

UNIVERZITA KARLOVA

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

AUTOREFERÁT DISERTAČNÍ PRÁCE



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

**Normotenzní hydrocefalus - komplexní přístup k
diagnostice a léčbě**

MUDr. Petr Skalický

Praha, 2022

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Studijní program: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Školící pracoviště: Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN

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

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

1	Úvod	6
2	Hypotézy a cíle práce	6
2.1	Role hydrocefalu s disproporčně zvětšenými subarachnoidálními prostory, úhlu corpus callosum a příznaku cingulárního sulku v predikci zlepšení chůze po zkratové operaci	6
2.1.1	Hypotéza	6
2.2	První zkušenosti s ventilem M.blue® u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem	7
2.2.1	Hypotéza	7
3	Metodika	7
3.1	Role hydrocefalu s disproporčně zvětšenými subarachnoidálními prostory, úhlu corpus callosum a příznaku cingulárního sulku v predikci zlepšení chůze po zkratové operaci	7
3.1.1	Protokol MRI vyšetření	7
3.1.2	Statistická analýza	8
3.2	První zkušenosti s ventilem M.blue® u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem	8
4	Výsledky	8
4.1	Role hydrocefalu s disproporčně zvětšenými subarachnoidálními prostory, úhlu corpus callosum a příznaku cingulárního sulku v predikci zlepšení chůze po zkratové operaci	9
4.2	První zkušenosti s ventilem M.blue® u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem	10
5	Diskuze	12
5.1	Role hydrocefalu s disproporčně zvětšenými subarachnoidálními prostory, úhlu corpus callosum a příznaku cingulárního sulku v predikci zlepšení chůze po zkratové operaci	12
5.2	První zkušenosti s ventilem M.blue® u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem	13
6	Závěr	14
6.1	Role hydrocefalu s disproporčně zvětšenými subarachnoidálními prostory, úhlu corpus callosum a příznaku cingulárního sulku v predikci zlepšení chůze po zkratové operaci	14
6.1.1	Závěr studie	14
6.1.2	Výhled do budoucna	15
6.1.3	Zhodnocení hypotéz	15
6.2	První zkušenosti s ventilem M.blue® u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem	15
6.2.1	Závěr studie	15
6.2.2	Výhled do budoucna	15
6.2.3	Zhodnocení hypotéz	15
7	Seznam použité literatury	15
8	Seznam publikací	19
8.1	Publikace, které jsou podkladem práce	19
8.2	Publikace, které souvisí s tématem disertační práce, ale nejsou jejím podkladem	19
8.3	Publikace bez vztahu k tématu disertační práce	19
8.4	Kapitoly v odborných monografiích	20

Abstrakt

Normotenzní hydrocefalus (NPH) představuje důležitou součást diferenciální diagnostiky příčin kognitivního deficitu, poruch chůze a inkontinence u pacientů vyššího věku. To platí především pro normotenzní hydrocefalus idiopatický (iNPH), kterému je tato práce dominantně věnována. Průběh onemocnění ovlivňuje řada faktorů, proto komplexní přístup hodnotící více proměnných doprovázející toto onemocnění, onemocnění komorbidní či zvažované v diferenciální diagnóze, ale i komplexní přístup k terapii, která v sobě skrývá mnohem více než jen implantaci derivačního systému pro odvod mozkomíšního moku, může zlepšit kvalitu života těchto pacientů. Pilířem předkládané disertační práce jsou dvě prvoautorské práce. První z těchto studií se zabývá morfologickými parametry získanými při MRI vyšetření a jejich schopností predikovat zlepšení v chůzi po implantaci zkratu u iNPH pacientů. Zhodnotili jsme prediktivní výkonnost skóre pro hodnocení hydrocefalu s disproporčně zvětšenými subarachnoidálními prostory (DESH skóre), úhlu corpus callosum a příznaku cingulárního sulku oproti referenčnímu standardu v podobě funkčního vyšetření - lumbálního infuzního testu (LIT) a vnější lumbální drenáže (ELD). Ve druhé práci jsme sledovali změny ve všech hlavních symptomech iNPH pomocí pestré palety vyšetření u pacientů, kterým byl implantován moderní zkratový systém s nastavitelným gravitačním ventilem. Popsali jsme první výsledky při použití tohoto zařízení a zároveň jsme definovali vhodné změny ve volbě iniciálního nastavení ventilu.

Keywords: normal pressure hydrocephalus, hydrocephalus, intracranial pressure, lumbar infusion test, disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus,

Abstract

Normal pressure hydrocephalus (NPH) is an important part of the differential diagnosis of the causes of cognitive deficit, gait disorder and incontinence in elderly patients. This is especially true for idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH), to which this thesis is dominantly devoted. A number of factors contribute to the course of the disease, therefore a comprehensive approach evaluating multiple variables accompanying the disease, comorbid diseases or considered diseases in the differential diagnosis, as well as a comprehensive approach to therapy, which contains much more than just the implantation of a derivation system for the drainage of cerebrospinal fluid, can improve, not only, the quality of life of these patients. The mainstay of the dissertation thesis are two first-author articles. The first study deals with morphological parameters obtained during MRI examination and their ability to predict improvement in gait after shunt implantation in iNPH patients. We evaluated the predictive performance of score for evaluating disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH score), callosal angle and cingulate sulcus sign against the reference standard in the form of functional testing - lumbar infusion test (LIT) and external lumbar drainage (ELD). In the second study, we observed the changes in all the main symptoms of iNPH using a palette of examinations in patients who underwent implantation of a modern shunt system with an adjustable gravity valve, described the first results and defined suitable changes in the initial setting of the valve.

Keywords: normal pressure hydrocephalus, hydrocephalus, intracranial pressure, lumbar infusion test, disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus,

1. Úvod

Předmětem této práce byl komplexní přístup k diagnostice a léčbě pacientů s normotenzním hydrocefalem (NPH). Práce je opřena o široký literární přehled, s jehož pomocí byla vedena diagnostika i léčba pacientů ve studiích, které jsou pilířem této práce. Zaměřili jsme se na možnost využití morfologických známek na vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) při predikci zlepšení chůze po diverzi mozkomíšního moku ve srovnání s referenčním standardem v podobě funkčního testování. Také jsme hodnotili krátkodobé klinické sledování pacientů s idopatickým normotenzním hydrocefalem (iNPH) léčených pomocí moderního zkratového systému s nastavitelným gravitačním ventilem. Ukázali jsme, že jeho použití by mohlo mít v případě iNPH pacientů smysl a vytvořili jsme doporučení k volbě iniciálního nastavení. S ohledem na absenci kontrolní randomizované skupiny však výsledky nelze využít k doporučení pro přednostní volbu tohoto systému oproti jiným zařízením.

2. Hypotézy a cíle práce

Pilířem předkládané dizertační práce jsou dvě studie. Cílem první studie bylo zjistit, jakým způsobem mohou morfologické parametry získané při MRI vyšetření predikovat zlepšení v chůzi u iNPH pacientů po implantaci zkratu. Cílem druhé studie bylo sledovat změny ve všech hlavních symptomech iNPH u pacientů, kterým byl implantován moderní zkratový systém s nastavitelným gravitačním ventilem a popsat první výsledky při použití tohoto zařízení. Širším cílem obou studií je využití získaných výsledků v klinické praxi za účelem zlepšení klinických výsledků a diagnostických postupů v iNPH.

2.1 Role hydrocefalu s disproporcčně zvětšenými subarachnoidálními prostory, úhlu corpus callosum a příznaku cingulárního sulku v predikci zlepšení chůze po zkratové operaci

Morfologické parametry na MRI vyšetření mozku u iNPH pacientů jsou studovány již od roku 1998, kdy Kitagaki a kol. (Kitagaki a kol., 1998) popsali první poznatky o hydrocefalu s disproporcčně zvětšenými subarachnoidálními prostory (DESH). Ačkoliv je podle japonských guidelines možné pacienty s klinickými příznaky, typickou poruchou chůze a nálezem DESH na MRI mozku indikovat k implantaci VP zkratu, (Nakajima a kol., 2021) přičemž toto tvrzení vychází zejména z poznatků japonské studie SINPHONI z roku 2010, (Hashimoto a kol., 2010) závěry některých studií nejsou v tomto ohledu jednoznačné a nejsou detailně prozkoumány korelace s funkčním testováním. (Craven a kol., 2016; Kojoukhova a kol., 2015; Ahmed a kol., 2018) Samotný úhel corpus callosum (CA), který je součástí hodnocení DESH, a příznak cingulárního sulku (CSS) jsou dalšími potenciálně vhodnými markery iNPH. (Ishii a kol., 2008; Virhammar a kol., 2014b; Adachi a kol., 2006)

Hlavním cílem této studie bylo zhodnotit prediktivní výkonnost DESH skóre, úhlu corpus callosum a příznaku cingulárního sulku oproti referenčnímu standardu v podobě funkčního vyšetření CSF - lumbálního infuzního testu (LIT) a vnější lumbální drenáže (ELD) - u pacientů s iNPH.

