**Univerzita Karlova**

**2. lékařská fakulta**

Studijní program: Neurovědy






**MUDr. Tomáš Radovnický**

# Prediktivní hodnota klinických, zobrazovacích a likvorodynamických vyšetřovacích metod v diagnostickém algoritmu normotenzního hydrocefalu

# Predictive value of clinical, radiological and cerebrospinal fluid dynamics examinations in the diagnostic algorithm of normal pressure hydrocephalus

Disertační práce

Školitel:

prof. MUDr. Martin Sameš, CSc.

Praha 2017

*Tuto práci věnuji památce mé sestry Gabriely Radovnické.*

**Poděkování**

Na tomto místě bych rád vyjádřil poděkování všem, kteří mi poskytli podporu v mé práci.

Děkuji zejména mému školiteli, prof. MUDr. Martinu Samešovi, CSc., přednostovi Neurochirurgické kliniky Univerzity J. E. Purkyně a Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, za nasměrování mého zájmu do oblasti hydrocefalu a za vedení mé vědecké práce.

Děkuji MUDr. Danielovi Adámkovi a prim. MUDr. Miloušovi Dernerovi z Radiodiagnostického oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem za spolupráci ve výzkumu metod magnetické rezonance v diagnostice hydrocefalu. Děkuji také RNDr. Karlu Hrachovi, Ph.D. z Fakulty zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně za statistické zpracování dat.

V neposlední řadě bych rád poděkoval mé rodině, hlavně manželce Lucii a dceři Nele, za trpělivost a podporu, kterou mi po celou dobu mé práce poskytovaly a poskytují.

**Grantová podpora:**

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ NT14448-3/2013.

**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, 1.7.2017

Tomáš Radovnický

**IDENTIFIKAČNÍ ZÁZNAM**

RADOVNICKÝ, Tomáš. *Prediktivní hodnota klinických, zobrazovacích a likvorodynamických vyšetřovacích metod v diagnostickém algoritmu normotenzního hydrocefalu. [Predictive value of clinical, radiological and cerebrospinal fluid dynamics examinations in the diagnostic algorithm of normal pressure hydrocephalus].* Praha, 2017. 76 stran, 1 příloha. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta. Neurochirurgická klinika Univerzity J. E. Purkyně a Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem. Školitel prof. MUDr. Martin Sameš, CSc.

**SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK**

| | |
|---|---|
| ADC | součinitel zjevné difuze (apparent diffusion coefficient) |
| ALIC | přední raménko capsula interna (anterior limb of an internal capsule) |
| CC | corpus callosum |
| Cr | kreatinin (creatinine) |
| CT | výpočetní tomografie (computed tomography) |
| DESH | hydrocefalus s disproporcionálně rozšířenými subarachnoideálními prostory (disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus) |
| DTI | zobrazení difuzních tenzorů (diffusion tensor imaging) |
| ETV | endoskopická třetí ventrikulostomie (endoscopic third ventriculostomy) |
| FA | frakční anizotropie (fractional anisotropy) |
| HC | zdravé kontroly (healthy controls) |
| ICP | nitrolební tlak (intracranial pressure) |
| iNPH | idiopatický normotenzní hydrocefalus (idiopathic normal pressure hydrocephalus) |
| LP | lumboperitoneální |
| LIT | lumbální infuzní test |
| MD | průměrná difuzivita (mean diffusivity) |
| MMSE | mini mental state examination |
| MR | magnetická rezonance |
| MR DWI | difuzně vážená magnetická rezonance (diffusion weighted imaging MRI) |
| NAA | N-acetylaspartát |
| NPV | negativní prediktivní hodnota (negative predictive value) |
| tNA | celkový N-acetylaspartát (total N-acetylaspartate) |

PC-MRI metoda fázového kontrastu (phase-contrast MRI)

PET pozitronová emisní tomografie

PLIC zadní raménko raménko capsula interna (posterior limb of an internal capsule)

PPV pozitivní prediktivní hodnota (positive predictive value)

rCBV relativní objem krve v mozku (relative cerebral blood volume)

$R_{out}$ výtokový odpor (outflow resistance)

SD směrodatná odchylka (standard deviation)

sNPH sekundární normotenzní hydrocefalus (secondary normal pressure hydrocephalus)

VA ventrikuloatriální

VP ventrikuloperitoneální

**OBSAH**

**1. Úvod** . . . . . 1
1.1. Historie . . . . . 1
1.2. Symptomatologie iNPH . . . . . 2
1.3. Patofyziologie iNPH . . . . . 3
1.4. Diagnostika iNPH . . . . . 10
1.4.1. Klinické vyšetření . . . . . 11
1.4.2. Zobrazovací vyšetření . . . . . 13
1.4.2.1. Výpočetní tomografie . . . . . 13
1.4.2.2. Magnetická rezonance . . . . . 14
1.4.3. Suplementární testy . . . . . 22
1.5. Léčba iNPH . . . . . 26
1.5.1. Implantace shuntu . . . . . 26
1.5.2. Endoskopická třetí ventrikulostomie . . . . . 28
**2. Cíle práce** . . . . . 29
**3. Metodika** . . . . . 30
3.1. Identifikace pacientů s iNPH . . . . . 30
3.2. Náběr zdravých kontrol . . . . . 36
3.3. Metodika vyšetření MR . . . . . 36
3.4. Léčba . . . . . 37
3.5. Sledování pacientů, hodnocení efektu léčby . . . . . 38
3.6. Měřené hodnoty, statistické zpracování . . . . . 38
**4. Výsledky** . . . . . 40
4.1. Prediktivní hodnota lumbálního infuzního testu a tap testu . . . . . 40
4.2. Změny parametrů zobrazení difuzních tenzorů u pacientů s iNPH . . . . 41
4.3. Stanovení prediktivní hodnoty DESH . . . . . 42
4.4. Frakční anizotropie u pacientů s DESH . . . . . 43
**5. Diskuze** . . . . . 45
**6. Závěry** . . . . . 55
**7. Souhrn** . . . . . 57
**8. Summary** . . . . . 59
**9. Literatura** . . . . . 61
**10. Přehled publikací autora** . . . . . 74

# 1. ÚVOD

Idiopatický normotenzní hydrocefalus (idiopathic normal pressure hydrocephalus – iNPH) je chorobou, která postihuje osoby staršího věku. Ačkoliv byla popsána již v roce 1965 (Adams et al., 1965), víme stále velmi málo o její patofyziologii. Z našich nedostatečných znalostí pak vyplývají i nejasnosti v diagnostice. Doposud neexistuje široce akceptovaný, a především jednoduchý, diagnostický algoritmus. Obrovský problém představuje značné množství pacientů s iNPH, kteří nejsou nikdy diagnostikováni a nedostane se jim tak adekvátní léčby. Z epidemiologických studií vyplývá prevalence iNPH v populaci zhruba 10 pacientů na 100 tis. obyvatel (Kuriyama et al., 2017; Martín-Láez et al., 2015). To znamená, že v České republice by mělo být zhruba 1000 pacientů s diagnózou iNPH ročně. Diagnóza je stanovena jen asi u 10% pacientů. Ve světě není situace lepší. Nediagnostikovaní, a tedy neléčení, pacienti představují závažný problém pro sociální a zdravotní systém, protože nemoc vede k imobilizaci pacientů a plné závislosti na trvalé péči. Potřebujeme tedy spolehlivou metodu, která by zjednodušila diagnostický algoritmus a zlepšila záchyt těchto pacientů.

## 1.1. Historie

Nejvýznamnější postavou v historii výzkumu iNPH byl Solomón Hakim (1922 – 2011), kolumbijský neurochirurg a vědec, který prováděl pitvy pacientů s Alzheimerovou chorobou. Všiml si, že někteří z nich mají rozšířené mozkové komory, aniž by byla zničena mozková tkáň. V roce 1957 měl šestnáctiletého pacienta, který měl demenci s nálezem hydrocefalu. Pacientova symptomatologie se dramaticky zlepšila poté, co provedl odlehčovací lumbální punkci. Tlak likvoru při lumbální punkci byl ale v normě. Nejprve byla jeho hypotéza iNPH zamítnuta,

nicméně poté, co vyléčil pracovníka konzulátu Spojených států v Kolumbii s touto chorobou, byla přijata. V roce 1965 publikoval stěžejní práci (Adams et al., 1965), která tuto chorobu pojmenovala. iNPH tedy známe již přes 50 let, ale stále budí, z nedostatku našich vědomostí, kontroverze (Wallenstein and McKhann, 2010).

### 1.2. Symptomatologie iNPH

Idiopatický normotenzní hydrocefalus se projevuje poruchami chůze, demencí a inkontinencí. Příznaky jsou někdy označovány jako Hakimova – Adamsova trias (Adams et al., 1965). iNPH je chronicky progredující onemocnění s plíživým začátkem. Projevuje je nejčastěji mezi 60. až 70. rokem věku, kdy se objevují neurodegenerativní onemocnění, která iNPH napodobují. To je jeden z důvodů, proč jsou pacienti vedeni často pod nesprávnou diagnózou.

*Poruchy chůze*

Porucha chůze je zpravidla prvním příznakem tohoto onemocnění. Projevuje se sníženou rychlostí chůze, kratšími kroky, širší bazí. Elevace chodidel při chůzi je taktéž nižší, někdy bývá chůze popisována jako magnetická (Stolze et al., 2000). Pomalejší je taktéž otáčení na místě, je nejisté, často provokuje pád. Na rozdíl od Parkinsonovy choroby mají pacienti s iNPH zachovaný souhyb horních a dolních končetin. Pacienti často popisují tah dozadu, nebo naopak směrem dopředu (Kuba et al., 2002). Zpočátku onemocnění jsou obtíže nevýrazné, je popisována jen nejistota při chůzi. Tíže příznaků se progresivně zhoršuje. V pozdních stádiích vede iNPH k imobilizaci pacienta, není schopen ani samostatného sedu.

*Demence*

Demence u iNPH odpovídá frontální subkortikální demenci se zpomalením psychomotorického tempa, ztráty zájmu, apatie, poruchy koncentrace a paměti (Relkin et al., 2005). Tíže příznaků opět progreduje. Zpočátku si změn všímá většinou hlavně okolí pacienta. V pozdních stádiích onemocnění není pacient schopný komunikace, sebeobsluhy.

*Inkontinence*

Inkontinence se projevuje nejprve častější frekvencí mikce a urgencí. Ve spojitosti s poruchami chůze dochází často k funkční inkontinenci, kdy pacient nestihne dojít na toaletu. U 95% pacientů je přítomná hyperaktivita musculus detrusor vesicae (Sakakibara et al., 2008). V pozdních stádiích nemoci je přítomná kompletní inkontinence moči i stolice (Relkin et al., 2005).

### 1.3. Patofyziologie iNPH

Patofyziologie normotenzního hydrocefalu je již od roku 1965, kdy byl poprvé Hakimem a Adamsem popsán (Adams et al., 1965), předmětem intenzivního výzkumu. Zatím ale neexistuje všeobecně akceptovaná teorie a je pravděpodobné, že se ve vzniku iNPH uplatňuje několik patofyziologických mechanismů. První teorii nabídli již Hakim a Adams. Vycházeli z tehdy všeobecně akceptované hypotézy, že se mozkomíšní mok tvoří výhradně v choroideálních plexech v postranních mozkových komorách, proudí přes foramina Monroi do III. komory, dále přes aquaeductus Sylvii do IV. komory, odkud vytéká přes foramina Luschkae a Magendi do subarachnoideálních prostor. Zde se pak vstřebává v Pacchionských arachnoideálních granulacích do žilních sinů. Tato teorie vychází ze staršího experimentu Dandyho

z roku 1914. Ten obturoval aquaeductus Sylvii u psa, načež se rozvinula dilatace komorového systému. Z toho vyvodil, že produkce likvoru musí probíhat intraventrikulárně a vstřebávání extraventrikulárně. Tato teorie je dostatečná k vysvětlení obstrukčního hydrocefalu, ale pro pochopení patofyziologie komunikujícího hydrocefalu je již méně vhodná. Hakim s Adamsem vysvětlují vznik iNPH poruchou vstřebávání likvoru na úrovni arachnoideálních granulací (Adams et al., 1965; Hakim and Adams, 1965). Zhoršenou reabsorpcí likvoru pak dochází ke zvýšení odtokového odporu (resistence to outflow – $R_{out}$) a hromadění likvoru v mozkových komorách. K jejich dilataci pak tedy dle této teorie zpočátku dojde díky vysokému tlaku likvoru. Fakt, že poté je tlak likvoru v mozkových komorách v mezích normy, vysvětlují Pascalovým zákonem. Tlak likvoru působí přímou silou na stěny mozkových komor a tento tlak stoupá spolu s vnitřní plochou komor. V dilatovaném komorovém systému tedy stačí menší tlak likvoru k tomu, aby působil na stěnu komor značnou silou. Tím dochází k poškozování periventrikulárních oblastí a vývoji symptomů. Všeobecně akceptovaná teorie Hakima a Adamse byla podpořena i dalšími studiemi, například s intrathekální aplikací radioizotopů. K jejich akumulaci v oblasti Pacchionských granulací totiž u pacientů s iNPH dochází i po 24 hodinách, u zdravých nikoliv (Di Chiro, 1966; Di Chiro and Grove, 1966; Kieffer et al., 1969). Porucha vstřebávání likvoru v konvexitárních subarachnoideálních prostorech skutečně může v patofyziologii iNPH hrát významnou roli. Zejména pak při vývoji sekundárního iNPH, který vzniká po krvácení či zánětu. I mírné kraniocerebrální trauma může vytvořit podmínky pro vznik hydrocefalu. Drobné traumatické subarachnoideální krvácení způsobí zánětlivou reakci a celulární proliferaci, která může vyústit v leptomeningeální fibrózu, progredující spolu se stárnutím (Bellur et al., 1980; Del Bigio et al., 2003; Massicotte and Del Bigio, 1999). Arachnoideální

fibróza byla přítomná zhruba u poloviny bioptovaných mozků pacientů s iNPH (Bech et al., 1997). Mírné trauma může být i po desítkách let zapomenuto a klasifikovaný idiopatický iNPH tak může být ve skutečnosti sekundární. Tato teorie „hydraulického tlaku“ však s sebou nese i jisté nezodpovězené otázky. Počáteční dilataci komorového systému způsobí, dle této teorie, vysoký tlak likvoru. Proč je tedy pacient v této fázi bez symptomatologie a je diagnostikován až ve fázi normalizovaného tlaku? Proč se někteří pacienti zlepší po endoskopické stomii třetí komory? Dále není jasné, proč se rozšiřují hlavně mozkové komory. Pokud by opravdu docházelo k poruše reabsorpce likvoru v arachnoideálních granulacích, pak by nastal vzestup tlaku v subarachnoideálních prostorech spolu s jeho dilatací. Dilatace komorového systému by pak nebyla tak výrazná. Tuto myšlenku formuloval již v roce 1914 Walter Dandy (Dandy WE, Blackfan KD, 1914). Ten dokonce již v roce 1929 zpochybnil i výlučné vstřebávání likvoru Pacchionskými granulacemi. Předpokládal jeho vstřebávání i kapilárami (Dandy WE, (n.d.)). To bylo pak mnohem později potvrzeno studiemi například s radionuklidovou cisternografií (Greitz, 2004a).

Existuje i další teorie vzniku iNPH – hydrodynamická. V roce 1967 podnikli Wilson a Bertan experiment při kterém obliterovali arteria choroidea anterior, přívodnou tepnu plexus choroideus, u psa. Výsledkem byla dilatace mozkové komory s plexem se zachovaným cévním zásobením (Wilson and Bertan, 1965, 1967). Další experiment, který je vhodný si v této souvislosti si připomenout je experiment Di Roccův na ovcích. Ten dokázal indukovat dilataci komorového systému intraventrikulárně zavedeným pulzujícím balónkem (Di Rocco et al., 1978). Tyto studie naznačují, že zásadní význam ve vývoji hydrocefalu může mít pulzní vlna. Na tomto základě se pak vyvinula právě hydrodynamická teorie vzniku iNPH. Svůj podklad má na úrovni mozkových tepen. Při systole dochází k prudké elevaci tlaku

v tepnách. Díky pružnosti tepenné stěny pak dojde k rozšíření průměru tepny. Při diastole, a tedy při poklesu tlaku, se tepna opět elasticky zúží. Tento fenomén se nazývá Windkesselův jev. Má dva efekty. Je zajištěn kontinuální proud krve do mozku i při diastole a systolické pulzní nárazy jsou elasticitou tepenné stěny zčásti absorbované. Do kapilárního systému mozku pak systolické pulzy přichází s menší intenzitou a změny objemu mozkového parenchymu v závislosti na srdeční akci jsou tak méně výrazné. Ke kompenzaci zvětšení objemu mozkového parenchymu během systoly stačí díky tomu odtok pouze 0,03 ml likvoru přes aquaeductus mesencephali (Greitz, 2004b). Spolu se stárnutím a probíhající aterosklerózou dochází ke ztrátě elasticity tepenné stěny a Windkesselův efekt se tak přestává uplatňovat. Systolická pulzní vlna pak dosáhne kapilárního řečiště mozku s vyšší intenzitou. Změny objemu mozkového parenchymu jsou tedy v závislosti na srdeční akci výraznější. To vede k pulzním exkurzím mozku směrem do subarachnoideálních prostor. Zde je ale významný kompenzační mechanismus – likvor v závislosti na tlaku odtéká skrze foramen magnum do spinálního kompartmentu. Tlakové pulzy mozkového parenchymu nastávají ale i směrem k mozkovým komorám. Zde by se nabízel kompenzační odtok likvoru skrz aquaeductus mesencephali tak, jak probíhá za fyziologických podmínek. Odpovídající objem likvoru ale za tak krátkou dobu relativně úzkým aquaeductem nedokáže odtéci (Hagen-Poiseuillův zákon), a proto lze považovat mozkové komory za prakticky nestlačitelné. Postupně tak dochází k tlakovým změnám a degeneraci periventrikulárního parenchymu, mozkové komory se rozšiřují tedy pasivně. Svůj význam má zde jistě i plexus choroideus. Díky ztrátě elasticity arteria carotis interna dochází k přenosu „nebrzděných“ pulzací právě i do plexus choroideus. Ten pak sám o sobě může indukovat významné pulzní vlny. Tato hydrodynamická teorie by vysvětlovala fakt, že iNPH postihuje starší pacienty a proč

jsou nejčastějšími komorbiditami onemocnění spojená s aterosklerózou. Uspokojivě lze také odpovědět na otázku, proč má u některých pacientů efekt endoskopická stomie třetí komory. Díky široké stomii se může uplatnit kompenzační odtok likvoru při systole a nedochází tak k degeneraci periventrikulárního mozkového parenchymu. V současné době nelze říci, která z teorií je pravděpodobnější. Lze ale předpokládat kombinaci jednotlivých patofyziologických mechanismů.

*Patofyziologie poruch chůze*

Poruchy chůze jsou symptomem, který se objeví zpravidla jako první. Ze všech symptomů iNPH reaguje na léčbu nejlépe (Aygok et al., 2005). Teorií vzniku poruchy chůze je několik.

Dle jedné ze starších teorií dochází díky dilataci III. komory k poškozování pyramidové dráhy v capsula interna. Dochází pak k demyelinizaci, až axonální ztrátě této desdendentní dráhy. Teorie je rozporována studiemi s vyšetřením motorických evokovaných potenciálů. U pacientů s iNPH totiž k významnému ovlivnění vedení dráhou nedochází, nevysvětlená také zůstává absence oslabení dolních končetin (Zaaroor et al., 1997). Že je však pyramidová dráha u pacientů s iNPH ovlivněna kompresí, to prokázaly četné studie s vyšetřením zobrazení difuzních tenzorů (DTI) na MR mozku. Zejména v zadním raménku capsula interna je prokázaná vyšší frakční anizotropie než u vyšetřovaných zdravých dobrovolníků. Tento parametr DTI ukazuje právě stupeň komprese (Hattingen et al., 2010; Hattori et al., 2011; Kim et al., 2011).

Další teorie lokalizuje původ poruchy chůze do mesencephala. Těchto teorií je několik. Jako důvod poruchy chůze někteří autoři vidí změny mesencephala vyvolané kompresí a atrofií. Lee et al. ve své studii uvedl, že mesencephalon má u pacientů s iNPH menší rozměr jak v rovině předozadní, tak i bočné. Závažnost zúžení

korelovala s tíží poruchy chůze (Lee et al., 2005). Mocco et al. pozoroval po zavedení VP shuntu zvětšení rozměrů mesencephala. Nalezl také korelaci mezi zvětšením rozměrů a zlepšením poruchy chůze (Mocco et al., 2006). Tyto výsledky zpochybnil Hiraoka et al., neboť poukázal na to, že měření mesencephala je nepřesné. Velmi totiž záleží na úhlu, pod kterým je mesencephalon na vyšetření zachycen. Pokud navíc použil stejné metody, jako předchozí citované studie, rozdíly nenašel (Hiraoka et al., 2011). Konkrétně jaký patofyziologický mechanismus vede v mesencephalu k ovlivnění chůze není jasné. Jedna z teorií předpokládá poškození dorsolaterální oblasti, kde je lokalizované mesencephalické centrum pohybu. Může být postižené přímo (Lee et al., 2005), nebo mohou být ovlivněna jeho descendentní vlákna do retikulární formace prodloužené míchy (Mocco et al., 2006). V mesencephalu je lokalizována i substantia nigra, která má vztah k dopaminergnímu řízení pohybu. Vlivem iNPH pak může dojít k poškození i tohoto systému (Lee et al., 2005).

Dopaminergním systémem se zabývá i další teorie. Deficit však spatřuje ve snížené aktivitě D2 receptorů v dorsální části putamen, která byla zaznamenána díky PET. Množství D2 receptorů korelovalo se stupněm postižení chůze (Ouchi et al., 2007).

Dle další teorie má na vznik poruch chůze u pacientů s iNPH vliv kortikální dysfunkce. Chůzi nelze vnímat jen jako automatický pohyb, řízený na podkorové úrovni. Do regulace pohybu jsou zapojena i vyšší kortikální centra. K ovlivnění chůze dochází zejména při postižení exekutivních funkcí a pozornosti (Yogev-Seligmann et al., 2008). Pokud mají pacienti s iNPH plnit při chůzi ještě nějaký další úkol (dual-task testování), pak se parametry chůze výrazně zhoršují (Allali et al., 2008). Po dočasném zavedení lumbální drenáže pak pacienti vykazují výraznější zlepšení právě při dual-task testování, než při testování chůze samotné (Armand et al., 2011) Toto by mohlo teorii kortikální dysfunkce podpořit.

Zhoršení krevního průtoku mozkem je další z možných teorií. Některé studie poukazují na zhoršený průtok v thalamu a celkově v bazálních gangliích (Lee et al., 2005), či ve frontálním středním gyru a parahippokampálním kortexu (Dumarey et al., 2005). Studie sice ukazují korelaci poruch chůze s krevním průtokem v určitých oblastech mozku, ale nevysvětlují patofyziologický mechanizmus, kterým k ovlivnění chůze dochází.

*Patofyziologie kognitivního deficitu*

Vysvětlení patofyziologie kognitivního deficitu je obtížné. Pojem kognice v sobě totiž obsahuje podmnožiny vyšších funkcí, jejichž postižení se u pacientů s iNPH vyskytuje v různé míře. Jedná se zejména o poruchy paměti, exekutivních funkcí, pozornosti nebo zrakově-prostorového vnímání. Neuronální sítě těchto funkcí jsou natolik rozsáhlé a může na ně působit tolik vlivů, že jednoduchá teorie nelze formulovat. Předpokládá se ovlivnění hlavně periventrikulární bílé hmoty, včetně corpus callosum, a subkortikální šedé hmoty, zejména striata, thalamu, hippocampu (Del Bigio et al., 2003; Mataró et al., 2007).

