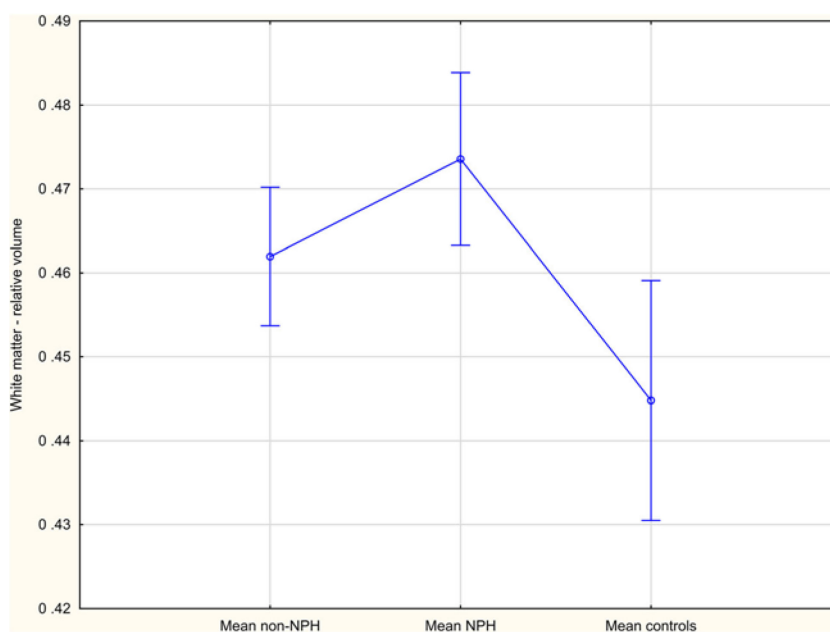
Obrázek 15 Porovnání relativních objemů levého hipokampu mezi jednotlivými skupinami v rámci předoperační diagnostiky.



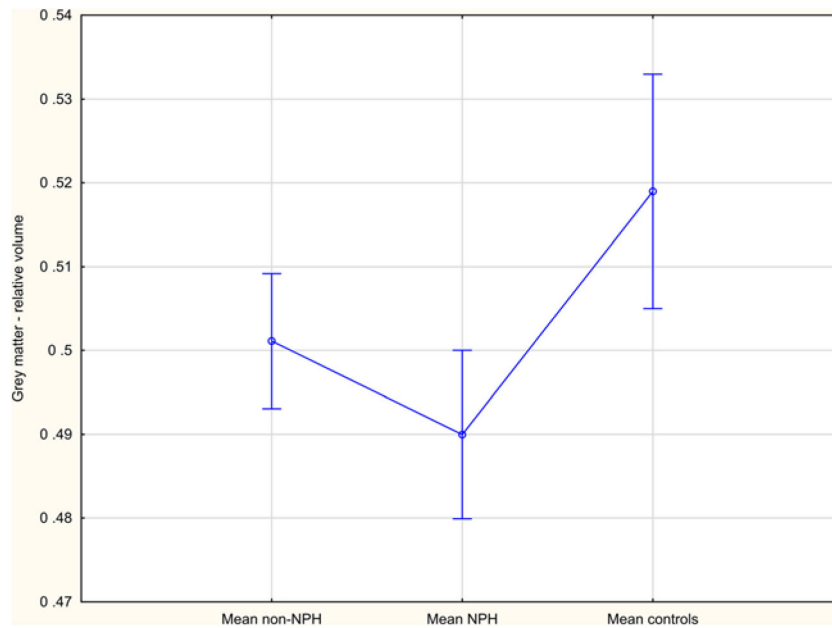
Obrázek 16 Porovnání relativních objemů corpus callosum vlevo mezi jednotlivými skupinami v rámci předoperační diagnostiky.



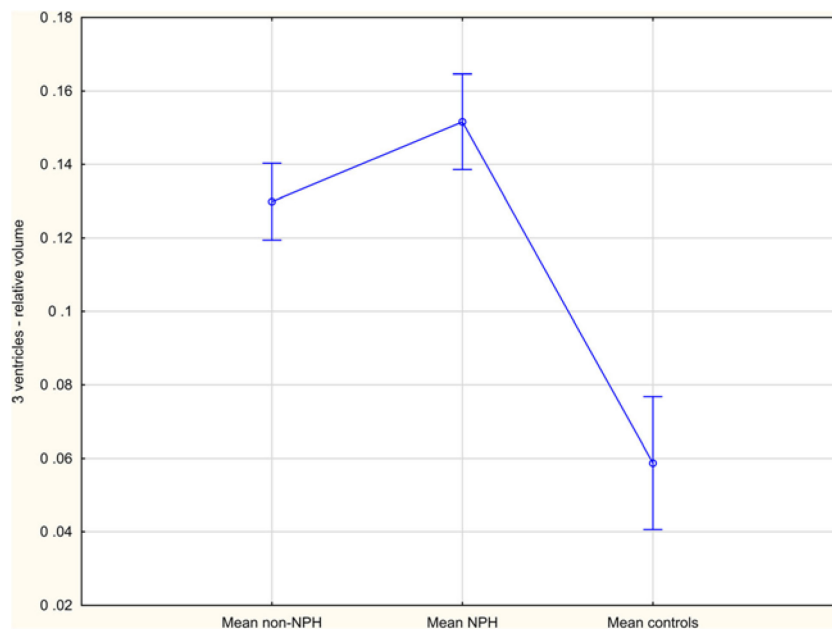
Obrázek 17 Porovnání relativních objemů globus pallidus internus vlevo mezi jednotlivými skupinami v rámci předoperační diagnostiky.



Obrázek 18 Porovnání relativních objemů bílé hmoty mezi jednotlivými skupinami v rámci předoperační diagnostiky.



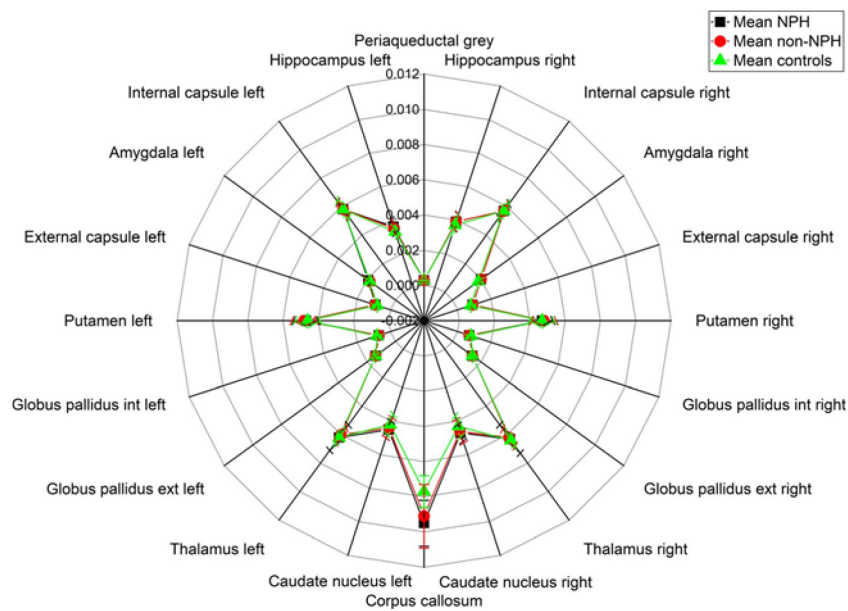
Obrázek 19 Porovnání relativních objemů šedé hmoty mezi jednotlivými skupinami v rámci předoperační diagnostiky.



Obrázek 20 Porovnání relativních objemů komorového systému supratentoriálně mezi jednotlivými skupinami v rámci předoperační diagnostiky.

Graficky znázorněné výsledky všech vyšetřených subkortikálních struktur shrnuje Obrázek 21. Při porovnání výsledků skupiny, u které byl normotenzní hydrocefalus diagnostikován se

skupinou NPH suspektních, nicméně nakonec negativních pacientů, nacházíme pouze minimální rozdíly, které nejsou statisticky signifikantní.



Obrázek 21 Porovnání relativních objemů subkortikálních struktur mezi skupinami s diagnostikovaným NPH, se skupinou s nepotvrzeným podezřením na NPH kontrolní skupinou.

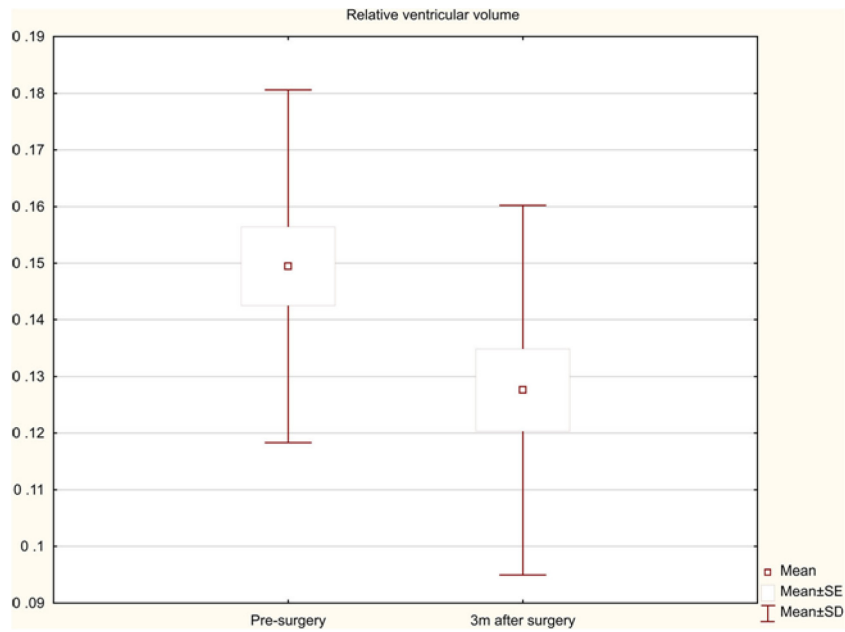
4.1.2 Volumetrické změny po zavedení ventrikulo-peritoneálního zkratu

V rámci skupiny pooperačních kontrol se nám podařilo kompletně vyšetřit 20 pacientů tři měsíce po zavedení VP zkratu. Porovnali jsme velikosti sledovaných struktur předoperačně a po třech měsících. Opět byla veškerá měření normalizovaná na velikost mozku pacientů. Výsledky těchto měření jsou prezentovány v Tabulce 6.

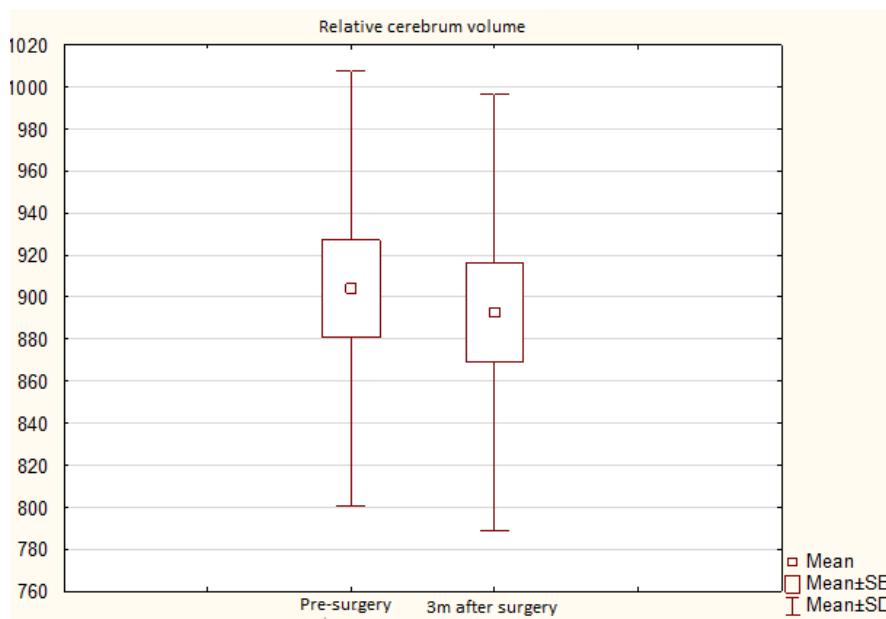
Tabulka 6 Porovnání strukturálních objemů u pacientů s normotenzním hydrocefalem před zkratovým výkonem a 3 měsíce po něm.