2.1.1 Hypotéza

Morfologické známky získané pomocí MRI vyšetření mají schopnost predikovat zlepšení v chůzi po diverzi mozkomíšního moku srovnatelnou s funkčním testováním u iNPH pacientů.

2.2 První zkušenosti s ventilem M.blue® u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem

Výrobci zavádějí nové typy systémů s odlišnými charakteristikami ve snaze zvýšit efektivitu zkratové terapie nebo se blíže zaměřit na hydrodynamiku u hydrocefalů různých etiologií. (Chari a kol., 2014; Gehlen a kol., 2017; Czosnyka a Czosnyka, 2017)

Cílem této studie bylo získat první zkušenosti s novým typem zkratového systému - M.blue® - u pacientů s iNPH s multimodálním sledováním a širokým zhodnocením jeho klinického efektu s ohledem k dalším budoucím kandidátům ke zkratové terapii - tj. ujasnit volbu iniciálního nastavení zkratového systému.

2.2.1 Hypotéza

Použití ventilu M.blue® ve zkratovém systému VP zkratu při léčbě iNPH je při nastavení dle pokynů výrobce bezpečné a krátkodobé výsledky jsou minimálně srovnatelné s referovanými výsledky, kde byly použity jiné typy ventilů.

3. Metodika

3.1 Role hydrocefalu s disproportionálně zvětšenými subarachnoidálními prostory, úhlu corpus callosum a příznaku cingulárního sulku v predikci zlepšení chůze po zkratové operaci

Implantace ventrikuloperitoneálního (VP) zkratu byla indikována u pacientů při výtokové rezistenci CSF (R_{out}) ≥ 9 mmHg/ml/min s konstantní rychlostí infuze 1.5 ml/min během LIT a po alespoň 15% zlepšení holandské škály chůze po 120 hodinách ELD. (Chotai a kol., 2014) V intervalech tři měsíce a rok po operaci pacienti podstoupili stejné neurologické a neuropsychologické vyšetření, vyšetření chůze a magnetickou rezonanci mozku jako před operací. Celkový počet pacientů v této konsekutivní prospektivní studii byl 78 - 32 NPH (pacienti s VP zkratem) a 46 non-NPH (negativní funkční testy). Pro srovnání skupin bylo vyšetřeno 15 zdravých kontrol stejného pohlaví a věku bez nádorového a neurodegenerativního nebo pokročilého interního onemocnění. Všechny 46 non-NPH pacientů bylo odesláno k dalšímu neurologickému sledování. Ventil použitý u 18 ze 32 pacientů s NPH byl OSV II Smart valve (Integra Neurosciences®). S ohledem na předoperační stav, rozhodnutí chirurga a dostupnost technologicky pokročilejšího ventilu byl u ostatních použit nastavitelný diferenčně tlakový ventil s fixní gravitační jednotkou (proGAV 2.0 - Christoph Miethke GmbH & Co. KG). V souladu s metaanalýzou výsledků terapie iNPH (Giordan a kol., 2018) to pro účely této studie nepovažujeme za podstatné. Z 32 operovaných pacientů jsme byli schopni kompletně vyšetřit 16 pacientů.

3.1.1 Protokol MRI vyšetření

Všechna vyšetření magnetickou rezonancí byla prováděna na MRI systému 3T GE Signa HDxt a od listopadu 2018 na systému 3T GE Discovery 750w (oba GE Medical System, Milwaukee, WI) ve Vojenské fakultní nemocnici Praha. Používala se standardní 8kanálová hlavová cívka a od listopadu 2018 32kanálová hlavová cívka. Protokol zahrnoval sekvence 3D T1W BRAVO a 3D T2W Cube PROMO s vysokým rozlišením. DESH skóre, hodnota úhlu corpus callosum, přítomnost příznaku cingulárního sulku a Evansův index byly měřeny nebo vypočteny ze snímků získaných před operací neuroradiologem zaslepeným k výsledkům funkčních CSF testů. Vypočtené parametry z MRI vyšetření nebyly pro provádějícího funkčních CSF testů dostupné, ale znal klinický stav pacientů.

DESH skóre

DESH skóre se skládalo z 5 následujících položek, každá se skórovala od 0 do 2 bodů (maximálně 10 bodů): ventrikulomegalie, dilatované Sylviovy rýhy, těsná vysoká konvexita, úhel corpus callosum a fokální dilatace sulků. (Shinoda a kol., 2017) Podrobný popis lze nalézt ve studii Shinody a kol. (Shinoda a kol., 2017)

Úhel corpus callosum

Úhel corpus callosum byl měřen na koronálním řezu v rovině zadní komisury kolmé ke spojnici přední a zadní komisury. (Ishii a kol., 2008)

Příznak cingulárního sulku

Přítomnost příznaku cingulárního sulku byla hodnocena na paramediálních sagitálních řezech. Cingulární sulkus byl vizualizován na mediálním povrchu mozkové hemisféry. Byl rozdělen na přední a zadní část linií, která zahrnovala pontomedulární spojení rovnoběžné se dnem čtvrté komory. Normální nález byl definován takto: přední část stejně široká jako zadní část nebo zadní část širší než přední. Abnormální nález byl definován tak, že přední část byla širší než zadní a zadní část byla těsná. (Adachi a kol., 2006)

3.1.2 Statistická analýza

Srovnání spojitých proměnných byla provedena pomocí ANOVA nebo t testu pro opakovaná měření. Následné testování po ANOVA bylo provedeno pomocí Fisherova LSD testu. K porovnání kategoriálních proměnných bylo využito chí-kvadrát test. Ve všech případech byla hodnota p menší než 0.05 považována za statisticky významnou. Všechny výpočty byly uskutečněny pomocí softwaru STATISTICA 13.5.

3.2 První zkušenosti s ventilem M.blue® u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem

Z 31 pacientů odeslaných na Neurochirurgickou kliniku byl ventrikuloperitoneální zkrat se systémem M.blue® indikován u 21 pacientů. Chůze pacientů byla hodnocena z videa pomocí holandské škály chůze. Všichni pacienti byli vyšetřeni neuropsychologem a neurologem. Neuropsychologická vyšetření zahrnovala Montrealský kognitivní test (MoCA), auditorně-verbální test učení (AVLT) pro verbální paměť, test Reyovy-Osterriethovy komplexní figury (ROCFT) pro vizuální paměť, Trail making testy (TMT A a B), testy fonematické a verbální fluence, kostka – subtest Wechslerovy škály inteligence (WAIS III) a geriatrickou škálu deprese (GDS). Pacienti byli dále vyšetřeni pomocí 3T MRI vykazující ventrikulomegalii (Evansův index větší než 0.3). Snímky byly vyhodnoceny radiologem a neurochirurgem. Dotazníky Mezinárodní konzultace pro inkontinenci - International Consultation of Incontinence questionnaire v krátké formě (ICIQ UI-SF) byly vyplněny přímo s pacienty, nebo za účasti rodinných příslušníků k posouzení inkontinence. K hodnocení kvality života byl použit SF12V2 Health Survey (který zahrnuje složky fyzického a duševního zdraví (PCS-12 a MCS-12)). Kieferova škála byla použita k celkovému hodnocení příznaků, skóre stavu Americké společnosti anesteziologů (ASA skóre) a Charlsonové index komorbidit k posouzení přítomnosti komorbidit. K definitivnímu rozhodnutí k implantaci VP zkratu došlo na základě funkčního testování - pozitivní LIT - $R_{out} \geq 9$ mmHg/ml/min - a alespoň 15 % zlepšení v holandské škále chůze po lumbální drenáži.