*Patofyziologie inkontinence*

Mikční reflex zajišťuje koordinaci hladké a příčně pruhované svaloviny sfinkterů a močového měchýře a umožňuje fyziologický průběh mikce. Tento reflex je inhibován pontinním mikčním centrem, které přijímá descendentní vlákna z nejrůznějších oblastí mozku. Při poškození tohoto centra dochází nejprve k imperativní mikci, nebo až k inkontinenci. Mikční reflex ale probíhá fyziologicky. To odpovídá postižení u pacientů s iNPH. Proto se předpokládá poškození pontinního mikčního centra, nebo poškození suprapontinní, které ovlivňuje centra do regulace mikce zapojená. Díky

funkční MR a PET byla identifikovaná celá řada těchto oblastí. Jedná se například o substantia grisea centralis, nucleus preopticus medialis hypothalamu, oblast pravé inzuly, mediální prefrontální kortex, nucleus retroambiguus, locus coeruleus, nucleus raphe magnus, nucleus paraventricularis thalamu, putamen. Léze ve všech těchto oblastech vede k desinhibici mikce (de Groat, 1993; Griffiths et al., 2009; Nour et al., 2000). Z uvedeného je zřejmé, že identifikovat konkrétní oblast, která je u iNPH zodpovědná za dysbalanci systému inhibice mikce, je velmi obtížné. Momentálně nemáme široce akceptovanou teorii, která by patofyziologii inkontinence u iNPH vysvětlovala.

### 1.4. Diagnostika iNPH

Diferenciální diagnostika normotenzního hydrocefalu je velmi důležitá, protože se iNPH objevuje v pacientů vyšší věkové skupiny, kdy se projevují onemocnění, která příznaky iNPH napodobují, jako například Parkinsonova a Alzheimerova nemoc, Binswangerova choroba apod. Není výjimkou, že jsou pacienti s iNPH vedeni pod diagnózou jiné choroby a nedostane se jim tak adekvátní léčby. Není také vyloučené, že pacienti s iNPH mohou mít současně i jiné neurodegenerativní onemocnění. Podstatné je i odlišení pacientů s iNPH, kteří mají klinickou symptomatologii ještě reverzibilní, a budou tedy ještě profitovat z léčby, od těch, kteří již mají postižení nevratné. U těchto pacientů je pak léčba diskutabilní. Důležitá je také včasná diagnostika. Čím dříve je pacient správně diagnostikován a léčen, tím jsou i lepší výsledky léčby (Vakili et al., 2016). Diagnostický algoritmus by měl být standardizovaný a co nejjednodušší. V současné době neexistuje jasné doporučení diagnostického postupu a záleží na konkrétním centru, jak si algoritmus nastaví. Důležité je proto kritické hodnocení vlastních výsledků.

Diagnostika iNPH by měla být opřená o tři základní pilíře – klinický obraz, grafické vyšetření a suplementární testy.

### *1.4.1. Klinické vyšetření*

Jak již bylo zmíněno, mezi symptomy iNPH patří porucha chůze, demence a inkontinence. Příznaky nemocného iNPH mohou být zpočátku nenápadné, často je pozoruje spíše okolí pacienta, nežli on sám. V pozdních stádiích onemocnění také pacient není schopen poskytnout validní údaje. Proto je někdy při odběru anamnézy vhodná přítomnost příbuzného. Důležitá je délka trvání symptomatologie. Nejlepší výsledky léčby jsou dosahovány, pokud není trvání symptomatologie delší než 1 rok (Vakili et al., 2016). Mezi důležité údaje v anamnéze pacienta patří zejména stav po prodělané meningitidě, traumatu mozku, krvácení do mozku, stav po operaci mozku apod. Tyto stavy mohou být predisponujícími faktory pro vznik sekundárního normotenzního hydrocefalu. Tento typ hydrocefalu má lepší dlouhodobé výsledky léčby (Daou et al., 2016). Hodnotíme také komorbidity pacienta, zejména přítomnost neurodegenerativního onemocnění, která ovlivňují dlouhodobý efekt léčby negativně.

#### *Vyšetření chůze*

Jako první příznak se u nemocných zpravidla projeví poruchy chůze. Pokud tomu skutečně tak je, je to relativně dobrý prediktivní faktor odpovědi na léčbu (Graff-Radford and Godersky, 1986). Právě proto je vyšetření chůze u pacientů s podezřením na iNPH velmi důležité. Testů k objektivizaci postižení chůze je několik, není však jisté, který z nich je diagnosticky nejspolehlivější. Problematické je, že neznáme referenční hodnoty pro konkrétního pacienta s konkrétními komorbiditami (např. postižení pohybového aparátu apod.). Proto jsou testy důležité hlavně pro sledování

efektu suplementárních testů (tap testu a implantaci dočasné lumbální drenáže) a pro sledování efektu léčby. Nejčastěji se vyšetření provádí tzv. *desetimetrovým testem chůze*. Pacient je požádán, aby tuto vzdálenost šel volnou chůzí. Určí se čas a počet kroků. Z těchto údajů získáme, rychlost chůze či délku kroků. Další z testů je *test otáčení.* Pacient se vyzve k otočce o 180° nebo 360°, zaznamenáváme počet kroků. Komplexnějším testem je tzv. *Up-and-Go test.* Sedící pacient má za úkol vstát, ujít 3 metry, otočit se a vrátit se zpět na židli. Udává se, že je tento test pro detekci poruchy chůze senzitivnější, nežli měření desetimetrovým testem (Podsiadlo and Richardson, 1991).

*Vyšetření kognitivního deficitu*

K dispozici je několik neuropsychologických testů, není ale známé, který z nich identifikuje kognitivní deficit u pacienta s iNPH přesněji. Nejjednodušší z nich je *Mini mental state examination (MMSE),* který postihne ale spíše kortikální demenci, než subkortikální, která je u pacientů s iNPH vyjádřena více. Je ale prokázané, že pacienti s iNPH dosahují v MMSE horších výsledků, nežli zdravá populace (Hellström et al., 2007). *Grooved pegboard test* je zaměřený na objektivizaci koordinace a koncentrace. Pacient je vyžádán, aby přesně umístil kolíčky do otvorů nejprve dominantní, posléze nedominantní rukou. Výsledky tohoto testu se po operaci signifikantně zlepšují (Hellström et al., 2008). Další z testů - *Stroop test* – je určen k testování pozornosti a specifických poruch učení. Má dvě varianty. První je založena na určování barev natištěných obdélníků, druhá na rozpoznání barvy inkoustu, kterým bylo napsáno slovo popisující nekorespondující barvu. Výsledky testu bývají opět po implantaci shuntu zlepšené (Hellström et al., 2008). V diagnostice kognitivní dysfunkce je vhodná spolupráce s neuropsychologem.

*Vyšetření inkontinence*

Vyšetření inkontinence je založené na odběru anamnézy od pacienta nebo od příbuzných. Speciální vyšetření vylučovacího traktu není většinou nutné.

### *1.4.2. Zobrazovací vyšetření*

Zobrazovací metody hrají v diagnostice iNPH zásadní roli. Dilatace komorového systému je základním předpokladem správné diagnózy. Zobrazovací vyšetření jsou důležitá jak v diagnostickém procesu, tak i během pooperačního sledování.
V diagnostice iNPH se nejvíce využívá výpočetní tomografie a magnetická rezonance.

#### 1.4.2.1. *Výpočetní tomografie*

Výpočetní tomografie (computed tomography – CT) je vyšetření, které spolehlivě zobrazí šíři a konfiguraci mozkových komor. Výhodou CT vyšetření je jeho široká dostupnost a rychlost provedení. Proto je často prvním, screeningovým, vyšetřením u pacienta s podezřením na iNPH. Nevýhodou je radiační zátěž vyšetřovaného pacienta a horší rozlišovací schopnost zobrazení mozkového parenchymu. Subjektivní hodnocení šíře komorového systému je nepřesné, proto byly stanoveny indexy, které šíři komorového systému objektivizují. Nejpoužívanější je Evansův index. Určuje se poměrem maximální šíře frontálních rohů postranních komor a maximálního vnitřního průměru lebky (Evans, 1942). Hodnota > 0,3 značí hydrocefalus (Synek et al., 1976). I toto vyšetření je však zatíženo nepřesností. Velmi totiž záleží na sklonu gentry CT při vyšetření a na úrovni řezu. I u jednoho pacienta tak může hodnota Evansova indexu značně kolísat. Evansův index také nekoreluje se skutečným objemem mozkových komor (Toma et al., 2011), s tíží klinických příznaků a

nepředpovídá reakci pacienta na léčbu. Po operaci se Evansův index nevrací do normy (Meier and Mutze, 2005). Další indexy jsou již daleko méně používané (například bifrontální index, bikaudátní index apod.).

*1.4.2.2. Magnetická rezonance*

Magnetická rezonance (MR) se již stává zlatým standardem v diagnostice iNPH a každý pacient by v rámci diagnostického algoritmu měl být MR vyšetřen. Stejně jako CT zobrazí dobře šíři a konfiguraci komorového systému, dokáže ale lépe zobrazit i jeho detailní anatomii, stejně jako mozkový parenchym a subarachnoideální prostory. Pomocí MR získáme informace i o dynamice cirkulace likvoru, nebo o kompresi bílé hmoty. Nevýhodou oproti CT jsou zejména obecné kontraindikace MR (feromagnetické cizí těleso, kardiostimulátor, klaustrofobie apod.), o něco horší dostupnost, délka a cena vyšetření.

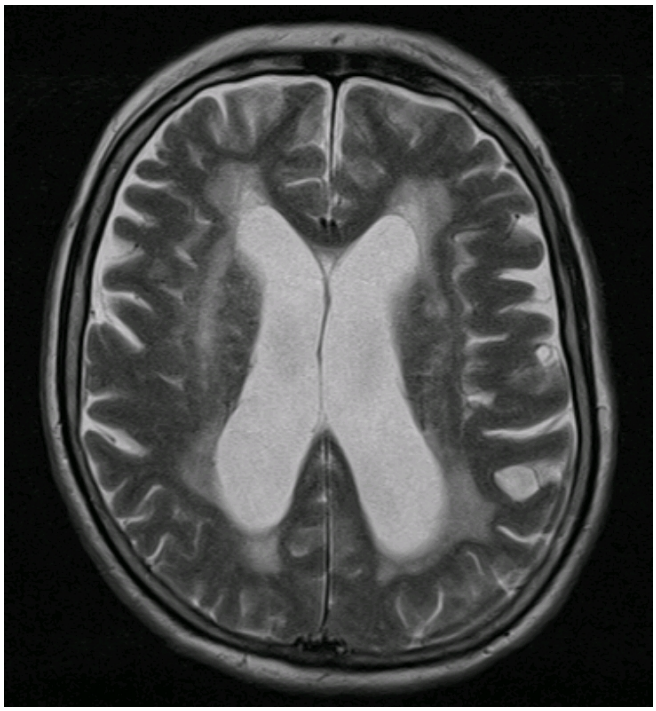
*Standardní magnetická rezonance*

Standardní MR umožní měření stejných indexů jako na CT s podobnou přesností. Nejčastěji se opět měří Evansův index. Pomocí tohoto měření bylo zjištěno, že pacienti s iNPH mají signifikantně vyšší hodnoty, než pacienti s jiným typem demence (Hattori et al., 2011). Na T2 váženém obrazu MR lze posoudit i periventrikulární hyperintenzity dané transependymálním průsakem likvoru, tedy zvýšením objemu vody v této oblasti (obrázek 1). Nelze však vyloučit i podíl edému a gliózy (James et al., 1980). Některé studie podporují periventrikulární hyperintenzity jako pozitivní prediktivní faktor odpovědi na léčbu (Bradley, 2016; Poca et al., 2002). Senzitivita a specificita pro iNPH pacienty je však nízká (Algin et al., 2010a).

Na standardní MR mozku (nejlépe v koronární rovině T1 váženého obrazu) můžeme

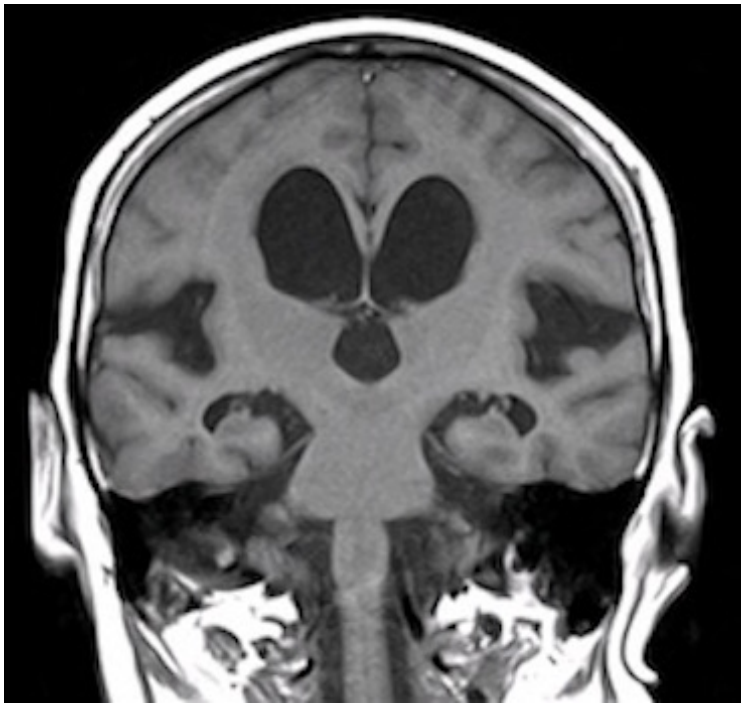
rozeznat jeden nejslibnějších znaků charakteristických pro pacienty s iNPH. Jedná se o rozšířené subarachnoideální prostory v úrovni Sylviových fissur a pod nimi. Naopak konvexitární a mediální subarachnoideální prostory nad úrovní Sylviových fissur jsou zúžené (Kitagaki et al., 1998). Tento jev byl japonskými autory pojmenován jako hydrocefalus s disproporcionálně rozšířenými subarachnoideálními prostory (disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus – DESH) (Hashimoto et al., 2010) (Obrázek 2). Jedná se obraz, který pomůže odlišit hydrocefalus od kortikální atrofie, protože u tohoto typu postižení je rozšíření subarachnoideálních prostor víceméně symetrické. Ne všichni pacienti s iNPH mají však obraz DESH (Obrázek 3) a není ani prokázáno, že existuje klinický rozdíl mezi pacienty s DESH a bez DESH. Je ale zřejmé, že se jedná o významný prediktivní faktor odpovědi na léčbu. Pacienti s DESH dosáhnou uspokojivých výsledků léčby v 89% (Hashimoto et al., 2010). Této prediktivní hodnoty nedosahuje žádná jiná diagnostická metoda. Zpočátku bylo hodnocení DESH na MR předmětem složitých volumetrických studií, ale prokázalo se, že pouhé vizuální hodnocení MR dosahovalo stejné přesnosti. Tím se hodnocení DESH velmi zjednodušilo (Kojoukhova et al., 2015). Patofyziologie DESH není známá. Předpokládá se asymetrická akumulace likvoru v subarachnoideálním prostoru vlivem obleněné absorpce.

*Obrázek 1*



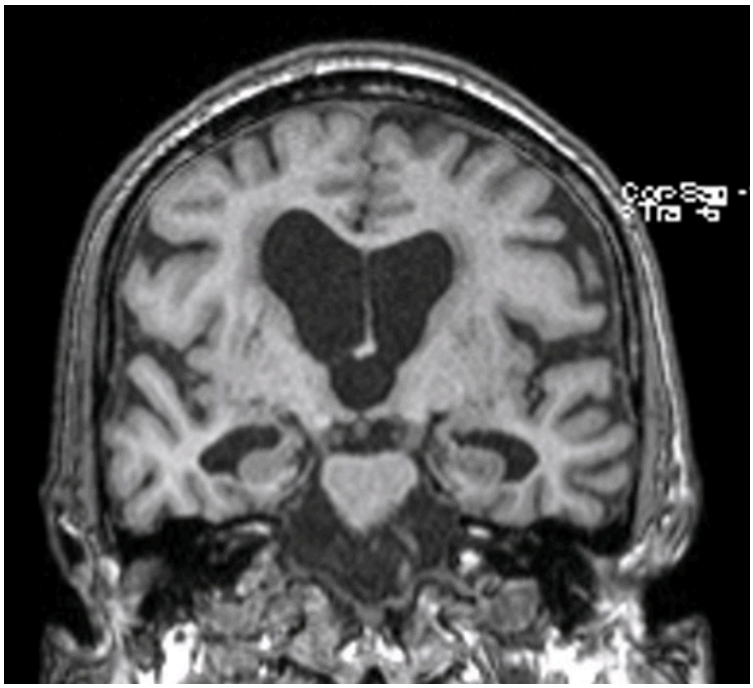
*Periventrikulární hyperintenzity na T2 váženém obraze MR u pacienta s iNPH.*

*Obrázek 2*



*DESH – dilatovaný komorový systém s rozšířenými subarachnoideálními prostory v úrovni Sylviových fissur a pod jejich úrovní. Vysoko konvexitárně a mediálně jsou prostory naopak zúžené.*

*Obrázek 3*



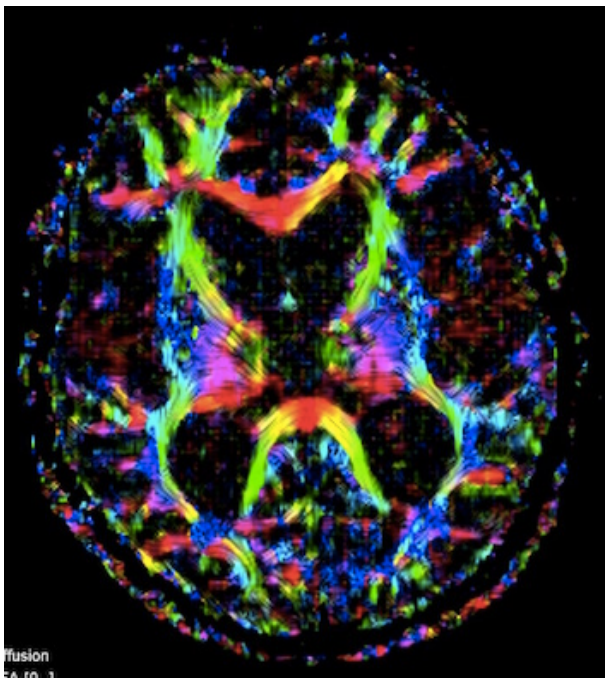
*MR mozku u pacienta s iNPH, bez nálezu DESH. Konvexitární subarachnoideální prostory nejsou zúžené, Sylviovy rýhy nejsou rozšířené.*

### *Zobrazení difuzních tenzorů*

Standardní MR detailně zobrazí morfologii relevantních struktur, existují ale i modality, které zobrazí určité funkční vlastnosti posuzované struktury. Mezi tyto modality patří zobrazování difuzních tenzorů (diffusion tensor imaging – DTI) (obrázek 3). Využívá difuzních gradientů k určení průměrné difuzivity (mean diffusivity – MD) a frakční anizotropie (fractional anisotropy – FA). Periventrikulární bíla hmota mozku je vystavena u nemocných iNPH působení tlaku, který mění její vlastnosti. Jedná se zejména o změny FA, jež vyjadřuje směrovou závislost procesu difuze (Yang et al., 2011). Symetrická anizotropie, kdy probíhá difuze jen jediným směrem, je vyjádřena hodnotou FA = 1. Tedy čím je hodnota FA vyšší, tím vyšší je anizotropie a směrové uspořádání zobrazované tkáně. Komprimovaný nervový svazek

vykazuje v rovině paralelní k průběhu vláken zvýšenou difuzivitu, v rovině kolmé sníženou. To vede celkově ke zvýšení frakční anizotropie v komprimovaném svazku (Assaf et al., 2006; Schonberg et al., 2006). Lze se tedy domnívat, že u pacientů s iNPH bude FA v periventrikulární bílé hmotě vyšší, po derivaci likvoru pak bude klesat. Tento předpoklad byl již prokázán několika pracemi. Zadní raménko capsula interna je nejčastější oblastí, kde jsou tyto změny FA nalezeny (Hattingen et al., 2010; Hattori et al., 2012; Kim et al., 2011).

*Obrázek 3*



*Mapa frakční anizotropie u pacienta s iNPH.*

*Metoda fázového kontrastu MR*

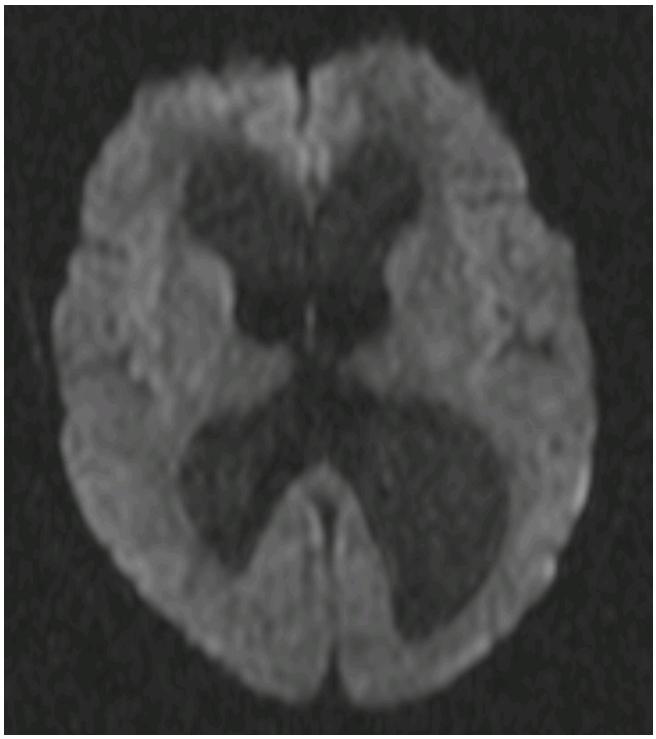
Metoda fázového kontrastu (phase-contrast MRI – PC-MRI) je založena na detekci toku likvoru. Nejčastěji se měří tok v oblasti aquaeductus mesencephali. Diagnostický přínos této modality vychází z hydrodynamické teorie patofyziologie iNPH, která předpokládá u iNPH výraznější pulzatilitu mozku, než u zdravých jedinců, a z toho

vyplývající hyperdynamický tok likvoru v aquaeductus mesencephali (Algin et al., 2010b). Nejčastěji sledované parametry jsou rychlost toku likvoru (cm/s), průtok likvoru (ml/min) a měření tepového objemu mozkomíšního moku (μl). Bylo prokázáno, že po implantaci shuntu se původně hyperdynamický tok zpomaluje. Prediktivní hodnota vyšetření je ale nízká (Ng et al., 2009; Scollato et al., 2009). Tepový objem likvoru vyšší než 42 μl je ale dle jiné studie považován za výrazně pozitivní faktor odpovědi na léčbu (Bradley et al., 1996). PC-MRI dokáže odhalit stenózu aquaeductus mesencephali, která může způsobit obstrukční hydrocefalus s podobnými příznaky jako iNPH, nicméně léčba je odlišná (Tisell et al., 2003).

*Difuzně vážená magnetická rezonance*

Difuzně vážená MR (diffusion weighted imaging – MR DWI) je založena na měření difuzivity vody v mozkovém parenchymu bez ohledu na směrovou závislost. Zobrazení mozkové tkáně není tak detailní (obrázek 4). Sledovanou veličinou je součinitel zjevné difuze (apparent diffusion coefficient). Existují studie, které se zabývají hodnotou ADC v periventrikulárních hyperintenzitách, tedy v oblasti s předpokládaným vyšším objemem vody při transependymálním průsaku likvoru. Tyto práce prokázaly, že u pacientů s iNPH je hodnota ADC skutečně v periventrikulárních oblastech zvýšena a po implantaci shuntu klesá (Ng et al., 2009). Vyšší ADC ve frontálních oblastech navíc koreluje s tíží kognitivního deficitu (Tullberg et al., 2009). Rutinního využití v diagnostice iNPH modalita MR DWI však nedosáhla.