Struktura	Průměr před výkonem	Směrodatná odchylka před výkonem	Průměr 3 měsíce po výkonu	Směrodatná odchylka 3 měsíce po výkonu	p hodnota
Cerebrum – absolutní velikost v cm ³	903.9	103.5	892.6	103.9	0.0469
Hipokampus vlevo	0.0036	0.0004	0.0035	0.0003	0.3756
Hipokampus vpravo	0.0038	0.0003	0.0037	0.0004	0.3359
Capsula interna vlevo	0.0056	0.0005	0.0057	0.0005	0.0609
Capsula interna vpravo	0.0057	0.0005	0.0058	0.0005	0.4139
Corpus callosum	0.0094	0.0014	0.0087	0.0016	0.0591
Temporální lalok vlevo	0.0877	0.0068	0.0878	0.0058	0.8442
Temporální lalok vpravo	0.0897	0.0038	0.0898	0.0046	0.9183
Amygdala vlevo	0.0018	0.0002	0.0018	0.0002	0.8171
Amygdala vpravo	0.0019	0.0002	0.0019	0.0002	0.7535
Capsula externa vlevo	0.0009	0.0001	0.0009	0.0001	0.7936
Capsula externa vpravo	0.0008	0.0001	0.0009	0.0001	0.1068
Putamen vlevo	0.0047	0.0008	0.0048	0.0007	0.2842
Putamen vpravo	0.0047	0.0006	0.0049	0.0006	0.0389
Globus pallidus int vlevo	0.0007	0.0001	0.0007	0.0001	0.1749
Globus pallidus int vpravo	0.0007	0.0001	0.0007	0.0001	0.1240
Globus pallidus med. vlevo	0.0013	0.0001	0.0014	0.0001	0.1510
Globus pallidus med. vpravo	0.0014	0.0001	0.0014	0.0001	0.7675
Thalamus vlevo	0.0062	0.0011	0.0061	0.0012	0.5709
Thalamus vpravo	0.0063	0.0011	0.0064	0.0015	0.3018
Bílá hmota	0.4694	0.0243	0.4672	0.0308	0.7732
Šedá hmota	0.4940	0.0228	0.4952	0.0294	0.8686
Nucleus caudatus vlevo	0.0044	0.0005	0.0044	0.0006	0.9470
Nucleus caudatus vpravo	0.0047	0.0005	0.0046	0.0006	0.3743
Periaquedukální šed'	0.0003	0.0000	0.0003	0.0001	0.9151
Velikost komor supratent.	0.1495	0.0312	0.1276	0.0326	0.0001

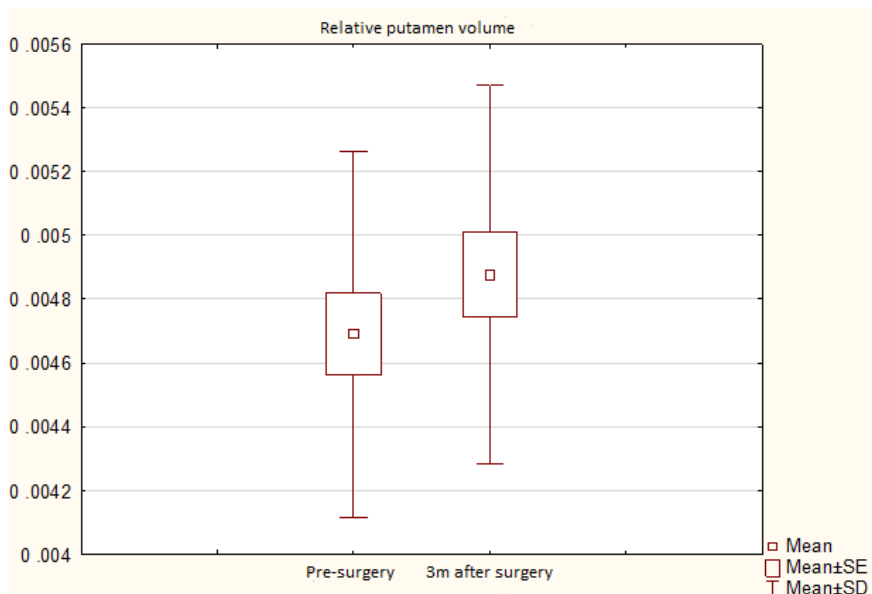
V rámci této části studie jsme zjistili statisticky významné změny ve velikosti komorového systému, mozkové tkáně a pravého putamen (Obrázek 22, Obrázek 23, Obrázek 24). Na hranici významnosti byla i změna velikosti corpus callosum (Obrázek 25).



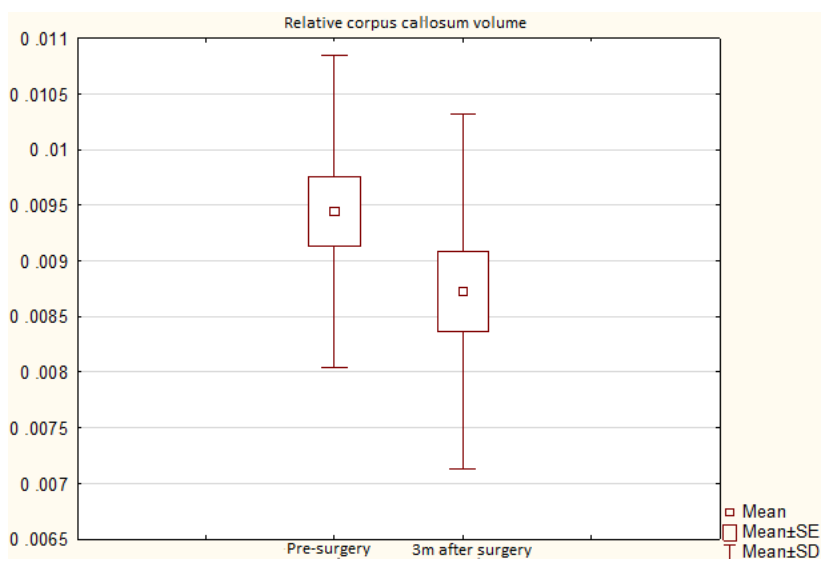
Obrázek 22 Objemy komor u pacientů s normotenzním hydrocefalem před a 3 měsíce po implantaci VP zkratu.



Obrázek 23 Objemy supratentoriálního mozkového parenchymu u pacientů s normotenzním hydrocefalem před a 3 měsíce po implantaci VP zkratu.

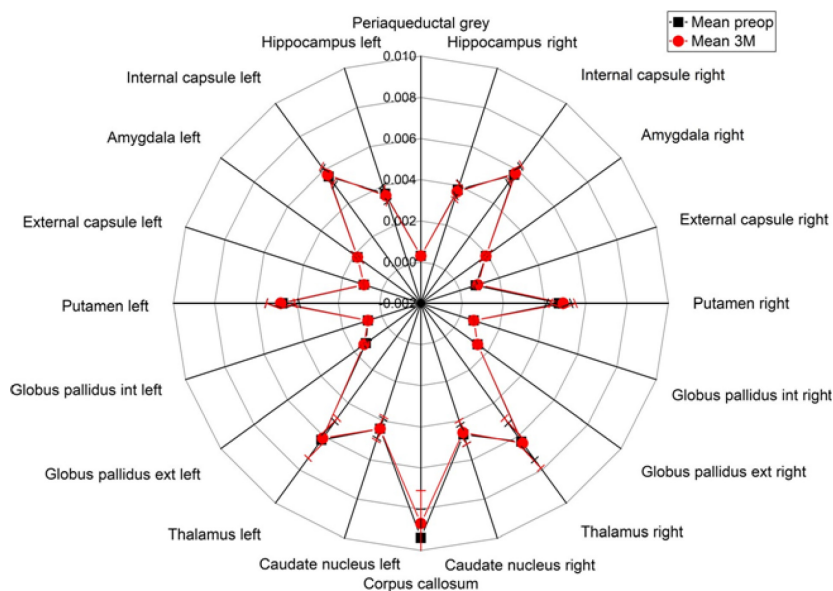


Obrázek 24 Objemy pravého putamen u pacientů s normotenzním hydrocefalem před a 3 měsíce po implantaci VP zkratu.



Obrázek 25 Objemy corpus callosum u pacientů s normotenzním hydrocefalem před a 3 měsíce po implantaci VP zkratu.

Relativní velikosti u všech měřených subkortikálních struktur jsou následně shrnuté v radiálním grafu (Obrázek 26).



Obrázek 26 Porovnání relativních objemů subkortikálních struktur u pacientů s NPH před zavedením VP zkratu s kontrolou po 3 měsících.

4.2 Studie fázového kontrastu MRI u NPH s využitím strojového učení

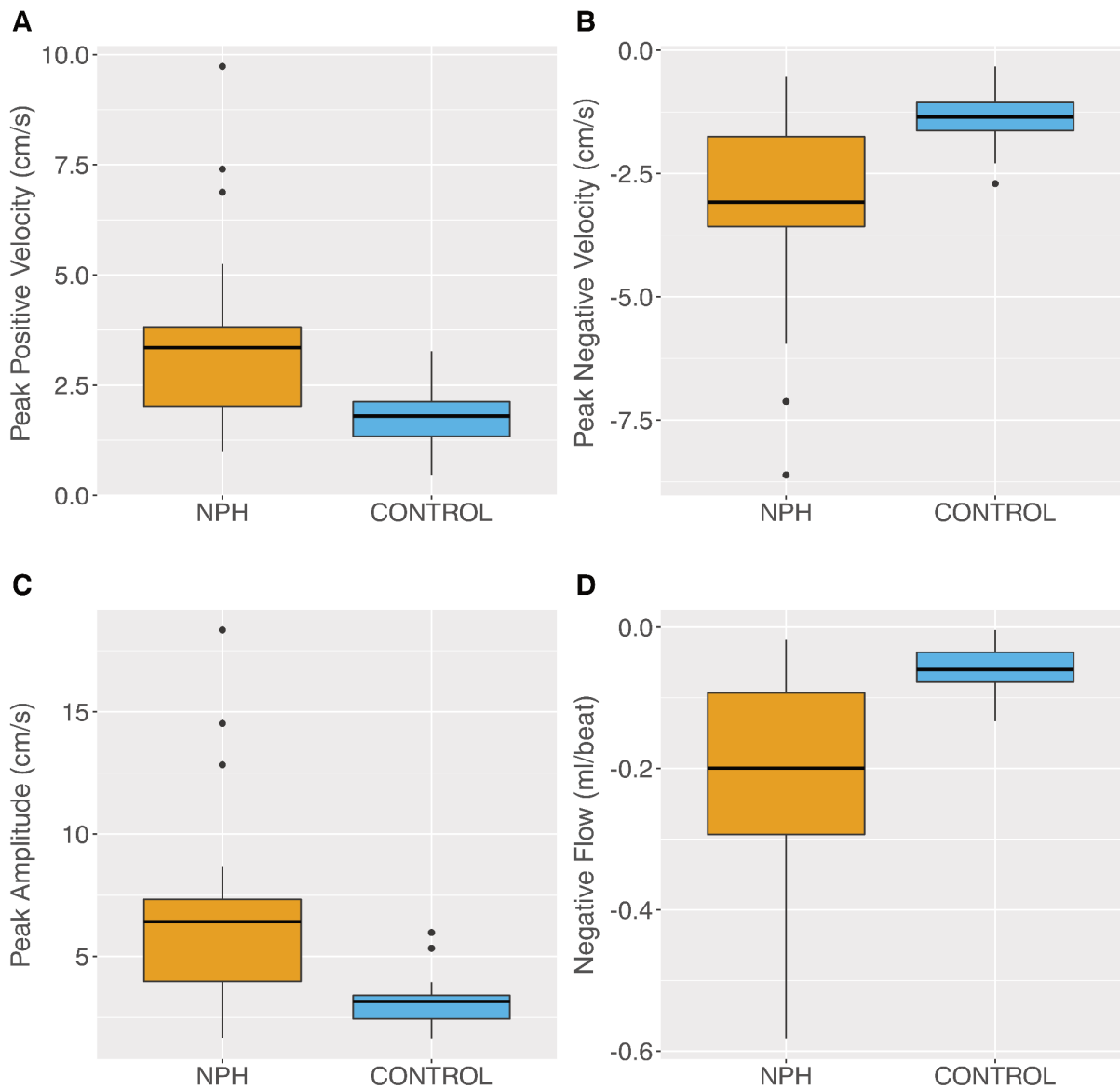
V tomto případě se kohorta skládá z 30 pacientů NPH vyšetřených na jednom přístroji MRI. Průměrný věk ve skupině NPH byl 73 let. Skupinu tvoří 11 žen a 19 mužů. V kontrolní skupině bylo 6 žen a 9 mužů s průměrným věkem 71. Skupiny si byly podobné v rozsahu základních demografických informací.

Výsledky hlavních parametrů průtokové křivky jsou uvedeny v Tabulce 7.

Tabulka 7 Hlavní průtokové parametry a jejich signifikance ve vztahu ke zdravým kontrolám

Average velocity - mean (cm/s)	5.0215 ± 4.2601	5.0106 ± 4.8031	0.994
Average velocity skewness	2.7707 ± 1.0497	1.8253 ± 1.1654	0.010
Average velocity kurtosis	11.2075 ± 6.0085	7.1157 ± 5.1639	0.032
Positive flow - mean (ml/min)	0.2561 ± 0.2242	0.1140 ± 0.0707	0.022
Negative flow - mean (ml/min)	-0.1996 ± 0.1561	-0.0597 ± 0.0358	0.002
Average flow - mean (ml/min)	0.0564 ± 0.0944	0.0537 ± 0.0605	0.919
Highest peak positive velocity (cm/s)	8.5090 ± 6.1965	4.4040 ± 2.7988	0.019
Lowest peak negative velocity (cm/s)	-6.6543 ± 3.9973	-3.1893 ± 2.1594	0.003
Flow (ml/beat)	0.0419 ± 0.0806	0.0403 ± 0.0578	0.947

Nejvíce signifikantní ze skupiny hlavních sledovaných parametrů byly 4 znaky – maximální pozitivní rychlost, maximální negativní rychlost, maximální amplituda a negativní tok. Výsledky graficky shrnuje Obrázek 27.