V této studii byly zaznamenány tři měsíce sledování. Po třech měsících pacienti podstoupili stejné testy jako před operací. Výška, hmotnost, věk, BMI, ASA skóre, Charlsonův index komorbidit, počáteční hodnoty nastavení a odchylky úhlu ventilu od dlouhé osy těla byly zaznamenány pro jakoukoli souvislost s vyšším počtem přenastavení ventilu.

4. Výsledky

4.1 Role hydrocefalu s disproportionálně zvětšenými subarachnoidálními prostory, úhlu corpus callosum a příznaku cingulárního sulku v predikci zlepšení chůze po zkratové operaci

Funkční vyšetření mozkomíšního moku bylo provedeno u 78 pacientů s podezřením na iNPH. Po dokončení všech testů bylo 32 pacientů diagnostikováno jako NPH a podstoupili implantaci ventrikuloperitoneálního zkratu. Průměrný věk ve skupině NPH byl 73.3 ± 4.8 (\pm směrodatná odchylka), ve skupině non-NPH 74.9 ± 6.7 a v kontrolní skupině 71.4 ± 6.4 let ($p = 0.14$). Ve skupině NPH bylo 21 mužů a 11 žen, ve skupině non-NPH 34 mužů a 12 žen a v kontrolní skupině 9 mužů a 6 žen ($\chi^2 = 1.25$, $p = 0.54$).

Průměrné počáteční DESH skóre bylo 6.3 ± 2.3 (rozsah 2-10) ve skupině NPH, 4.5 ± 2.4 (rozsah 0-10) ve skupině non-NPH a 1.0 ± 1.2 (rozsah 0-4) u kontrol. Rozdíly mezi skupinami byly statisticky významné. Hodnota DESH nekorelovala se zlepšením skóre chůze po ELD ve skupině NPH (Pearsonovo $r = 0.002$). Průměrný počáteční úhel corpus callosum ($^\circ$) byl 76.0 ± 22.9 (rozsah 40.7-119.3) ve skupině NPH, 81.7 ± 24.9 (rozsah 38-133) ve skupině non-NPH a 109.5 ± 10.2 (rozsah 93.0-128.6) v kontrolní skupině. Mezi kontrolami a NPH byly významné rozdíly, podobně jako mezi kontrolami a skupinou non-NPH. Rozdíl mezi NPH a non-NPH skupinou nelze považovat za významný ($p = 0.27$). Průměrný počáteční Evansův index byl 0.38 ± 0.03 ve skupině NPH, 0.37 ± 0.04 ve skupině bez NPH a 0.31 ± 0.06 u kontrol. Mezi kontrolami a NPH byly signifikantní rozdíly a podobně se objevovaly rozdíly také mezi kontrolami a skupinou non-NPH. Rozdíl mezi NPH a non-NPH skupinou nebyl významný ($p = 0.24$). Základní charakteristiky jsou znázorněny v tabulce 4.1 a na obrázku 4.1. Příznak cingulárního sulku byl přítomen u 20 pacientů ve skupině NPH, 18 pacientů ve skupině non-NPH a u všech kontrol. Příznak cingulárního sulku nebyl přítomen u 12 pacientů ve skupině NPH a u 28 pacientů ve skupině non-NPH ($p < 0.001$).

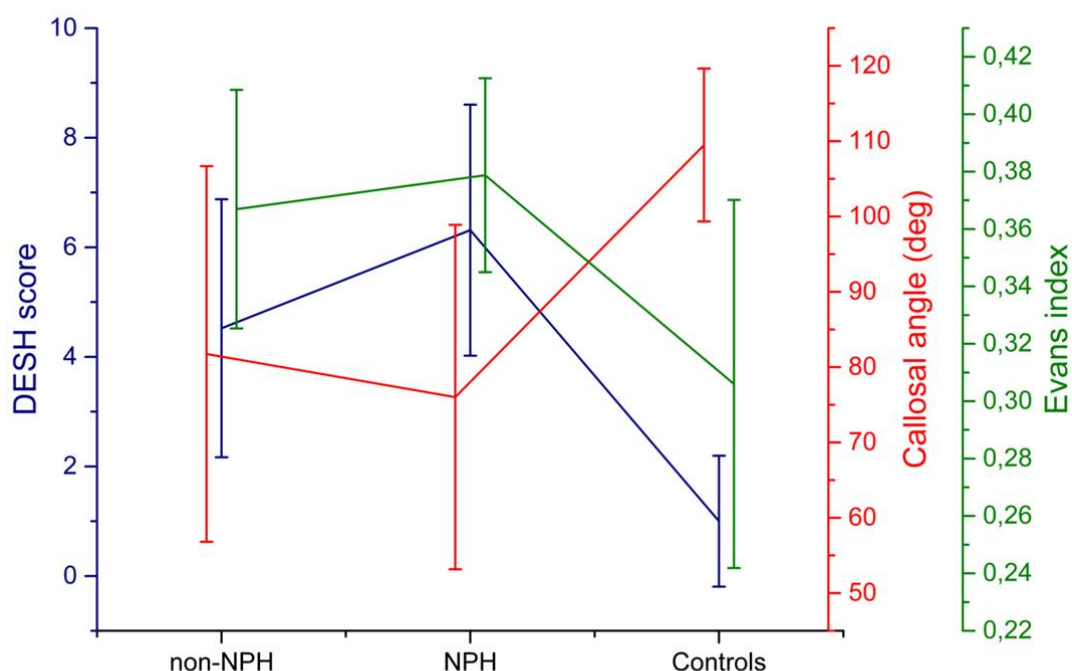
Optimální hodnota úhlu corpus callosum pro odlišení skupin NPH a non-NPH byla stanovena pomocí maximálního Youdenova J na 68° . Při použití této hodnoty byl výkon testu následující: senzitivita 48.49 %, specifická 76.09 %, pozitivní prediktivní hodnota (PPV) 59.26 % a negativní prediktivní hodnota (NPV) 67.31 %. Plocha pod křivkou (AUC) byla 55.67 %. Optimální DESH skóre pro odlišení skupin NPH a non-NPH bylo stanoveno pomocí maximálního Youdenova J na 4 body. Při použití této hodnoty byl výkon testu: senzitivita 93.75 %, specifická 41.30 %, PPV 52.63 % a NPV 90.48 %. AUC byla 71.33 %. Statistické hodnoty pro příznak cingulárního sulku při odlišení skupin NPH a non-NPH byly následující: senzitivita 62.50 %, specifická 60.87 %, PPV 52.63 % a NPV 70.00 %. Přesnost testu byla 61.54 % (Tabulka 4.2).

Tabulka 4.1: Shrnutí skóre škály chůze, předoperačních MRI parametrů a rozdíly mezi skupinami

Příznak	Skupina			p hodnoty	
	NPH	non-NPH	K	NPH	non-NPH
Škála chůze					
Iniciální skóre Škály chůze	22.5 ± 9.4	20.4 ± 9.5			
skóre Škály chůze po ELD	17.5 ± 9.3	18.7 ± 9.7			
Zlepšení	22.27 %	8.39 %		< 0.001	0.008
MRI parametry					
DESH skóre	6.3 ± 2.3	4.5 ± 2.4	1.0 ± 1.2	< 0.001	< 0.001
Úhel Corpus callosum ($^\circ$)	76.0 ± 22.9	81.7 ± 24.9	109.5 ± 10.2	< 0.273	< 0.001
Evansův index	0.38 ± 0.03	0.37 ± 0.04	0.31 ± 0.06	< 0.243	< 0.001
CSS (a/n)	20/12	18/28	0/15	$\chi^2 = 16.25$; $p < 0.001$	

Data jsou prezentována jako průměr \pm směrodatná odchylka. **K**: skupina kontrol

Obrázek 4.1: DESH, úhel corpus callosum a Evansův index



Srovnání skóre DESH, hodnot úhlu corpus callosum a Evansových indexů mezi NPH, non-NPH a kontrolní skupinou.