*Obrázek 4*



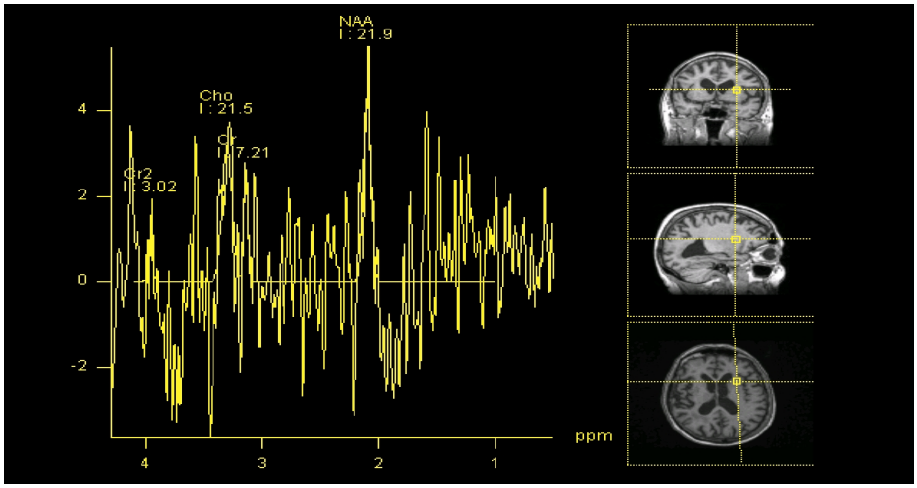
*Difuzně vážená MR mozku – rozlišení mozkového parenchymu není dostatečné, parametry difuze však mohou poskytnout doplňující informace.*

*MR spektroskopie*

MR spektroskopie umožnuje sledovat koncentraci určitých metabolitů v mozkovém parenchymu (obrázek 5). Dá se předpokládat, že u pacientů s iNPH bude metabolizmus ovlivněn, předmětem výzkumu je určení konkrétního metabolitu, nebo poměru metabolitů, a specifické oblasti. Jednou z oblastí, která byla zkoumána, je thalamus. Zde se zjistila, pomocí absolutní kvantifikace, nižší koncentrace N-acetylaspartátu (NAA) a celkového NAA (tNA), nežli u zdravých kontrol. To ukazuje na určitý stupeň neuronální dysfunkce v thalamu pacientů s iNPH (Lundin et al., 2011). Další z oblastí zájmu je periventrikulární frontální bílá hmota. Zde byl nalezen nižší poměr NAA/Cr (kreatinin), než u zdravých dobrovolníků. Poměr NAA/Cr byl

také nižší u pacientů, kteří se po implantaci shuntu nezlepšili. Tento poměr tedy může ukazovat stupeň reverzibility neuronálního poškození (Lenfeldt et al., 2008). U pacientů po implantaci shuntu poměr NAA/Cr v této oblasti stoupá (del Mar Matarín et al., 2007). Dle jiné studie je v této oblasti poměr NAA/Cr sice nižší, než u kontrolní skupiny, byl ale stejně snížený, jako u jiných typů demence. Proto je jeho využití v diagnostice iNPH omezené (Algin et al., 2010a).

*Obrázek 5*




*MR spektroskopie u pacienta s iNPH – umožňuje stanovit koncentrace jednotlivých metabolitů.*

*Perfuzně vážená MR*

Perfuzně vážená magnetická rezonance umožňuje kvantifikaci perfuzních parametrů mozkové tkáně. Výzkumy této metody vychází z předpokladu, že je periventrikulární oblast pacientů s iNPH postižena hypoperfuzí. Dle Corkilla et al je v této oblasti u nemocných oproti kontrolám snížený relativní objem krve (rCBV). Rozdíl mezi respondery a non-respondery nebyl nalezen. Pokud ale tuto metodu kombinoval

s měřením ADC, pak zjistil u non-responderů nižší rCBV a vyšší ADC, což zřejmě ukazuje na závažnější poškození periventrikulární mozkové tkáně.

### *1.4.3. Suplementární testy*

Diagnostika iNPH jen na základě klinického stavu a grafických vyšetření by nebyla dostatečně přesná. Dosahovalo by se uspokojivého efektu léčby jen asi u 60% pacientů (Relkin et al., 2005). Suplementární testy zpřesňují diagnózu a selektují pacienty, kteří budou mít z chirurgické léčby benefit. Spolehlivost a prediktivní hodnota testů není zcela jasná, ale v kombinaci s ostatními diagnostickými metodami se jejich hodnota zvyšuje. V současné době není žádné doporučení, které testy provádět. Záleží tedy na konkrétním centru. Důležitá je kritická analýza vlastních výsledků, která vede ke zpřesnění diagnostického algoritmu. Všechny suplementární testy jsou více či méně invazivní s určitým rizikem komplikace (krvácení, zánět), proto by měla být indikována jen u pacientů, kteří na základě klinického a radiologického vyšetření vykazují známky suspektního iNPH.

#### *Lumbální infuzní test*

Lumbální infuzní test (LIT) je vyšetření, které je založené na infuzi sterilního roztoku (tedy vlastně arteficiálního likvoru) do lumbální subarachnoideální oblasti cestou lumbální punkce. V současné době je nejpoužívanější metoda LIT poprvé popsaná Katzmanem a Husseyem v roce 1970. Po zajištění přístupu do lumbálního subarachnoideálního prostoru je jehla napojena na monitor měření tlaku, čímž získáme bazální tlak likvoru. Pokud je vyšší, nežli 18 cm $H_2O$, je diagnóza iNPH nepravděpodobná. Po změření bazálního tlaku se aplikuje cestou lumbální punkce sterilní roztok konstantní rychlostí 1,5 ml/min až do dosažení fáze plateau, kdy už ke

vzestupu tlaku nedochází. V tuto chvíli se dá říci, že rychlost infuze je v rovnováze se vstřebáváním mozkomíšního moku. Získané hodnoty dosadíme do vzorce, kdy rozdíl tlaku ve fázi plateau a počátečního tlaku vydělíme rychlostí infuze. Tím získáme hodnotu výtokového odporu (outflow resistance – $R_{out}$, jednotka mmHg/ml/min) (Katzman and Hussey, 1970). Senzitivita, specificita a prediktivní hodnota vyšetření není zcela jasná a jednotlivé studie se v závěrech často liší. Børgessen et al. publikovali 100% pozitivní i negativní prediktivní hodnotu vyšetření, pokud byla hraniční hodnota 13 mmHg/ml/min (Børgesen et al., 1992). Významná „Holandská studie“ publikovaná v roce 1997, ukázala na 97% pozitivní prediktivní hodnotu $R_{out}$ nad 18 mmHg/ ml/min, negativní prediktivní hodnota byla ale jen 36 % (Boon et al., 1997). V roce 2005 byly vydány „iNPH guidelines“. Na základě metaanalýzy publikovaných studií byla specificita a senzitivita vyšetření Rout určena na 80 % (Marmarou et al., 2005a). Nejnovější data jsou z roku 2012, kdy byla vyhodnocena „Evropská multicentrická studie“. Výsledky ukazují, že hodnota $R_{out}$ nemá vztah k výslednému zlepšení stavu pacienta jeden rok po operaci. Při hraniční hodnotě $R_{out}$ 12 mmHg/ml/min byla pozitivní prediktivní hodnota 86 %, ale negativní jen 18 %. To znamená, že pozitivní LIT relativně spolehlivě předpoví zlepšení pacienta po implantaci shuntu, ale negativní LIT zlepšení nevyloučí. Mezi pacienty, kteří se po implantaci ventrikuloperitoneálního (VP) shuntu zlepšili, byla polovina pacientů s pozitivním testem a polovina s negativním (Wikkelsø et al., 2013). Ačkoliv je prediktivní hodnota zpochybňována, je LIT stále, při znalostech jeho limitu, platnou součástí diagnostického algoritmu iNPH.

*Tap test*

Tap test je další z testů, který je v diagnostice iNPH rutinně využíván. Je založen na odebrání 30 – 50 ml likvoru cestou lumbální punkce. Předpokládá se, že pokud jsou symptomy pacienta způsobeny iNPH a jsou ještě reverzibilní, dojde po odlehčovací punkci ke zlepšení tíže symptomů, zejména chůze. Posuzuje se tedy klinický efekt odlehčovací punkce. Pacient je proto vyšetřen před punkcí a nejčastěji tři hodiny po punkci. Pokud dosáhne zlepšení symptomatologie, dá se predikovat pozitivní reakce na implantaci shuntu. Prediktivní hodnota tap testu, jakožto diagnostického nástroje, je opět nejasná. Kahlon et al. udávají, že pozitivní prediktivní hodnota tap testu je 94%, což jí řadí nad LIT. Nicméně negativní prediktivní hodnota byla v této studii 42% (Kahlon et al., 2002). Výsledky již zmiňované „Evropské multicentrické studie" přisuzují tap testu 88% pozitivní prediktivní hodnotu, a jen 18% negativní prediktivní hodnotu. Tím jí řadí na úroveň infuzního testu (Wikkelsø et al., 2013). Často se tap test kombinuje právě s LIT ve snaze zvýšit diagnostickou spolehlivost. Pokud je pozitivní alespoň jeden z testů, je indikována chirurgická léčba (Kahlon et al., 2002).

*Dočasné zavedení lumbální drenáže*

Diagnostická metoda zavedení lumbální drenáže je založena na simulaci likvorodynamických podmínek velmi podobných při zavedeném shuntu. Teoreticky tedy pokud dojde ke zlepšení symptomatologie po zavedení dočasné drenáže, měla by se zlepšit i po operaci. Protože se sleduje klinická reakce pacienta na zavedení drenáže likvoru, je pacient podroben objektivnímu vyšetření chůze a psychologickým testům před implantací drenáže a po jejím ukončení. Doba drenáže likvoru je nejčastěji tři dny s celkovým odběrem cca 500 ml. Pozitivní prediktivní hodnota vyšetření je vysoká s malým počtem falešně negativních výsledků. Dle doporučení

iNPH guidelines Japonské neurochirurgické společnosti a guidelines „U.S. iNPH Study Group“ je pozitivní prediktivní hodnota vyšetření 80 – 100% se senzitivitou 50 – 100% a specificitou 60 – 100% (Ishikawa et al., 2008; Marmarou et al., 2005b). Někteří autoři lumbální drenáž doporučují jako jedinou diagnostickou metodu (Haan and Thomeer, 1988; Walchenbach et al., 2002). Lumbální drenáž často nebývá zahrnuta ve srovnávacích studiích jednotlivých metod, protože v některých zemích pacienti s likvorovou drenáží musí být hospitalizovaní na intenzivním lůžku, což by diagnostiku iNPH neúměrně prodražilo. Hlavním problémem testování dočasně zavedenou lumbální drenáží je relativně vyšší invazivita oproti jiným diagnostickým metodám. Pacient musí po dobu zavedení drenáže dobře spolupracovat a musí dodržovat speciální režim, což může být u pacientů s výrazněji vyjádřenou demencí obtížné. Lumbální drenáž má také vyšší riziko komplikací. Governale et al. publikovali 3% riziko komplikací. Jedná se zejména o infekci, subdurální či subarachnoideální krvácení či migraci katétru (Governale et al., 2008).

*Přímé měření intrakraniálního tlaku*

Přímé měření intrakraniálního tlaku (intracranial pressure – ICP) je nejinvazivnější metodou v diagnostice normotenzního hydrocefalu. ICP se měří čidlem zavedeným přímo do mozkového parenchymu skrze trepanační otvor. Měření ICP se provádí zejména v noci během spánku. Sledují se zejména B – vlny, což jsou pomalé a rytmické oscilace ICP v periodách 0,5–2/min, jejichž amplituda může dosahovat od 1 mmHg až po 50 mmHg a odrážejí nestabilní ICP (Lundberg, 1960). Někteří autoři publikovali výsledky, které ukazovaly na vyšší četnost B – vln u pacientů s iNPH (Crockard et al., 1977; Symon and Dorsch, 1975), někteří autoři přisuzovali větší váhu vyšší amplitudě ICP vln během spánku (Eide and Brean, 2010). Často však byla

diagnostická přesnost měření ICP zpochybňována (Kosteljanetz, 1987; Stephensen et al., 2005). Vzhledem ke své značné invazivitě a spornému přínosu tato metoda nedosáhla širokého využití. V současné době je k dispozici nová metoda měření intrakraniálního tlaku pomocí čidla s telemetrickým přenosem. Toto čidlo může být implantované až pod dobu 3 měsíců a umožňuje tak dlouhodobou monitoraci ICP. Využití těchto čidel bylo publikováno zatím u jiných typů hydrocefalu, u iNPH zatím ne (Radovnický et al., 2013; Welschehold et al., 2012).

## 1.5. Léčba

Ačkoliv je diagnostika iNPH plná nejasností a kontroverzí, v léčbě panuje shoda. Konzervativní terapie v léčbě iNPH selhává. Jedinou dlouhodobě efektivní léčebnou možností je derivace likvoru z mozkových komor, tedy chirurgická terapie. Nejpoužívanější metodou je zavedení zkratu (shunt), dále se v léčbě iNPH uplatňuje i endoskopická třetí ventrikulostomie (endoscopic third ventriculostomy – ETV).

### *1.5.1. Implantace shuntu*

Implantace shuntu je nejrozšířenější léčebnou metodou. Jedná se o derivaci likvoru do oblasti, kde je spontánně vstřebán, nebo je odveden přímo do cévního systému. Ačkoliv je patofyziologie iNPH komplexní a nejedná se jen o poruchu cirkulace likvoru, implantace shuntu je nejefektivnější metodou léčby (Pujari et al., 2008). Nejrozšířenějším typem shuntu je ventrikuloperitoneální shunt, ventrikuloatriální shunt a lumboperitoneální shunt. Všechny systémy jsou složené z proximálního a distálního katétru, mezi které je vmezeřen ventil regulující průtok shuntem či tlak mozkomíšního moku. V současné době se nejčastěji používají programovatelné ventily, jejichž nastavení lze měnit bez potřeby operace během ambulantních kontrol.

Změna nastavení ventilu je v průběhu sledování pacienta často nutná (Klinge et al., 2012).

- *Ventrikuloperitoneální shunt (VP shunt)*

VP shunt derivuje likvor z mozkové komory intraperitoneálně, kde se sám vstřebá. Jedná se o nejrozšířenější typ shuntu, protože je operace technicky nejjednodušší a případné komplikace jsou nejméně závažné (Bergsneider et al., 2005).

- *Ventrikuloatriální shunt (VA shunt)*

VA shunt odvádí likvor z mozkové komory do srdeční síně, tedy přímo do žilního systému. Tento typ shuntu je většinou implantován v případě, že nelze implantovat VP shunt (například z důvodu opakovaných břišních operacích, zánětech apod., které mohou zhoršit absorpční schopnost intraperitoneální dutiny), protože je zatížen závažnějšími a hůře řešitelnými komplikacemi (kardiopulmonální, renální, sepse apod.). Někteří autoři ale u dospělých pacientů považují tento typ shuntu za stejně bezpečný, jako VP shunt (McGovern et al., 2014).

- *Lumboperitoneální shunt (LP shunt)*

LP shunt derivuje likvor z lumbálního subarachnoideálního prostoru intraperitoneálně. Tato operace je technicky náročnější, zejména u obézních pacientů, a může docházet k migraci ventilu a jeho nesnadnému přeprogramování. LP shunt je nejvíce implantován v Japonsku, důvody jsou náboženské. Právě zde vznikla rozsáhlá studie, která potvrzuje častější nutnost revize LP shuntu, nežli VP shuntu, nicméně LP shunt hodnotí jako bezpečnou alternativu k VP shuntu a výsledky léčby jsou s VP shuntem srovnatelné (Miyajima et al., 2016).

### *1.5.2. Endoskopická třetí ventrikulostomie*

Endoskopická třetí ventrikulostomie (ETV) je metoda chirurgické léčby hydrocefalu, která je doposud kontroverzní. S tím, jak se vyvíjel pohled na patofyziologii iNPH, vyvíjel se i pohled na indikaci ETV u pacientů s iNPH. ETV má nejlepší výsledky u obstrukčního hydrocefalu, u komunikujícího hydrocefalu, mezi který se iNPH počítá, je indikace ale také opodstatněná. Modernější, hydrodynamická, teorie patofyziologie iNPH počítá s výraznějšími pulzacemi mozkového parenchymu díky vymizení elasticity stěny tepen. Díky výraznějším pulzacím nedochází k dostatečnému kompenzatornímu odtoku likvoru skrze relativně úzký aquaeductus mesencephali a periventrikulární tkáň je tak poškozována. ETV je založena na stomii dna třetí mozkové komory. Touto stomií pak může mozkomíšní mok při pulzacích mozku odtékat, zvýší se compliance mozkových komor a nedochází tak k degeneraci periventrikulárních tkání díky nadměrným pulzacím mozkové tkáně (Greitz, 2004a, 2007). Indikace ETV u pacientů s iNPH je však stále kontroverzní, nicméně pokud by byl efekt této léčby prokázán, nesla by s sebou jasnou výhodu – neimplantoval by se cizorodý materiál a riziko pozdních komplikací, které vídáme u pacientů s implantovaným shuntem, by se tak razantně snížilo. V neposlední řadě je ETV výrazně méně finančně nákladná.

## 2. CÍLE PRÁCE

1) Stanovení prediktivní hodnoty lumbálního infuzního testu a tap testu v diagnostice idiopatického normotenzního hydrocefalu.

2) Pomocí metody zobrazení difuzních tenzorů určit lokalizaci a charakter změn u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem.

3) Stanovení prediktivní hodnoty obrazu hydrocefalu s disproporcionálně rozšířenými subarachnoideálními prostory na MR mozku u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem.

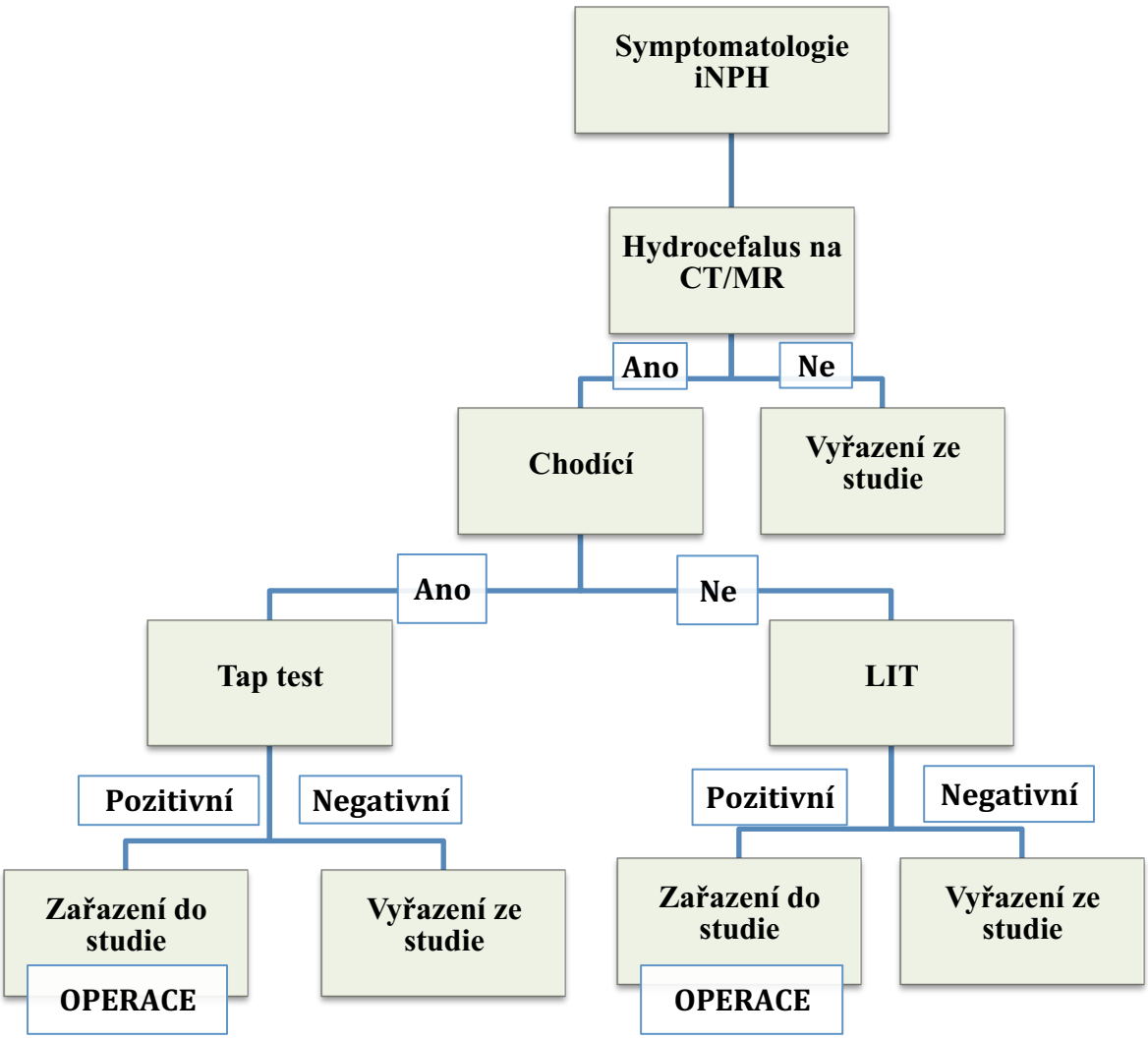
4) Objasnit patofyziologický podklad hydrocefalu s disproporcionálně rozšířenými subarachnoideálními prostory pomocí metod zobrazení difuzních tenzorů.

## 3. METODIKA

### 3.1. Identifikace pacientů s iNPH

Pacienti s iNPH byli identifikováni na základě standardizovaného protokolu studie (Schéma 1). Hodnoceny byly klinický obraz, grafické vyšetření a suplementární testy.

*Schéma 1*



Při klinickém vyšetření byla odebrána kompletní anamnéza s důrazem na zjištění doby trvání, dynamiky a závažnosti příznaků, komorbidit. Při zjištěné komorbiditě, která by mohla ovlivnit následné hodnocení efektu léčby, např. neurodegenerativní onemocnění, stav po cévní mozkové příhodě s významným reziduálním postižením apod., byl pacient ze studie vyloučen. Pokud byly údaje zjištěné od pacienta nespolehlivé, zejména vlivem pokročilejší demence, byly získány od rodiny pacienta, popřípadě z dostupné zdravotnické dokumentace. Dále bylo zhodnoceno grafické vyšetření. Jako první jsme většinou hodnotili CT mozku, se kterým byl pacient referován odesílajícím lékařem. Jako základní hodnotící kritérium byl stanoven Evansův index > 0,3. Pacienti, kteří měli na zobrazovacím vyšetření patrnou obstrukci v likvorových cestách, nebo jinou signifikantní patologii, která by mohla ovlivnit hodnocení efektu operace či hodnocení DTI, byli ze studie vyloučeni. Pokud byla naplněna klinická kritéria pravděpodobného nebo možného iNPH (Relkin et al., 2005), byl indikován suplementární invazivní test.

*Kritéria pravděpodobného iNPH:*

I. Vývoj příznaků

a) postupný vývoj příznaků
b) vznik po 40. roce věku
c) trvání minimálně od tří do šesti měsíců
d) absence traumatu mozku, mozkového krvácení, meningitidy
e) progresivní horšení příznaků

II. Zobrazovací metody

a) dilatace mozkových komor, Evansův index > 0,3
b) bez zřejmé obstrukce v likvorových cestách

c) přítomnost alespoň jednoho z následujících znaků – periventrikulární hypodenzity, rozšíření temporálních rohů postranních komor, úhel corpus callosum > 40°, přítomnost tokového artefaktu na MR mozku v aquaeductus mesencephali nebo ve IV. komoře

III. Klinické příznaky

Chůze

a) snížená výška kroku
b) snížená délka kroku
c) snížená rychlost chůze
d) širší baze při stoji a chůzi
e) při chůzi vytočené špičky zevně
f) retropulze
g) při otáčení od 180° potřeba tří a více kroků
h) zhoršená rovnováha, nejistota při chůzi

Kognitivní složka

a) pomalejší psychomotorické tempo
b) poruchy koncentrace
c) poruchy krátkodobé paměti
d) exekutivní dysfunkce
e) změny chování a osobnosti

Sfinkterová složka

a) občasná nebo trvalá močová inkontinence bez zjevné urologické příčiny
b) inkontinence stolice

c) přítomnost alespoň dvou z těchto příznaků – časté urgence, frekvence mikce častější než šestkrát během 12 hodin při běžném příjmu tekutin, nocturia častější než dvakrát za noc

*Kritéria možného iNPH:*

I. Vývoj příznaků

a) subakutní nebo neurčený vývoj příznaků
b) vývoj v kterémkoliv věku dospělosti
c) příznaky trvající méně než 3 měsíce, nebo neurčené trvání
d) anamnéza lehkého traumatu mozku, meningitida v dětství
e) neurologická, psychiatrická komorbidita
f) neprogresivní zhoršování příznaků, nebo neurčené

II. Zobrazovací metody

Dilatace mozkových komor spojená s následujícím:

a) kortikální atrofie, která by mohla být proporciální k šíři mozkových komor
b) strukturální léze, která může ovlivnit šíři mozkových komor

III. Klinické příznaky

a) inkontinence a/nebo kognitivní dysfunkce bez zřejmé poruchy chůze
b) porucha chůze nebo demence samotná

*Suplementární testy*

Pokud pacient splňoval kritéria pravděpodobného nebo možného iNPH, byl indikován suplementární test ke zpřesnění diagnózy. U chodících pacientů byl proveden tap test, u pacientů upoutaných na lůžko byl indikován lumbální infuzní test.