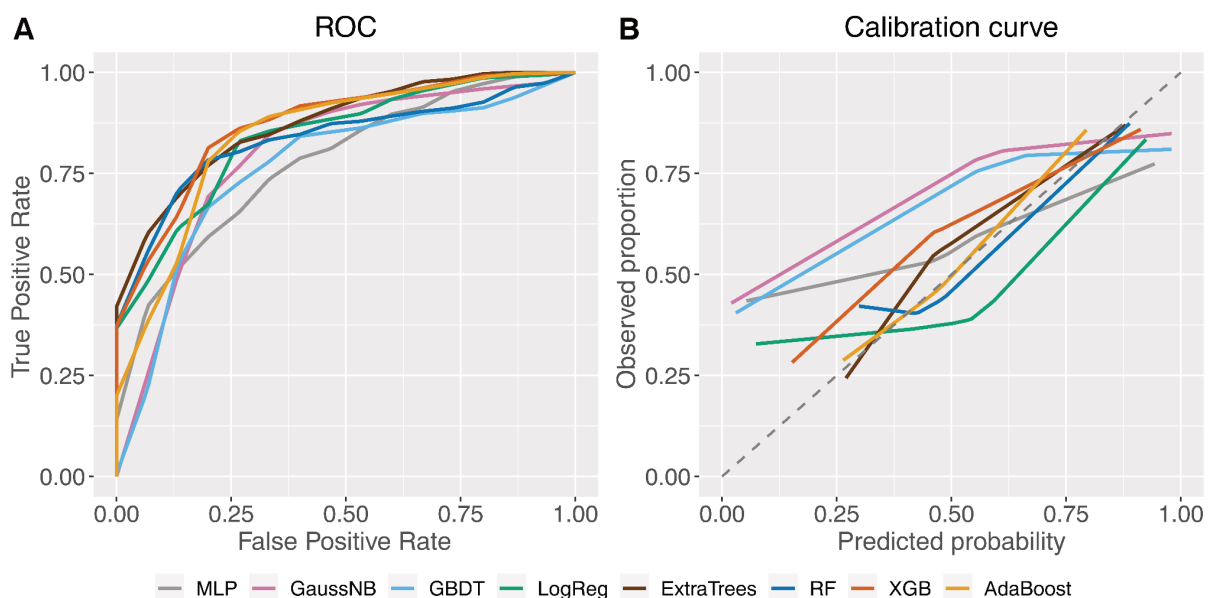
Obrázek 27 Grafy znázorňující nejvíce signifikantní parametry ze všech sledovaných funkcí průtokové křivky

Signifikantních parametrů však bylo daleko více. Celkem 47 funkcí z 85 vyšetřených s p-hodnotou v rozsahu 0,001-0,049. Po aplikaci osmi modelů strojového učení na všechny dostupné parametry jsme byli schopni dosáhnout až 85 % sensitivity a 84 % specificity s přesností 80 %. Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 8.

Tabulka 8 Průměrná hodnota a směrodatná odchylka přesnosti, sensitivity a specifcity po 10 cyklech

ML approach	Accuracy	Sensitivity	Specificity	AUC
Multilayer perceptron	72.0 ± 3.4	54.7 ± 5.6	80.7 ± 5.5	0.750 ± 0.048
Gaussian Naive Bayes	73.8 ± 2.4	85.7 ± 5.6	73.3 ± 2.4	0.770 ± 0.009
Gradient Boosting Decision Tree	73.8 ± 4.3	64.0 ± 3.7	78.7 ± 6.5	0.747 ± 0.064
Logistic Regression	76.9 ± 4.0	65.3 ± 5.6	82.7 ± 4.9	0.808 ± 0.029
Extra Trees	77.3 ± 1.9	73.3 ± 4.7	79.3 ± 4.9	0.854 ± 0.028
Random Forest	78.2 ± 4.0	74.7 ± 5.6	80.0 ± 4.1	0.813 ± 0.027
XGBoost	79.6 ± 1.9	72.0 ± 5.6	83.3 ± 2.4	0.840 ± 0.037
Adaptive Boosting	80.4 ± 2.9	72.0 ± 5.6	84.7 ± 3.8	0.812 ± 0.047

Nejlepší rozlišovací potenciál z provedených algoritmů vykazoval AdaBoost s přesností $80,4 \pm 2,9$ %, senzitivitou $72,0 \pm 5,6$ %, specifcitou $84,7 \pm 3,8$ % a $0,812 \pm 0,047$ AUC. Kromě toho nejlepší senzitivity $85,7 \pm 5,6$ % bylo dosaženo modelem GaussNB a nejlepší AUC $0,854 \pm 0,028$ podle klasifikátoru ExtraTrees. Konečné hodnoty ROC a kalibrační křivky pro všechny modely strojového učení jsou uvedeny na Obrázek 28.



Obrázek 28 Kalibrační křivky a ROC pro sledované modely strojového učení

Důležitost funkce AdaBoost byla vypočítána jako normalizované celkové snížení kritéria, které tato funkce přináší (čím vyšší, tím důležitější funkce.). Význam funkcí se hodně liší od

významu počítaného s chí- kvadrátovým testem. Žádná z námi vybraných „hlavních“ funkcí neměla pro klasifikátor AdaBoost význam a nejvíce signifikantní parametry podle p-hodnoty bez ohledu na význam funkce hráli pro klasifikátor pouze okrajovou roli (Tabulka 9).

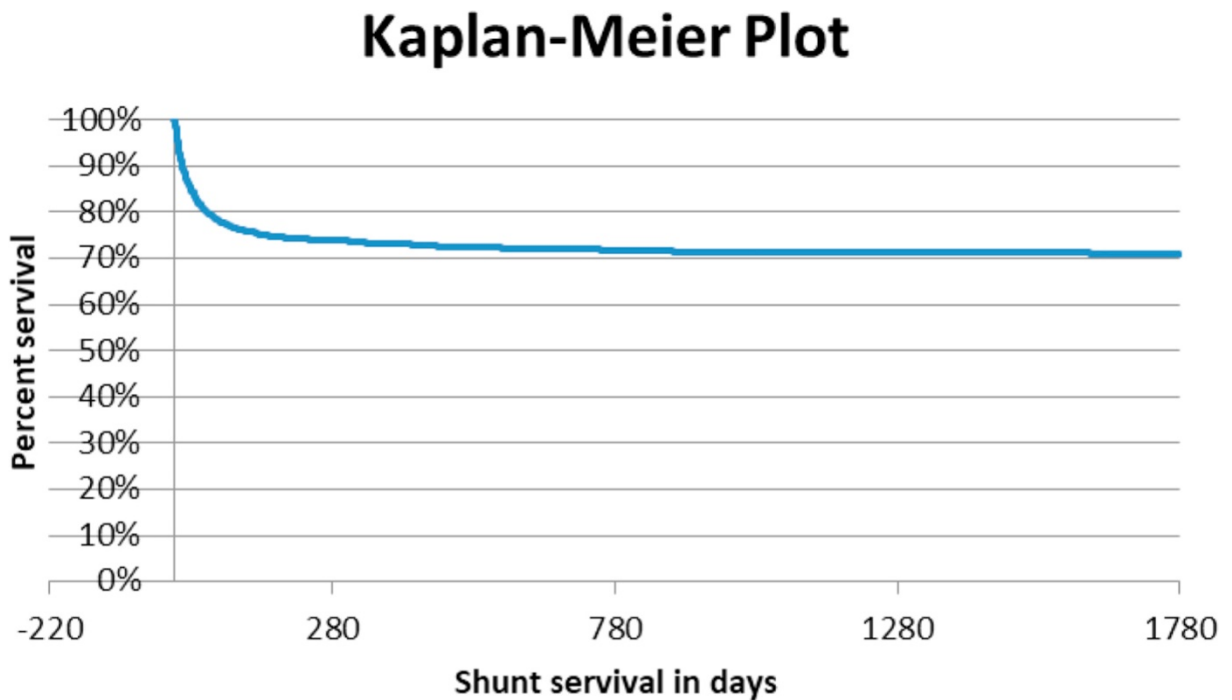
Tabulka 9 Důležitost jednotlivých parametrů fázového kontrastu MRI pro klasifikátor AdaBoost. 4 nejdůležitější parametry z hlavních parametrů fázového kontrastu, 4 nejvíce signifikantní parametry bez ohledu na důležitost, 4 nejdůležitější parametry z pohledu strojového učení

	Feature description	p-value	Feature importance by AdaBoost
Best 4 features according to phase contrast MRI	NegFlow → mean	0.002	0
	PeakNegVel → mean	0.002	0
	PeakAmp → mean	0.003	0
	PeakPosVel → mean	0.007	0
Best 4 features according to t-test	PeakNegVel → minimum	0.0001	0
	PeakNegVel → amplitude	0.0002	0.002
	NegFlow → derivation → maximum	0.0002	0.014
	PeakNegVel → standard deviation	0.0002	0.006
Best 4 features according to ML (AdaBoost)	AvgVel → derivation → position of maximum value	0.012	0.016
	NegFlow → derivation → maximum value	0.0002	0.014
	NegFlow → derivation → position of minimum value	0.027	0.013
	NegFlow → maximum value	0.271	0.008

4.3 Zhodnocení revizních operací po inzerci ventrikulo-peritoneálního zkratu u dětských pacientů v Kijabe, Keňa

Během 5letého sledovaného období bylo na uvedeném pracovišti provedeno celkem 1 840 zkratových výkonů, z toho 592 revizí (tj. 32 %). Většina (69 %) pacientů s malfunkcí VP zkratu podstoupila jeden revizní operační výkon, dvě revize byly nutné u 22 %, 3 revize u 5 % a 4 nebo 5 revizí u 3 % pacientů. 85 % revizních výkonů bylo nutné provést v prvním roce od

zavedení VP zkratu (Obrázek 29), třicetidenní četnost revizí byla 15 %, celková 5letá četnost 29 %.



Obrázek 29 Kaplan-Meierova křivka „přežití“ VP zkratu do první revize.

Ve sledovaném období nedošlo k zásadním změnám v ceně chirurgického výkonu, implantátu ani platby za lůžko. Cena chirurgického výkonu byla 586 USD v případě primoinzerce shuntu, 293 USD v případě extrakce systému a 489 USD při operaci pro malfunkci. Samotný ventil stál 90 USD. V případě tohoto pracoviště hradila všechny zkraty mezinárodní nadace - International Foundation for Spina Bifida and Hydrocephalus. Denní platby za lůžko byly 29 USD na standardním lůžku a 44 USD na jednotce intenzivní péče.

5 DISKUZE

Normotenzní hydrocefalus byl poprvé popsán Hakimem v roce 1957. Přes dekády trvající výzkum se nepodařilo nalézt jednoznačné diagnostické kritérium ani patofyziologický děj plně vysvětlující vznik a průběh tohoto onemocnění. Vzhledem k tomu, že se na rozdíl od jiných forem demenci jedná o léčitelné onemocnění, je snaha o nalezení dostatečně senzitivního a specifického testu pochopitelná a velmi naléhavá. Většina pacientů však bohužel zůstává bez správné diagnózy, a tím i léčby (Pujari et al., 2008). Navíc při diagnostice normotenzního hydrocefalu hraje významnou roli i časový faktor od vzniku onemocnění po zkratovou operaci (Vakili et al., 2016). Snahou výzkumných týmů je tedy nalezení jednoduchého, nejlépe zobrazovacího biomarkeru, který by časnou a správnou diagnózu umožnil.

Je zřejmé, že samotný klinický obraz normotenzního hydrocefalu není pro diferenciální diagnostiku dostačující (Ghosh & Lippa, 2014). NPH se navíc může vyskytovat jako komorbidita u jiného onemocnění – často se jedná o Alzheimerovu či vaskulární demenci (Bech-Azeddine, Høgh, Juhler, Gjerris, & Waldemar, 2007). Ta následně limituje výsledek případné zkratové operace (Ullrich Meier & Lemcke, 2010). Vzhledem k prevalenci neurodegenerativních poruch ve starším věku je téměř nemožné najít mezi pacienty „čistý“ normotenzní hydrocefalus. Správná diagnostika se nyní opírá o klinický obraz, nález ventrikulomegalie na zobrazovacích metodách a především o funkční testy, jako jsou lumbální infuzní test či lumbální drenáž (A. Marmarou et al., 2005; Mohapl et al., 2010). Moderní zobrazovací metody zatím přes slibné publikované výsledky hrají pouze podpůrnou a experimentální roli.

Ohledně patofyziologie normotenzního hydrocefalu z našeho literárního shrnutí dále vyplývá, že v současné době se nejvíce skutečnému průběhu přibližuje Ammarův koncept komplexních příčin (Ammar, 2017). Jiná etiologie - jako jsou například nově diskutovaná porucha v glymfatické soustavě (Rasmussen et al., 2018) či porucha exprese aquaporinu 4 (Hasan-Olive et al., 2019) - je t. č. předmětem aktuálních výzkumů.

Zatímco diagnostika normotenzního hydrocefalu zůstává nejasná a kontroverzní, ohledně léčby panuje shoda. Zlatým standardem je zkratová operace, nejčastěji ve formě ventrikulo-peritoneálního zkratu. Jako každý operační výkon má i tento svoje rizika případných komplikací. K největšímu počtu revizí dochází v prvním měsíci a celkově v prvním roce po inzerci zkratu (Merkler, Ch'ang, Parker, Murthy, & Kamel, 2017). Obdobně i v námi

publikované studii o léčbě hydrocefalu v dětském věku byla většina revizí provedena v prvním roce po primární inzerci zkratu (85 %). Tricetidenní poměr revizí, necelých 15 %, také korespondoval s publikovanými výsledky z Velké Británie (Al-Tamimi et al., 2014). Vysledovali jsme celkový počet revizí v 5letém období 29 %. Tento výsledek dokonce překonává velkou multicentrickou studii z USA, kde činil 37 % (Berry et al., 2008). Naše studie tedy potvrdila, že zavedení ventrikulo-peritoneálního zkratu je bezpečný výkon s celosvětově obdobnými výsledky bez většího vlivu geografické lokality pracoviště. Jako klíčový se spíše zdá objem provedených výkonů a zkušenost týmu (Vlasak et al., 2019).