Tabulka 4.2: Příznak cingulárního sulku

	Hodnota (v %)	95 % CI (v %)
Senzitivita	62.50	43.69-78.90
Specifická	60.87	45.37-74.91
PPV	52.63	41.48-63.52
NPV	70.00	58.51-79.43
Přesnost	61.54	49.83-72.34

Statistické hodnoty pro příznak cingulárního sulku v odlišení NPH od non-NPH

4.2 První zkušenosti s ventilem M.blue® u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem

Po dokončení všech testů bylo u 21 pacientů diagnostikováno pravděpodobné iNPH a podstoupili implantaci ventrikuloperitoneálního zkratu M.blue®. Průměrný věk pacientů byl 72.10 ± 5.96 (\pm směrodatná odchylka). Mezi pacienty bylo 12 mužů a devět žen. Kompletní triáda symptomů byla pozorována u 15 pacientů (71%). Žádný z pacientů neměl předoperačně bolesti hlavy. Pooperační bolesti hlavy u dvou pacientů souvisely s předrénováním a byly vyřešeny úpravou ventilů. Po třech měsících neměl žádný z pacientů bolesti hlavy. Pět pacientů pocítovalo předoperačně závratě. Jeden pacient měl po třech měsících po implantaci zkratu závratě, což však souviselo s jeho kardiovaskulárním onemocněním. Evansův index byl 0.38 ± 0.05 . Všichni pacienti se po třech měsících od implantace VP zkratu významně zlepšili v Kieferově škále, holandské škále chůze (čas, počet kroků, hodnocení kvality), skóre ICIQ-UI a skóre MCS-12. Skóre PCS-12 a MoCA u pacientů zůstaly stabilní. Podobná významná zlepšení byla pozorována

u pacientů s počtem nastavení ≤ 1 . Všichni pacienti se v průměru zlepšili v opožděném vizuálním rozpoznávání (ROCFT 30 min), učení (AVLT I-V), ve střednědobé paměti a také v exekutivních funkcích (verbální plynulost s písmeny N, K a P) (Tabulka 4.3). Pacienti (n=14) s ≤ 1 úpravou nastavení ventilu se v průměru zlepšili také ve vizuokonstrukčních dovednostech, vizuoprostorové percepci, schopnosti analýzy a syntézy, jemné motorice (WAIS – III) a okamžitým vybavováním z krátkodobé paměti (subtest AVLT VI). Pacienti (n=7) s > 1 úpravou nastavení se zlepšili pouze ve skóre chůze a skóre kroků holandské škály chůze.

Tabulka 4.3: Výsledky M.blue® celkem

	Před	3 měsíce	p hodnoty
Kieferova škála (b)	8.90±3.46	6.14±3.29	0.0001
PCS-12 (perc)	37.25±7.45	39.62±8.61	0.3291
MCS-12 (perc)	40.21±10.60	50.39±9.27	0.0002
Skóre chůze (b)	12.67±4.83	8.57±4.25	0.0000
Skóre kroků (b)	8.38±1.75	7.52±1.99	0.0002
Skóre času (b)	7.67±2.27	6.81±2.46	0.0140
Skóre škály chůze (celkem) (b)	28.71±8.42	21.24±8.40	0.0000
ICIQUI SF (b)	9.14±6.44	5.81±6.10	0.0064
MoCA (b)	19.58±5.51	18.47±6.46	0.1448
ROCFT kopie (b)	23.83±9.15	26.70±4.61	0.3123
ROCFT ucho (b)	1.77±0.44	1.67±0.49	0.0823
ROCFT 3min (b)	8.15±5.72	11.07±6.12	0.0672
ROCFT 30min (b)	9.14±4.98	11.82±5.56	0.0233
WAIS - III (b)	21.19±8.04	24.73±8.79	0.1411
AVLT I-V (b)	23.07±10.78	31.27±6.43	0.0478
AVLT B (b)	3.24±1.20	3.27±1.44	0.8600
AVLT VI (b)	2.77±1.89	3.87±2.62	0.0588
AVLT VII (b)	2.71±2.64	3.87±2.97	0.1651
AVLT rec SF (b)	10.53±4.69	11.07±4.83	0.4910
AVLT rec SF chyby (n)	6.20±5.12	6.36±5.24	0.6025
AVLT rec FCH (b)	14.38±1.09	14.27±1.49	1.0000
NKP (n)	24.17±9.95	30.67±7.96	0.0176
Zvířata (n)	16.18±4.79	15.47±3.76	0.1699
Zelenina (n)	8.59±2.12	8.53±2.45	0.8963
TMT B (s)	211.00±90.03	188.75±85.52	0.6264
TMT A (s)	88.71±32.37	77.40±35.38	0.2403
GDS (b)	4.75±3.08	3.94±2.75	0.1251

Shrnutí studovaných parametrů a jejich změn v prvních 3 měsících po zkratu u všech pacientů. Všechny hodnoty jsou uvedeny jako průměr \pm směrodatná odchylka a významné rozdíly jsou označeny tučně. perc – percentil, b – body, n – počet, s – sekundy.

Pro studium vztahu mezi předoperačními hodnotami a úpravami ventilu byli pacienti rozděleni do dvou podskupin podle toho, zda měli jednu nebo více úprav chlopně (Tabulka 4.4). Nižší BMI (24.79±1.85 vs. 28.73±2.59, p=0.02) významně souviselo s vyšším počtem úprav nastavení ventilu. Ostatní proměnné nebyly významné. Konečné nastavení u pacientů s > 1 úpravou nastavení ventilu a s průměrným BMI 24.79±1.85 bylo o 4.71±2.59 cm H₂O vyšší než u pacientů s maximálně jednou úpravou (průměrný BMI 28.73±2.59) s hodnotou p blízko hranice významnosti (p = 0.085). U osmi pacientů se během studie vyvinuly subdurální efuze, které byly vyřešeny úpravou nastavení ventilu. Pět z nich mělo > 1 změnu nastavení ventilu. Jeden pacient měl malpozici ventrikulárního katétru (4.76 %), zatímco zkratový systém fungoval správně a revizní operace nebyla indikována. U jednoho pacienta byla provedena reimplantace zkratu po infekci systému (4.76 %) a po revizi došlo ke zlepšení.

Tabulka 4.4: Proměnné dle nastavení u M.blue®

	≤ 1 nastavení	> 1 nastavení	p hodnoty
Výška (m)	1.69±0.10	1.71±0.10	0.6221
Hmotnost (kg)	82.50±12.92	72.86±7.84	0.0875
BMI	28.73±2.59	24.79±1.85	0.0020
Věk	72.00±0.54	72.29±0.38	1.0000
Kieferova škála	8.79±3.51	9.14±3.63	0.8302
PCS-12	35.68±6.16	40.16±9.21	0.2075
MCS-12	40.27±10.15	40.12±12.24	0.9767
MoCA	20.17±4.17	18.57±7.57	0.8680
Skóre chůze	12.57±5.05	12.86±4.74	0.9022
Skóre kroků	8.36±1.60	8.43±2.15	0.9322
Skóre času	7.64±2.17	7.71±2.63	0.9478
Skóre škály chůze	28.57±8.43	29.00±9.06	0.9157
ASA skóre	2.57±0.51	2.43±0.54	0.5601
Charlsonové komorbiditní index	6.00±1.30	5.14±1.07	0.1494
ICIQUI SF	8.93±6.07	9.57±7.64	0.8357
Iniciální nastavení (cmH2O)	20.29±3.41	21.43±2.99	0.4610
Úhel deviace ventilu (°)	9.02±3.41	12.14±6.03	0.1428
Finální nastavení (cmH2O)	21.29±4.48	26.00±7.48	0.0850

Párové t-testy studovaných parametrů mezi skupinami s více nebo méně než 1 nastavením ventilu.

5. Diskuze

5.1 Role hydrocefalu s disproportionálně zvětšenými subarachnoidálními prostory, úhlu corpus callosum a příznaku cingulárního sulku v predikci zlepšení chůze po zkratové operaci

Zlepšení skóre holandské škály chůze po ELD bylo signifikantní ve skupinách NPH i non-NPH. Nicméně průměrné pozorované zlepšení 8.39 % ve skupině non-NPH jsme nepovažovali za dostatečné pro indikaci implantace VP zkratu. Takový rozdíl lze možná přičíst i ošetrovatelské péči, lepší výživě, důsledné kontrole léků nebo jen vůli pacienta zlepšit výkon. Ti, kteří byli indikováni k implantaci VP zkratu, měli po ELD alespoň 15 % zlepšení skóre holandské škály chůze. Podobné výsledky prezentovali Ravdin a kol., (Ravdin a kol., 2008) protože zjistili průměrné zlepšení o 4.85 % v Dutch Gait Scale ve skupině pacientů klasifikovaných jako nereagující na Tap test.