*Tap test* byl proveden odběrem 30 – 50 ml likvoru cestou lumbální punkce. Množství odebraného likvoru záleželo na případné cefalee z likvorové hypotenze. Pokud pacient udával při odběru bolesti hlavy, byl odběr ukončen. Tlak likvoru při lumbální punkci nesměl přesáhnout hodnotu 18 mm Hg. Pacienti byli vyšetřeni „desetimetrovým testem chůze“ se změřením času a počtu kroků před lumbální punkcí a tři hodiny poté. Test byl považován za pozitivní, pokud se oba parametry času a počtu kroků oproti testu před punkcí zlepšily alespoň o 10%, nebo jeden z parametrů alespoň o 20%.

*Lumbální infuzní test* byl proveden dle standardního protokolu dle Katzmana a Husseye s vyčkáním plateau fáze(Katzman and Hussey, 1970). Nejprve byl po zavedení jehly do spinálního subarachnoideálního prostoru lumbální punkcí změřen tlak likvoru, který nesměl být vyšší než 18 mm Hg. Poté byla puštěna infuze sterilního fyziologického roztoku rychlostí 1,5 ml/min za kontinuálního měření tlaku likvoru až do ustálení hodnoty tlaku. Pokud tlak vystoupal nad 50 mm Hg, byl test ukončen a považován za pozitivní. Rozdílem konečné a počáteční hodnoty tlaku likvoru vyděleným rychlostí infuze byla určena hodnota výtokového odporu (resistence to outflow – $R_{out}$).

$$R_{out} = \frac{\text{konečný tlak likvoru - počáteční tlak likvoru}}{\text{rychlost infuze}}$$

Hraniční hodnota pro $R_{out}$ byla stanovena na 11 mm Hg/ml/min. Tato hodnota je určena na základě dlouhodobé analýzy výsledků léčby iNPH na našem pracovišti. Pokud byl tedy $R_{out}$ vyšší, byl test hodnocen jako pozitivní.

Pacienti zařazení do studie následně podepsali informovaný souhlas, studie byla schválena lokální etickou komisí a byla vedena v souladu s Helsinskou deklarací.

Klinický stav pacientů byl pro účely studie hodnocen NPH stupnicí dle Kiefera (Kiefer et al., 2003) (tabulka 1) a modifikovaná Rankinova stupnice (mRS) (van Swieten et al., 1988) (tabulka 2).

*Tabulka 1 – NPH stupnice dle Kiefera*

| **Skóre** | **Symptomy** |
|---|---|
| **Mentální** | |
| 0 | Bez deficitu |
| 1 | Zapomínání, poruchy koncentrace |
| 4 | Apatický nebo částečně orientovaný |
| 6 | Kompletně dezorientovaný, poruchy vyšší kortikálních funkcí |
| **Poruchy chůze** | |
| 0 | Bez deficitu |
| 2 | Široká baze, ataktická chůze |
| 4 | Chůze obtížná, chůze s pomůckou |
| 5 | Pouze několik kroků s dopomocí jiné osoby |
| 6 | Neschopný chůze |
| **Inkontinence** | |
| 0 | Bez inkontinence |
| 1 | Urgence |
| 3 | Občasná inkontinence, zejména noční |
| 4 | Častá močová inkontinence |
| 6 | Inkontinence moči a stolice |
| **Bolesti hlavy** | |
| 0 | Bez bolestí |
| 1 | Občasné nebo trvalé bolesti hlavy, bez omezení aktivit |
| 4 | Permanentní limitující bolesti hlavy |
| **Vertigo** | |
| 0 | Bez vertiga |
| 1 | Občasné vertigo při stresu nebo spontánně |
| 3 | Stálé vertigo |

*Tabulka 2 – Modifikovaná Rankinova stupnice*

| Modifikovaná Rankinova stupnice | |
|---|---|
| 0 | Bez symptomů |
| 1 | Lehké symptomy, zvládá všechny aktivity jako před nemocí |
| 2 | Pacient není schopen zvládnout všechny předchozí aktivity, nepotřebuje cizí pomoc |
| 3 | Vyžaduje pomoc v některých aktivitách, schopen chůze bez pomoci jiné osoby |
| 4 | Chůze jen s pomocí jiné osoby, neschopen bez jiné cizí pomoci zvládnout své tělesné potřeby |
| 5 | Pacient je upoután na lůžko, vyžaduje trvalou péči |
| 6 | Smrt |

### 3.2. Náběr zdravých kontrol

Pro účely porovnání MR mozku u pacientů s iNPH a u zdravých jedinců byli vyšetřeni zdraví dobrovolníci. Tato skupina byla stejné věkové charakteristiky jako pacienti s iNPH. U části dobrovolníků byla MR provedena z jiné indikace (například bolesti hlavy, vertigo), u části dobrovolníků byla MR provedena čistě pro účely studie. Na MR nesměla být přítomná žádná signifikantní patologie, tedy ani dilatace komorového systému. Přípustná byla jen lehká korová atrofie.

### 3.3. Metodika MR vyšetření

Všichni pacienti byli vyšetřeni MR mozku 1,5T (Siemens, Erlangen, Německo). Pro účely hodnocení šíře komorového systému byl odebrány T2 vážené axiální snímky, T2 vážené sagitální snímky. Dále byly provedeny sagitální CISS sekvence (Constructive Interference in Steady State) k zobrazení i jemných arachnoideálních blanek, které mohou působit stenózu aquaeductus mesencephali či septovat komory samotné. PSIF sekvence byly provedeny k zobrazení tokových artefaktů, zejména v aquaeductu. T1 vážené koronární snímky byly do algoritmu zařazené pro hodnocení

obrazu hydrocefalu s disproporcionálně rozšířenými komorami. Tyto sekvence jsou pro hodnocení asymetrie mezi supra a infrasylvijskými subarachnoideálními prostory nejvhodnější (Hashimoto et al., 2010). Přítomnost obrazu DESH byla hodnocena nezávisle neurochirurgem a radiologem, přičemž ani jeden neměl přístup ke klinickým datům pacienta. Na základě přítomnosti znaků DESH byli pacienti rozděleni do dvou skupin – DESH NPH a non-DESH iNPH. Pro účely hodnocení parametrů DTI (FA a MD) byly naměřeny MR obrazy sekvencí spinového echa EPI s 20 směry kódování difuze (multi-directional diffusion weighted images, b faktor 1000 s/mm$^2$, tloušťka vrstev 2 mm, echo čas 94 ms, repetiční čas 7300 ms, FOV 382 x 382 mm$^2$, velikost voxelu 2 x 2 x 2 mm$^3$), a také obrazy bez difuzního vážení (b faktor = 0). Hodnoty byly získány pomocí voxel-based analýzy parametrických map FA a MD v předním raménku capsula interna (ALIC), zadním raménku capsula interna (PLIC) a v těle corpus callosum (CC). Pro měření jsme preferovali levou mozkovou hemisféru, protože na našem pracovišti rutinně zavádíme VP shunt zprava a měření by mohlo být ovlivněno artefaktem ventilu, ačkoliv vizuálně do této oblasti artefakt nezasahoval. Měření parametrů FA a MD bylo provedeno radiologem, který neměl přístup ke klinickým datům pacienta nebo zdravého dobrovolníka.

Pacienti byli vyšetřeni standardizovaným protokolem MR mozku před operací a jeden rok po operaci. Zdraví dobrovolníci byli vyšetřeni jedenkrát.

### 3.4. Léčba pacientů s iNPH

Všichni pacienti s iNPH, kteří byli zařazeni do studie, podstoupili implantaci VP shuntu s programovatelným ventilem (Codman® Hakim® či Certas® s antisifonovou jednotkou Siphonguard®). Žádný jiný typ shuntu nebyl použit. Pro zavedení shuntu byla zvolena vždy pravá strana.

### 3.5. Sledování pacientů, hodnocení efektu léčby

Pacienti byli pooperačně sledovaní ke zhodnocení vývoje klinického stavu a tedy efektu implantace VP shuntu. Kontroly byly provedeny 1., 3., 6. a 12. pooperační měsíc, následně v ročním intervalu. Efekt léčby byl hodnocen 12. pooperační měsíc, kdy byla provedena i kontrolní MR mozku. Efekt léčby byl určen na základě mRS, NPH stupnice dle Kiefera a NPH stupnice zotavení dle Meiera (Meier, 2002) (tabulka 3).

*Tabulka 3*

$$\text{NPH skóre zotavení} = \frac{\text{NPH stupnice pooperační - NPH stupnice předoperační}}{\text{NPH stupnice předoperační}} \times 10$$

| **NPH skóre zotavení** | |
|---|---|
| ≥ 7,5 | Stejný stupeň aktivity jako před onemocněním |
| ≥ 5 | Lehká limitace |
| ≥ 3 | Postupné zlepšování |
| ≥ 2 | Dočasné zlepšení |
| < 2 | Beze změny nebo horší |

*NPH skóre zotavení dle Meiera, výpočet NPH skóre zotavení*

Na základě efektu léčby byli pacienti rozděleni do skupiny shunt responderů a shunt non-responderů. Shunt responder byl definován zlepšením v mRS alespoň o 1 bod a v NPH skóre zotavení dle Meiera alespoň o 3 body.

### 3.6. Měřené hodnoty, statistické zpracování

Analýzou MR jsme získali k porovnání hodnoty DTI v ALIC, PLIC a CC u pacientů před operací, jeden rok po operaci a u zdravých kontrol. Dále jsme porovnali tyto

hodnoty ve skupině DESH a non-DESH iNPH taktéž předoperačně a pooperačně a oproti zdravým kontrolám. Statistické zpracování dat bylo provedeno pomocí software R – project. Pro porovnání naměřených hodnot u pacientů a před a po operaci byl použit párový t-test, pro srovnání hodnot mezi pacienty a zdravými kontrolami dvouvýběrový t-test, pro test shody rozptylů pak F-test.

# 4. VÝSLEDKY

*Soubor pacientů*

Zkoumaným souborem je celkem 27 pacientů s iNPH věkového rozmezí od 51 do 86 let, průměrně 72,4 roku. 17 z nich byli muži, 10 bylo žen. Zdravých kontrol bylo 24 ve věkovém rozmezí 60 – 79 let, průměrně 69,3 let, z nichž 13 bylo mužů a 11 žen. Z analýzy tohoto souboru vyvozujeme následující výsledky.

## 4.1. Prediktivní hodnota lumbálního infuzního testu a tap testu

Lumbální infuzní test (LIT) nebo tap test byl použit v diagnostice iNPH u všech 27 operovaných pacientů. Pozitivita jednoho z těchto suplementárních testů byla v rámci studie jedním ze základních indikačních kritérií implantace VP shuntu. Pacienti s negativním testováním do studie nebyli zařazeni. U konkrétního pacienta byl proveden jen jeden z testů. U chodících pacientů byl proveden tap test, u pacientů upoutaných na lůžko LIT. Celkem bylo provedeno 15 tap testů a 12 LITů.

Z 27 operovaných pacientů bylo na základě klinických kritérií jeden rok po operaci zlepšeno 23 pacientů (85,2%), 4 pacienti nikoliv (14,8%). Jednotlivé typy suplementárních testů měly podobnou pozitivní prediktivní hodnotu klinické odpovědi na zavedení VP shuntu. Z 15 pacientů testovaných tap testem bylo při klinickém hodnocení rok po operaci zařazeno mezi respondery 13 pacientů (86,6%), z 12 pacientů testovaných metodou LIT bylo 10 responderů (83,3%). Souhrn v tabulce číslo 4.

Tabulka č. 4 – Pozitivní prediktivní hodnota (PPV) suplementárních testů.

| Metoda | Počet testovaných | Respondeři | Non-respondeři | PPV |
|---|---|---|---|---|
| Tap test | 15 | 13 | 2 | 86,6% |
| LIT | 12 | 10 | 2 | 83,3% |
| Celkově | 27 | 23 | 4 | 85,2% |

### 4.2. Změny parametrů zobrazení difuzních tenzorů u pacientů s iNPH

Pro účely porovnání změn parametrů DTI u pacientů s iNPH byly měřeny hodnoty frakční anizotropie a průměrné difuzivity (FA a MD) v oblasti předního raménka capsula interna (ALIC), zadního raménka capsula interna (PLIC) a corpus callosum (CC). Měření bylo provedeno u všech 27 pacientů s iNPH před operací a jeden rok po operaci. Pacienti byli rozděleni dle efektu léčby do skupin shunt responderů a shunt non-responderů. Stejné vyšetření MR mozku bylo provedeno u 24 zdravých kontrol.

Při statistickém porovnání hodnot MD a FA v ALIC, PLIC a CC mezi pacienty před operací a zdravými kontrolami jsme zjistili, že ve všech měřených oblastech byla MD vyšší u pacientů než u zdravých kontrol ($p < 0,05$). FA byla u pacientů signifikantně vyšší jen v PLIC ($p < 0,001$). Při srovnání hodnot u pacientů před operací a 1 rok po operaci byl patrný signifikantní pokles hodnoty FA v PLIC ($p < 0,001$). V jiných oblastech k poklesu FA či MD nedošlo. Hodnota FA v PLIC ani po operaci však nedosáhla hodnot zdravých dobrovolníků (0,63 po operaci vs. 0,58 u kontrol). Mezi skupinami shunt responderů a non-responderů byla výrazná asymetrie obou skupin (23 vs. 4 pacienti), proto statistické porovnání hodnot nebylo možné. Hodnoty jsou shrnuté v tabulkách 5 a 6.

*Tabulka 5*

| | Před operací | | | Po operaci | | | Kontrolní skupina | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | průměr | medián | SD | průměr | medián | SD | průměr | medián | SD |
| FA ALIC | 0,61 | 0,61 | 0,04 | 0,60 | 0,60 | 0,04 | 0,58 | 0,58 | 0,03 |
| FA PLIC | 0,70 | 0,69 | 0,04 | 0,63 | 0,62 | 0,04 | 0,58 | 0,59 | 0,03 |
| FA CC | 0,62 | 0,62 | 0,05 | 0,61 | 0,60 | 0,05 | 0,59 | 0,59 | 0,03 |

*Hodnoty FA v jednotlivých oblastech u pacientů před a po implantaci VP shuntu a u zdravých dobrovolníků. (SD – směrodatná odchylka)*

*Tabulka 6*

| | Před operací | | | Po operaci | | | Kontrolní skupina | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | průměr | medián | SD | průměr | medián | SD | průměr | medián | SD |
| MD ALIC | 0,66 | 0,66 | 0,05 | 0,65 | 0,67 | 0,04 | 0,59 | 0,60 | 0,03 |
| MD PLIC | 0,68 | 0,68 | 0,05 | 0,68 | 0,69 | 0,05 | 0,60 | 0,61 | 0,03 |
| MD CC | 0,65 | 0,66 | 0,05 | 0,65 | 0,65 | 0,06 | 0,57 | 0,57 | 0,03 |

*Hodnoty MD v jednotlivých oblastech u pacientů před a po implantaci VP shuntu a u zdravých dobrovolníků. (SD – směrodatná odchylka)*

### 4.3. Stanovení prediktivní hodnoty obrazu hydrocefalu s disproporcionálně rozšířenými subarachnoideálními prostory na MR mozku u pacientů s iNPH

Na základě provedené T1 vážené MR mozku v koronární rovině byl zhodnocen nález DESH u pacientů s iNPH před operací. Stejná sekvence byla provedená i u zdravých kontrol.

*Přítomnost DESH u pacientů s iNPH a u zdravých kontrol*

Mezi pacienty s iNPH byl DESH přítomen u 15 (55,6%) u 12 nikoliv (44,4%). Ve skupině zdravých kontrol nebyl DESH přítomný u žádného vyšetřeného jedince. DESH je tedy specifickým nálezem na MR mozku u pacientů s iNPH.

*Stanovení prediktivní hodnoty DESH*

Při porovnání nálezu DESH mezi skupinou shunt responderů a non-responderů bylo zjištěno následující. Všech 15 pacientů ve skupině DESH iNPH bylo jeden rok po implantaci VP shuntu klinicky zlepšeno, tedy řadili se mezi shunt respondery. Ve skupině 12 non-DESH iNPH pacientů se při hodnocení rok po operaci zlepšilo 8 pacientů (66,7%), 4 byli zařazeni mezi non-respondery (33,3%). DESH má tedy 100% pozitivní prediktivní hodnotu ve stanovení klinického benefitu pacienta z implantace shuntu. Negativní prediktivní hodnota DESH je 33,3%.

### 4.4. Frakční anizotropie u pacientů s hydrocefalem s disproporcionálně rozšířenými subarachnoideálními prostory

Pacienti s iNPH byli rozdělení podle nálezu na MR mozku na skupinu DESH (15 pacientů) a non-DESH (12 pacientů). Vyšetření bylo pacientům provedeno před operací a rok po operaci, kdy byl vyhodnocen efekt terapie. Na základě klinického efektu léčby byli pacienti rozděleni do skupiny shunt responderů a shunt non-responderů. Dále byla vyšetřena skupina 24 zdravých dobrovolníků. Z analýzy hodnot FA v jednotlivých skupinách byly vyhodnoceny následující závěry.

Jediný signifikantní rozdíl v FA mezi DESH a non-DESH skupinou byl nalezen v PLIC. Průměrná hodnota FA v PLIC byla u pacientů s DESH 0,72, u pacientů non-DESH 0,66 ($p < 0,0001$). U zdravých kontrol byla hodnota FA v PLIC 0,58, tedy nižší, nežli u DESH i non-DESH pacientů ($p < 0,0001$). Po implantaci VP shuntu klesla hodnota FA v PLIC u obou skupin. U DESH pacientů byl ale stále významný rozdíl oproti zdravým kontrolám ($p = 0,002$), u non-DESH skupiny rozdíl statisticky signifikantní nebyl ($p = 0,23$). Výsledky jsou shrnuty v tabulkách 7 a 8.

*Tabulka 7*

| | DESH | | non-DESH | | HC | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Průměr | SD | Průměr | SD | Průměr | SD |
| Před operací | 0,72 | 0,02 | 0,66 | 0,02 | 0,58 | 0,03 |
| Po operaci | 0,65 | 0,04 | 0,60 | 0,03 | | |

*Průměrné hodnoty FA v PLIC u pacientů s DESH, non-DESH a u zdravých kontrol. (HC – zdravé kontroly, SD - směrodatná odchylka)*

*Tabulka 8*

| | DESH | non-DESH | DESH vs. non-DESH | DESH vs. HC | non-DESH vs. HC |
|---|---|---|---|---|---|
| Před operací | - | - | < 0,0001 | < 0,0001 | < 0,0001 |
| Po operaci | - | - | 0,0006 | 0,002 | 0,23 |
| Před vs. po operaci | < 0,0001 | 0,0001 | - | - | - |

*p hodnoty hladiny statistické významnosti rozdílu FA u jednotlivých skupin. (HC – zdravé kontroly)*

## 5. DISKUZE

I přes několik desítek let výzkumu je idiopatický normotenzní hydrocefalus chorobou s dosud nevyjasněnou patofyziologií. Od roku 1965, kdy byl normotenzní hydrocefalus poprvé popsán (Adams et al., 1965), se naše vědění posunulo velmi málo. V současné době jsou k dispozici nové vyšetřovací metody, které by mohly podklad vzniku iNPH poodhalit. Jedná se zejména o metody MR mozku, které nezobrazí mozkový parenchym jen morfologicky, ale mohou hodnotit i vlastnosti či funkční parametry. Velkou snahou je pomocí MR odhalit některé specifické znaky iNPH, které by mohly být nápomocny i v diagnostickém algoritmu. Přesná a jednoduchá diagnostika je základním předpokladem pro zlepšení záchytu pacientů s iNPH tak, aby se jim dostalo adekvátní léčby, která často zásadně zlepší kvalitu života nemocných (Pujari et al., 2008). Většina pacientů však zůstává bez správné diagnózy, či k diagnostice dojde po delší době (Kuriyama et al., 2017). Časový faktor je přitom velmi důležitý. Čím dříve je pacient s iNPH léčen, tím větší je naděje na uspokojivý efekt léčby (Vakili et al., 2016). Nedostatečný záchyt nemocných je daný špatným povědomím o iNPH i v odborné veřejnosti, a také právě složitou a nepřesnou diagnostikou. Diagnostický algoritmus se velmi liší podle konkrétního centra, neexistuje všeobecně uznávané doporučení. Lze říci, že nejméně kontraverzní je léčba iNPH. Konzervativní terapie dlouhodobě selhává, proto léčba spočívá v zavedení shuntu. Existují ale i práce, které poukazují na dobré výsledky provedené endoskopické stomie třetí komory (Tasiou et al., 2016).

Naše práce si kladla za cíl stanovit spolehlivost suplementárních testů (tap test a lumbální infuzní test), ale hlavně identifikovat pomocí neinvazivní MR mozku specifické znaky pro iNPH a implementovat je do diagnostického algoritmu. Dále se

pomocí zobrazení difuzních tenzorů pokusit identifikovat oblasti mozku, které vykazují změny FA a MD a přispět k pochopení patofyziologie iNPH.

Studie byla vedena prospektivně s cílem získat dostatečně velký soubor pacientů a zdravých dobrovolníků, který by dovoloval validní statistické zpracování dat. Soubor 27 pacientů s iNPH a 24 zdravých kontrol tomuto požadavku vyhovoval a jeho velikost je srovnatelná s jinými studiemi zabývajícími se podobným tématem.

*Prediktivní hodnota lumbálního infuzního testu a tap testu*

Suplementární testy jsou v diagnostice iNPH rutinně používanými metodami. Patří mezi ně lumbální infuzní test (LIT), tap test a dočasná zevní lumbální drenáž. Lumbální drenáž na našem pracovišti v diagnostickém algoritmu iNPH nepoužíváme, protože se jedná již o vyšetření s vyšším rizikem komplikace, zejména zánětlivé (Governale et al., 2008). Nese s sebou i jistý dyskomfort, který bývá, zejména staršími pacienty, špatně snášen. Proto jsme se v naší práci zaměřili na určení prediktivní hodnoty LIT a tap testu. Obě vyšetření byla provedena dle standardizovaného protokolu a indikována byla podle závažnosti postižení chůze. U chodících pacientů byl indikován tap test (u 15 pacientů), u imobilních LIT (u 17 pacientů). Důvodem je potřeba vyšetření chůze u pacientů před tap testem s následným hodnocením klinického efektu odlehčovací punkce. Nelze předpokládat, že by, často i několik měsíců, ležící pacient dosáhl po tap testu takového zlepšení, že by byl schopen chůze. Dle našich výsledků je pozitivní prediktivní hodnota (PPV) suplementárních testů 85,2%. Tedy jeden rok po implantaci VP shuntu bylo 85,2% pacientů, dle NPH skóre zotavení a mRS, zlepšeno. Po stanovení PPV pro jednotlivé metody dosáhl vyšší hodnoty tap test oproti LIT (86,6% vs. 83,3%). Rozdíl není zásadní a potvrzuje důležitou diagnostickou hodnotu obou metod. Naše výsledky jsou

podobné závěrům největší studie posledních let, Evropské iNPH multicentrické studie, kde byla PPV tap testu stanovena na 88% a PPV LIT 86% (Wikkelsø et al., 2013). Podobný je i rozdíl v PPV mezi tap testem a LIT. Tento relativně malý rozdíl v PPV obou metod je nečekaný. Principy diagnostiky tap testem a LIT jsou totiž velmi odlišné. LIT je založen na stanovení výtokového odporu $R_{out}$, tedy na průkazu patologických likvorodynamických poměrů. Pomocí LIT neurčujeme to, zdali jsou příznaky reverzibilní či nikoliv. Pokud indikujeme pacienta na základě pozitivního LIT, můžeme teoreticky operovat pacienta, který sice má diagnózu iNPH, ale pro ireverzibilní změny v periventrikulárních oblastech ke klinickému efektu operace nemusí dojít. Tap test je založený na predikci klinické odpovědi na implantaci shuntu díky krátkodobé simulaci derivace likvoru odlehčovací punkcí. Při indikaci k operaci na základě pozitivního tap testu by tedy pacient s ireverzibilními symptomy neměl být operován. Přesto je PPV tap testu dle našich výsledků jen o 3,3% vyšší (dle Evropské iNPH multicentrické studie o 2%) než PPV LIT.