Obdobně u pacientů s normotenzním hydrocefalem může dojít k opětovnému zhoršení, které vyplývá z malfunkce zkratu. Uvádí se, že se tento problém týká až 20 % pacientů v době do 3 let od výkonu. Tito pacienti profitují z případného přeřízení ventilu, či z operační revize (Gutowski et al., 2020). Vzhledem k tomu, že byl prokázán nejen krátkodobý, ale i dlouhodobý efekt zkratového výkonu (Grasso, Torregrossa, Leone, Frisella, & Landi, 2019), je po zavedení VP shuntu nezbytné pravidelné dlouhodobé pooperační sledování.

Jak je zmíněno v úvodu diskuze, ideální zobrazovací biomarker dosud chybí a diagnostika normotenzního hydrocefalu stojí na invazivních funkčních testech. Podle velké Evropské multicentrické studie je pozitivní prediktivní hodnota tap testu 88 % a lumbálního infuzního testu 86 % (Wikkelsø et al., 2013). Dosud není znám nález na zobrazovacích metodách, který by se k těmto výsledkům přiblížil. V rámci této disertační práce jsem testoval především možnosti strukturální volumetrie a metodu fázového kontrastu.

Volumetrických studií u normotenzního hydrocefalu najdeme v literatuře jen velmi málo a na malých skupinkách pacientů. Je to dané především tím, že dříve takové měření vyžadovalo manuální „obkreslení“ požadované struktury s následnou kalkulací jejího objemu. Tento proces byl velmi časově náročný. Metoda voxel-based morfometrie v posledních dvou dekádách tento proces výrazně zrychlila. Přesto se dosavadní studie zaměřují většinou pouze na několik klíčových struktur. My v naší studii hodnotíme všechny relevantní struktury najednou, což zvyšuje možnosti pozdější statistické analýzy.

Nejprve jsme vybrali klíčové struktury, které hrají roli v klinickém obraze normotenzního hydrocefalu. Porucha chůze je dominantním příznakem NPH a je nejčastěji způsobena kompresí zadního raménka capsula interna. Předchozí studie potvrdily zvýšenou frakční anisotropii v této oblasti v porovnání se zdravými kontrolami i jiným typem demencí (M. J.

Kim et al., 2011). Capsula externa vede dráhy mezi striatem a prefrontálním kortexem a její poškození modifikuje sociální chování (Andrejević, Meshi, van den Bos, & Heekeren, 2017). Další klíčovou strukturou hrající zásadní roli v neurodegenerativních onemocněních je corpus callosum. Jeho atrofie byla pozorovaná u Alzheimerovy choroby a lehkého kognitivního deficitu (X.-D. Wang et al., 2015), tak jako levostranná mírná, ale signifikantní atrofie hipokampu (Savolainen et al., 2000). Velikost amygdaly souvisí s úzkostmi a iritabilitou u pacientů s Alzheimerovou nemocí (Poulin, Dautoff, Morris, Barrett, & Dickerson, 2011). Funkce bazálních ganglií souvisí s volnými pohyby a kognicí. Putamen hraje známou roli v patogenezi Alzheimerovy nemoci díky depositům amyloidu v raných fázích onemocnění (Braak & Braak, 1990). Redukce jeho objemu koreluje se zhoršením kognitivních funkcí (de Jong et al., 2008). Nucleus caudatus je zodpovědný za „na cíl zaměřené“ chování (Grahm, Parkinson, & Owen, 2008) a konkrétně objem pravého nucleus caudatus je asociovaný s kognitivním výkonem u starších lidí (Bauer, Toepper, Gebhardt, Gallhofer, & Sammer, 2015). Globus pallidus hraje zásadní roli v průběhu chůze zřejmě přes cortico-striato-pallido-thalamo-cortickální okruh (Draganski et al., 2008). Objem globus pallidus koreluje s tíží poruchy chůze u roztroušené sklerózy (Motl et al., 2015). Talamické léze byly pozorované v případech kognitivního deficitu. Především v oblasti levého talamu v případě vaskulární demence. Takové poškození vede k poruše paměti a řeči (Swartz & Black, 2006).

V naší studii jsme měřili objemy všech výše uvedených struktur, jejichž velikost může mít potenciální vliv na klinický obraz normotenzního hydrocefalu – jmenovitě: capsula interna a externa, corpus callosum, hipokampus, amygdala, putamen, globus pallidus internus a externus, talamus, nucleus caudatus, periaqueduktální šed', temporální lalok, šedá a bílá hmota, celkový objem telencefala a supratentoriální komorový systém. Všechny párové struktury byly vyšetřené oboustranně.

Nejprve jsme hodnotili volumetrii jako diagnostickou metodu normotenzního hydrocefalu. Velikosti všech výše uvedených struktur jsme porovnávali ve třech skupinách – pacienti s diagnostikovaným NPH, se suspektním, ale nakonec vyloučeným NPH a skupinu kontrol. Očekávaně byl statisticky významný rozdíl ve velikosti komor - $p < 0.000001$. Stejně tak byl signifikantní rozdíl v objemu šedé a bílé hmoty s p -hodnotou 0,007 pro bílou hmotu a 0,005 pro šedou hmotu. Dále jsme pozorovali změny ve velikosti corpus callosum (p -hodnota 0,002), levého hipokampu (p -hodnota 0,02) a levého globus pallidus internus (p -hodnota 0,04). Zachycené rozdíly diskriminovaly skupinu pacientů s normotenzním hydrocefalem a kontroly, mezi skupinami s NPH a bez NPH byly rozdíly minimální.

Statistická analýza změn strukturálních objemů tři měsíce po zavedení VP zkratu prokázala očekávaný signifikantní rozdíl ve velikosti komorového systému (p -hodnota 0,0001) a objemu telencefala (p -hodnota 0,05). Signifikantně se zvětšil objem pravého putamen (p -hodnota 0,04). Tento nálezu lze vysvětlit lepší drenáží pravé hemisféry při rutinním zavádění komorového konce zkratu do pravé postranní komory. Tuto hypotézu podporují další nálezy větších strukturálních objemů v pravé hemisféře, byť se nejednalo o statisticky významné nálezy.

Celkově lze konstatovat, že strukturální volumetrie sice přináší určité dílčí výsledky, jednoznačné vodítko k diagnostice NPH však nedává.

Druhou testovanou metodou bylo měření průtokových parametrů v úrovni aqueductu. Podle nejuznávanější teorie o normotenzním hydrocefalu je vývoj hlavních symptomů způsoben ventrikulární dilatací, která vede k mechanickému stresu periventrikulární bílé hmoty, což způsobuje ischemii a hypoxii axonů (Akai et al., 1987). Narušená ependymální vrstva postupně ztrácí plasticitu a pulzabilita je současně významně snížena (Dan Greitz, 2004). Tento proces vede ke zhoršení průtoku likvoru komorovým systémem (Harold L. Rekate, Nadkarni, & Wallace, 2008). Komprimovaná přilehlá bílá hmota ztrácí integritu a tuhne, což vede ke snížení přenosu pulzních vln (Preuss et al., 2013). Tento proces způsobuje dilataci komor, což ještě více zpomaluje tok mozkomíšního moku (Ammar et al., 2017). Přesný patofyziologický mechanismus normálního tlakového hydrocefalu zůstává nejasný, ale výše uvedená teorie stále zůstává jednou z nejvíce přijímaných (Z. Wang, Zhang, Hu, Ding, & Wang, 2020). Od samého počátku širší dostupnosti vyšetření MRI mnoho vědců vkládalo velké naděje do MRI s fázovým kontrastem, která se zdála být dlouho očekávaným biomarkerem pro výběr pacientů s NPH reagujících na zkrat (W. G. Bradley, Jr. et al., 1996).

Bohužel se ukázalo, že MRI s fázovým kontrastem není snadné interpretovat a její výsledky se liší podle použitého zařízení MRI (W. G. Bradley, Jr., 2016). Výsledky publikovaných studií jsou doposud značně kontroverzní. Nejvíce studovaným parametrem je tepový objem mozkomíšního moku. Podle některých autorů funguje jako neinvazivní doplňkový test (Algin, Hakyemez, & Parlak, 2010; Yamada et al., 2020). Jiné práce jeho přínos zpochybňují (Blitz et al., 2018; Ringstad, Emblem, & Eide, 2016). Dalšími často studovanými parametry jsou rychlosti toku. Publikované výsledky jsou opět přinejmenším nejednoznačné, od příznivých výsledků (Algin et al., 2010; Tawfik et al., 2017) až po žádný významný rozdíl mezi skupinou NPH a zdravými kontrolami (Shanks et al., 2019).

Průtoková křivka u normotenčního hydrocefalu je definována sedmi vektory: area aqueductu, maximální pozitivní rychlost, maximální negativní rychlost, průměrná rychlost, pozitivní, průměrný a negativní průtok. Přímým srovnáním pomocí t-testu jsme identifikovali tři nejvýraznější parametry s hodnotou p menší než 0,005 – maximální pozitivní rychlost, nejvyšší amplitudu a negativní tok. Tato zjištění mohou souviset s pozorovanou zvýšenou pulzabilitou ICP u pacientů s NPH při invazivním monitorování ICP (Per K. Eide & Brean, 2010; Per Kristian Eide & Sorteberg, 2010). Výsledky monitorování ICP na predikci zkratové operace jsou v publikované literatuře odlišné (Per Kristian Eide & Sorteberg, 2016; Qvarlander, Lundkvist, Koskinen, Malm, & Eklund, 2013). Role změněných charakteristických vln (které jsme pozorovali i v naší studii) na predikci odpovědi na zkrat musí být ještě objasněna.

Postupy strojového učení byly již úspěšně použity v lékařském výzkumu (Garg & Mago, 2021). Pokud jde o NPH, tuto techniku použilo několik autorů, například při analýze chůze (Jeong, Yu, Park, & Kang, 2021) nebo MRI obrazu (Irie et al., 2020). Není nám známo, že by byla metoda strojové učení použita v souvislosti vyšetření průtoků u normotenčního hydrocefalu. Přínos této metody vidíme mimo jiné v tom, že některé rysy flowmetrie je obtížné interpretovat, neboť chybí jasný klinický korelát a jejich fyziologické vysvětlení je spíše spekulativní a předmětem dalšího zkoumání. Navíc důležitost jednotlivých parametrů nemusí nutně korelovat s p-hodnotami. Funkce, které by byly ve standardním statistickém testování ignorovány jako nevýznamné u diskriminace pacientů s iNPH, se mohou ukázat jako zásadní v oblasti strojového učení a naopak. Použitím této metody jsme dosáhli citlivosti až 85% a specificity 84%. Nejlepší přesnost byla 80%. Nejvýkonnějším algoritmem strojového učení byl Adaptive Boosting. Tento model vykazoval dobrou kalibraci a rozlišení testovacích dat s 80,4% přesností, 72,0% citlivostí, 84,7% specificitou a 0,812 AUC.

Vyvinuté modely strojového učení byly optimalizovány čistě za účelem diskriminace mezi skupinou NPH pacientů a zdravých kontrol. Některé z použitých modelů umožňují použití takzvané optimalizace hyperparametrů. Dalším přidáváním pacientů do testovací populace by se výsledky metody dále zpřesňovaly. Před uvedením našeho postupu do praxe by také byla externí validace dat z více neurochirurgických center.

6 ZÁVĚRY, NAPLNĚNÍ CÍLŮ

1. Moderní způsob analýzy obrazu umožnil provést volumetrickou analýzu velkého počtu suspektních struktur pacientů s normotenzním hydrocefalem. Podrobná volumetrická studie prokázala statisticky významné změny ve velikosti komor a v objemu šedé a bílé hmoty, dále v objemu corpus callosum, levého hipokampu a levého globus pallidus internus. Rozdíly byly nicméně především mezi skupinami pacientů s normotenzním hydrocefalem a pacientů se suspektním NPH na jedné straně a zdravými kontrolami na straně druhé. Rozdíl mezi skupinou s NPH a suspektním NPH byl minimální a skupiny se navzájem překrývaly. Statistická analýza změn strukturálních objemů tři měsíce po zavedení VP zkratu prokázala očekávaný signifikantní rozdíl ve velikosti komorového systému a objemu telencefala. Další signifikantní změna objemu se týkala pravého putamen, tu lze vysvětlit lepší drenáží pravé postranní komory. Celkově lze konstatovat, že strukturální volumetrie sice přináší určité dílčí výsledky, jednoznačné vodítko k diagnostice NPH však neposkytuje.
2. Studií fázového kontrastu MRI u normotenzního hydrocefalu jsme prokázali efektivitu přístupu strojového učení, které významně zjednodušuje využití této metody a zvyšuje její prediktivní hodnotu. Fázově kontrastní MRI s pomocí strojového učení může rozlišovat pacienty s NPH od zdravých kontrol s více než 80% specificitou a senzitivitou. Nejvýkonnějším algoritmem ze sledovaných byl Adaptive Boosting. Tento model vykazoval dobrou kalibraci a rozlišení testovaných dat s 80,4% přesností, 72,0% citlivostí, 84,7% specificitou a 0,812 AUC. Tato studie dosud nebyla publikovaná, tč. je v recenzentním řízení v časopise Neurosurgery.
3. Studie hodnotící vysoko objemové dětské neurochirurgické oddělení v subsaharské Africe ukazuje, že zkratové operace lze i v podmínkách rozvojové země provádět s obdobnými výsledky jako ve vyspělých státech. Náklady na léčbu jsou přitom výrazně nižší. Klíčovým parametrem pro kvalitní léčbu se zdá být vysoký objem pacientů a zkušený chirurgický a ošetrovatelský tým.