Je zajímavé, že se chůze po implantaci VP zkratu nadále zlepšovala a po 3 měsících bylo průměrné skóre chůze významně nižší než po ELD. Podobné pozorování bylo dříve popsáno Williamsem a kol. (Williams a kol., 2008) To může přinést určité kontroverze v prospěchu VP zkratu u pacientů s pouze mírným zlepšením chůze po ELD, které může být subjektivní nebo pozitivní změny pozorují příbuzní.

Podle návrhu v našem nedávno publikovaném přehledu (Skalický a kol., 2020) jsme provedli LIT s následnou ELD ke zhodnocení prognózy po implantaci VP zkratu. Porucha chůze je symptom, který nejvíce reaguje na tuto terapii a pravděpodobně si nejdéle udržuje zlepšení. (Pujari a kol., 2008; Shaw a kol., 2016) Stacionární zlepšení skóre chůze po 1 roce ve srovnání s výsledky po 3 měsících je podobné pozorování jiných autorů. (Klinge a kol., 2005; Shaw a kol., 2016) Sekundární progresi symptomů může být způsobena průvodními komorbiditami, (Benveniste a Sur, 2018; Klinge a kol., 2005) delším předoperačním trváním symptomů, (Wu a kol., 2019) patofyziologií iNPH a nedostatečnými účinky zkratové terapie na bludný kruh onemocnění. (Skalický a kol., 2020) Delší dobu sledování jsme však nemohli prezentovat.

Abychom otestovali prognostický přínos DESH, porovnali jsme zlepšení skóre chůze u pacientů s VP zkratem před a po ELD se skóre DESH. DESH skóre však nekorelovalo ($r = 0.002$) se zlepšením skóre chůze po ELD. To je podobné jako zjištění Ahmeda a kol., (Ahmed

a kol., 2018) protože nezjistili žádné významné rozdíly ve velikosti nebo podílu zlepšení chůze na základě přítomnosti nebo nepřítomnosti DESH. Hong a kol. (Hong a kol., 2018) odhalili vyšší výskyt příznaků DESH ve skupině reagující na zkrat (13 ze 14 pacientů) ve srovnání se skupinou nereagující (6 ze 12 pacientů), ale o indikaci implantace zkratu nebylo rozhodnuto na základě funkčního vyšetření CSF. Podobně Virhammar a kol. (Virhammar a kol., 2014a) došli k závěru, že malý úhel corpus callosum a přítomnost DESH byly prediktory pozitivního výsledku po implantaci zkratu, nicméně 4/7 (57 %) pacientů s úhlem corpus callosum $> 90^\circ$ se zlepšilo a 23/36 (64 %) pacientů bez DESH se také zlepšilo. Craven a kol. (Craven a kol., 2016) prezentovali 78 pacientů po implantaci VP zkratu, kteří vykazovali měřitelné zlepšení jeden rok po operaci (76 % těchto pacientů); 24 (31 %) z nich bylo DESH pozitivních a 54 (69 %) bylo DESH negativních. Znak DESH měl odhadovanou PPV 77 % a NPV 25 %. Hodnocení DESH, zařazovací kritéria a ukazatele výsledků byly odlišné od naší studie, ale můžeme souhlasit se závěrem, že pacienti s negativním DESH by neměli být kontraindikováni k implantaci VP zkratu a měli by podstoupit funkční vyšetření CSF. ROC analýza DESH skóre ukázala, že je to ucházející prediktivní znak pro iNPH, lepší než měření pouze úhlu corpus callosum, ale zdá se, že bez funkčního testování může být predikce odezvy VP zkratu špatná.

Příznak cingulárního sulku vykazoval 61.54 % přesnost (senzitivita 62.50 %, specificita 60.87 %) pro odlišení NPH a non-NPH. Ve skupinách NPH i non-NPH byli pacienti, kteří neměli tento znak přítomen. To je v rozporu se zjištěním Adachi a kol., (Adachi a kol., 2006) že citlivost tohoto příznaku je 100%. Úhel corpus callosum a také Evansův index se významně nelišily mezi skupinami NPH a non-NPH.

Jiní autoři kombinovali více morfologických parametrů na MRI u iNPH v různých modelech, aby hledali diagnostické nebo prognostické zpřesnění hodnocení MRI u iNPH. Model, který používal úhel corpus callosum a Evansův index společně, prokázal přesnost 89.6–93.4 % a průměrnou plochou pod křivkou (AUC) 96 % při odlišení pacientů s NPH od pacientů bez NPH (Alzheimerova choroba a zdravé kontroly). (Miskin a kol., 2017) Regresní model, který používal objemové prediktory šedé hmoty a bílé hmoty měl přesnost 94.3 %. Tento model však nebyl testován na pacientech, kteří se zlepšili i nezlepšili po tap testu, jenž byl použit v jejich studii. Nedávno publikovaná volumetrická studie navíc zjistila významné změny v objemu komor, bílé a šedé hmotě, ale skupiny NPH a non-NPH se překrývaly a volumetrické hodnocení selhalo jako jednoduchý diagnostický biomarker. (Vlasák a kol., 2021)

Podle rozložení DESH skóre v NPH, non-NPH a kontrolních skupinách a snížení úhlu corpus callosum u pacientů se zkratem jsme mohli souhlasit s názorem, že vlastnosti DESH jsou pravděpodobně morfologické známky charakteristické pro iNPH, ale nepopisují mechanoelastické vlastnosti, které ovlivňují CSF a jeho dynamiku a případně cerebrální krevní oběh. (Benedetto a kol., 2017) Ten podle Haubricha a kol. koreluje se stupněm poškození mozku u iNPH a odpovědí na zkrat. (Haubrich a kol., 2016) Na druhou stranu tyto morfologické znaky a jejich změny po implantaci zkratu (pokles průměrné hodnoty CA) mohou souviset s patofyziologickou teorií zvýšené pulsatility na stěny komor a změn v odporu subarachnoidálních prostor a snížení cisternálních a subarachnoidálních vyrovnávacích kapacit objemu CSF. (Hamilton a kol., 2019) Není však jasné, proč existují pacienti s iNPH s nízkou úrovní exprese DESH, kteří dobře reagují na zkratovou terapii.

Na závěr je potřeba uvést, že přítomnost rysů DESH u asymptomatických subjektů (Iseki a kol., 2009) může být spojena s budoucím rozvojem symptomů iNPH. (Miyazaki a kol., 2019) Vzhledem k tomu, že opožděná léčba je spojena s nižší mírou zkratové odpovědi, (Krahulík a kol., 2020) mohou být takové případy potenciálně indikovány ke klinické observaci. K objasnění patofyziologie DESH (Nakajima a kol., 2021; Hashimoto a kol., 2010; Shinoda a kol., 2017) a jejich důsledků pro diagnostiku, výběru kandidátů k operaci nebo aktivní pozorování asymptomatických pacientů jsou zapotřebí další prospektivní studie. Budoucí výzkum v DESH by se měl zaměřit na zjištění, jestli by měl tento parametr být rutinně hodnocen a jaké další informace může pro konkrétního pacienta obsahovat.