Ideální diagnostická metoda by měla mít jak vysokou PPV, tak i negativní prediktivní hodnotu (NPV). Tedy při negativním testu spolehlivě onemocnění iNPH vyloučit. Pro stanovení NPV jsou naše data nedostatečná. Pro určení NPV by bylo nutné indikovat k operaci pacienty, kteří měli negativní suplementární test. To odporuje nastavenému diagnostickému algoritmu v rámci studie a operace těchto pacientů by byla eticky sporná. Díky diagnostickému algoritmu zmíněné „Evropské multicentrické iNPH studie“ však mohla být NPV stanovena, neboť k operaci byli indikováni pacienti bez ohledu na výsledek suplementárního testu. Díky závěrům studie víme, že NPV tap testu i LIT je 18% (Wikkelsø et al., 2013). Tato NPV je nízká a použití suplementárního testu, jakožto jediné diagnostické metody, velmi limituje. Při pozitivním testu je vysoká šance na dobrý výsledek léčby, ale negativní

testování efekt implantace shuntu nevyloučí. O to větší je tlak na nalezení dalších diagnostických metod, zejména zobrazovacích, které by diagnostiku iNPH zpřesnily. Mezi další suplementární testy lze zařadit i metodu přímého měření intrakraniálního tlaku (ICP) parenchymovým čidlem. V současné době je k dispozici ICP čidlo s telemetrickým přenosem hodnoty tlaku, které může být implantované po dobu až tří měsíců. Umožňuje tak dlouhodobou monitoraci ICP i v domácím prostředí (Welschehold et al., 2012). Naším původním záměrem bylo korelovat výsledky monitorace ICP s ostatními suplementárními testy. Tento typ čidla může být navíc implantovaný i po zavedení VP shuntu a pomoci tak k nastavení optimálního tlaku ventilu, nebo odhalit možnou malfunkci shuntu. Čidlo jsme implantovali v rámci pilotního projektu třem pacientům, vyšetřovaným pro jiný typ hydrocefalu (Radovnický et al., 2013). Zjistili jsme ale, že hodnoty ICP jsou natolik odlišné od hodnot předpokládaných, že by byl diagnostický přínos u pacientů s iNPH sporný a hodnocení obtížné. Zdá se tedy, že o normálním ICP je známo velmi málo. Právě metoda telemetrického monitoringu ICP v dlouhodobém časovém horizontu a při nejrůznějších polohách těla činnostech může přinést důležitá data a přispět k pochopení toho, jaký tlak je normální, potažmo ICP u hydrocefalu. Jedna z prvních studií ukazuje, že ICP je vleže 0,5 $\pm$ 4 mm Hg, vstoje -3,7 $\pm$ 3,8 mm Hg (Andresen and Juhler, 2014). To jsou velmi odlišné hodnoty od těch, které byly dosud v povědomí. Proto jsme záměr korelovat hodnoty ICP se suplementárními testy opustili. I přes technický pokrok v ICP monitoraci považujeme tuto metodu v diagnostice iNPH za nejméně vhodnou, zejména pro její značnou invazivitu.

*Změny parametrů zobrazení difuzních tenzorů u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem*

Zobrazení difuzních tenzorů (DTI) je metoda MR, která přináší informace o určitých vlastnostech mozkového parenchymu, nejedná se tedy pouze o morfologické zobrazení mozku. Frakční anizotropie (FA) a průměrná difuzivita (MD) jsou parametry DTI, které tyto charakteristiky odráží. Hodnota FA určuje směrovou závislost procesu difuze. V komprimovaném svazku bílé hmoty je hodnota FA vyšší, nežli ve svazku, který kompresí postižen není. FA je tedy ukazatelem komprese bílé hmoty. MD vyjadřuje difuzivitu bez směrové závislosti. Stoupající hodnota MD pak vyjadřuje axonální desintegraci a degeneraci (Hattingen et al., 2010; Le Bihan et al., 1992; Schonberg et al., 2006). Vzhledem k tomu, že se u pacientů s iNPH předpokládá postižení periventrikulárních oblastí, zaměřili jsme se na hodnocení FA a MD v bílé hmotě periventrikulárně – přední raménko capsula interna (ALIC), zadní raménko capsula interna (PLIC) a corpus callosum (CC). Měření jsme provedli u pacientů před implantací VP shuntu a jeden rok poté. Výsledky jsme korelovali s klinickým efektem léčby, dále pak se zdravými kontrolami.

FA byla u pacientů s iNPH před operací oproti zdravým dobrovolníkům významně vyšší jen v PLIC (0,70 vs. 0,58). Tento fakt ukazuje na to, že právě oblast PLIC je u pacientů postižena kompresí nejzávažněji. Po implantaci VP shuntu hodnota FA v PLIC klesla (0,63). To znamená, že po implantaci VP shuntu komprese v této oblasti klesá. Hodnota FA v PLIC u pacientů po operaci však zůstává stále statisticky významně vyšší, nežli u zdravých kontrol. Srovnáme-li naše výsledky s literaturou, pak zjistíme, že právě nález vysoké FA v PLIC bývá nejčastějším nálezem. Taktéž bývá pozorován pokles po implantaci shuntu (Hattingen et al., 2010; Jurcoane et al., 2014; Kim et al., 2011). Hattingen et al. pozorovali u pacientů s iNPH nižší hodnotu

FA v CC. Tento jev vysvětlují tím, že vlákna v CC jsou dilatovaným komorovým systémem roztlačené, čímž se snižuje směrové uspořádání a hodnota FA tím klesá (Hattingen et al., 2010). Koyama et al. prokázali korelát mezi nižší FA v CC a tíží postižení chůze (Koyama et al., 2012). Naše data na podobný pokles FA v CC však neukazují.

Výsledky našeho měření MD ukázaly na signifikantně vyšší hodnoty u pacientů s iNPH oproti zdravým kontrolám ve všech sledovaných oblastech. To pravděpodobně odráží určitý stupeň axonální degenerace u pacientů s iNPH. Po operaci k poklesu MD v žádné z oblastí nedochází. Degenerativní změny v bílé hmotě jsou tedy ireverzibilní. Nabízí se srovnání mezi shunt respondery a non-respondery. Zde byla v našem souboru bohužel výrazná asymetrie (23 responderů, 4 non-respondeři), proto statistické porovnání nebylo možné. Pokud vypočítáme průměry hodnot, pak byly hodnoty MD vyšší u non-responderů ve všech oblastech (MD ALIC 0,65 vs. 0,69; MD PLIC 0,66 vs. 0,77; MD CC 0,64 vs. 0,71). Statistickou významnost ale určit nemůžeme.

Metody DTI tedy prokazují rozdílnosti v jednotlivých parametrech mezi nemocnými iNPH a zdravými. K rutinnímu využití v diagnostickém algoritmu ale metody DTI zatím nemají veliký potenciál. Problémem je relativní metodologická složitost a časová náročnost vyhodnocení vyšetření. Statistickou analýzou dostatečného souboru pacientů jsme prokázali významné rozdíly parametrů DTI, ale interpretace výsledků pro konkrétního pacienta je problematická pro přesah hodnot mezi nemocnými a zdravými. DTI tedy v diagnostice iNPH může poskytnout doplňující informace, jako samostatná diagnostická metoda je však zatím nedostatečná.

*Stanovení prediktivní hodnoty obrazu hydrocefalu s disproporcionálně rozšířenými subarachnoideálními prostory na MR mozku u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem*

Obraz asymetricky rozšířených subarachnoideálních prostor, kdy v Sylviových rýhách a pod jejich úrovní jsou tyto prostory rozšířené a nad jejich úrovní naopak zúžené, byl popsán poprvé japonskými autory jako jeden z možných specifických znaků na MR mozku u pacientů s iNPH (Kitagaki et al., 1998). Tento obraz byl později popsán jako hydrocefalus s disproporcionálně rozšířenými subarachnoideálními prostory (DESH) (Hashimoto et al., 2010). Cílem naší práce bylo stanovit specificitu obrazu DESH pro diagnózu iNPH a její prediktivní hodnotu klinické odpovědi na implantaci shuntu.

Při analýze MR mozku 27 pacientů s iNPH a 24 zdravých kontrol byl obraz DESH nalezen jen u pacientů s iNPH. U žádné ze zdravých kontrol DESH přítomen nebyl. To ukazuje na jistou asociaci nálezu DESH s diagnózou iNPH. Mezi pacienty s iNPH byl DESH přítomný v 55,6%, u 44,4% pacientů nikoliv. Pokud je tedy na MR mozku vyšetřovaného pacienta přítomný DESH, jedná se o podpůrný faktor pro diagnózu iNPH. Nicméně nepřítomnost DESH diagnózu nevyloučí.

Při hodnocení klinického efektu implantace shuntu jeden rok po operaci jsme zjistili, že ve skupině DESH iNPH pacientů je všech 15 pacientů shunt responderů. Ve skupině 12 non-DESH iNPH pacientů jsou 4 pacienti non-respondeři (33,3%). Pozitivní prediktivní hodnota klinické odpovědi na implantaci shuntu je tedy 100%, negativní prediktivní hodnota ale pouze 33,3%. Takto vysoká PPV je samozřejmě daná limitovaným množstvím pacientů ve studii a v běžné praxi na velkém souboru pacientů lze očekávat nižší hodnotu. I tak je ale zřejmé, že je hodnota PPV vysoká. Hashimoto et al. v první práci, která se DESH jako první systematicky zabývá udávají

na souboru 100 pacientů PPV 89% (Hashimoto et al., 2010), Craven et al. udávají na souboru 103 pacientů PPV 77%, NPV 25%.

Důležitým faktorem, který ovlivňuje začlenění hodnocení DESH do diagnostiky iNPH je metodologická náročnost. V dřívějších studiích bylo hodnocení DESH prováděno na základě volumetrických analýz MR (Hashimoto et al., 2010; Kitagaki et al., 1998). Tato metodologie je relativně složitá a časově náročná. Později se ukázalo, že stejnou přesnost má vizuální hodnocení znaků DESH (Kojoukhova et al., 2015; Shinoda et al., 2017). To celou diagnostiku značně zjednodušuje a zrychluje.

Z uvedeného vyplývá, že hodnocení DESH by mělo být začleněné do diagnostického algoritmu iNPH jako významný pozitivní prediktivní faktor. Pozitivní i negativní prediktivní hodnota DESH je vyšší, nežli u suplementárních testů. Oproti těmto testům je navíc neinvazivní. Lze tedy říci, že pokud je vyšetřován pacient s typickou symptomatologií iNPH a na MR mozku je patrný obraz DESH, nemusely by být suplementární testy provedeny. Pokud takový pacient obraz DESH na MR mozku nemá, měl by být suplementárními testy vyšetřen, neboť nepřítomnost DESH kvůli nízké NPV ještě diagnózu shunt responsivního iNPH nevyloučí.

*Frakční anizotropie u pacientů s hydrocefalem s disproporcionálně rozšířenými subarachnoideálními prostory*

Význam DESH v diagnostice iNPH byl již prokázán. O patofyziologickém podkladu DESH je ale známo málo. Předpokládá se, že je výsledkem poruchy ve fyziologické cirkulaci likvoru s následnou asymetrickou distribucí likvoru v subarachnoideálních prostorech s jeho hromaděním v Sylviových rýhách a v úrovni pod Sylviovými rýhami (Hashimoto et al., 2010). Naše hypotéza byla, že nález DESH by mohl být vlivem kongesce likvoru spojen s vyšší kompresí periventrikulární bílé hmoty.

S vývojem metod MR získáváme možnost posouzení oblastí mozku nejen morfologicky, ale můžeme hodnotit i určité funkční vlastnosti. Zaměřili jsme se na metody zobrazení difuzních tenzorů (DTI), které jsou založené na měření difuzivity mozkové tkáně, konkrétně na parametr FA, který odráží stupeň komprese bílé hmoty. Naším cílem bylo stanovit rozdíl v FA v jednotlivých periventrikulárních oblastech bílé hmoty (ALIC, PLIC a CC) u iNPH pacientů s DESH, non-DESH a zdravými dobrovolníky.

Vyšetření MR bylo provedeno 27 pacientům před operací a rok po operaci, kdy bylo provedeno i vyhodnocení klinického efektu léčby. Pacienti byli na základě přítomnosti znaků DESH rozděleni do skupiny DESH a non-DESH iNPH a podle efektu léčby na skupinu shunt responderů a non-responderů. Dále bylo vyšetřeno MR mozku u 24 zdravých dobrovolníků. Zjistili jsme, že změny FA mezi vyšetřenými skupinami byly jen v PLIC. Před operací je v této oblasti hodnota FA u DESH pacientů signifikantně vyšší než u non-DESH skupiny a u zdravých kontrol. Potvrzuje to závěry naší předchozí studie, ve které jsme identifikovali PLIC jako místo nejvyšší komprese periventrikulární bílé hmoty u pacientů s iNPH (Radovnický et al., 2017). Vyšší FA v PLIC u DESH pacientů tedy podporuje naší hypotézu, že je DESH spojen s vyšší kompresí periventrikulárních oblastí. Nicméně i ve skupině non-DESH pacientů je FA v PLIC signifikantně vyšší, než u kontrol. To znamená, že jistá komprese v PLIC je i u non-DESH pacientů, ale ne tak významná jako u DESH skupiny. FA v PLIC jeden rok po operaci klesá, což odpovídá likvorové dekompresi periventrikulární bílé hmoty po implantaci shuntu. Pokles ale nastává u každé skupiny odlišně. U non-DESH pacientů nastává pokles výraznější, téměř až na hodnotu FA v PLIC zdravých kontrol. Rozdíl nedosahuje ani statistické významnosti. U DESH pacientů je však i jeden rok po operaci FA ve stejné oblasti stále signifikantně vyšší.

To ale nekoreluje s výsledky klinické odpovědi pacientů s iNPH na implantaci shuntu. Výsledky léčby jsou totiž u DESH skupiny lepší, nežli u non-DESH skupiny. Tento nesoulad si vysvětlujeme tím, že u DESH skupiny hraje komprese periventrikulární bílé hmoty zásadní roli a její dekomprese derivací likvoru pak vede ke klinickému zlepšení pacientů, i když je útlak stále vyšší, nežli u zdravých. U non-DESH pacientů je zřejmě patofyziologie komplexnější a dekomprese periventrikulární bílé hmoty nemusí k uspokojivému efektu léčby dostačovat, i když dosahuje hodnot zdravých jedinců. Nejsme si vědomi žádné jiné práce, která by se parametry DTI u DESH zabývala, ale v posledních letech rychle roste počet studií, které se hodnocením DESH zabývají. Naprostá většina z nich ukazuje na vysoký prediktivní faktor obrazu DESH (Craven et al., 2016; Garcia-Armengol et al., 2016; Ishikawa et al., 2016; Shinoda et al., 2017). Lze proto očekávat, že se postupně hodnocení DESH stane pevnou součástí diagnostického algoritmu iNPH.

## 6. ZÁVĚRY

1) Lumbální infuzní test a tap test mají vysokou pozitivní prediktivní hodnotu (83,3% resp. 86,6%). Pacient, s typickou symptomatologií pro iNPH, dilatací komorového systému na zobrazovacích metodách a pozitivním suplementárním testem má značnou naději na zlepšení stavu po implantaci shuntu. Výsledky suplementárních testů obhajují jejich využití v diagnostickém algoritmu iNPH i přes jistou invazivitu, kterou s sebou přináší.
2) V periventrikulární bílé hmotě pacientů s iNPH je oproti zdravým kontrolám vyšší průměrná difuzivita, což odráží závažnější stupeň axonální degenerace. U iNPH pacientů je oproti zdravým kontrolám vyšší hodnota frakční anizotropie, tedy vyšší komprese svazku bílé hmoty, v zadním raménku capsula interna. Po operaci komprese ustupuje, ale ne až na hodnotu zdravých jedinců.
3) Přítomnost hydrocefalu s disproporcionálně rozšířenými subarachnoideálními prostory na MR mozku je faktorem s vysokou pozitivní predikcí klinické odpovědi na implantaci shuntu. Pacienti s tímto nálezem dosahovali signifikantně lepších výsledků léčby. Negativní prediktivní hodnota je sice nízká, ale je vyšší, než u suplementárních testů. Pacienti bez obrazu DESH by neměli být vyloučeni z dalšího vyšetřování nebo léčby. Hodnocení DESH by mělo být pevnou součástí diagnostického algoritmu iNPH.
4) Pacienti s DESH vykazují oproti non-DESH pacientům vyšší hodnotu FA, a tedy závažnější kompresi bílé hmoty, v zadním raménku capsula interna. Podporuje to hypotézu, že je DESH spojen s vyšší kompresí periventrikulární bílé hmoty díky obleněné cirkulaci likvoru s kongescí v Sylviových rýhách a pod jejich úrovní. Po operaci komprese klesá v obou skupinách. U non-DESH pacientů klesá téměř na

úroveň zdravých kontrol, u DESH pacientů je stále signifikantně vyšší. DESH pacienti však dosahují lepších výsledků léčby. U DESH skupiny zřejmě hraje komprese bílé hmoty zásadní roli v patofyziologii vzniku symptomů a při poklesu komprese nastává klinické zlepšení. U non-DESH skupiny je pravděpodobně patofyziologie komplexnější a ke zlepšení nemusí dojít ani při poklesu komprese, byť téměř na úroveň zdravých kontrol.

## 7. SOUHRN

Vyhodnocením efektu léčby pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem (iNPH) indikovaných k operaci na základě pozitivních suplementárních testů jsme stanovili jejich pozitivní prediktivní hodnotu. Lumbální infuzní test i tap test mají vysokou pozitivní prediktivní hodnotu klinické odpovědi na implantaci shuntu. Pacient s typickou symptomatologií, nálezem hydrocefalu na zobrazovacím vyšetření a pozitivním suplementárním testem bude velmi pravděpodobně z léčby profitovat. Suplementární testy jsou platnou součástí diagnostického algoritmu i přes svou invazivitu.

Pomocí zobrazení difuzních tenzorů na MR mozku provedené u pacientů s iNPH před operací, rok po operaci a u zdravých kontrol jsme zjistili změny difuzních parametrů v periventrikulární bílé hmotě. Pacienti měli ve srovnání se zdravými kontrolami vyšší MD v ALIC, PLIC a CC, což odráží vyšší stupeň periventrikulární axonální degenerace u pacientů s iNPH. Pacienti měli ve srovnání s kontrolami vyšší FA jen v PLIC. Tato oblast je tedy u pacientů s iNPH postižena kompresí. Po implantaci shuntu jsme v PLIC zaznamenali signifikantní pokles FA, což odpovídá dekompresi po derivaci likvoru. Pokles hodnoty však nebyl až k hodnotě zdravých kontrol.

U pacientů s iNPH a u zdravých kontrol jsme hodnotili výskyt znaků hydrocefalu s disproporcionálně rozšířenými subarachnoideálními prostory (DESH), hodnotili jsme také vztah mezi nálezem DESH a výsledkem léčby. Zjistili jsme, že se obraz DESH vyskytuje jen u nemocných iNPH, u zdravých kontrol nikoliv. Pacienti s DESH dosahovali lepších výsledků léčby, nežli pacienti bez DESH. DESH má tedy vysokou pozitivní prediktivní hodnotu. Negativní prediktivní hodnota je nízká,

nicméně je vyšší, nežli u suplementárních testů. Hodnocení DESH by mělo být pevnou součástí diagnostického algoritmu iNPH.

Pomocí parametru FA zobrazení difuzních tenzorů MR mozku jsme sledovali rozdíly mezi DESH, non-DESH skupinou a zdravými kontrolami. U pacientů s DESH iNPH jsme jistili vyšší kompresi bílé hmoty v PLIC oproti non-DESH pacientům. Potvrzuje to hypotézu, že obraz DESH je spojen s vyšší kompresí periventrikulární bílé hmoty. Obě skupiny měly vyšší FA v PLIC, než zdraví dobrovolníci. Po operaci FA v PLIC klesl u obou skupin, u pacientů s DESH byla FA však stále vyšší oproti zdravým. V non-DESH skupině byl pokles FA téměř až na úroveň zdravých. Tento jev nekoreloval s výsledky léčby, neboť DESH pacienti vykazovali pooperačně výraznější zlepšení klinického stavu.

*Klíčová slova*: idiopatický normotenzní hydrocefalus, disproporcionálně rozšířené subarachnoideální prostory, tap test, lumbální infuzní test, magnetická rezonance, zobrazení difuzních tenzorů

## 8. SUMMARY

By evaluating the effect of treatment of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) indicated for surgery based on positive supplementary tests, we determined their positive predictive value. Both the lumbar infusion test and the tap test have a high positive predictive value for the clinical response to shunt surgery. A patient with a typical symptomatology, a radiological examination finding, and a positive supplementary test will most likely benefit from surgery. Supplementary tests are a valid part of the diagnostic algorithm regardless their invasiveness.

Using diffusion tensor imaging on the MRI performed in patients with iNPH prior to surgery, one year after surgery and in healthy controls, we found changes in diffusion parameters in the periventricular white matter. Patients had a higher MD in ALIC, PLIC and CC compared to healthy controls, reflecting a higher degree of axonal degeneration in patients with iNPH. Patients in comparison with healthy controls had higher FA only in a PLIC. This area is affected by compression in patients with iNPH more severe. After the shunt surgery, we recorded a significant decrease in PLIC, which corresponds to the decompression after derivation of the CSF. However, the drop in value was not to the value of healthy controls.

In patients with iNPH and in healthy controls we evaluated the occurrence the signs of hydrocephalus with disproportionately enlarged subarachnoid spaces (DESH), we also evaluated the relationship between DESH finding and treatment outcome. We found that the DESH is present only in iNPH patients, not in healthy controls. DESH patients achieved better treatment outcomes than patients without DESH. DESH therefore has a high positive predictive value. The negative predictive value is low, however, it is higher than in the supplementary tests. DESH assessment should be a part of the iNPH diagnostic algorithm.

Using the FA parameter of the diffusion tensor imaging, we observed the differences between DESH group, non-DESH group and healthy controls. In patients with DESH, we recorded higher white matter compression in PLIC compared to non-DESH patients. It confirms the hypothesis that the DESH is associated with the higher compression of the periventricular white matter. Both groups had a higher FA in PLIC than healthy volunteers. After the surgery FA in PLIC decreased in both groups, in patients with DESH FA was still higher than in healthy controls. In the non-DESH group, the FA decreased almost to the healthy controls level. This phenomenon did not correlate with the treatment results, as DESH patients showed better postoperative improvement in clinical status, than non-DESH patients.

*Key words:* idiopathic normal pressure hydrocephalus, disproportionately enlarged subarachnoid spaces, tap test, lumbar infusion test, magnetic resonance, diffusion tensor imaging

## 9. LITERATURA


1. Adams, R. D., Fisher, C. M., Hakim, S., Ojemann, R. G. & Sweet, W. H. Symptomatic occult hydrocephalus with “normal” cerebrospinal-fluid pressure.A treatable syndrome. The New England Journal of Medicine. 1965; 273, 117–126.