7 SOUHRN

Předkládaná disertační práce prohlubuje znalosti o normotenzním hydrocefalu s ohledem na jeho doposud nepřiliš jasnou diagnostiku, absenci jednoznačného diagnostického biomarkeru. Jako související téma byla prověřena rizika ventrikulo-peritoneálního zkratu, tedy léčebné metody NPH.

Ve studii zabývající se strukturální volumetrií jsme se zaměřili na měření objemů relevantních subkortikálních struktur u pacientů s NPH v rámci předoperační diagnostiky i v pooperačním průběhu. V naší práci jsme jako první využili nový autosegmentační software, který nám umožnil měření 26 různých struktur u každého pacienta. Očekávaně jsme zjistili statisticky významné změny ve velikosti komor a v objemu šedé a bílé hmoty. Dále jsme zachytili statisticky významné rozdíly v objemu corpus callosum, levého hipokampu a levého globus pallidus internus. Zmíněné difference se nicméně objevovali především mezi skupinami pacientů s normotenzním hydrocefalem a pacientů se suspektním NPH na jedné straně a zdravými kontrolami na straně druhé. Rozdíl mezi skupinou s NPH a suspektním NPH byl minimální a skupiny se navzájem překrývaly. Lze tedy konstatovat, že přes dílčí výsledky toto vyšetření k diagnostice NPH nepřispívá. Statistická analýza změn strukturálních objemů tři měsíce po zavedení VP zkratu opět prokázala očekávaný signifikantní rozdíl ve velikosti komorového systému a objemu telencefala. Další signifikantní změna objemu se týkala pravého putamen. Tu lze vysvětlit lepší drenáží pravé postranní komory. Neodhalili jsme tedy zásadní odraz ve velikosti subkortikálních struktur s ohledem na vývoj v klinickém obraze.

Studii fázového kontrastu MRI u normotenzního hydrocefalu jsme prokázali efektivitu přístupu strojového učení, které významně zjednodušuje využití této metody a zvyšuje její prediktivní hodnotu. Fázově kontrastní MRI s pomocí strojového učení může rozlišovat pacienty s NPH od zdravých kontrol a to s více než 80% specificitou a senzitivitou. Nejvýkonnějším algoritmem ze sledovaných byl Adaptive Boosting. Tento model vykazoval dobrou kalibraci a rozlišení testovaných dat s 80,4% přesností, 72,0% citlivostí, 84,7% specificitou a 0,812 AUC. Tato studie dosud nebyla publikovaná, t. č. je v recenzentním řízení v časopise Neurosurgery.

V souvisejícím tématu hodnocení rizik zkratové operace jsme hodnotili revizní výkony na vysoko objemovém dětském neurochirurgickém pracovišti v subsaharské Africe. Prokázali jsme, že zkratové operace lze i v podmínkách rozvojové země provádět s obdobnými výsledky jako ve vyspělých státech. Klíčovým parametrem pro kvalitní léčbu se zdá být vysoký objem pacientů a zkušený chirurgický a ošetrovatelský tým.

8 SUMMARY

The presented work deepens the knowledge about normal pressure hydrocephalus with regard to its still unclear diagnostics and absence of unambiguous biomarker. As a related topic the risks of ventriculo-peritoneal shunt were examined.

In a study dealing with structural volumetry, we focused on measuring the volumes of relevant subcortical structures in patients with NPH in the preoperative diagnostics and in the postoperative follow-up. We were the first to use new autosegmentation software, which allowed us to measure 26 different structures in each patient. As expected, we found statistically significant changes in ventricular size and gray and white matter volume. We also found statistically significant differences in the volume of the corpus callosum, left hippocampus and left globus pallidus internus. However, these differences occurred mainly between the groups of patients with normotensive hydrocephalus and patients with suspected NPH on one hand and healthy controls on the other. The difference between the NPH group and the suspected NPH was minimal and the groups overlapped. Therefore, it can be stated that despite the partial results, this examination does not contribute to the diagnosis of NPH. Statistical analysis of changes in structural volumes three months after the insertion of the VP shunt showed again expected significant difference in the ventricular size and the brain volume. Another significant change in volume concerned the right putamen. This can be explained by better drainage of the right ventricle. We did not reveal a correlation between the size of subcortical structures and the development in the clinical picture.

In the phase contrast MRI study we have demonstrated the effectiveness of the machine learning approach, which significantly simplifies the use of this method and increases its predictive value. Machine learning enhanced phase contrast MRI can distinguish NPH patients and healthy controls with more than 80% specificity and sensitivity. The most powerful algorithm was Adaptive Boosting. This model showed good calibration and resolution of the tested data with 80.4% accuracy, 72.0% sensitivity, 84.7% specificity and 0.812 AUC. This study has not yet been published, it is under review now.

In the related topic of VP shunt surgery risk assessment, we evaluated revision procedures at a high-volume pediatric neurosurgical facility in sub-Saharan Africa. We have shown that shunt surgeries can be carried out in the conditions of a developing country with similar results as in developed countries. The key parameter for quality treatment seems to be a high volume of patients and an experienced surgical and nursing team.

9 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- Adachi, M., Kawanami, T., Ohshima, F., & Kato, T. (2006). Upper midbrain profile sign and cingulate sulcus sign: MRI findings on sagittal images in idiopathic normal-pressure hydrocephalus, Alzheimer's disease, and progressive supranuclear palsy. *Radiation medicine, 24*(8), 568-572. doi:10.1007/s11604-006-0074-6
- Adams, R. D., Fisher, C. M., Hakim, S., Ojemann, R. G., & Sweet, W. H. (1965). SYMPTOMATIC OCCULT HYDROCEPHALUS WITH "NORMAL" CEREBROSPINAL-FLUID PRESSURE. A TREATABLE SYNDROME. *N Engl J Med, 273*, 117-126. doi:10.1056/nejm196507152730301
- Agerskov, S., Wallin, M., Hellström, P., Ziegelitz, D., Wikkelso, C., & Tullberg, M. (2019). Absence of Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus, a Sharp Callosal Angle, or Other Morphologic MRI Markers Should Not Be Used to Exclude Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus from Shunt Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol, 40*(1), 74-79. doi:10.3174/ajnr.A5910
- Akai, K., Uchigasaki, S., Tanaka, U., & Komatsu, A. (1987). Normal pressure hydrocephalus. Neuropathological study. *Acta Pathol Jpn, 37*(1), 97-110.
- Al-Tamimi, Y. Z., Sinha, P., Chumas, P. D., Crimmins, D., Drake, J., Kestle, J., . . . Thomson, S. (2014). Ventriculoperitoneal shunt 30-day failure rate: a retrospective international cohort study. *Neurosurgery, 74*(1), 29-34.
- Albeck, M. J., Borgesen, S. E., Gjerris, F., Schmidt, J. F., & Sorensen, P. S. (1991). Intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow conductance in healthy subjects. *J Neurosurg, 74*(4), 597-600. doi:10.3171/jns.1991.74.4.0597
- Algin, O., Hakyemez, B., & Parlak, M. (2010). The efficiency of PC-MRI in diagnosis of normal pressure hydrocephalus and prediction of shunt response. *Acad Radiol, 17*(2), 181-187. doi:10.1016/j.acra.2009.08.011
- Ambarki, K., Israelsson, H., Wahlin, A., Birgander, R., Eklund, A., & Malm, J. (2010). Brain ventricular size in healthy elderly: comparison between Evans index and volume measurement. *Neurosurgery, 67*(1), 94-99; discussion 99. doi:10.1227/01.Neu.0000370939.30003.D1
- Ames, R. H. (1967). Ventriculo-peritoneal shunts in the management of hydrocephalus. *J Neurosurg, 27*(6), 525-529. doi:10.3171/jns.1967.27.6.0525
- Ammar, A. (2017). *Hydrocephalus: What do we know? And what do we still not know?* : Springer.
- Ammar, A., Abbas, F., Al Issawi, W., Fakhro, F., Batarfi, L., Hendam, A., . . . Al Jehani, H. (2017). Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Syndrome: Is It Understood? The Comprehensive Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Theory (CiNPHT). In A. Ammar (Ed.), *Hydrocephalus: What do we know? And what do we still not know?* (pp. 67-82). Cham: Springer International Publishing.
- Andrejević, M., Meshi, D., van den Bos, W., & Heekeren, H. R. (2017). Individual differences in social desirability are associated with white-matter microstructure of the external capsule. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 17*(6), 1255-1264. doi:10.3758/s13415-017-0548-2
- Andren, K., Wikkelso, C., Tisell, M., & Hellstrom, P. (2014). Natural course of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 85*(7), 806-810. doi:10.1136/jnnp-2013-306117
- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J, 66*(1), 259-267. doi:10.1016/s0006-3495(94)80775-1
- Basser, P. J., Pajevic, S., Pierpaoli, C., Duda, J., & Aldroubi, A. (2000). In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med, 44*(4), 625-632. doi:10.1002/1522-2594(200010)44:4<625::aid-mrm17>3.0.co;2-o

- Bateman, G. A. (2004). Idiopathic intracranial hypertension: priapism of the brain? *Med Hypotheses*, 63(3), 549-552. doi:10.1016/j.mehy.2004.03.014
- Bauer, E., Toepper, M., Gebhardt, H., Gallhofer, B., & Sammer, G. (2015). The significance of caudate volume for age-related associative memory decline. *Brain Research*, 1622, 137-148. doi:<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.06.026>
- Bech-Azeddine, R., Høgh, P., Juhler, M., Gjerris, F., & Waldemar, G. (2007). Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(2), 157-161. doi:10.1136/jnnp.2006.095117
- Beni-Adani, L., Biani, N., Ben-Sirah, L., & Constantini, S. (2006). The occurrence of obstructive vs absorptive hydrocephalus in newborns and infants: relevance to treatment choices. *Childs Nerv Syst*, 22(12), 1543-1563. doi:10.1007/s00381-006-0193-5
- Benson, D. F., LeMay, M., Patten, D. H., & Rubens, A. B. (1970). Diagnosis of normal-pressure hydrocephalus. *N Engl J Med*, 283(12), 609-615. doi:10.1056/nejm197009172831201
- Benton, A., Sd, H., & Sivan, A. (1983). Multilingual aphasia examination. 2nd edn Iowa City. IA: *AJA Associates*.
- Berg, K. O., Wood-Dauphinee, S. L., Williams, J. I., & Maki, B. (1992). Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health*, 83 Suppl 2, S7-11.
- Bergsneider, M., Black, P. M., Klinge, P., Marmarou, A., & Relkin, N. (2005). Surgical management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 57(3 Suppl), S29-39; discussion ii-v. doi:10.1227/01.neu.0000168186.45363.4d
- Bergsneider, M., Peacock, W. J., Mazziotta, J. C., & Becker, D. P. (1999). Beneficial effect of siphoning in treatment of adult hydrocephalus. *Arch Neurol*, 56(10), 1224-1229. doi:10.1001/archneur.56.10.1224
- Berry, J. G., Hall, M. A., Sharma, V., Goumnerova, L., Slonim, A. D., & Shah, S. S. (2008). A multi-institutional, 5-year analysis of initial and multiple ventricular shunt revisions in children. *Neurosurgery*, 62(2), 445-454.
- Blitz, A. M., Shin, J., Balédent, O., Pagé, G., Bonham, L. W., Herzka, D. A., . . . Rigamonti, D. (2018). Does Phase-Contrast Imaging through the Cerebral Aqueduct Predict the Outcome of Lumbar CSF Drainage or Shunt Surgery in Patients with Suspected Adult Hydrocephalus? *AJNR Am J Neuroradiol*, 39(12), 2224-2230. doi:10.3174/ajnr.A5857
- Boockvar, J. A., Loudon, W., & Sutton, L. N. (2001). Development of the Spitz-Holter valve in Philadelphia. *J Neurosurg*, 95(1), 145-147. doi:10.3171/jns.2001.95.1.0145
- Boon, A. J., Tans, J. T., Delwel, E. J., Egeler-Peerdeman, S. M., Hanlo, P. W., Wurzer, J. A., & Hermans, J. (1997). Dutch normal pressure hydrocephalus study: baseline characteristics with emphasis on clinical findings. *Eur J Neurol*, 4(1), 39-47. doi:10.1111/j.1468-1331.1997.tb00297.x
- Braak, H., & Braak, E. (1990). Alzheimer's disease: striatal amyloid deposits and neurofibrillary changes. *J Neuropathol Exp Neurol*, 49(3), 215-224.
- Bradley, W. G. (2015). CSF Flow in the Brain in the Context of Normal Pressure Hydrocephalus. *American Journal of Neuroradiology*, 36(5), 831-838. doi:10.3174/ajnr.A4124
- Bradley, W. G., Jr. (2016). Magnetic Resonance Imaging of Normal Pressure Hydrocephalus. *Semin Ultrasound CT MR*, 37(2), 120-128. doi:10.1053/j.sult.2016.01.005
- Bradley, W. G., Jr., Kortman, K. E., & Burgoyne, B. (1986). Flowing cerebrospinal fluid in normal and hydrocephalic states: appearance on MR images. *Radiology*, 159(3), 611-616. doi:10.1148/radiology.159.3.3704142
- Bradley, W. G., Jr., Scalzo, D., Queralt, J., Nitz, W. N., Atkinson, D. J., & Wong, P. (1996). Normal-pressure hydrocephalus: evaluation with cerebrospinal fluid flow measurements at MR imaging. *Radiology*, 198(2), 523-529. doi:10.1148/radiology.198.2.8596861
- Bradley, W. G., Jr., Whittemore, A. R., Kortman, K. E., Watanabe, A. S., Homyak, M., Teresi, L. M., & Davis, S. J. (1991). Marked cerebrospinal fluid void: indicator of successful shunt in patients