5.2 První zkušenosti s ventilem M.blue® u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem

U všech pacientů bylo dosaženo příznivého postavení ventilu jen s nepatrnými odchylkami od vertikální osy. Vzhledem k zakřivení lebky je dosažení vertikály téměř nemožné i v nejrovnějších

oblastech. Odchylka ventilu od dlouhé osy se však v podskupině pacientů s > 1 úpravou ventilu nelišila. Pokud je ventil nastaven na 20 cm H₂O, odchylka 20° by znamenala snížení otevíracího tlaku asi o 3 cm H₂O ve vertikální poloze a naopak 3 cm H₂O příspěvek k otevíracímu tlaku počínaje od 10° stupňů k horizontální poloze. O příspěvek cca 14 cm H₂O k otevíracímu tlaku u gravitační jednotky by se však jednalo, pokud by byl ventil nastaven na maximální hodnotu (40 cm H₂O) ve vodorovné poloze pacienta při stejné výchylce ventilu. Význam těchto faktů o funkci ventilu pro další vývoj onemocnění a očekávané výsledky terapie není znám. Každý pacient také zaujímá v průběhu dne různé polohy a je velmi obtížné odhadnout klinické důsledky odchylky 15° pro každého konkrétního pacienta. S jistotou však lze říci, že pokud je poloha ventilu nesprávná, funkce ventilu se změní. V současné době je možné pouze odhadovat funkci ventilu při různých nastaveních a polohách pomocí aplikace vytvořené výrobcem. Význam tohoto modelování a měření přesné polohy ventilu v horizontální nebo vertikální poloze pacienta není znám, stejně jako chování systému při aktivitě nebo při rychlých změnách polohy pacienta. Testování in vitro nezávislou laboratoří, jako je tomu např. pro ventil ProGAV®, (Allin a kol., 2006) není v současné době k dispozici. Závěr této laboratoře s mnohaletými zkušenostmi ukazuje, že doporučení výrobce mohou charakterizovat zkratové systémy omezeně. (Chari a kol., 2014)

Dalším faktorem při in vivo chování těchto systémů u konkrétního pacienta může být intraperitoneální tlak a jeho odhad pomocí BMI by mohl být důležitým faktorem pro výběr počátečního nastavení ventilu. Pozitivní korelace mezi intraperitoneálním tlakem a BMI byla nalezena v poloze na zádech i ve vzpřímené poloze. (Böse a kol., 2018) Rozdíly v konečném nastavení ventilu u pacientů s různým BMI spolu s výskytem subdurálních kolekcí v naší studii ukazují, že může být vhodné zvýšit počáteční nastavení alespoň o 2-4 cm H₂O oproti doporučení výrobce a případně snížit nastavení během sledování, aby se minimalizovaly komplikace z předrénování zejména u štíhlejších pacientů. Výskyt tenkých asymptomatických subdurálních kolekcí však může být přijatelný pro maximalizaci přínosu zkratového systému. (Feletti a kol., 2019) Nesignifikantní zlepšení chůze a celkového hodnocení symptomů bez jakékoli změny v neuropsychologických testech u pacientů s > 1 nastavením ventilu může souviset se symptomatickým předrénováním nebo naopak poddrénováním. Všichni pacienti byli vyšetřeni po třech měsících \pm pěti dnech, a proto mohlo být zlepšení u této podskupiny pacientů také částečně opožděno.

I přes mnohé neznámé jsou počáteční výsledky se systémem M.blue® shunt příznivé a poskytují tak základ pro přípravu prospektivní randomizované studie srovnávající použití nastavitelného gravitačního ventilu s nastavitelným diferenčně tlakovým ventilem u pacientů s iNPH. Při měření pomocí Kieferovy škály se pacienti v průměru zlepšili. Nejvyšší reakce na zkratovou terapii byla zjištěna u chůze a inkontinence byla zmírněna. Skóre MoCA se významně nezměnilo, nicméně pacienti se zlepšili ve specifických neuropsychologických testech. Progrese kognitivního deficitu mohla být implantací zkratu u pacientů s iNPH tedy alespoň oddálena.

6. Závěr

6.1 Role hydrocefalu s disproportionálně zvětšenými subarachnoidálními prostory, úhlu corpus callosum a příznaku cingulárního sulku v predikci zlepšení chůze po zkratové operaci

6.1.1 Závěr studie

Průměrné DESH skóre je vyšší ve skupině pacientů, kteří profitují z derivace CSF, ale nemělo by být používáno jako jednoduchý diagnostický nebo prognostický marker iNPH, ani sloužit ke kontraindikaci zkratové operace. Skupiny pravděpodobných pacientů s iNPH s poruchou chůze diagnostikovanou vysokým skóre DESH nebo pozitivním funkčním testováním se nepřekrývaly a skóre DESH nekorelovalo se zlepšením chůze po ELD. Příznak cingulárního sulku se zdá být nevhodný pro predikci zlepšení chůze po zkratu a nemohli jsme potvrdit přínos pouhého měření úhlu corpus callosum pozorovaného jinými autory. I když je funkční vyšetření mozkomíšního moku invazivní, pozorujeme, že je jeho použitím při výběru chirurgických kandidátů dosaženo

udržitelného zlepšení chůze u většiny iNPH pacientů po zkratové operaci.

6.1.2 Výhled do budoucna

Domníváme se, že další studium morfologických parametrů na MRI vyšetřeních by u iNPH pacientů mohlo přinést nové informace o patofyziologii tohoto onemocnění, zejména při longitudinálních studiích s ohledem na výskyt těchto příznaků u asymptomatických jedinců. Zároveň by mohly být definovány klinické situace, které jsme v této studii blíže nezkoumali, a u kterých by znalost těchto parametrů alespoň u části pacientů mohla nahradit invazivní funkční testování. To by mohlo omezit zátěž a komplikace u těchto pacientů a snížit provozní náklady.

6.1.3 Zhodnocení hypotéz

Morfologické MRI parametry u pacientů s iNPH mají signifikantně nižší schopnost predikovat zlepšení v chůzi po derivaci mozkomíšního moku než funkční vyšetření a výsledky těchto metod spolu nekorelují. Hypotéza nebyla potvrzena.

6.2 První zkušenosti s ventilem M.blue® u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem

6.2.1 Závěr studie

Počáteční výsledky se systémem zkratu M.blue® u pacientů s iNPH jsou slibné. Pozitivní klinický efekt byl zjištěn u 21 pacientů s iNPH po třech měsících od implantace VP zkratu. Největší odezva se projevila u chůze. Inkontinence byla zmírněna a navzdory stabilním výsledkům v MoCA specifické testy ukázaly, že se mírně zlepšily i schopnosti učení a exekutivy. Při implantaci docházelo ke komplikacím v malé míře a mortalita byla nulová. Je však zapotřebí více studií, které by poskytly jasné závěry pro upřednostnění gravitačních ventilů v iNPH. Doporučujeme zvýšit počáteční nastavení ventilu M.blue® o 2-4 cm H₂O nad doporučení výrobce, zejména u stíhlých pacientů.

6.2.2 Výhled do budoucna

Další studium moderních zkratových ventilů by mohlo u iNPH pacientů vést ke zlepšení výsledků a snížení komplikací zkratové terapie. Studie poskytla dobré výchozí poznatky pro přípravu randomizované srovnávací studie, která by mohla objasnit, zda je smysluplné využívat sofistikovaná zařízení jako ventily první volby.

6.2.3 Zhodnocení hypotéz

Krátkodobé výsledky i míra komplikací při použití ventilu M.blue® ve zkratovém systému VP zkratu u iNPH pacientů byly srovnatelné s výsledky udávanými v literatuře. Hypotéza byla potvrzena.

7. Seznam použité literatury

- ADACHI, M., KAWANAMI, T., OHSHIMA, F. a 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. ISSN 0288-2043. doi: 10.1007/s11604-006-0074-6.
- AHMED, A. K., LUCIANO, M., MOGHEKAR, A., SHIN, J., AYGUN, N., SAIR, H. I., RIGAMONTI, D. a BLITZ, A. M. (2018). Does the Presence or Absence of DESH Predict Outcomes in Adult Hydrocephalus? *AJNR. American journal of neuroradiology*, **39**(11), 2022–2026. ISSN 1936-959X. doi: 10.3174/ajnr.A5820.