2. Algin, O., Hakyemez, B. & Parlak, M. Proton MR spectroscopy and white matter hyperintensities in idiopathic normal pressure hydrocephalus and other dementias. The British Journal of Radiology. 2010a; 83, 747–752.

3. Algin, O., Hakyemez, B. & Parlak, M. The efficiency of PC-MRI in diagnosis of normal pressure hydrocephalus and prediction of shunt response. Academic Radiology. 2010b; 17, 181–187.

4. Allali, G., Assal, F., Kressig, R. W., Dubost, V., Herrmann, F. R. & Beauchet, O. Impact of impaired executive function on gait stability. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2008; 26, 364–369.

5. Andresen, M. & Juhler, M. Intracranial pressure following complete removal of a small demarcated brain tumor: a model for normal intracranial pressure in humans. Journal of Neurosurgery. 2014; 121, 797–801.

6. Armand, S., Allet, L., Landis, T., Beauchet, O., Assal, F. & Allali, G. Interest of dual-task-related gait changes in idiopathic normal pressure hydrocephalus. European Journal of Neurology. 2011; 18, 1081–1084.

7. Assaf, Y., Ben-Sira, L., Constantini, S., Chang, L. C. & Beni-Adani, L. Diffusion tensor imaging in hydrocephalus: initial experience. AJNR. American journal of neuroradiology. 2006; 27, 1717–1724.

8. Aygok, G., Marmarou, A. & Young, H. F. Three-year outcome of shunted idiopathic NPH patients. Acta Neurochirurgica. Supplement. 2005; 95, 241–245.

9. Bech, R. A., Juhler, M., Waldemar, G., Klinken, L. & Gjerris, F. Frontal brain and leptomeningeal biopsy specimens correlated with cerebrospinal fluid

outflow resistance and B-wave activity in patients suspected of normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 1997; 40, 497–502.

10. Bellur, S. N., Chandra, V. & McDonald, L. W. Arachnoidal cell hyperplasia. Its relationship to aging and chronic renal failure. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 1980; 104, 414–416.

11. Bergsneider, M., Black, P. M., Klinge, P., Marmarou, A. & Relkin, N. Surgical management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2005; 57, S29–39; discussion ii–v.

12. Boon, A. J. *et al.* Dutch normal-pressure hydrocephalus study: prediction of outcome after shunting by resistance to outflow of cerebrospinal fluid. Journal of Neurosurgery. 1997; 87, 687–693.

13. Børgesen, S. E., Albeck, M. J., Gjerris, F., Czosnyka, M. & Laniewski, P. Computerized infusion test compared to steady pressure constant infusion test in measurement of resistance to CSF outflow. Acta Neurochirurgica. 1992; 119, 12–16.

14. Bradley, W. G. Magnetic Resonance Imaging of Normal Pressure Hydrocephalus. Seminars in ultrasound, CT, and MR. 2016; 37, 120–128.

15. Bradley, W. G., Scalzo, D., Queralt, J., Nitz, W. N., Atkinson, D. J. & Wong, P. Normal-pressure hydrocephalus: evaluation with cerebrospinal fluid flow measurements at MR imaging. Radiology. 1996; 198, 523–529.

16. Craven, C. L., Toma, A. K., Mostafa, T., Patel, N. & Watkins, L. D. 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. 2016; 34, 294–298.

17. Crockard, H. A., Hanlon, K., Duda, E. E. & Mullan, J. F. Hydrocephalus as a cause of dementia: evaluation by computerised tomography and intracranial pressure monitoring. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1977; 40, 736–740.

18. Dandy WE Where is the CSF absorbed? (n.d.); 1929, 2012–2014.

19. Dandy WE, Blackfan KD Internal hydrocephalus. An experimental, clinical and pathological study. 1914; 406–482.

20. Daou, B., Klinge, P., Tjoumakaris, S., Rosenwasser, R. H. & Jabbour, P. Revisiting secondary normal pressure hydrocephalus: does it exist? A review. Neurosurgical Focus. 2016; 41, E6.

21. De Groat, W. C. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. The Urologic Clinics of North America. 1993; 20, 383–401.

22. Del Bigio, M. R., Wilson, M. J. & Enno, T. Chronic hydrocephalus in rats and humans: white matter loss and behavior changes. Annals of Neurology. 2003; 53, 337–346.

23. Del Mar Matarín, M., Pueyo, R., Poca, M. A., Falcón, C., Mataró, M., Bargalló, N., Sahuquillo, J. & Junqué, C. Post-surgical changes in brain metabolism detected by magnetic resonance spectroscopy in normal pressure hydrocephalus: results of a pilot study. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2007; 78, 760–763.

24. Di Chiro, G. Observations on the circulation of the cerebrospinal fluid. Acta Radiologica: Diagnosis. 1966; 5, 988–1002.

25. Di Chiro, G. & Grove, A. S. Evaluation of surgical and spontaneous cerebrospinal fluid shunts by isotope scanning. Journal of Neurosurgery. 1966; 24, 743–748.

26. Di Rocco, C., Pettorossi, V. E., Caldarelli, M., Mancinelli, R. & Velardi, F. Communicating hydrocephalus induced by mechanically increased amplitude of the intraventricular cerebrospinal fluid pressure: experimental studies. Experimental Neurology. 1978; 59, 40–52.

27. Dumarey, N. E., Massager, N., Laureys, S. & Goldman, S. Voxel-based assessment of spinal tap test-induced regional cerebral blood flow changes in

normal pressure hydrocephalus. Nuclear Medicine Communications. 2005; 26, 757–763.

28. Eide, P. K. & Brean, A. Cerebrospinal fluid pulse pressure amplitude during lumbar infusion in idiopathic normal pressure hydrocephalus can predict response to shunting. Cerebrospinal Fluid Research. 2010; 7, 5.

29. Evans, W. A. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. Archives of Neurology & Psychiatry. 1942; 47, 931–937.

30. Garcia-Armengol, R., Domenech, S., Botella-Campos, C., Goncalves, F. J., Menéndez, B., Teixidor, P., Muñoz-Narbona, L. & Rimbau, J. Comparison of elevated intracranial pressure pulse amplitude and disproportionately enlarged subarachnoid space (DESH) for prediction of surgical results in suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus. Acta Neurochirurgica. 2016; 158, 2207–2213.

31. Governale, L. S., Fein, N., Logsdon, J. & Black, P. M. Techniques and complications of external lumbar drainage for normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2008; 63, 379–384; discussion 384.

32. Graff-Radford, N. R. & Godersky, J. C. Normal-pressure hydrocephalus. Onset of gait abnormality before dementia predicts good surgical outcome. Archives of Neurology. 1986; 43, 940–942.

33. Greitz, D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. Neurosurgical Review. 2004a; 27, 145–165; discussion 166–167.

34. Greitz, D. The hydrodynamic hypothesis versus the bulk flow hypothesis. Neurosurgical Review. 2004b; 27, 299–300.

35. Greitz, D. Paradigm shift in hydrocephalus research in legacy of Dandy's pioneering work: rationale for third ventriculostomy in communicating hydrocephalus. Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery. 2007; 23, 487–489.

36. Griffiths, D. J., Tadic, S. D., Schaefer, W. & Resnick, N. M. Cerebral control of the lower urinary tract: how age-related changes might predispose to urge incontinence. NeuroImage. 2009; 47, 981–986.

37. Haan, J. & Thomeer, R. T. Predictive value of temporary external lumbar drainage in normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 1988; 22, 388–391.

38. Hakim, S. & Adams, R. D. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. Journal of the Neurological Sciences. 1965; 2, 307–327.

39. Hashimoto, M., Ishikawa, M., Mori, E., Kuwana, N. & Study of INPH on neurological improvement (SINPHONI) Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. Cerebrospinal Fluid Research. 2010; 7, 18.

40. Hattingen, E., Jurcoane, A., Melber, J., Blasel, S., Zanella, F. E., Neumann-Haefelin, T. & Singer, O. C. Diffusion tensor imaging in patients with adult chronic idiopathic hydrocephalus. Neurosurgery. 2010; 66, 917–924.

41. Hattori, T., Ito, K., Aoki, S., Yuasa, T., Sato, R., Ishikawa, M., Sawaura, H., Hori, M. & Mizusawa, H. White matter alteration in idiopathic normal pressure hydrocephalus: tract-based spatial statistics study. AJNR. American journal of neuroradiology. 2012; 33, 97–103.

42. Hattori, T., Yuasa, T., Aoki, S., Sato, R., Sawaura, H., Mori, T. & Mizusawa, H. Altered microstructure in corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus: comparison with Alzheimer disease and Parkinson disease with dementia. AJNR. American journal of neuroradiology. 2011; 32, 1681–1687.

43. Hellström, P., Edsbagge, M., Archer, T., Tisell, M., Tullberg, M. & Wikkelsø, C. The neuropsychology of patients with clinically diagnosed idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2007; 61, 1219–1226; discussion 1227–1228.

44. Hellström, P., Edsbagge, M., Blomsterwall, E., Archer, T., Tisell, M., Tullberg, M. & Wikkelsø, C. Neuropsychological effects of shunt treatment in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2008; 63, 527–535; discussion 535–536.

45. Hiraoka, K., Yamasaki, H., Takagi, M., Saito, M., Nishio, Y., Iizuka, O., Kanno, S., Kikuchi, H. & Mori, E. Is the midbrain involved in the manifestation of gait disturbance in idiopathic normal-pressure hydrocephalus? Journal of Neurology. 2011; 258, 820–825.

46. Ishikawa, M., Hashimoto, M., Kuwana, N., Mori, E., Miyake, H., Wachi, A., Takeuchi, T., Kazui, H. & Koyama, H. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurologia Medico-Chirurgica. 2008; 48 Suppl, S1–23.

47. Ishikawa, M., Oowaki, H., Takezawa, M., Takenaka, T., Yamada, S., Yamamoto, K. & Okamoto, S. Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus and Its Implication in Pathogenesis. Acta Neurochirurgica. Supplement. 2016; 122, 287–290.

48. James, A. E., Flor, W. J., Novak, G. R., Ribas, J. L., Parker, J. L. & Sickel, W. L. The ultrastructural basis of periventricular edema: preliminary studies. Radiology. 1980; 135, 747–750.

49. Jurcoane, A., Keil, F., Szelenyi, A., Pfeilschifter, W., Singer, O. C. & Hattingen, E. Directional diffusion of corticospinal tract supports therapy decisions in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neuroradiology. 2014; 56, 5–13.

50. Kahlon, B., Sundbärg, G. & Rehncrona, S. Comparison between the lumbar infusion and CSF tap tests to predict outcome after shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2002; 73, 721–726.

51. Katzman, R. & Hussey, F. A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. I. Rationale and method. Neurology. 1970; 20, 534–544.

52. Kiefer, M., Eymann, R., Komenda, Y. & Steudel, W. I. [A grading system for chronic hydrocephalus]. Zentralblatt Für Neurochirurgie. 2003; 64, 109–115.

53. Kieffer, S. A., Stadlan, E. M. & D'Angio, G. J. Anatomic studies of the distribution and effects of intrathecal radioactive gold. Acta Radiologica: Therapy, Physics, Biology. 1969; 8, 27–37.

54. Kim, M. J., Seo, S. W., Lee, K. M., Kim, S. T., Lee, J. I., Nam, D. H. & Na, D. L. Differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus from other dementias using diffusion tensor imaging. AJNR. American journal of neuroradiology. 2011; 32, 1496–1503.

55. Kitagaki, H., Mori, E., Ishii, K., Yamaji, S., Hirono, N. & Imamura, T. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. AJNR. American journal of neuroradiology. 1998; 19, 1277–1284.

56. Klinge, P., Hellström, P., Tans, J., Wikkelsø, C. & European iNPH Multicentre Study Group One-year outcome in the European multicentre study on iNPH. Acta Neurologica Scandinavica. 2012; 126, 145–153.

57. Kojoukhova, M., Koivisto, A. M., Korhonen, R., Remes, A. M., Vanninen, R., Soininen, H., Jääskeläinen, J. E., Sutela, A. & Leinonen, V. Feasibility of radiological markers in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Acta Neurochirurgica. 2015; 157, 1709–1718; discussion 1719.

58. Kosteljanetz, M. Intracranial pressure: cerebrospinal fluid dynamics and pressure-volume relations. Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum. 1987; 111, 1–23.

59. Koyama, T., Marumoto, K., Domen, K., Ohmura, T. & Miyake, H. Diffusion tensor imaging of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a voxel-based fractional anisotropy study. Neurologia Medico-Chirurgica. 2012; 52, 68–74.

60. Kuba, H., Inamura, T., Ikezaki, K., Inoha, S., Nakamizo, A., Shono, T., Fukui, K. & Fukui, M. Gait disturbance in patients with low pressure hydrocephalus. Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia. 2002; 9, 33–36.

61. Kuriyama, N. *et al.* Nationwide hospital-based survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus in Japan: Epidemiological and clinical characteristics. Brain and Behavior. 2017; 7, e00635.

62. Le Bihan, D., Turner, R., Douek, P. & Patronas, N. Diffusion MR imaging: clinical applications. AJR. American journal of roentgenology. 1992; 159, 591–599.

63. Lee, P. H., Yong, S. W., Ahn, Y. H. & Huh, K. Correlation of midbrain diameter and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Journal of Neurology. 2005; 252, 958–963.

64. Lenfeldt, N., Hauksson, J., Birgander, R., Eklund, A. & Malm, J. Improvement after cerebrospinal fluid drainage is related to levels of N-acetyl-aspartate in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2008; 62, 135–141, discussion 141–142.

65. Lundberg, N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum. 1960; 36, 1–193.

66. Lundin, F., Tisell, A., Dahlqvist Leinhard, O., Tullberg, M., Wikkelsö, C., Lundberg, P. & Leijon, G. Reduced thalamic N-acetylaspartate in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a controlled 1H-magnetic resonance spectroscopy study of frontal deep white matter and the thalamus using absolute quantification. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2011; 82, 772–778.

67. Marmarou, A., Bergsneider, M., Klinge, P., Relkin, N. & Black, P. M. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of

idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2005a; 57, S17–28; discussion ii–v.

68. Marmarou, A., Bergsneider, M., Relkin, N., Klinge, P. & Black, P. M. Development of guidelines for idiopathic normal-pressure hydrocephalus: introduction. Neurosurgery. 2005b; 57, S1–3; discussion ii–v.

69. Martín-Láez, R., Caballero-Arzapalo, H., López-Menéndez, L. Á., Arango-Lasprilla, J. C. & Vázquez-Barquero, A. Epidemiology of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Systematic Review of the Literature. World Neurosurgery. 2015;. 84(6): 2002-9.

70. Massicotte, E. M. & Del Bigio, M. R. Human arachnoid villi response to subarachnoid hemorrhage: possible relationship to chronic hydrocephalus. Journal of Neurosurgery. 1999; 91, 80–84.

71. Mataró, M., Matarín, M., Poca, M. A., Pueyo, R., Sahuquillo, J., Barrios, M. & Junqué, C. Functional and magnetic resonance imaging correlates of corpus callosum in normal pressure hydrocephalus before and after shunting. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2007; 78, 395–398.

72. McGovern, R. A., Kelly, K. M., Chan, A. K., Morrissey, N. J. & McKhann, G. M. Should ventriculoatrial shunting be the procedure of choice for normal-pressure hydrocephalus? Journal of Neurosurgery. 2014; 120, 1458–1464.

73. Meier, U. The grading of normal pressure hydrocephalus. Biomedizinische Technik. Biomedical Engineering. 2002; 47, 54–58.

74. Meier, U. & Mutze, S. Does the ventricle size change after shunt operation of normal-pressure hydrocephalus? Acta Neurochirurgica. Supplement. 2005; 95, 257–259.

75. Miyajima, M., Kazui, H., Mori, E., Ishikawa, M. & , on behalf of the SINPHONI-2 Investigators One-year outcome in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: comparison of lumboperitoneal shunt to ventriculoperitoneal shunt. Journal of Neurosurgery. 2016; 125, 1483–1492.

76. Mocco, J., Tomey, M. I., Komotar, R. J., Mack, W. J., Frucht, S. J., Goodman, R. R. & McKhann, G. M. Ventriculoperitoneal shunting of idiopathic normal pressure hydrocephalus increases midbrain size: a potential mechanism for gait improvement. Neurosurgery. 2006; 59, 847–850; discussion 850–851.

77. Ng, S. E. S., Low, A. M. S., Tang, K. K., Chan, Y. H. & Kwok, R. K. Value of quantitative MRI biomarkers (Evans' index, aqueductal flow rate, and apparent diffusion coefficient) in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Journal of magnetic resonance imaging: JMRI. 2009; 30, 708–715.

78. Nour, S., Svarer, C., Kristensen, J. K., Paulson, O. B. & Law, I. Cerebral activation during micturition in normal men. Brain: A Journal of Neurology. 2000; 123 ( Pt 4), 781–789.

79. Ouchi, Y., Nakayama, T., Kanno, T., Yoshikawa, E., Shinke, T. & Torizuka, T. In vivo presynaptic and postsynaptic striatal dopamine functions in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2007; 27, 803–810.

80. Poca, M. A., Sahuquillo, J., Busto, M., Rovira, A., Capellades, J., Mataró, M. & Rubio, E. Agreement between CSF flow dynamics in MRI and ICP monitoring in the diagnosis of normal pressure hydrocephalus. Sensitivity and specificity of CSF dynamics to predict outcome. Acta Neurochirurgica. Supplement. 2002; 81, 7–10.

81. Podsiadlo, D. & Richardson, S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. Journal of the American Geriatrics Society. 1991; 39, 142–148.

82. Pujari, S., Kharkar, S., Metellus, P., Shuck, J., Williams, M. A. & Rigamonti, D. Normal pressure hydrocephalus: long-term outcome after shunt surgery. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2008; 79, 1282–1286.

83. Radovnický et al. Zobrazení difuzních tenzorů u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem. 2017; 80, 328–331.

84. Radovnický, T., Vachata, P. & Sameš, M. Telemetrický monitoring intrakraniálního tlaku v diagnostice hydrocefalu a nitrolební hypertenze. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie : časopis českých a slovenských neurologů a neurochirurgů. 2013; 76, 723–727.

85. Relkin, N., Marmarou, A., Klinge, P., Bergsneider, M. & Black, P. M. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2005; 57, S4–16; discussion ii–v.

86. Sakakibara, R., Uchiyama, T., Kanda, T., Uchida, Y., Kishi, M. & Hattori, T. [Urinary dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus]. Brain and Nerve = Shinkei Kenkyu No Shinpo. 2008; 60, 233–239.

87. Schonberg, T., Pianka, P., Hendler, T., Pasternak, O. & Assaf, Y. Characterization of displaced white matter by brain tumors using combined DTI and fMRI. NeuroImage. 2006; 30, 1100–1111.

88. Scollato, A., Gallina, P., Gautam, B., Pellicanò, G., Cavallini, C., Tenenbaum, R. & Di Lorenzo, N. Changes in aqueductal CSF stroke volume in shunted patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus. AJNR. American journal of neuroradiology. 2009; 30, 1580–1586.

89. Shinoda, N. *et al.* 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. 2017; 1–7.

90. Stephensen, H., Andersson, N., Eklund, A., Malm, J., Tisell, M. & Wikkelso, C. Objective B wave analysis in 55 patients with non-communicating and communicating hydrocephalus. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2005; 76, 965–970.

91. Stolze, H., Kuhtz-Buschbeck, J. P., Drücke, H., Jöhnk, K., Diercks, C., Palmié, S., Mehdorn, H. M., Illert, M. & Deuschl, G. Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus--which parameters respond to the

CSF tap test? Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2000; 111, 1678–1686.

92. Symon, L. & Dorsch, N. W. Use of long-term intracranial pressure measurement to assess hydrocephalic patients prior to shunt surgery. Journal of Neurosurgery. 1975; 42, 258–273.

93. Synek, V., Reuben, J. R. & Du Boulay, G. H. Comparing Evans' index and computerized axial tomography in assessing relationship of ventricular size to brain size. Neurology. 1976; 26, 231–233.

94. Tasiou, A., Brotis, A. G., Esposito, F. & Paterakis, K. N. Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a review study. Neurosurgical Review. 2016; 39, 557–563.

95. Tisell, M., Tullberg, M., Hellström, P., Blomsterwall, E. & Wikkelsø, C. Neurological symptoms and signs in adult aqueductal stenosis. Acta Neurologica Scandinavica. 2003; 107, 311–317.

96. Toma, A. K., Holl, E., Kitchen, N. D. & Watkins, L. D. Evans' index revisited: the need for an alternative in normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2011; 68, 939–944.

97. Tullberg, M., Ziegelitz, D., Ribbelin, S. & Ekholm, S. White matter diffusion is higher in Binswanger disease than in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Acta Neurologica Scandinavica. 2009; 120, 226–234.

98. Vakili, S. *et al.* Timing of surgical treatment for idiopathic normal pressure hydrocephalus: association between treatment delay and reduced short-term benefit. Neurosurgical Focus. 2016; 41, E2.

99. Van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J. & van Gijn, J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke; a Journal of Cerebral Circulation. 1988; 19, 604–607.

100. Walchenbach, R., Geiger, E., Thomeer, R. T. W. M. & Vanneste, J. a. L. The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of

shunting on normal pressure hydrocephalus. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2002; 72, 503–506.

101. Wallenstein, M. B. & McKhann, G. M. Salomón Hakim and the discovery of normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2010; 67, 155–159; discussion 159.

102. Welschehold, S., Schmalhausen, E., Dodier, P., Vulcu, S., Oertel, J., Wagner, W. & Tschan, C. A. First clinical results with a new telemetric intracranial pressure-monitoring system. Neurosurgery. 2012; 70, 44–49; discussion 49.

103. Wikkelsø, C., Hellström, P., Klinge, P. M., Tans, J. T. J. & European iNPH Multicentre Study Group 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, and Psychiatry. 2013; 84, 562–568.

104. Wilson, C. B. & Bertan, V. Role of the anterior choroidal artery in hydrocephalus. Surgical Forum. 1965; 16, 438–440.

105. Wilson, C. B. & Bertan, V. Interruption of the anterior choroidal artery in experimental hydrocephalus. Archives of Neurology. 1967; 17, 614–619.

106. Yang, E., Nucifora, P. G. & Melhem, E. R. Diffusion MR imaging: basic principles. Neuroimaging Clinics of North America. 2011; 21, 1–25, vii.

107. Yogev-Seligmann, G., Hausdorff, J. M. & Giladi, N. The role of executive function and attention in gait. Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society. 2008; 23, 329–342; quiz 472.

108. Zaaroor, M., Bleich, N., Chistyakov, A., Pratt, H. & Feinsod, M. Motor evoked potentials in the preoperative and postoperative assessment of normal pressure hydrocephalus. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1997; 62, 517–521.

## 10. PŘEHLED PUBLIKACÍ AUTORA

*Publikace s IF, které jsou podkladem dizertační práce*

1. Radovnický T., Nováková M., Derner M., Vachata P., Sameš M. Současné možnosti využití magnetické rezonance v diagnostice normotenzního hydrocefalu. Cesk Slov Neurol N. 2013; 76/109(5): 584-591. (IF 0,159)
2. Radovnický T., Vachata P., Sameš M. Telemetrický monitoring intrakraniálního tlaku v diagnostice hydrocefalu a nitrolební hypertenze – naše první zkušenosti. Cesk Slov Neurol N. 2013; 76/109(6): 723-727. (IF 0,159)
3. Radovnický T., Adámek D., Derner M., Sameš M.: Fractional anisotropy in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Acta Neurochir (Wien). 2016; 158(8): 1495-500. (IF 2015/2016 1,617)
4. Radovnický T., Adámek D., Derner M., Sameš M.: Zobrazení difuzních tenzorů u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem. Cesk Slov Neurol N. 2017 80/113(3): 328-331. (IF 2015/2016 0,209)

*Publikace číslo 2 souvisí s tématem dizertační práce, ale není jejím přímým podkladem.*

*Publikace bez IF, která souvisí s tématem dizertační práce.*

1. Radovnický T., Sameš M.: Patofyziologie, klasifikace a funkční testy u normotenzního hydrocefalu. Neurol. pro Praxi, 2016; 17(4): 218-223.