- with suspected normal-pressure hydrocephalus. *Radiology*, 178(2), 459-466.
doi:10.1148/radiology.178.2.1987609
- Breathnach, C. S. (2014). Robert Whytt (1714-1766): from dropsy in the brain to tuberculous meningitis. *Ir J Med Sci*, 183(3), 493-499. doi:10.1007/s11845-014-1106-3
- Brix, M. K., Westman, E., Simmons, A., Ringstad, G. A., Eide, P. K., Wagner-Larsen, K., . . . Beyer, M. K. (2017). The Evans' Index revisited: New cut-off levels for use in radiological assessment of ventricular enlargement in the elderly. *Eur J Radiol*, 95, 28-32.
doi:10.1016/j.ejrad.2017.07.013
- Bugalho, P., & Guimarães, J. (2007). Gait disturbance in normal pressure hydrocephalus: A clinical study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 13(7), 434-437.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.08.007>
- Ciraolo, L., Mascalchi, M., Bucciolini, M., & Dal Pozzo, G. (1990). Fast multiphase MR imaging of aqueductal CSF flow: 1. Study of healthy subjects. *AJNR Am J Neuroradiol*, 11(3), 589-596.
- Dandy, W. (1919). Fluoroscopy of the cerebral ventricles. *Southern Medical Journal*, 12(8), 496-497.
- Dandy, W. (1922). An operative procedure for hydrocephalus. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 33, 189-190.
- Dandy, W. E. (1918). Extirpation of the Choroid Plexus of the Lateral Ventricles in Communicating Hydrocephalus. *Ann Surg*, 68(6), 569-579. doi:10.1097/00000658-191812000-00001
- Daou, B., Klinge, P., Tjoumakaris, S., Rosenwasser, R. H., & Jabbour, P. (2016). Revisiting secondary normal pressure hydrocephalus: does it exist? A review. *Neurosurg Focus*, 41(3), E6.
doi:10.3171/2016.6.Focus16189
- de Jong, L. W., van der Hiele, K., Veer, I. M., Houwing, J. J., Westendorp, R. G. J., Bollen, E. L. E. M., . . . van der Grond, J. (2008). Strongly reduced volumes of putamen and thalamus in Alzheimer's disease: an MRI study. *Brain*, 131(12), 3277-3285. doi:10.1093/brain/awn278
- Devito, E. E., Pickard, J. D., Salmond, C. H., Iddon, J. L., Loveday, C., & Sahakian, B. J. (2005). The neuropsychology of normal pressure hydrocephalus (NPH). *British Journal of Neurosurgery*, 19(3), 217-224. doi:10.1080/02688690500201838
- Draganski, B., Kherif, F., Klöppel, S., Cook, P. A., Alexander, D. C., Parker, G. J. M., . . . Frackowiak, R. S. J. (2008). Evidence for Segregated and Integrative Connectivity Patterns in the Human Basal Ganglia. *The Journal of Neuroscience*, 28(28), 7143-7152. doi:10.1523/jneurosci.1486-08.2008
- Drake, J. M., & Sainte-Rose, C. (1995). *The shunt book*. Cambridge, Mass.: Blackwell Science.
- Eide, P. K., & Brean, A. (2010). Cerebrospinal fluid pulse pressure amplitude during lumbar infusion in idiopathic normal pressure hydrocephalus can predict response to shunting. *Cerebrospinal Fluid Research*, 7(1), 5. doi:10.1186/1743-8454-7-5
- Eide, P. K., & Sorteberg, W. (2010). Diagnostic Intracranial Pressure Monitoring and Surgical Management in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A 6-Year Review of 214 Patients. *Neurosurgery*, 66(1), 80-91. doi:10.1227/01.Neu.0000363408.69856.B8
- Eide, P. K., & Sorteberg, W. (2016). Outcome of Surgery for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Role of Preoperative Static and Pulsatile Intracranial Pressure. *World Neurosurgery*, 86, 186-193.e181. doi:<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.09.067>
- EVANS, W. A., Jr. (1942). AN ENCEPHALOGRAPHIC RATIO FOR ESTIMATING VENTRICULAR ENLARGEMENT AND CEREBRAL ATROPHY. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 47(6), 931-937. doi:10.1001/archneurpsyc.1942.02290060069004
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. doi:[https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Gangemi, M., Maiuri, F., Naddeo, M., Godano, U., Mascari, C., & Broggi, G. (2008). Endoscopic third ventriculostomy in idiopathic normal pressure hydrocephalus: an Italian multicenter study. *Neurosurgery*, 63, 62-69. doi:10.1227/01.Neu.0000335071.37943.40
- Garg, A., & Mago, V. (2021). Role of machine learning in medical research: A survey. *Computer Science Review*, 40, 100370. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cosrev.2021.100370>

- Ghosh, S., & Lippa, C. (2014). Diagnosis and Prognosis in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 29(7), 583-589. doi:10.1177/1533317514523485
- Giordan, E., Palandri, G., Lanzino, G., Murad, M. H., & Elder, B. D. (2018). Outcomes and complications of different surgical treatments for idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *131*(4), 1024. doi:10.3171/2018.5.Jns1875
- Giordan, E., Palandri, G., Lanzino, G., Murad, M. H., & Elder, B. D. (2018). Outcomes and complications of different surgical treatments for idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*, 1-13. doi:10.3171/2018.5.Jns1875
- Golz, L., Ruppert, F. H., Meier, U., & Lemcke, J. (2014). Outcome of modern shunt therapy in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus 6 years postoperatively. *J Neurosurg*, 121(4), 771-775. doi:10.3171/2014.6.Jns131211
- Governale, L. S., Fein, N., Logsdon, J., & Black, P. M. (2008). Techniques and complications of external lumbar drainage for normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 63(4 Suppl 2), 379-384; discussion 384. doi:10.1227/01.Neu.0000327023.18220.88
- Grahn, J. A., Parkinson, J. A., & Owen, A. M. (2008). The cognitive functions of the caudate nucleus. *Progress in Neurobiology*, 86(3), 141-155. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.09.004>
- Grasso, G., Torregrossa, F., Leone, L., Frisella, A., & Landi, A. (2019). Long-Term Efficacy of Shunt Therapy in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *World Neurosurg*, 129, e458-e463. doi:10.1016/j.wneu.2019.05.183
- Greitz, D. (2004). Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurgical Review*, 27(3), 145-165. doi:10.1007/s10143-004-0326-9
- Greitz, D., Hannerz, J., Rahn, T., Bolander, H., & Ericsson, A. (1994). MR Imaging of Cerebrospinal Fluid Dynamics in Health and Disease: On the Vascular Pathogenesis of Communicating Hydrocephalus and Benign Intracranial Hypertension. *Acta Radiologica*, 35(3), 204-211. doi:10.1177/028418519403500302
- Gutowski, P., Rot, S., Fritsch, M., Meier, U., Gözl, L., & Lemcke, J. (2020). Secondary deterioration in patients with normal pressure hydrocephalus after ventriculoperitoneal shunt placement: a proposed algorithm of treatment. *Fluids Barriers CNS*, 17(1), 18. doi:10.1186/s12987-020-00180-w
- Haan, J., & Thomeer, R. T. (1988). Predictive value of temporary external lumbar drainage in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 22(2), 388-391. doi:10.1227/00006123-198802000-00020
- Hailong, F., Guangfu, H., Haibin, T., Hong, P., Yong, C., Weidong, L., & Dongdong, Z. (2008). Endoscopic third ventriculostomy in the management of communicating hydrocephalus: a preliminary study. *109*(5), 923. doi:10.3171/jns/2008/109/11/0923
- Hakim, S. (1973). Hydraulic and mechanical mis-matching of valve shunts used in the treatment of hydrocephalus: the need for a servo-valve shunt. *Dev Med Child Neurol*, 15(5), 646-653. doi:10.1111/j.1469-8749.1973.tb05175.x
- Hakim, S., & Adams, R. D. (1965). The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci*, 2(4), 307-327. doi:10.1016/0022-510x(65)90016-x
- Hanlo, P. W., Cinalli, G., Vandertop, W. P., Faber, J. A., Bogeskov, L., Borgesen, S. E., . . . Vitzthum, E. (2003). Treatment of hydrocephalus determined by the European Orbis Sigma Valve II survey: a multicenter prospective 5-year shunt survival study in children and adults in whom a flow-regulating shunt was used. *J Neurosurg*, 99(1), 52-57. doi:10.3171/jns.2003.99.1.0052
- Hasan-Olive, M. M., Enger, R., Hansson, H. A., Nagelhus, E. A., & Eide, P. K. (2019). Loss of perivascular aquaporin-4 in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Glia*, 67(1), 91-100. doi:10.1002/glia.23528

- Hashimoto, M., Ishikawa, M., Mori, E., Kuwana, N., & Improvement, S. o. I. o. N. (2010). Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Research*, 7(1), 18.
- Hattingen, E., Jurcoane, A., Melber, J., Blasel, S., Zanella, F. E., Neumann-Haefelin, T., & Singer, O. C. (2010). Diffusion tensor imaging in patients with adult chronic idiopathic hydrocephalus. *Neurosurgery*, 66(5), 917-924. doi:10.1227/01.Neu.0000367801.35654.Ec
- Hattori, T., Yuasa, T., Aoki, S., Sato, R., Sawaura, H., Mori, T., & Mizusawa, H. (2011). Altered microstructure in corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus: comparison with Alzheimer disease and Parkinson disease with dementia. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32(9), 1681-1687. doi:10.3174/ajnr.A2570
- Hellstrom, P., Klinge, P., Tans, J., & Wikkelso, C. (2012). The neuropsychology of iNPH: findings and evaluation of tests in the European multicentre study. *Clin Neurol Neurosurg*, 114(2), 130-134. doi:10.1016/j.clineuro.2011.09.014
- Hoff, J., & Barber, R. (1974). Transcerebral Mantle Pressure in Normal Pressure Hydrocephalus. *Archives of Neurology*, 31(2), 101-105. doi:10.1001/archneur.1974.00490380049005
- Holodny, A. I., George, A. E., Leon, M. J. d., Golomb, J., Kalnin, A. J., & Cooper, P. R. (1998). Focal dilation and paradoxical collapse of cortical fissures and sulci in patients with normal-pressure hydrocephalus. *89(5)*, 742. doi:10.3171/jns.1998.89.5.0742
- Hoza, D., Vlasák, A., Hořínek, D., Sameš, M., & Alfieri, A. (2015). DTI-MRI biomarkers in the search for normal pressure hydrocephalus aetiology: a review. *Neurosurg Rev*, 38(2), 239-244; discussion 244. doi:10.1007/s10143-014-0584-0
- Hung, A. L., Vivas-Buitrago, T., Adam, A., Lu, J., Robison, J., Elder, B. D., . . . Rigamonti, D. (2017). Ventriculoatrial versus ventriculoperitoneal shunt complications in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg*, 157, 1-6. doi:10.1016/j.clineuro.2017.03.014
- Chesler, D. A., Pendleton, C., Ahn, E. S., & Quinones-Hinojosa, A. (2013). Harvey Cushing's early management of hydrocephalus: an historical picture of the conundrum of hydrocephalus until modern shunts after WWII. *Clin Neurol Neurosurg*, 115(6), 699-701. doi:10.1016/j.clineuro.2012.08.018
- Irie, R., Otsuka, Y., Hagiwara, A., Kamagata, K., Kamiya, K., Suzuki, M., . . . Aoki, S. (2020). A Novel Deep Learning Approach with a 3D Convolutional Ladder Network for Differential Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Alzheimer's Disease. *Magn Reson Med Sci*, 19(4), 351-358. doi:10.2463/mrms.mp.2019-0106
- Ishii, K., Kanda, T., Harada, A., Miyamoto, N., Kawaguchi, T., Shimada, K., . . . Mori, E. (2008). Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol*, 18(11), 2678-2683. doi:10.1007/s00330-008-1044-4
- Ishikawa, M., Hashimoto, M., Kuwana, N., Mori, E., Miyake, H., Wachi, A., . . . Koyama, H. (2008). Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 48 Suppl, S1-23. doi:10.2176/nmc.48.s1
- Jeong, S., Yu, H., Park, J., & Kang, K. (2021). Quantitative gait analysis of idiopathic normal pressure hydrocephalus using deep learning algorithms on monocular videos. *Scientific Reports*, 11(1), 12368. doi:10.1038/s41598-021-90524-9
- Jones, R. F., Kwok, B. C., Stening, W. A., & Vonau, M. (1994). Neuroendoscopic third ventriculostomy. A practical alternative to extracranial shunts in non-communicating hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl*, 61, 79-83. doi:10.1007/978-3-7091-6908-7_14
- Kanno, S., Abe, N., Saito, M., Takagi, M., Nishio, Y., Hayashi, A., . . . Mori, E. (2011). White matter involvement in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *J Neurol*, 258(11), 1949-1957. doi:10.1007/s00415-011-6038-5
- Kanno, S., Saito, M., Hayashi, A., Uchiyama, M., Hiraoka, K., Nishio, Y., . . . Mori, E. (2012). Counting-backward test for executive function in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*, 126(4), 279-286. doi:10.1111/j.1600-0404.2012.01644.x