- ALLIN, D. M., CZOSNYKA, Z. H., CZOSNYKA, M., RICHARDS, H. K. a PICKARD, J. D. (2006). In vitro hydrodynamic properties of the Miethke ProGAV hydrocephalus shunt. *Cerebrospinal Fluid Research*, **3**, 9. ISSN 1743-8454. doi: 10.1186/1743-8454-3-9.
- BENEDETTO, N., GAMBACCIANI, C., AQUILA, F., DI CARLO, D. T., MORGANTI, R. a PERRINI, P. (2017). A new quantitative method to assess disproportionately enlarged subarachnoid space (DESH) in patients with possible idiopathic normal pressure hydrocephalus: The SILVER index. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **158**, 27–32. ISSN 1872-6968. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.04.015.
- BENVENISTE, R. J. a SUR, S. (2018). Delayed symptom progression after ventriculoperitoneal shunt placement for normal pressure hydrocephalus. *Journal of the Neurological Sciences*, **393**, 105–109. ISSN 1878-5883. doi: 10.1016/j.jns.2018.08.002.
- BÖSE, B., ROHDE, V., FISS, I. a FREIMANN, F. B. (2018). A counterforce to diversion of cerebrospinal fluid during ventriculoperitoneal shunting: the intraperitoneal pressure. An observational study. *Acta Neurochirurgica*, **160**(3), 519–524. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-017-3439-y.
- CHARI, A., CZOSNYKA, M., RICHARDS, H. K., PICKARD, J. D. a CZOSNYKA, Z. H. (2014). Hydrocephalus shunt technology: 20 years of experience from the Cambridge Shunt Evaluation Laboratory. *Journal of Neurosurgery*, **120**(3), 697–707. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2013.11.JNS121895.
- CHOTAI, S., MEDEL, R., HERIAL, N. A. a MEDHKOUR, A. (2014). External lumbar drain: A pragmatic test for prediction of shunt outcomes in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Surgical Neurology International*, **5**, 12. ISSN 2229-5097. doi: 10.4103/2152-7806.125860. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3942611/>.
- CRAVEN, C. L., TOMA, A. K., MOSTAFA, T., PATEL, N. a WATKINS, L. D. (2016). The predictive value of DESH for shunt responsiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, **34**, 294–298. ISSN 1532-2653. doi: 10.1016/j.jocn.2016.09.004.
- CZOSNYKA, M. a CZOSNYKA, Z. H. (2017). Overdrainage of cerebrospinal fluid and hydrocephalus shunts. *Acta Neurochirurgica*, **159**(8), 1387–1388. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-017-3251-8.
- FELETTI, A., D’AVELLA, D., WIKKELSØ, C., KLINGE, P., HELLSTRÖM, P., TANS, J., KIEFER, M., MEIER, U., LEMCKE, J., PATERNÒ, V., STIEGLITZ, L., SAMES, M., SAUR, K., KORDÁS, M., VITANOVIC, D., GABARRÓS, A., LLARGA, F., TRIFFAUX, M., TYBERGHIEN, A., JUHLER, M., HASSELBALCH, S., CESARINI, K. a LAURELL, K. (2019). Ventriculoperitoneal Shunt Complications in the European Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Multicenter Study. *Operative Neurosurgery (Hagerstown, Md.)*, **17**(1), 97–102. ISSN 2332-4260. doi: 10.1093/ons/opy232.
- GEHLEN, M., EKLUND, A., KURTCUOGLU, V., MALM, J. a SCHMID DANERS, M. (2017). Comparison of anti-siphon devices-how do they affect CSF dynamics in supine and upright posture? *Acta Neurochirurgica*, **159**(8), 1389–1397. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-017-3249-2.
- GIORDAN, E., PALANDRI, G., LANZINO, G., MURAD, M. H. a ELDER, B. D. (2018). Outcomes and complications of different surgical treatments for idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery*, pages 1–13. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2018.5.JNS1875.
- HAMILTON, R. B., SCALZO, F., BALDWIN, K., DORN, A., VESPA, P., HU, X. a BERGSNEIDER, M. (2019). Opposing CSF hydrodynamic trends found in the cerebral aqueduct and prepontine cistern following shunt treatment in patients with normal pressure hydrocephalus. *Fluids and barriers of the CNS*, **16**(1), 2. ISSN 2045-8118. doi: 10.1186/s12987-019-0122-0.

- HASHIMOTO, M., ISHIKAWA, M., MORI, E., KUWANA, N. a STUDY OF INPH ON NEUROLOGICAL IMPROVEMENT (SINPHONI) (2010). Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Research*, **7**, 18. ISSN 1743-8454. doi: 10.1186/1743-8454-7-18.
- HAUBRICH, C., CZOSNYKA, M., DIEHL, R., SMIELEWSKI, P. a CZOSNYKA, Z. (2016). Ventricular Volume Load Reveals the Mechanoelastic Impact of Communicating Hydrocephalus on Dynamic Cerebral Autoregulation. *PLoS One*, **11**(7), e0158506. ISSN 1932-6203. doi: 10.1371/journal.pone.0158506.
- HONG, Y. J., KIM, M.-J., JEONG, E., KIM, J.-E., HWANG, J., LEE, J.-I., LEE, J.-H. a NA, D. L. (2018). Preoperative biomarkers in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus showing a favorable shunt surgery outcome. *Journal of the Neurological Sciences*, **387**, 21–26. ISSN 1878-5883. doi: 10.1016/j.jns.2018.01.017.
- ISEKI, C., KAWANAMI, T., NAGASAWA, H., WADA, M., KOYAMA, S., KIKUCHI, K., ARAWAKA, S., KURITA, K., DAIMON, M., MORI, E. a KATO, T. (2009). Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly: a prospective study in a Japanese population. *Journal of the Neurological Sciences*, **277**(1-2), 54–57. ISSN 0022-510X. doi: 10.1016/j.jns.2008.10.004.
- ISHII, K., KANDA, T., HARADA, A., MIYAMOTO, N., KAWAGUCHI, T., SHIMADA, K., OHKAWA, S., UEMURA, T., YOSHIKAWA, T. a MORI, E. (2008). Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *European Radiology*, **18**(11), 2678–2683. ISSN 1432-1084. doi: 10.1007/s00330-008-1044-4. URL <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1044-4>.
- KITAGAKI, H., MORI, E., ISHII, K., YAMAJI, S., HIRONO, N. a IMAMURA, T. (1998). CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. *AJNR. American journal of neuroradiology*, **19**(7), 1277–1284. ISSN 0195-6108.
- KLINGE, P., MARMAROU, A., BERGSNEIDER, M., RELKIN, N. a BLACK, P. M. (2005). Outcome of shunting in idiopathic normal-pressure hydrocephalus and the value of outcome assessment in shunted patients. *Neurosurgery*, **57**(3 Suppl), S40–52; discussion ii–v. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/01.neu.0000168187.01077.2f.
- KOJOUKHOVA, M., KOIVISTO, A. M., KORHONEN, R., REMES, A. M., VANNINEN, R., SOININEN, H., JÄÄSKELÄINEN, J. E., SUTELA, A. a LEINONEN, V. (2015). Feasibility of radiological markers in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*, **157**(10), 1709–1718; discussion 1719. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-015-2503-8.
- KRAHULIK, D., VAVERKA, M., HRABALEK, L., HAMPL, M., HALAJ, M., JABLONSKY, J. a LANGOVA, K. (2020). Ventriculoperitoneal shunt in treating of idiopathic normal pressure hydrocephalus-single-center study. *Acta Neurochirurgica*, **162**(1), 1–7. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-019-04135-5.
- MISKIN, N., PATEL, H., FRANCESCHI, A. M., ADES-ARON, B., LE, A., DAMADIAN, B. E., STANTON, C., SERULLE, Y., GOLOMB, J., GONEN, O., RUSINEK, H., GEORGE, A. E. a ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE (2017). Diagnosis of Normal-Pressure Hydrocephalus: Use of Traditional Measures in the Era of Volumetric MR Imaging. *Radiology*, **285**(1), 197–205. ISSN 1527-1315. doi: 10.1148/radiol.2017161216.
- MIYAZAKI, K., ISHII, K., HANAOKA, K., KAIDA, H. a NAKAJIMA, K. (2019). The Tight Medial and High Convexity Subarachnoid Spaces Is the First Finding of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus at the Preclinical Stage. *Neurologia Medico-Chirurgica*, **59**(11), 436–443. ISSN 1349-8029. doi: 10.2176/nmc.oa.2019-0133.
- NAKAJIMA, M., KAWAMURA, K., AKIBA, C., SAKAMOTO, K., XU, H., KAMOHARA, C., OGINO, I., KARAGIOZOV, K., TANGE, Y., SHIMOJI, K., YAMADA, S., KONDO, A., ARAI, H. a MIYAJIMA, M. (2021). Differentiating comorbidities and predicting prognosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus using cerebrospinal fluid biomarkers: a review. *Croatian Medical Journal*, **62**(4), 387–398. ISSN 1332-8166.