*Ostatní publikace autora s IF*

1. Radovnický T., Sameš M.: Cerebelární mutizmus po resekci meduloblastomu u dítěte-kazuistika. Cesk Slov Neurol N. 2008; 71/104(4): 483-486. (IF 0,319)

2. Bartoš R., Sameš M., Zolal A., Radovnický T., Hejčl A., Vachata P., Cihlář F., Bejšovec D., Petrovický P.: Resekce inzulárních gliomů – volumetrické měření radikality. Cesk Slov Neurol N. 2009; 72/105(6): 534-541. (IF 0,246)
3. Sameš M., Zolal A., Radovnický T., Vachata P., Bartoš R., Derner M.: Použití metod magnetické rezonance pro posouzení cerebrovaskulární rezervní kapacity. Cesk Slov Neurol N. 2009; 72/105(4): 323-330. (IF 0,246)
4. Sameš M., Radovnický T., Zolal A., Nováková M., Derner M., Vachata P., Bartoš R.: Změny na perfuzní počítačové tomografii po konvenčním extra-intrakraniálním bypassu. Cesk Slov Neurol N. 2010;73/106(3): 267-273. (IF 0,393)
5. Bartoš R., Vachata P., Hejčl A., Zolal A., Malucelli A., Radovnický T., Posltová M., Cihlář F., Derner M., Sameš M.: Vliv funkčního mapování na výsledky operací nízkostupňových gliomů WHO grade II. Cesk Slov Neurol N. 2011; 74/107(3): 292-298. (IF 0,279)
6. Bartoš R., Malucelli A., Provazníková E., Radovnický T., Zolal A., Hejčl A., Sameš M.: Zadní interhemisférický prekuneální/ transspleniální přístup k intrinsickým mozkovým lézím. Cesk Slov Neurol N. 2012; 75/108(3): 354-358. (IF 0,366)
7. Hejčl A., Radovnický T., Sameš M.: Naše zkušenosti s laterálním supraorbitálním přístupem při operacích mozkových aneuryzmat. Cesk Slov Neurol N. 2012; 75/108(2): 203-207. (IF 0,366)
8. Sameš M., Vachata P., Zolal A., Radovnický T., Ceé J., Cihlář F. Chirurgie baze lební. Minimonografie. Cesk Slov Neurol N. 2013; 76/109(4): 402-424. (IF 0,159)

9. Bartoš R., Radovnický T., Orlický M., Bejšovec D., Prokšová J., Sameš M.: Kombinovaný paramediánní supracerebellární-transtentoriální a miniinvazivní subokcipitální přístup při resekci gliomu celé délky mediobazální temporální oblasti. Cesk Slov Neurol N. 2014; 77/110(3): 353-358. (IF 0,165)
10. Bartoš R., Malucelli A., Radovnický T., Hečl A., Ceé J., Sameš M.: Volumetrické hodnocení resekability gliomů inzuly. Cesk Slov Neurol N. 2014; 77/110(5): 568-575. (IF 0,165)
11. Radovnicky T. Comment of the "Letter Regarding the Article 'Fractional anisotropy in patients with disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus'". Acta Neurochir (Wien). 2016; 158(11): 2217. (IF 2015/2016 1,617, IF není započítán do celkového počtu)
12. Radovnicky T., Vachata P., Bartos R., Sames M.: The Masaryk Hospital Extra – Intracranial Bypass Study. Neurosurg Rev. 2017; 40(1): 53-57. (IF 2015/2016 2,166)
13. Hejčl A., Švihlová H., Sejkorová A., Radovnický T., Adámek D., Hron J., Dragomir-Daescu D., Málek J., Sameš M.: Computational fluid dynamics of a fatal ruptured anterior communicating artery aneurysm. J Neurol Surg A. In press. (IF 2016/2017 0,726)

*Ostatní publikace autora bez IF*

1. Černý V., Sameš M., Radovnický T., Vojtíšek P. Adenosinem indukovaná zástava oběhu v průběhu operace mozkové tepenné výdutě – první zkušenost. Anest. intenziv. Med. 2016; 27, 15-18.

*IF všech publikací: 6,857*

**PŘÍLOHA 1**

PUBLIKACE AUTORA SOUVISEJÍCÍ S TÉMATEM DISERTAČNÍ PRÁCE

www.csnn.eu | stazeno: 27.1.2016 | login: tomas.radovnicky@kzcr.eu



# Současné možnosti využití magnetické rezonance v diagnostice normotenzního hydrocefalu

## Current Possibilities of the Use of Magnetic Resonance in the Diagnosis of Normal Pressure Hydrocephalus


### Souhrn

Normotenzní hydrocefalus, především idiopatický, je choroba osob vyššího věku, jejíž diagnostika je stále předmětem odborného výzkumu a diskuzí. Jako perspektivní se jeví v této oblasti vyšetření magnetickou rezonancí mozku. V přehledu uvádíme metody magnetické rezonance využitelné v diagnostice normotenzního hydrocefalu. Zabýváme se jak vyšetřením standardní magnetickou rezonancí, která zobrazuje mozkový parenchym morfologicky, tak i modalitami, které poskytují cenné informace o funkčním stavu mozkové tkáně. Ačkoliv je výzkum v této oblasti slibný, stále se nedaří identifikovat optimální modalitu vyšetření a magnetická rezonance prozatím zůstává metodou komplementární a nemůže v současnosti nahradit prováděné likvorodynamické testování.

### Abstract

Normal pressure hydrocephalus, especially idiopathic, is a disease of older age. Diagnosis of this disease is still a topic of scientific research and discussions. Magnetic resonance imaging of the brain seems to be a perspective diagnostic tool. In our review, we present modalities of magnetic resonance imaging of the brain that can be useful in the diagnostic algorithm of normal pressure hydrocephalus. We present both, conventional magnetic resonance imaging that shows the morphology of brain parenchyma, as well as modalities that provide valuable information about the functional parameters of the brain tissue. Although research in this area is promising, the optimal modality of magnetic resonance imaging of the brain has not been identified yet. Therefore, magnetic resonance imaging continues to be used as a complementary method and cannot fully replace the liquorodynamic tests.


### Použité zkratky

| | | | |
|---|---|---|---|
| ADC | kvocient zjevné difuze (Apparent Diffusion Coefficient) | MD | průměrná difuzivita (Mean Diffusivity) |
| BD | Binswangerova nemoc (Binswanger's Disease) | MR | magnetická rezonance (Magnetic Resonance) |
| Cho | cholin | NAA | N-acetylaspartát |
| Cr | kreatin (creatin) | NPH | normotenzní hydrocefalus (Normal Pressure Hydrocephalus) |
| CSF | mozkomíšní mok (CerebroSpinal Fluid) | PC-MRI | metoda fázového kontrastu magnetické rezonance (Phase Contrast Magnetic Resonance Imaging) |
| CT | výpočetní tomografie (Computed Tomography) | PWI | perfuzně vážený obraz (Perfusion Weighted Imaging) |
| DTI | zobrazení difuzních tenzorů (Diffusion Tensor Imaging) | rCBV | relativní objem krve v mozku (relative Cerebral Blood Volume) |
| DTPA | diethylentriaminpentaacetát | ROI | oblast zájmu (Region Of Interest) |
| DWI | difuzně vážený obraz (Diffusion Weighted Imaging) | Tna | celkový N-acetylaspartát (Total N-acetylaspartate) |
| FA | frakční anizotropie (Fractional Anisotropy) | | |

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NT14448-3/2013.

**Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.**
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
**Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.**
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**T. Radovnický[1], M. Nováková[2], M. Derner[2], P. Vachata[1], M. Sameš[1]**

[1] Neurochirurgická klinika Univerzity J. E. Purkyně a Krajská zdravotní a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.
[2] Radiologické oddělení, Krajská zdravotní a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

✉ **MUDr. Tomáš Radovnický**
**Neurochirurgická klinika**
**Univerzity J. E. Purkyně**
**a Krajská zdravotní a. s.**
**Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.**
**Sociální péče 3316/12A**
**401 13 Ústí nad Labem**
**e-mail: tomas.radovnicky@kzcr.eu**

Přijato k recenzi: 7. 2. 2013
Přijato do tisku: 18. 2. 2013

### Klíčová slova

normotenzní hydrocefalus – poruchy chůze – demence – inkontinence – magnetická rezonance mozku

### Key words

normal pressure hydrocephalus – gait disturbances – dementia – incontinentia – magnetic resonance imaging of the brain



Tento clanek podleha autorskemu zakonu a jeho vyuziti je mozne v souladu s pravnim prohlasenim: www.csnn.eu/prohlaseni

www.csnn.eu | stazeno: 27.1.2016 | login: tomas.radovnicky@kzcr.eu

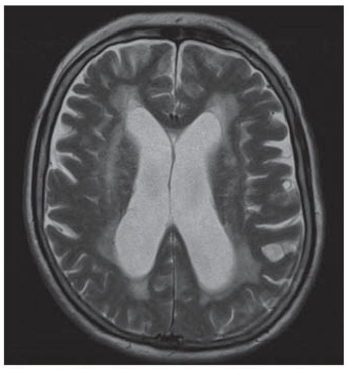


## Úvod

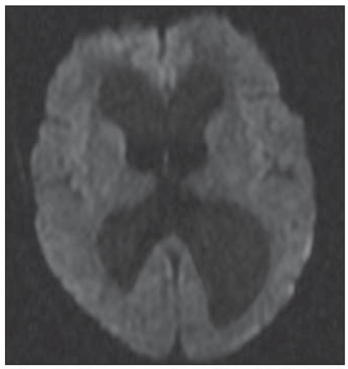
Normotenzní hydrocefalus (NPH), především idiopatický, je choroba vyššího věku, která významným způsobem zhoršuje kvalitu života a zvyšuje závislost pacientů na rodině či na ústavní péči. NPH proto představuje závažný zdravotnický, ale i socioekonomický problém. Tato choroba byla popsána poprvé Hakimem a Adamsem již v roce 1965 jako typ komunikujícího hydrocefalu s normálním tlakem mozkomíšního moku [1]. Ačkoliv je tedy známa již několik desítek let, její etiologie a patogeneze není dosud objasněna. Pokud se NPH diagnostikuje správně a pacientovi se dostane adekvátní léčby (zkratový výkon), dochází ke zlepšení kvality života [2]. Diagnostika NPH by se měla opírat o typickou klinickou Hakimovu-Adamsovu triádu, tzn. poruchy chůze, kognitivní deficit a sfinkterové poruchy. Další součástí mozaiky diagnostiky NPH je likvorodynamické vyšetřování, nejčastěji lumbální infuzní test či dočasné zavedení zevní lumbální drenáže. Používanou metodou na některých pracovištích je i přímé měření intrakraniálního tlaku zavedeným čidlem [3]. Stěžejní pro diagnostiku NPH jsou i zobrazovací metody. Výpočetní tomografie (CT) a magnetická rezonance mozku (MR) ukáže základní nález při onemocnění NPH, a to dilataci komorového systému. CT je základním vyšetřením pro zobrazení mozkové tkáně a likvorových prostor či perfuze daných oblastí parenchymu. Při vyšetřování CT ale pacienta vystavujeme radiační zátěži a při srovnání s MR má nižší kontrastní rozlišení. MR vyšetření je oproti tomu nezátěžové a v poslední době se objevují nová programová vybavení pro MR, která v diagnostice NPH poskytují informace nejen o morfologii mozkové tkáně, ale i o funkčních a metabolických vlastnostech mozkového parenchymu. V dalším textu metody používané v diagnostice NPH shrnujeme. Jedná se o vyšetření standardní MR, difuzně a perfuzně vážené MR, zobrazení difuzních tenzorů, volumetrii, metodu fázového kontrastu a MR cisternografii. Vynecháváme přitom technické detaily a metodologii jednotlivých vyšetření, neboť toto sdělení je určeno zejména neurologické a neurochirurgické odborné veřejnosti. Jednotlivé metody jsou řazeny chronologicky dle vzniku.

## Standardní magnetická rezonance

Standardní MR mozku je základní vyšetření v diagnostice NPH. U všech pacientů by měla být přítomna dilatace komorového sytému, která je ve většině studií definována jako Evansův index > 0,3. Tento index je poměrem mezi maximální šíří frontálních rohů postranních komor a maximálním vnitřním průměrem lebky [4]. Hattori et al udávají, že pacienti s NPH měli oproti pacientům s jiným typem demencí signifikantně vyšší Evansův index (0,37 ± 0,04) [5]. Vyšší Evansův index je velmi senzitivní, ale málo specifický pro NPH a výše hodnoty Evansova indexu nekoreluje s tíží klinických příznaků a nepředpovídá odpověď pacienta na zkratový výkon. U klinických responderů se také Evansův index často nevrací zpět k fyziologické hodnotě [6]. Evansův index se může velmi lišit v závislosti na výši axiálního řezu či úhlu zobrazení. Proto by dle Tomy et al mělo být využíváno volumetrické měření objemu komor. Nejvíce podle této práce s volumetrickým měřením koreloval Evansův index měřený 16 mm nad rovinou danou spojnicí commisura anterior a posterior [7]. Ambarki et al v práci, která srovnává volumetrické měření objemu komor a hodnotu Evansova indexu, taktéž došli k závěru, že tyto hodnoty spolu nekorelují, a doporučují používat spíše volumetrii [8]. Další měřenou hodnotou je úhel corpus callosum. Ishii et al srovnávali úhel corpus callosum u pacientů s NPH, Alzheimerovou chorobou a u zdravých dobrovolníků. Dle jejich měření byl úhel corpus callosum u NPH pacientů signifikantně menší než u ostatních dvou skupin [9]. V T2 váženém obraze jsou u pacientů s NPH viditelné periventrikulární hyperintenzity dané transependymálním prosakem mozkomíšního moku, tedy zvýšením obsahu vody v extracelulárním prostoru (obr. 1). Svůj podíl může mít i glióza a edém periventrikuláního parenchymu [10]. V některých studiích je udávána přítomnost periventrikulární hyperintenzity na T2 váženém obraze jako pozitivní prediktivní faktor. Toto je pak vysvětleno tím, že u těchto pacientů ještě nedošlo k ustálení hydrocefalu a změny v periventrikulární tkáni jsou ještě reverzibilní, proto po provedení zkratu dochází u těchto pacientů k výraznějšímu zlepšení klinického stavu ve srovnání s pacienty bez periventrikulárních hyperintenzit [11–14]. Navzdory tomu však senzitivita i specificita periventrikulárních hyperintenzit zůstává nízká [15]. Algin et al zjišťovali přítomnost periventrikulárních hyperintenzit v T2 váženém obraze u pacientů s NPH, s jinou etiologií demence a u zdravých dobrovolníků. Udávají, že přítomnost tohoto znaku byla častější u nemocných než u dobrovolníků. Avšak signifikantní rozdíl mezi NPH skupinou a skupinou s jinou příčinou demence nebyl nalezen. Taktéž nezjistili rozdíl mezi shunt respondéry a non-respondéry [16].



Obr. 1. T2 vážený obraz MR pacienta s NPH. Hyperintenzity, dané transependymálním prosakem likvoru, jsou viditelné zejména při frontálních a okcipitálních rozích postranních komor.



Obr. 2. Kontrastní rozlišení MR DWI není optimální, nicméně po softwarové analýze tato modalita poskytne informace o difuzních parametrech daných oblastí mozkové tkáně.

## Difuzně vážená magnetická rezonance

Difuzně vážená MR mozku (MR DWI) je modalita vyšetření MR, která je založena na difuzivitě (obr. 2). Sledovaná hodnota je ADC (kvocient zjevné difuze), jež vyja-



Tento clanek podleha autorskemu zakonu a jeho vyuziti je mozne v souladu s pravnim prohlasenim: www.csnn.eu/prohlaseni

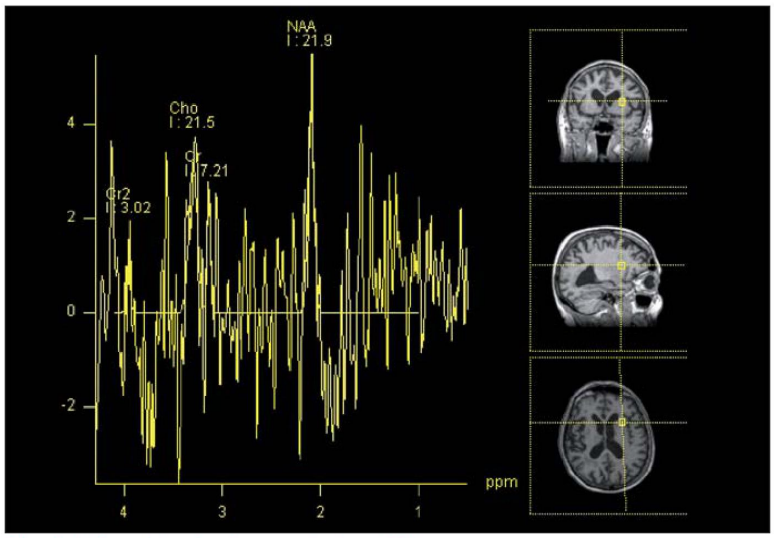
www.csnn.eu | stazeno: 27.1.2016 | login: tomas.radovnicky@kzcr.eu



dřuje difuzivitu vody v mozkové tkáni bez ohledu na směrovou závislost difuze [17]. Teoretickým základem pro vyšetřování ADC je předpoklad, že při NPH dochází k přestupu vody transependymálně, čímž se mění vlastnosti periventrikulární mozkové tkáně. Při zaměření ROI (oblast zájmu) periventrikulárně do míst transependymálního prosaku by tedy měla být hodnota ADC u pacientů s NPH vyšší než u zdravých jedinců vzhledem k vyšší koncentraci vody. Pokud je hodnota ADC vyšší než 7,56 × $10^{-4}$ mm²/s, transependymální prosak likvoru je potvrzen [18–20]. Ng et al popisují u všech pacientů s NPH v jejich souboru periventrikulárně (při frontálních a okcipitálních rozích postranních komor) zvýšený ADC, který po provedení zkratu klesá, což koreluje se zlepšením klinického stavu pacientů. Věří, že za symptomy NPH je spíše odpovědná akumulace vody v mozkovém parenchymu než ventrikulomegalie. Dále popisují, že pokud se opět hodnota ADC po provedení zkratu zvýší, jedná se o citlivý ukazatel malfunkce shuntu [17].

Tullberg et al se zaměřili na hodnoty ADC u pacientů s Binswangerovou nemocí (BD), NPH a u kontrolní skupiny v periventrikulární bílé hmotě a v hluboké bílé hmotě frontálního a okcipitálního laloku. Dle jejich výsledků měli pacienti s BD v daných oblastech mozku vyšší hodnoty ADC než pacienti s NPH. Shunt respondéři měli přitom srovnatelné hodnoty ADC s kontrolní skupinou zdravých dobrovolníků. Vyšší hodnota ADC u pacientů s BD tedy může být spojena se ztrátou axonální integrity a ireverzibilními změnami. Nezvýšené hodnoty ADC tak u NPH pacientů mohou znamenat reverzibilní lézi. Metoda měření ADC by tedy mohla významně přispět k odlišení shunt respondérů a non-respondérů. Tullberg et al také prokázali, že vyšší hodnota ADC ve frontální periventrikulární hmotě byla spojena se závažnějšími poruchami v kognitivní sféře jak u pacientů s BD, tak i u pacientů s NPH [21].

MR DWI je podobně jako MR DTI (zobrazení difuzních tenzorů) založena na sledování difuzních parametrů. Jedná se o perspektivní metodu v odlišení respondérů a non-respondérů. Zvýšená hodnota ADC značí však již ireverzibilní lézi, proto je pro záchyt respondérů nedostatečně senzitivní a vhodná je kombinace s jinou modalitou MR (např. DTI).




**Obr. 3. MR spektroskopie u pacienta s NPH.**
Metoda umožní analýzu koncentrace metabolitů v dané oblasti zájmu. V tomto případě přední raménko capsula interna. (NAA – N-acetylaspartát, Cho – cholin, Cr – kreatinin).

**Tab. 1. Srovnání výsledků prací zabývajících se využitím DTI v diagnostice NPH.**

| Autor | Zkoumaná oblast | Srovnávací skupina | Výsledky |
|---|---|---|---|
| Osuka et al | nucleus caudatus | zdraví | ↑ FA |
| Kim et al | zadní raménko IC | AD, BD, zdraví | ↑ FA, MD v normě |
| Hattori et al | CST | AD, PD, zdraví | ↑ FA |
| Hattingen et al | CST | zdraví | ↑ FA, ↑ MD |
| | CC | zdraví | ↓ FA, ↑ MD |
| Hong et al | hippocampus | AD | ↑ FA, ↓ MD |

CI – capsula interna, CST – tractus corticospinalis, CC – corpus callosum, AD – Alzheimerova choroba, PD – Parkinsonova choroba, BD – Binswangerova choroba, FA – frakční anizotropie, MD – průměrná difuzivita.

## MR spektroskopie

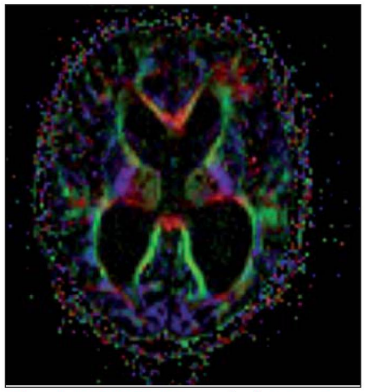
Tato modalita vyšetření MR umožňuje sledovat koncentraci určitých metabolitů v mozkové tkáni či intraventrikulárně (obr. 3). Jelikož lze předpokládat, že metabolizmus mozkové tkáně je NPH ovlivněn, je tato metoda potenciálně perspektivní. Předmětem současného výzkumu je, jaké metabolity vykazují specifické změny a ve kterých oblastech mozkové tkáně se tak děje. Jednotlivé studie přitom vykazují velmi rozdílné výsledky. Lundin et al vyšetřovali pomocí absolutní kvantifikace koncentraci metabolitů v thalamu a ve frontální hluboké bílé hmotě. Zjistili, že koncentrace N-acetylaspartátu (NAA) byla v thalamu pacientů s NPH o 11 % nižší než u zdravých dobrovolníků. Koncentrace celkového N-acetylaspartátu (tNA) byla v téže oblasti o 6 % nižší. Výsledky této studie tedy ukazují na přítomnost neuronální dysfunkce v thalamu nemocných. V hluboké frontální bílé hmotě rozdíly v koncentraci NAA ani tNA oproti zdravým dobrovolníkům nezjistili [22]. Lenfeldt et al popisují snížení poměru NAA/Cr (kreatinin) v hluboké frontální bílé hmotě NPH pacientů v porovnání s kontrolní skupinou. Dále zjistili, že u pacientů, kteří nereagují zlepšením neurologického stavu po implantaci zevní lumbální drenáže, je poměr NAA/Cr signi-



Tento clanek podleha autorskemu zakonu a jeho vyuziti je mozne v souladu s pravnim prohlasenim: www.csnn.eu/prohlaseni

www.csnn.eu | stazeno: 27.1.2016 | login: tomas.radovnicky@kzcr.eu





Obr. 4. MR DTI. Mapa frakční anizotropie u pacienta s NPH.

fikantně nižší než u pacientů, kteří zlepšení neurologického stavu vykazují. To znamená, že u těchto jedinců nedosáhl stupeň neuronálního poškození ireverzibility a implantace zkratu má ještě klinický význam [23]. del Mar Matarin et al ve svém měření poměru metabolitů v mediální části frontálních laloků zjistili, že u pacientů s NPH po zkratovém výkonu poměr NAA/Cr v této oblasti stoupá. Pooperační hodnota poměru těchto metabolitů pak korelovala se stavem kognitivních funkcí pacientů (měřeno pomocí Mini Mental State Exam) [24]. Shiino et al se zaměřili na poměr NAA/Cr a NAA/Cho (cholin) v periventrikulárním mozkovém parenchymu pacientů se sekundárním NPH a srovnali výsledky s klinickým vývojem. Zjistili, že zvýšený poměr NAA/Cho má 89,5% prediktivní hodnotu na zlepšení klinického stavu pacienta po zkratovém výkonu [25]. Algin et al měřili poměry koncentrací metabolitů v blízkosti frontálních rohů postranních komor u pacientů s NPH, s jiným typem demence a u kontrolní skupiny. Dle jejich měření byl poměr NAA/Cr a NAA/Cho u NPH pacientů nižší než u zdravých jedinců. Stejně tak snížen byl však i u pacientů s jinou etiologií demence. V koncentracích látek mezi shunt respondéry a non-respondéry taktéž nebyl nalezen signifikantní rozdíl. Ke stejnému závěru došli při zkoumání poměru Cho/Cr, který je vyšší u pacientů s NPH nebo jinou demencí oproti zdravým jedincům. Korelace mezi klinickou reakcí NPH pacienta na shunt a poměrem Cho/Cr taktéž nebyla zjištěna [16]. MR spektroskopie by tedy podle Algina et al neměla být využívána jako hlavní diagnostická metoda, ale jen jako doplňková. Braun et al udávají, že MR spektroskopie nedokázala určit specifické změny metabolitů u pacientů s hydrocefalem, a nelze ji tedy použít v jeho diagnostice [26]. Zjistili tak na velmi heterogenním souboru 24 pacientů ve věkovém rozmezí 1 den–83 let. Příčina hydrocefalu byla taktéž rozdílná (hydrocefalus nezralých novorozenců i NPH). Závěry studie tedy nelze brát jako validní.