- Katzman, R., & Hussey, F. (1970). A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. I. Rationale and method. *Neurology*, *20*(6), 534-544. doi:10.1212/wnl.20.6.534
- Keong, N. C. H., Pena, A., Price, S. J., Czosnyka, M., Czosnyka, Z., & Pickard, J. D. (2016). Imaging normal pressure hydrocephalus: theories, techniques, and challenges. *41*(3), E11. doi:10.3171/2016.7.Focus16194
- Kerkovsky, M., Zitterbartova, J., Pour, L., Splakova-Pukova, A., & Mechl, M. (2015). Diffusion Tensor Imaging in Radiation-Induced Myelopathy. *J Neuroimaging*, *25*(5), 836-840. doi:10.1111/jon.12187
- Kim, D.-J., Kim, H., Kim, Y.-T., Yoon, B. C., Czosnyka, Z., Park, K.-W., & Czosnyka, M. (2015). Thresholds of resistance to CSF outflow in predicting shunt responsiveness. *Neurological Research*, *37*(4), 332-340. doi:10.1179/1743132814Y.0000000454
- Kim, M. J., Seo, S. W., Lee, K. M., Kim, S. T., Lee, J. I., Nam, D. H., & Na, D. L. (2011). Differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus from other dementias using diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, *32*(8), 1496-1503. doi:10.3174/ajnr.A2531
- Kitagaki, H., Mori, E., Ishii, K., Yamaji, S., Hirono, N., & Imamura, T. (1998). CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. *AJNR Am J Neuroradiol*, *19*(7), 1277-1284.
- Kondziella, D., Sonnewald, U., Tullberg, M., & Wikkelso, C. (2008). Brain metabolism in adult chronic hydrocephalus. *Journal of Neurochemistry*, *106*(4), 1515-1524. doi:10.1111/j.1471-4159.2008.05422.x
- Krabbe, K., Gideon, P., Wagn, P., Hansen, U., Thomsen, C., & Madsen, F. (1997). MR diffusion imaging of human intracranial tumours. *Neuroradiology*, *39*(7), 483-489. doi:10.1007/s002340050450
- Krahulik, D., Vaverka, M., Hrabalek, L., Hampl, M., Halaj, M., Jablonsky, J., & Langova, K. (2020). Ventriculoperitoneal shunt in treating of idiopathic normal pressure hydrocephalus-single-center study. *Acta Neurochir (Wien)*, *162*(1), 1-7. doi:10.1007/s00701-019-04135-5
- Krauss, J. K., Regel, J. P., Droste, D. W., Orszagh, M., Borremans, J. J., & Vach, W. (1997). Movement disorders in adult hydrocephalus. *Mov Disord*, *12*(1), 53-60. doi:10.1002/mds.870120110
- Kuba, H., Inamura, T., Ikezaki, K., Inoha, S., Nakamizo, A., Shono, T., . . . Fukui, M. (2002). Gait disturbance in patients with low pressure hydrocephalus. *J Clin Neurosci*, *9*(1), 33-36. doi:10.1054/jocn.2001.1010
- Larsson, A., Jensen, C., Bilting, M., Ekholm, S., Stephensen, H., & Wikkelso, C. (1992). Does the shunt opening pressure influence the effect of shunt surgery in normal pressure hydrocephalus? *Acta Neurochir (Wien)*, *117*(1-2), 15-22. doi:10.1007/bf01400629
- Le Bihan, D. (1995). Molecular diffusion, tissue microdynamics and microstructure. *NMR Biomed*, *8*(7-8), 375-386. doi:10.1002/nbm.1940080711
- Lehnert, B. E., Rahbar, H., Relyea-Chew, A., Lewis, D. H., Richardson, M. L., & Fink, J. R. (2011). Detection of ventricular shunt malfunction in the ED: relative utility of radiography, CT, and nuclear imaging. *Emergency Radiology*, *18*(4), 299-305. doi:10.1007/s10140-011-0955-6
- Lemcke, J., Meier, U., Müller, C., Fritsch, M. J., Kehler, U., Langer, N., . . . Stengel, D. (2013). Safety and efficacy of gravitational shunt valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a pragmatic, randomised, open label, multicentre trial (SVASONA). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *84*(8), 850-857. doi:10.1136/jnnp-2012-303936
- Liu, J. T., & Su, P. H. (2020). The efficacy and limitation of lumboperitoneal shunt in normal pressure hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg*, *193*, 105748. doi:10.1016/j.clineuro.2020.105748
- Marmarou, A., Bergsneider, M., Klinge, P., Relkin, N., & Black, P. M. (2005). The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, *57*(3 Suppl), S17-28; discussion ii-v. doi:10.1227/01.neu.0000168184.01002.60
- Marmarou, A., Foda, M. A., Bandoh, K., Yoshihara, M., Yamamoto, T., Tsuji, O., . . . Young, H. F. (1996). Posttraumatic ventriculomegaly: hydrocephalus or atrophy? A new approach for

- diagnosis using CSF dynamics. *J Neurosurg*, 85(6), 1026-1035.
doi:10.3171/jns.1996.85.6.1026
- Marmarou, A., Shulman, K., & Rosende, R. M. (1978). A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *J Neurosurg*, 48(3), 332-344.
- Mascalchi, M., Ciraolo, L., Bucciolini, M., Inzitari, D., Arnetoli, G., & Dal Pozzo, G. (1990). Fast multiphase MR imaging of aqueductal CSF flow: 2. Study in patients with hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol*, 11(3), 597-603.
- Meier, U., & Lemcke, J. (2010). *Co-morbidity as a Predictor of Outcome in Patients with Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus*, Vienna.
- Meier, U., Paris, S., Grawe, A., Stockheim, D., Hajdukova, A., & Mutze, S. (2003). Is there a correlation between operative results and change in ventricular volume after shunt placement? A study of 60 cases of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neuroradiology*, 45(6), 377-380.
doi:10.1007/s00234-003-0989-x
- Mendes, G. A. S., de Oliveira, M. F., & Pinto, F. C. G. (2017). The Timed Up and Go Test as a Diagnostic Criterion in Normal Pressure Hydrocephalus. *World Neurosurg*, 105, 456-461.
doi:10.1016/j.wneu.2017.05.137
- Merkler, A. E., Ch'ang, J., Parker, W. E., Murthy, S. B., & Kamel, H. (2017). The rate of complications after ventriculoperitoneal shunt surgery. *World Neurosurgery*, 98, 654-658.
- Messert, B., & Baker, N. H. (1966). Syndrome of progressive spastic ataxia and apraxia associated with occult hydrocephalus. *Neurology*, 16(5), 440-452. doi:10.1212/wnl.16.5.440
- Miskin, N., Patel, H., Franceschi, A. M., Ades-Aron, B., Le, A., Damadian, B. E., . . . George, A. E. (2017). Diagnosis of Normal-Pressure Hydrocephalus: Use of Traditional Measures in the Era of Volumetric MR Imaging. *Radiology*, 285(1), 197-205. doi:10.1148/radiol.2017161216
- Mohapl, M., Vanek, P., Bradac, O., Hořinek, D., Saur, K., & Mohaplová, M. (2010). Comparison of the Benefits of the Lumbar Infusion Test and Lumbar Drainage in the Treatment of Hydrocephalus. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 73, 685-688.
- Mori, K. (1995). Current concept of hydrocephalus: evolution of new classifications. *Childs Nerv Syst*, 11(9), 523-531; discussion p 531-522. doi:10.1007/bf00822842
- Morimoto, Y., Yoshida, S., Kinoshita, A., Satoh, C., Mishima, H., Yamaguchi, N., . . . Ono, S. (2019). Nonsense mutation in *CFAP43* causes normal-pressure hydrocephalus with ciliary abnormalities. *Neurology*, 92(20), e2364-e2374. doi:10.1212/wnl.0000000000007505
- Motl, R. W., Hubbard, E. A., Sreekumar, N., Wetter, N. C., Sutton, B. P., Pilutti, L. A., . . . Benedict, R. H. B. (2015). Pallidal and caudate volumes correlate with walking function in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 354(1), 33-36. doi:10.1016/j.jns.2015.04.041
- Nakajima, M., Miyajima, M., Ogino, I., Akiba, C., Kawamura, K., Kurosawa, M., . . . Arai, H. (2018). Shunt Intervention for Possible Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Improves Patient Outcomes: A Nationwide Hospital-Based Survey in Japan. *Front Neurol*, 9, 421.
doi:10.3389/fneur.2018.00421
- Narita, W., Nishio, Y., Baba, T., Iizuka, O., Ishihara, T., Matsuda, M., . . . Mori, E. (2016). High-Convexity Tightness Predicts the Shunt Response in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *American Journal of Neuroradiology*, 37(10), 1831-1837.
doi:10.3174/ajnr.A4838
- Ng, S. E., Low, A. M., Tang, K. K., Chan, Y. H., & Kwok, R. K. (2009). Value of quantitative MRI biomarkers (Evans' index, aqueductal flow rate, and apparent diffusion coefficient) in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Magn Reson Imaging*, 30(4), 708-715.
doi:10.1002/jmri.21865
- Nulsen, F. E., & Spitz, E. B. (1951). Treatment of hydrocephalus by direct shunt from ventricle to jugular vein. *Surg Forum*, 399-403.
- Nutt, J. G., Marsden, C. D., & Thompson, P. D. (1993). Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology*, 43(2), 268-279. doi:10.1212/wnl.43.2.268

- Ojemann, R. G., Fisher, C. M., Adams, R. D., Sweet, W. H., & New, P. F. J. (1969). Further Experience with the Syndrome of "Normal" Pressure Hydrocephalus. *31*(3), 279.
doi:10.3171/jns.1969.31.3.0279
- Osterrieth, P. (1944). The test of copying a complex figure: A contribution to the study of perception and memory. *Arch Psychol*, *30*, 206-356.
- Osuka, S., Matsushita, A., Yamamoto, T., Saotome, K., Isobe, T., Nagatomo, Y., . . . Matsumura, A. (2010). Evaluation of ventriculomegaly using diffusion tensor imaging: correlations with chronic hydrocephalus and atrophy. *J Neurosurg*, *112*(4), 832-839.
doi:10.3171/2009.7.Jns09550
- Pajevic, S., & Pierpaoli, C. (1999). Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med*, *42*(3), 526-540.
- PEDRO, M. K. F., SILVA, J. F. C. d., ROCHA, S. F. B. d., GERMINIANI, F. M. B., RAMINA, R., TEIVE, H. A.
- Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American geriatrics Society*, *39*(2), 142-148.
- Poulin, S. P., Dautoff, R., Morris, J. C., Barrett, L. F., & Dickerson, B. C. (2011). Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *194*(1), 7-13. doi:<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.06.014>
- Pozeg, Z. I., & Flamm, E. S. (2009). Vesalius and the 1543 Epitome of his De humani corporis fabrica librorum: a uniquely illuminated copy. *Pap Bibliogr Soc Am*, *103*(2), 199-220.
doi:10.1086/pbsa.103.2.24293987
- Preuss, M., Hoffmann, K. T., Reiss-Zimmermann, M., Hirsch, W., Merckenschlager, A., Meixensberger, J., & Dengl, M. (2013). Updated physiology and pathophysiology of CSF circulation--the pulsatile vector theory. *Childs Nerv Syst*, *29*(10), 1811-1825. doi:10.1007/s00381-013-2219-0
- Pudenz, R. H. (1981). The surgical treatment of hydrocephalus--an historical review. *Surg Neurol*, *15*(1), 15-26. doi:10.1016/s0090-3019(81)80084-5
- Pujari, S., Kharkar, S., Metellus, P., Shuck, J., Williams, M. A., & Rigamonti, D. (2008). Normal pressure hydrocephalus: long-term outcome after shunt surgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *79*(11), 1282-1286. doi:10.1136/jnnp.2007.123620
- Quincke, H. (1891). *Berliner klinische Wochenschrift...: Die Lumbalpunktion des Hydrocephalus*: August Hirschwald.
- Qvarlander, S., Lundkvist, B., Koskinen, L.-O. D., Malm, J., & Eklund, A. (2013). Pulsatility in CSF dynamics: pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *84*(7), 735-741. doi:10.1136/jnnp-2012-302924
- Radhakrishnan, R., Brown, B. P., Kralik, S. F., Bain, D., Persohn, S., Territo, P. R., . . . Karmazyn, B. (2019). Frontal Occipital and Frontal Temporal Horn Ratios: Comparison and Validation of Head Ultrasound-Derived Indexes With MRI and Ventricular Volumes in Infantile Ventriculomegaly. *American Journal of Roentgenology*, *213*(4), 925-931.
doi:10.2214/AJR.19.21261
- Raimondi, A. J. (1994). A unifying theory for the definition and classification of hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*, *10*(1), 2-12. doi:10.1007/bf00313578
- Rasmussen, M. K., Mestre, H., & Nedergaard, M. (2018). The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*, *17*(11), 1016-1024. doi:10.1016/s1474-4422(18)30318-1
- Ravdin, L. D., Katzen, H. L., Jackson, A. E., Tsakanikas, D., Assuras, S., & Relkin, N. R. (2008). Features of gait most responsive to tap test in normal pressure hydrocephalus. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *110*(5), 455-461. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.02.003>
- Rekate, H. L. (2011). A consensus on the classification of hydrocephalus: its utility in the assessment of abnormalities of cerebrospinal fluid dynamics. *Childs Nerv Syst*, *27*(10), 1535-1541.
doi:10.1007/s00381-011-1558-y