- PUJARI, S., KHARKAR, S., METELLUS, P., SHUCK, J., WILLIAMS, M. A. a RIGAMONTI, D. (2008). Normal pressure hydrocephalus: long-term outcome after shunt surgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **79**(11), 1282–1286. ISSN 1468-330X. doi: 10.1136/jnnp.2007.123620.
- RAVDIN, L. D., KATZEN, H. L., JACKSON, A. E., TSAKANIKAS, D., ASSURAS, S. a RELKIN, N. R. (2008). Features of gait most responsive to tap test in normal pressure hydrocephalus. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **110**(5), 455–461. ISSN 0303-8467. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.02.003.
- SHAW, R., EVERINGHAM, E., MAHANT, N., JACOBSON, E. a OWLER, B. (2016). Clinical outcomes in the surgical treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, **29**, 81–86. ISSN 1532-2653. doi: 10.1016/j.jocn.2015.10.044.
- SHINODA, N., HIRAI, O., HORI, S., MIKAMI, K., BANDO, T., SHIMO, D., KUROYAMA, T., KURAMOTO, Y., MATSUMOTO, M. a 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. *Journal of Neurosurgery*, **127**(6), 1436–1442. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2016.9.JNS161080.
- SKALICKÝ, P., MLÁDEK, A., VLASÁK, A., DE LACY, P., BENEŠ, V. a BRADÁČ, O. (2020). Normal pressure hydrocephalus-an overview of pathophysiological mechanisms and diagnostic procedures. *Neurosurgical Review*, **43**(6), 1451–1464. ISSN 1437-2320. doi: 10.1007/s10143-019-01201-5.
- VIRHAMMAR, J., LAURELL, K., CESARINI, K. G. a LARSSON, E.-M. (2014a). Preoperative prognostic value of MRI findings in 108 patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *AJNR. American journal of neuroradiology*, **35**(12), 2311–2318. ISSN 1936-959X. doi: 10.3174/ajnr.A4046.
- VIRHAMMAR, J., LAURELL, K., CESARINI, K. G. a LARSSON, E.-M. (2014b). The callosal angle measured on MRI as a predictor of outcome in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery*, **120**(1), 178–184. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2013.8.JNS13575.
- VLASÁK, A., SKALICKÝ, P., MLÁDEK, A., VRÁNA, J., BENEŠ, V. a BRADÁČ, O. (2021). Structural volumetry in NPH diagnostics and treatment-future or dead end? *Neurosurgical Review*, **44**(1), 503–514. ISSN 1437-2320. doi: 10.1007/s10143-020-01245-y.
- WILLIAMS, M. A., THOMAS, G., DE LATEUR, B., IMTEYAZ, H., ROSE, J. G., SHORE, W. S., KHARKAR, S. a RIGAMONTI, D. (2008). Objective assessment of gait in normal-pressure hydrocephalus. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, **87**(1), 39–45. ISSN 0894-9115. doi: 10.1097/PHM.0b013e31815b6461.
- WU, E. M., EL AHMADIEH, T. Y., KAFKA, B., CARUSO, J., AOUN, S. G., PLITT, A. R., NEELEY, O., OLSON, D. M., RUCHINSKAS, R. A., CULLUM, M., BATJER, H. a WHITE, J. A. (2019). Ventriculoperitoneal Shunt Outcomes of Normal Pressure Hydrocephalus: A Case Series of 116 Patients. *Cureus*, **11**(3), e4170. ISSN 2168-8184. doi: 10.7759/cureus.4170.

8. Seznam publikací

8.1 Publikace, které jsou podkladem práce

Skalický P., Mládek A., Vlasák A., Whitley H., Bradáč O. First experiences with Miethke M.blue® valve in iNPH patients. *J.Clin.Neurosci.* 98, 127–132 (2022). (IF 2.12)

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.* 83, 99–107 (2021). (IF 2.12)

8.2 Publikace, které souvisí s tématem disertační práce, ale nejsou jejím podkladem

Vlasák A., Gerla V., **Skalický P.**, Mládek A., Sedlák V., Vrána J., Whitley H., Lhotská L., Beneš V., Bradáč O. Boosting phase-contrast MRI performance in idiopathic normal pressure hydrocephalus diagnostics by means of machine learning approach. *Neurosurg. Focus* 52(4), E6 (2022), (IF 4.33)

Mládek A., Gerla V., **Skalický P.**, Vlasák A., Zazay A., Lhotská L., Beneš V. Sr., Beneš V. Jr., Bradáč O. Prediction of Shunt-Responsiveness in Suspected Normal Pressure Hydrocephalus Patients using Lumbar Infusion Test: A Machine Learning Approach. *Neurosurgery* (2021), v tisku. (IF 5.32)

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.* 44(1), 503–514 (2021). (IF 2.80)

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.* 43(6), 1451–1464 (2020). (IF 3.04)

Skalický P., Mládek A., Bradáč O. Normotenzní hydrocefalus *Cesk. Slov. Neurol. Neurochir.* 84(6), 512–534 (2021). (IF 0.41)

8.3 Publikace bez vztahu k tématu disertační práce

Blažková J., **Skalický P.**, Bradáč O., Beneš V., Cerebral venous sinus thrombosis in infant with COVID-19. *Acta Neurochir* 164(3), 853–858 (2022). (IF 2.82)

Bubeníková A., **Skalický P.**, Beneš V. Partial medial clinoidectomy with optic canal roof drilling for clipping of ophthalmic artery aneurysms: how I do it. *Acta Neurochir* (2022). V tisku. (IF 2.82)

Bubeníková A., **Skalický P.**, Beneš V. Jr., Beneš V. Sr., Bradáč O. Overview of cerebral cavernous malformations: comparison of treatment approaches. *Acta Neurochir* 93(5), 475–480 (2022). (IF 13.65)

Mládek A., Gerla V., Šeba P., Kolář V., **Skalický P.**, Whitley H., Lhotská L., Beneš V., Bradáč O. From head micro-motions towards CSF dynamics and non-invasive intracranial pressure monitoring. *Sci.Rep.* 11(1), 14349 (2021). (IF 5.00)

Masopust V., Holubová J., **Skalický P.**, Rokyta R., Fricová J., Lacman J., Netuka D., Patriková J., Janoušková K. Neuromodulation in the Treatment of Postoperative Epidural Fibrosis: Comparison of the Extent of Epidural Fibrosis and the Effect of Stimulation. *Physiol.Res.* 70(3), 461–468 (2021). (IF 2.14)

Skalický P., Masopust V. Bilateral cortical stimulation for bilateral refractory atypical trigeminal neuropathic pain: Case report. *Neuroendocrinol. Lett.* 42(2), 87–90 (2021). V tisku (IF 0.64)

Skalický P., Malík J., Mládek A., Charvát F., Beneš V., Bradáč O. Stentování Durálních Splavů u Idiopatické Intrakraniální Hypertenze. *Cesk. Slov. Neurol. Neurochir.* 83(5), 566–569 (2020). (IF 0.35)

Whitley H., Zazay A., **Skalický P.**, Malík J., Charvát F., Beneš V., Bradáč O. Congenital internal carotid artery hypoplasia: A systematic review. *Neuroradiol J* (2022). V tisku.

Beneš V., Margoldová M., Bradáč O., **Skalický P.**, Vlach D. Meningiomas in dogs. *Surg. Neurol. Int.* 12:554, (2021).

Skalický P., Bradáč O. Chirurgická léčba ložiska ve frontální kosti u pacienta s mnohočetným myelomem. *Onkologie (CZ)* 16(1), 46–49 (2022).

Drobisz D., **Skalický P.**, Pavličko A., Matěj R., Benešová K., Netuka D., Rusina R. Sentinel lesion a význam opakované biopsie: kazuistické sdělení případu primárního CNS lymfomu. *Neurol. Praxi* 23(2), 161–165 (2022).

8.4 Kapitoly v odborných monografiích

Skalický P., Beneš V., Bradáč O. Brief History of Cavernous Malformations. Kniha: *Cavernomas of the CNS: Basic Science to Clinical Practice*. Springer, 1st Edition (2020).

Mládek A., **Skalický P.**, Beneš V., Bradáč O. Molecular Biology of CCM. Kniha: *Cavernomas of the CNS: Basic Science to Clinical Practice*. Springer, 1st Edition (2020).

Skalický P., Beneš V., Bradáč O. Surgery of Deep-Seated Cavernous Malformations. Kniha: *Cavernomas of the CNS: Basic Science to Clinical Practice*. Springer, 1st Edition (2020).

Bradáč O., **Skalický P.**, Beneš V. Surgery of Brainstem and Cerebellar Cavernous Malformations. Kniha: *Cavernomas of the CNS: Basic Science to Clinical Practice*. Springer, 1st Edition (2020).