- Rekate, H. L., Nadkarni, T. D., & Wallace, D. (2008). The importance of the cortical subarachnoid space in understanding hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics PED*, 2(1), 1-11. doi:10.3171/ped/2008/2/7/001
- Relkin, N., Marmarou, A., Klinge, P., Bergsneider, M., & Black, P. M. (2005). Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 57(3 Suppl), S4-16; discussion ii-v. doi:10.1227/01.neu.0000168185.29659.c5
- Rey, A. (1958). L'examen clinique en psychologie.
- Ringstad, G., Emblem, K. E., & Eide, P. K. (2016). Phase-contrast magnetic resonance imaging reveals net retrograde aqueductal flow in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurosurg*, 124(6), 1850-1857. doi:10.3171/2015.6.Jns15496
- Roman, G. C., Jackson, R. E., Fung, S. H., Zhang, Y. J., & Verma, A. K. (2019). Sleep-Disordered Breathing and Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus: Recent Pathophysiological Advances. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 19(7), 39. doi:10.1007/s11910-019-0952-9
- Russell, D. (1949). *Observations on the Pathology of Hydrocephalus: London: H.*
- Ryding, E., Kahlon, B., & Reinstrup, P. (2018). Improved lumbar infusion test analysis for normal pressure hydrocephalus diagnosis. *Brain and Behavior*, 8(11), e01125. doi:10.1002/brb3.1125
- Sakakibara, R., Kanda, T., Sekido, T., Uchiyama, T., Awa, Y., Ito, T., . . . Hattori, T. (2008). Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *NeuroUrol Urodyn*, 27(6), 507-510. doi:10.1002/nau.20547
- Salthouse, T. A. (2011). What cognitive abilities are involved in trail-making performance? *Intelligence*, 39(4), 222-232. doi:10.1016/j.intell.2011.03.001
- Savolainen, S., Laakso, M. P., Paljarvi, L., Alafuzoff, I., Hurskainen, H., Partanen, K., . . . Vapalahti, M. (2000). MR imaging of the hippocampus in normal pressure hydrocephalus: correlations with cortical Alzheimer's disease confirmed by pathologic analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 21(2), 409-414.
- Shanks, J., Markenroth Bloch, K., Laurell, K., Cesarini, K. G., Fahlström, M., Larsson, E. M., & Virhammar, J. (2019). Aqueductal CSF Stroke Volume Is Increased in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Decreases after Shunt Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol*, 40(3), 453-459. doi:10.3174/ajnr.A5972
- Shinoda, N., Hirai, O., Hori, S., Mikami, K., Bando, T., Shimo, D., . . . Ueno, Y. (2017). Utility of MRI-based disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus scoring for predicting prognosis after surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus: clinical research. *J Neurosurg*, 127(6), 1436-1442. doi:10.3171/2016.9.JNS161080
- Simon, T. D., Riva-Cambrin, J., Srivastava, R., Bratton, S. L., Dean, J. M., & Kestle, J. R. (2008). Hospital care for children with hydrocephalus in the United States: utilization, charges, comorbidities, and deaths. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 1(2), 131-137.
- Sjaastad, O., & Nordvik, A. (1973). The corpus callosal angle in the diagnosis of cerebral ventricular enlargement. *Acta Neurol Scand*, 49(3), 396-406. doi:10.1111/j.1600-0404.1973.tb01312.x
- Souza, R. K. M., Rocha, S., Martins, R. T., Kowacs, P. A., & Ramina, R. (2018). Gait in normal pressure hydrocephalus: characteristics and effects of the CSF tap test. *Arq Neuropsiquiatr*, 76(5), 324-331. doi:10.1590/0004-282x20180037
- Stolze, H., Klebe, S., Zechlin, C., Baecker, C., Friege, L., & Deuschl, G. (2004). Falls in frequent neurological diseases--prevalence, risk factors and aetiology. *J Neurol*, 251(1), 79-84. doi:10.1007/s00415-004-0276-8
- Stolze, H., Kuhtz-Buschbeck, J. P., Drücke, H., Jöhnk, K., Diercks, C., Palmié, S., . . . Deuschl, G. (2000). Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus--which parameters respond to the CSF tap test? *Clin Neurophysiol*, 111(9), 1678-1686. doi:10.1016/s1388-2457(00)00362-x
- Stolze, H., Kuhtz-Buschbeck, J. P., Drücke, H., Jöhnk, K., Illert, M., & Deuschl, G. (2001). Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70(3), 289-297. doi:10.1136/jnnp.70.3.289

- Swartz, R. H., & Black, S. E. (2006). Anterior-medial thalamic lesions in dementia: frequent, and volume dependently associated with sudden cognitive decline. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *77*(12), 1307-1312. doi:10.1136/jnnp.2006.091561
- Tawfik, A. M., Elsorogy, L., Abdelghaffar, R., Naby, A. A., & Elmenshawi, I. (2017). Phase-Contrast MRI CSF Flow Measurements for the Diagnosis of Normal-Pressure Hydrocephalus: Observer Agreement of Velocity Versus Volume Parameters. *AJR Am J Roentgenol*, *208*(4), 838-843. doi:10.2214/ajr.16.16995
- Thomas, G., McGirt, M. J., Woodworth, G., Heidler, J., Rigamonti, D., Hillis, A. E., & Williams, M. A. (2005). Baseline Neuropsychological Profile and Cognitive Response to Cerebrospinal Fluid Shunting for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *20*(2-3), 163-168. doi:10.1159/000087092
- Toma, A. K., Holl, E., Kitchen, N. D., & Watkins, L. D. (2011). Evans' Index Revisited: The Need for an Alternative in Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*, *68*(4), 939-944. doi:10.1227/NEU.0b013e318208f5e0
- Torack, R. M. (1982). Historical aspects of normal and abnormal brain fluids. I. Cerebrospinal fluid. *Arch Neurol*, *39*(4), 197-201. doi:10.1001/archneur.1982.00510160003001
- Vakili, S., Moran, D., Hung, A., Elder, B. D., Jeon, L., Fialho, H., . . . Rigamonti, D. (2016). Timing of surgical treatment for idiopathic normal pressure hydrocephalus: association between treatment delay and reduced short-term benefit. *Neurosurg Focus*, *41*(3), E2. doi:10.3171/2016.6.Focus16146
- van Harten, B., Courant, M. N. J., Scheltens, P., & Weinstein, H. C. (2004). Validation of the HIV Dementia Scale in an Elderly Cohort of Patients with Subcortical Cognitive Impairment Caused by Subcortical Ischaemic Vascular Disease or a Normal Pressure Hydrocephalus. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *18*(1), 109-114. doi:10.1159/000077818
- Virhammar, J., Laurell, K., Cesarini, K. G., & Larsson, E.-M. (2018). Increase in callosal angle and decrease in ventricular volume after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *130*(1), 130. doi:10.3171/2017.8.Ins17547
- Virhammar, J., Laurell, K., Cesarini, K. G., & Larsson, E. M. (2014). Preoperative prognostic value of MRI findings in 108 patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol*, *35*(12), 2311-2318. doi:10.3174/ajnr.A4046
- Vlasak, A., Okechi, H., Horinek, D., & Albright, A. L. (2019). Pediatric Ventriculoperitoneal Shunts Revision Rate and Costs in High-Volume sub-Saharan Department. *World Neurosurgery*, *130*, e1000-e1003. doi:<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.07.059>
- Vybíhal, V., Hanoun, G., Sova, M., Smrčka, M., Bortlíček, Z., & Keřkovský, M. (2013). Normotenzní hydrocefalus – komplikace z předrénování a jejich závislost na použitém ventilu. *Cesk Slov Neurol N*, *76*(109(2)), 217-220.
- Wang, X.-D., Ren, M., Zhu, M.-W., Gao, W.-P., Zhang, J., Shen, H., . . . Gao, K. (2015). Corpus callosum atrophy associated with the degree of cognitive decline in patients with Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment: A meta-analysis of the region of interest structural imaging studies. *Journal of Psychiatric Research*, *63*, 10-19. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.02.005>
- Wang, Z., Zhang, Y., Hu, F., Ding, J., & Wang, X. (2020). Pathogenesis and pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *26*(12), 1230-1240. doi:<https://doi.org/10.1111/cns.13526>
- Warf, B. C. (2005). Comparison of endoscopic third ventriculostomy alone and combined with choroid plexus cauterization in infants younger than 1 year of age: a prospective study in 550 African children. *J Neurosurg*, *103*(6 Suppl), 475-481. doi:10.3171/ped.2005.103.6.0475
- Weed, L. H. (1938). Meninges and Cerebrospinal Fluid. *J Anat*, *72*(Pt 2), 181-215.
- Wikkelsø, C., Hellström, P., Klinge, P. M., & Tans, J. T. J. (2013). 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*, 84(5), 562-568. doi:10.1136/jnnp-2012-303314
- Yamada, S., Ishikawa, M., Ito, H., Yamamoto, K., Yamaguchi, M., Oshima, M., & Nozaki, K. (2020). Cerebrospinal fluid dynamics in idiopathic normal pressure hydrocephalus on four-dimensional flow imaging. *Eur Radiol*, 30(8), 4454-4465. doi:10.1007/s00330-020-06825-6
- Yamada, S., Ishikawa, M., & Yamamoto, K. (2016). Comparison of CSF Distribution between Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Alzheimer Disease. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 37(7), 1249-1255. doi:10.3174/ajnr.a4695
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*, 17(1), 37-49. doi:10.1016/0022-3956(82)90033-4
- Zaccaria, V., Bacigalupo, I., Gervasi, G., Canevelli, M., Corbo, M., Vanacore, N., & Lacorte, E. (2020). A systematic review on the epidemiology of normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*, 141(2), 101-114. doi:10.1111/ane.13182
- Zemack, G., & Romner, B. (2002). Adjustable valves in normal-pressure hydrocephalus: a retrospective study of 218 patients. *Neurosurgery*, 51(6), 1392-1400; discussion 1400-1392.
- Ziebell, M., Wetterslev, J., Tisell, M., Gluud, C., & Juhler, M. (2013). Flow-regulated versus differential pressure-regulated shunt valves for adult patients with normal pressure hydrocephalus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(5). doi:10.1002/14651858.CD009706.pub2

10 PŘEHLED PUBLIKACÍ AUTORA

10.1 Publikace s IF, které jsou podkladem disertační práce

Vlasák A, Skalický P, Mládek A, Vrána J, Beneš V, Bradáč O. Structural volumetry in NPH diagnostics and treatment-future or dead end? *Neurosurg Rev.* 2020 Jan 24. doi: 10.1007/s10143-020-01245-y. Epub ahead of print. PMID: 31980974. (IF 3,042)

Skalický P, Mládek A, **Vlasák A**, De Lacy P, Beneš V, Bradáč O. Normal pressure hydrocephalus-an overview of pathophysiological mechanisms and diagnostic procedures. *Neurosurg Rev.* 2020 Dec;43(6):1451-1464. doi: 10.1007/s10143-019-01201-5. Epub 2019 Nov 8. (IF 3,042)

Vlasak A, Okechi H, Horinek D, Albright AL. Pediatric Ventriculoperitoneal Shunts Revision Rate and Costs in High-Volume sub-Saharan Department. *World Neurosurg.* 2019 Oct;130:e1000-e1003. doi: 10.1016/j.wneu.2019.07.059. Epub 2019 Jul 12. PMID: 31306836. (IF 2,104)

10.2 Publikace s IF, které souvisí s tématem disertační práce, nebyly však jejím přímým podkladem

Hoza D, **Vlasák A**, Hořínek D, Sameš M, Alfieri A. DTI-MRI biomarkers in the search for normal pressure hydrocephalus aetiology: a review. *Neurosurg Rev.* 2015 Apr;38(2):239-44; discussion 244. doi: 10.1007/s10143-014-0584-0. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25345377. (IF 3,042)

Skalický P, **Vlasák A**, Mládek A, Vrána J, Bajaček M, Whitley H, Beneš V, Bradáč O. Role of DESH, callosal angle and cingulate sulcus sign in prediction of gait responsiveness after shunting in iNPH patients. *J Clin Neurosci.* 2021 Jan;83:99-107. doi: 10.1016/j.jocn.2020.11.020. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33334664 (IF 1,961)

10.3 Publikace s IF, které nesouvisejí s tématem disertační práce

Plzák J, Kratochvil V, Kešner A, Šurda P, **Vlasák A**, Zvěřina E. Endoscopic endonasal approach for mass resection of the pterygopalatine fossa. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017 Oct;72(9):554-561. doi: 10.6061/clinics/2017(09)06. (IF 2,365)

Zukić, D., **Vlasák, A.**, Egger, J., Hořínek, D., Nimsky, C. and Kolb, A. (2014), Robust Detection and Segmentation for Diagnosis of Vertebral Diseases Using Routine MR Images. *Computer Graphics Forum*, 33: 190-204. doi:10.1111/cgf.12343 (IF 2,076)

Vlasak A, Horinek D, Sames M. Radiographic changes after anterior cervical discectomy and their clinical impact. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014 Nov;156(11):2153-4. doi: 10.1007/s00701-014-2110-0. Epub 2014 May 30. (IF 2,216)

Guerreiro H, **Vlasak A**, Horinek D, Tichy M, Lisy J, Vanek P, Liby P, Hoza D, Beneš V, Nimsky C. Bobble-head doll syndrome: therapeutic outcome and long-term follow-up in four children. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Nov;154(11):2043-9. doi: 10.1007/s00701-012-1458-2. Epub 2012 Aug 11. (IF 2,216)

10.4 IF všech již vydaných publikací

Souhrnný IF všech dosud vydaných publikací je **22,064**.