Ačkoliv prozatímní výsledky jsou slibné, myšlenka využití MR spektroskopie je relativně nová a další výzkum na dostatečně početných souborech pacientů je nutný. Potenciál spektroskopie je však vysoký a ze své podstaty je perspektivní i pro detekci shunt respondérů (tab. 1).

## Perfuzně vážená magnetická rezonance

MR PWI (perfuzně vážený obraz) je metoda umožňující kvantifikaci perfuzních parametrů mozkové tkáně. Výzkum v této oblasti byl prováděn již díky perfuznímu CT. MR oproti CT nové zásadní poznatky nepřinesla a publikovaných prací je poskrovnu. Signifikantní výsledky přinesla práce Corkilla et al, kteří měřili relativní objem krve (rCBV) v periventrikulární mozkové tkáni u NPH shunt respondérů, non-respondérů a u zdravých dobrovolníků. Zjistili, že u NPH skupiny byl rCBV významně redukován oproti dobrovolníkům. Nebyl však rozdíl mezi respondéry a non-respondéry. Nezaznamenali ani změny po implantaci shuntu. Stejný závěr byl i při měření rCBV v periventikulárních hyperintenzitách na T2 váženém obraze. Pokud však do své analýzy zahrnuli ADC, pak dokázali spolehlivě predikovat klinickou odpověď pacienta na implantaci shuntu. Shunt respondéři měli v této oblasti totiž redukovaný rCBV, ale nevýrazně zvýšený ADC. Non-respondéři měli redukovaný rCBV a zvýšený ADC, což tedy pravděpodobně ukazuje na závažnější a ireverzibilní destrukci mozkové tkáně [27]. Z uvedeného vyplývá, že měření perfuzních parametrů samo o sobě nemá dostatečnou prediktivní hodnotu. V kombinaci s jinými modalitami však prediktivní hodnota stoupá.

## Zobrazení difuzních tenzorů

Standardní MR zobrazí dilataci komorového systému, poukáže na potenciálně komprimované oblasti mozkové tkáně, ale nedokáže určit závažnost tlakového či napěťového poškození nervových vláken v dané oblasti mozku. Tyto informace lze získat díky zobrazení difuzních tenzorů (DTI). Tato relativně nová MR metoda používá difuzní gradienty k určení difuzního tenzoru a získání hodnot průměrné difuzivity (MD) a frakční anizotropie (FA) (obr. 4). Tyto hodnoty poskytují mikrostrukturální informace o bílé hmotě. Zvýšený tlak likvoru při hydrocefalu, NPH při B-vlnách nevyjímaje, způsobuje kompresi bílé hmoty mozkové, zejména periventrikulárně. Tento tlak mění její vlastnosti. Jedná se zejména o změnu FA, jež vyjadřuje směrovou závislost procesu difuze [28,29]. FA je vypočtena jako část difuzního tenzoru odpovídajícího anizotropii. Hodnota FA = 0 odpovídá izotropnímu médiu (v mozku je tímto médiem mozkomíšní mok). Symetrická anizotropie, kdy probíhá difuze jen jediným směrem, je vyjádřena hodnotou FA = 1. Tedy čím je hodnota FA vyšší, tím vyšší je anizotropie a směrové uspořádání zobrazované tkáně. Komprimovaný nervový svazek vykazuje v rovině paralelní k průběhu vláken zvýšenou difuzivitu, v rovině kolmé sníženou. To vede celkově ke zvýšení frakční anizotropie v komprimovaném svazku [30,31]. Tyto změny FA mohou být sledovány například i v bílé hmotě komprimované tumorem [32]. Dle předpokladu v komprimované bílé hmotě mozkové díky dilatovaným komorám u pacientů s hydrocefalem hodnota FA stoupá a po dekompresi, tedy po derivaci mozkomíšního moku, opět klesá. Konkrétně které oblasti mozku změny FA spolehlivě při onemocnění NPH vykazují, není ještě zcela objasněno a dostupné práce často vykazují zcela rozdílné výsledky.

Dle Osuky et al, kteří porovnali změny FA u zdravých jedinců a u pacientů s NPH před zkratovým výkonem a po něm, je signifikantní zvýšení FA v nucleus caudatus. Po zkratovém výkonu FA v této oblasti rychle klesá, což koreluje i s klinickým zlepšením pacientů. Prozatím nebyl nalezen korelát mezi stupněm zvýšení hodnoty FA a tíží klinických příznaků. Prediktivní hodnota zvýšené FA na klinické zlepšení pacienta je tedy nejasná [33].

V jiné práci Kim et al tvrdí, že v jejich studii ve všech měřených oblastech (přední a zadní raménko capsula interna, genu a splenium corporis callosi, fasciculus longitudinalis superior et inferior) na-



Tento clanek podleha autorskemu zakonu a jeho vyuziti je mozne v souladu s pravnim prohlasenim: www.csnn.eu/prohlaseni

www.csnn.eu | stazeno: 27.1.2016 | login: tomas.radovnicky@kzcr.eu



měřili u NPH pacientů změny jak ve FA, tak i v MD. Signifikantní byla však změna jen v oblasti zadního raménka capsula interna. Zde byla FA u pacientů s NPH oproti pacientům s Alzheimerovou demencí, subkortikální vaskulární demencí a zdravých dobrovolníků signifikantně vyšší. MD žádné významné změny nevykazovala. Určili, že tyto změny mají 87,5% senzitivitu a 95% specificitu pro diagnózu NPH. Domnívají se, že hodnota FA nejprve díky kompresi vláken stoupá, ty ale postupně při přetrvávajícím tlaku podléhají degeneraci, čímž se FA opět snižuje, ale MD se naopak zvyšuje. Jelikož je zadní raménko capsula interna od frontálních rohů postranních komor, při kterých se předpokládají nejvýraznější kompresivní změny, relativně vzdálené, je hodnota FA zvýšená s nezměněnou MD i u pokročilejších stadií nemoci. Kim et al také prokázali, že u shunt respondérů hodnota FA v zadním raménku capsula interna klesá, hodnota MD se nemění. Udávají, že tato metoda dokáže spolehlivě identifikovat shunt respondéry. DTI parametry u shunt non-respondérů se však nezabývají [34].

Hattori et al porovnávali FA kortikospinálního traktu u pacientů s NPH, Alzheimerovou chorobou, Parkinsonovou chorobou s demencí a u zdravých dobrovolníků. Zjistili, že hodnoty FA v kortikospinálním traktu jsou ve srovnání s ostatními skupinami signifikantně vyšší. Udávají, že tyto hodnoty mají senzitivitu, resp. specificitu 94 % a 80 %. Snímky traktografie kortikospinální dráhy byly podrobeny také vizuální analýze. Vzhled této dráhy rozdělili do dvou skupin. Typ A představuje dráha s nízkou anizotropií a s hrubým průběhem vláken, typ B je pak dráha s vysokou anizotropií a přímým („hladkým") uspořádáním vytrasovaných vláken. Typ B je tedy obrazem komprimovaného svazku. Vzhled dráhy byl hodnocen slepě a nezávisle na sobě neurologem a neuroradiologem. Shoda mezi nimi byla v 88,1 %. Typ B byl přítomen u NPH pacientů v 94,4 %, u pacientů s Alzheimerovou nemocí v 27,2 %, u pacientů s Parkinsonovou nemocí v 9,1 % a u zdravých dobrovolníků v 5,3 %. Zastoupení vláken typu B je tedy u NPH pacientů signifikantně vyšší než u ostatních skupin. Změnami po zavedení shuntu se Hattori et al nezabývali [5].

Hattingen et al měřili FA a MD v kortikospinální dráze a v corpus callosum pacientů s NPH a u zdravých dobrovolníků. Zjistili, že hodnota MD byla vyšší jak v kortikospinální dráze, tak i v corpus callosum. Hodnota FA byla vyšší v kortikospinální dráze, ale v corpus callosum byla nižší. Vysvětlují to odlišnými prostorovými vztahy vláken těchto periventrikulárních drah ke komorovému systému. Kortikospinální dráha probíhá laterálně od komorového systému. To znamená, že jeho dilatace způsobí její kompresi a jakousi konsolidaci vláken v jednom směru, což hodnotu FA zvyšuje. Oproti tomu corpus callosum leží nad komorovým systémem, proto tlak, který je na něj vyvíjen, způsobuje spíše rozestup vláken, jejich natahování a axonální degeneraci. Z toho důvodu zde dochází ke snižování hodnoty FA [35].

Hong et al vycházeli z poznatků, že hippocampus pacientů s Alzheimerovou chorobou vykazuje vyšší hodnoty FA a nižší hodnoty MD než hippocampus zdravých osob. Tyto změny jsou tedy odrazem axonální desintegrace bílé hmoty nemocných [36]. Obě skupiny proto porovnali s parametry naměřenými v hippocampu pacientů s NPH. Zjistili, že u pacientů s Alzheimerovou nemocí je FA signifikantně nižší a MD vyšší než u pacientů s NPH. Stejný rozdíl byl mezi pacienty s NPH a zdravými dobrovolníky. Změny v hippocampu nemocných s NPH pak vysvětlují tlakovým působením dilatovaných temporálních rohů postranních komor. Objem hippocampu se přitom, dle volumetrických studií, mezi těmito skupinami neliší. Dle této studie je tedy DTI slibný nástroj k diferenciální diagnostice NPH a Alzheimerovy nemoci a je spolehlivější než volumetrická analýza [37].

Tab. 2. Srovnání výsledků prací zabývajících se využitím MRS v diagnostice NPH.

| Autor | Zkoumaná oblast | Srovnávací skupina | Výsledky |
|---|---|---|---|
| Lundin et al | thalamus | zdraví | ↓ NAA↓ tNA |
| Lenfeldt et al | frontální bílá hmota | zdraví | ↓ NAA/Cr |
| Shiino et al | periventrikulárně | (non)respondeři | ↑ NAA/Cr, NAA/ /Cho u responderů |
| Algin et al | periventrikulárně | zdraví | ↓ NAA/Cr, ↓ NAA/Cho |
| | | pacienti s demencí | NAA/Cr i NAA/Cho beze změny |

NAA – N-acetyl aspartát, tNA – celkový N-acetyl aspartát, Cr – kreatin, Cho – cholin.

Na základě výsledků uvedených prací se u pacientů s NPH dají identifikovat změny difuzních parametrů v určitých oblastech měření. Autoři se však rozcházejí v lokalizaci významných odchylek od zdravých jedinců, či pacientů s jiným typem onemocnění (shrnuto v tab. 2). MR DTI metoda se podle některých autorů jeví jako perspektivní v odlišení respondérů a non-respondérů zejména ve srovnání FA a MD, což je ve vyšetřování pacientů s NPH kruciální.

## MR volumetrie

MR volumetrie umožňuje měření objemu zkoumaných struktur. Zajišťuje přesnější měření objemu komor a poskytuje validnější informace nežli Evansův index, jehož hodnota se značně liší v závislosti na výšce měření, sklonu apod [7]. S rozvojem této metody tedy pomalu ustupuje do pozadí tradiční využití Evansova indexu (viz také kapitola Standardní MR), ale pro časovou náročnost vyhodnocování volumetrie je však tato metoda pro rutinní měření objemu komorového systému nevhodná a Evansův index tak stále nebyl nahrazen. Ambarki et al považují za normu pro objem komorového systému 77 ml. Vyšší hodnoty jsou dle tohoto týmu citlivý ukazatel hydrocefalu. Senzitivita pro určení hydrocefalu je sice vysoká, nicméně specificita pro diagnózu NPH je velmi nízká a jako taková je pro diagnostiku NPH nedostačující [8].

Moore et al srovnali hodnotu Evansova indexu, šířku mozkového kortexu (měřeno od piální hranice k junkci šedé a bílé hmoty), objemu komorového systému a celkového intrakraniálního objemu u pacientů s NPH, Alzheimerovou a Parkinsonovou chorobou a u zdra-



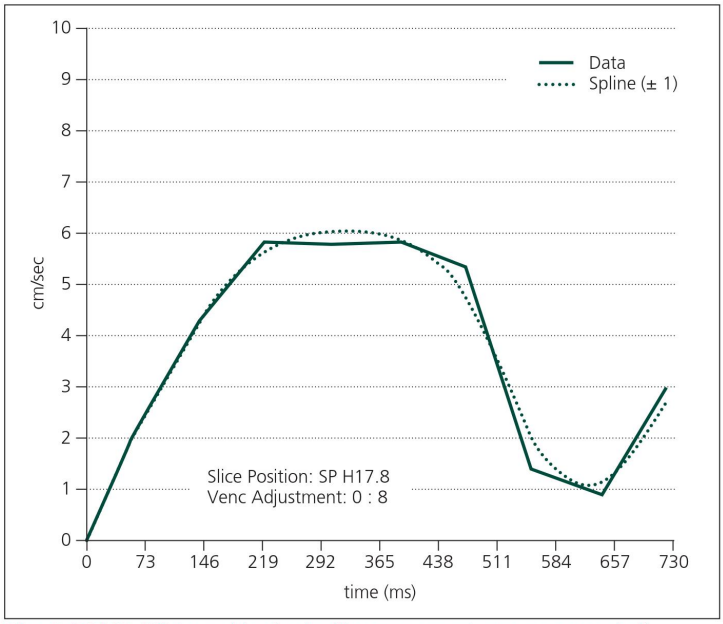
Tento clanek podleha autorskemu zakonu a jeho vyuziti je mozne v souladu s pravnim prohlasenim: www.csnn.eu/prohlaseni

www.csnn.eu | stazeno: 27.1.2016 | login: tomas.radovnicky@kzcr.eu





Obr. 5. PC-MR u pacienta s NPH. Žlutá šipka ukazuje na signál toku likvoru v aqueductus mesencephali.




Obr. 6. PC-MR. Křivka rychlosti toku likvoru v aqueductus mesencephali.

vých dobrovolníků. Zjistili, že poměr objemu komorového systému k šířce kortexu byl u NPH pacientů signifikantně vyšší než u ostatních skupin. Jiné poměry či hodnoty samotné dostatečnou senzitivitu a specificitu neměly. Evansův index a objem komorového systému byl sice vyšší u všech pacientů s NPH, ale stejně tak byly tyto hodnoty zvýšeny nad normu u 50 % pacientů s Alzheimerovou chorobou. Samotná šířka kortexu byla sice u NPH pacientů menší než u pacientů s Parkinsonovou chorobou, ale od ostatních skupin tyto pacienty neodlišuje. Proto tyto parametry v diferenciální diagnóze selhávají [38].

Kitagaki et al ve své práci porovnali objem komorového systému, bazálních cisteren, prostoru v Sylviově rýze a objem subarachnoideálních prostor nad úrovní Sylviovy rýhy. Zaměřili se na pacienty s NPH, Alzheimerovou nemocí a vaskulární demencí. Charakteristickým znakem u NPH pacientů byl větší objem komorového systému a menší objem suprasylvijského subarachnoideálního prostoru. Hodnocení prováděli jak vizuálně, tak i volumetricky. Obě metody vykázaly překvapivou shodu. Objem prostoru v Sylviově rýze byl u NPH pacientů větší než u pacientů s Alzheimerovou nemocí. Objem bazálních cisteren byl u všech tří skupin pacientů srovnatelný. U několika pacientů s NPH si také všimli izolovaně dilatovaného sulku na konvexitě nebo na mediálním povrchu hemisféry. Tento nález nebyl u pacientů z jiných skupin přítomen [39]. Savolainen et al se zaměřili na volumetrickou analýzu hippocampu nemocných s NPH, Alzheimerovou nemocí a zdravými dobrovolníky. Zjistili, že NPH skupina měla menší objem hippocampu vlevo než skupina zdravých dobrovolníků. Ve srovnání se skupinou s Alzheimerovou nemocí měli ale objem hippocampu bilaterálně větší. Soudí dokonce, že respondéři měli větší objem hippocampu oproti non-respondérům. Výsledky ale nebyly statisticky signifikantní [40].

Ač výše uvedené práce poukazují na některé změny v objemu měřených struktur u pacientů s NPH, širšímu využití metody brání nízká specificita a senzitivita vyšetření. Výsledky v identifikaci respondérů a non-respondérů nejsou dle dostupných prací statisticky signifikantní. Proto se MR volumetrie zatím jako perspektivní metoda nejeví.

## Metoda fázového kontrastu MR

Využití této metody vyšetření MR bylo publikováno poprvé v roce 1991 Bradleym, který poukázal na korelaci mezi CSF flowvoid fenoménem (hypointenzní artefakt v T2 vážených snímcích způsobený pohybem mozkomíšního moku) v aquaeductus mesencephali a odpovědí pacientů na zkratový výkon [41]. Dle Monroovy-Kellyho doktríny je intrakraniální kompartment neexpandibilní. Tento kompartment se skládá z mozkového parenchymu, mozkomíšního moku a krve obsažené v intrakraniálních cévách. Rozdíl v poměru objemu arteriální a venózní krve během systoly a diastoly vede k pulzatilním, drobným změnám objemu kompartmentu. Tyto změny objemu působí na mozkomíšní mok a zapříčiňují jeho kompenzatorní pohyb (v systole směrem z mozkových komor do konvexitárního subarachnoideálního prostoru a do páteřního kanálu, v diastole naopak). V intrakraniálním prostoru zdravých jedinců dochází k expanzi mozkové tkáně jak směrem „dovnitř", tedy komprimuje do mozkových komor, tak i „ven", směrem do subarachnoideálních prostorů. U pacientů s NPH je mozkový parenchym vlivem intraventrikulárního tlaku likvoru již komprimován „směrem ven", proto expandující pohyb mozkové tkáně během systoly je možný pouze „směrem dovnitř" do intraventrikulárních prostor. Pohyb likvoru je následkem toho výraznější. Nejvíce jsou patrné změny v aquaeductus mesencephali, kde je tok ve srovnání se zdravými jedinci hyperdynamický jak v systole, tak i diastole [42–44]. Na základě této teorie byla vyvinuta modalita vyšetření MR mozku, která tok likvoru v aquaeductus mesencephali detekuje a umož-



Tento clanek podleha autorskemu zakonu a jeho vyuziti je mozne v souladu s pravnim prohlasenim: www.csnn.eu/prohlaseni

www.csnn.eu | stazeno: 27.1.2016 | login: tomas.radovnicky@kzcr.eu



ňuje jej kvantitativně hodnotit. Jedná se o PC-MR (metoda fázového kontrastu) (obr. 5, 6). Nejčastěji sledované parametry jsou rychlost toku likvoru (cm/s), průtok likvoru (ml/min) a měření tepového objemu mozkomíšního moku (μl), přičemž nejvyšší signifikance byla zjištěna u měření průtoku. Za normu průtoku likvoru v systole je dle Ngua et al považována hodnota 13,3 ml/min, v diastole pak 10,6 ml/min [17]. Vyšší rozdíly toku v systole a diastole znamenají hyperdynamický tok likvoru v aquaeductus mesencephali, což může být využito v diagnostice NPH. Za normu tepového objemu likvoru je považováno 42 μl. Pacienti s vyšším tepovým objemem podle Parrkoly ze zkratového výkonu profitovali [45]. Pozornost byla věnována umístění ROI, ale rozdílnost sledovaných parametrů v jednotlivých etážích aquaeductus mesencephali u téhož jedince prokázána nebyla. V dosavadních studiích byl ROI nejčastěji umisťován do aquaeductus mesencephali v úrovni colliculus inferior v rovině kolmé na průběh Sylviova mokovodu. Ng et al prokázali, že původně hyperdynamický tok se u respondérů na zkratový výkon normalizoval, u non-respondérů nikoliv. Zároveň však poukazuje na to, že prediktivní hodnota metody na klinické zlepšení pacienta po zkratovém výkonu je stále nízká [17]. Toto vyšetření taktéž spolehlivě odhalí eventuální stenózu aquae ductus Sylvii, která může mít podobné příznaky jako NPH, ale léčba se liší [46].

Ačkoliv publikované výsledky jsou slibné, tato metoda stále naráží na její nízkou prediktivní hodnotu. Dalším problémem je relativně náročná metodika vyšetření.

## MR cisternografie

Tato relativně nová metoda je založena na detekci kontrastní látky intrakraniálně po jejím intratékálním podání. V minulosti byly v diagnostice NPH používány i izotopová cisternografie či CT cisternografie. Větší oblibu však nezískaly pro svoji invazivitu, radiační zátěž vyšetřovaných, nízkou rozlišovací schopnost a malou přesnost v predikci klinické odpovědi pacienta po implantaci shuntu [47]. Algin et al publikovali zatím ojedinělou práci zabývající se využitím MR cisternografie v diagnostice NPH. U pacientů s NPH a u zdravých dobrovolníků po intratékální aplikaci 1 ml gadolinia-DTPA (diethyl enetriaminepent acetate) sledovali pomocí MR mozku přítomnost kontrastní látky v postranních komorách s odstupem 12, 24 a 48 hod. Jako pozitivní výsledek byla brána perzistence kontrastní látky po dobu 24 hod. Při svých měřeních zjistili, že všichni pacienti s NPH měli kontrastní látku v postranních komorách přítomnu po 12 a 24 hod. U 78 % pacientů byla látka prokazatelná i po 48 hod. V postranních komorách zdravých dobrovolníků byla kontrastní látka po 24 hod přítomna jen ve 20 % případů a po 48 hod u žádného z nich již detekovatelná nebyla [48]. Ačkoliv autoři práce prezentují spolehlivé odlišení NPH pacientů a zdravých jedinců, odlišením respondérů a non-respondérů se nezabývají. Zásadní nevýhodou metody je její invazivita. Proto lze předpokládat, že k jejímu širšímu využití nedojde.

## Závěr

Magnetická rezonance je progresivní metoda vyšetřování pacientů s NPH. Její hlavní výhodou je neinvazivní a radiačně nezátěžová povaha vyšetření, což minimalizuje riziko periprocedurálních komplikací. MR mozku lze navíc provádět ambulantně. Konkrétně jaká modalita MR je pro diagnostiku NPH nejvhodnější, to zůstává dosud nezodpovězeno. I když MR dovoluje lépe pochopit patofyziologické mechanizmy u NPH, naším cílem by neměla být pouze identifikace specifických změn na MR mozku u pacientů s NPH, ale především neinvazivní odlišení respondérů a non-respondérů, jakož i diferenciální diagnostika ostatních chorob s podobnou symptomatologií. V tomto ohledu se jeví jako nadějné zejména MR DTI, MR DWI a spektroskopie. Všechny doposud publikované studie mají ale jednu společnou limitaci – malý soubor vyšetřených pacientů a často rozdílná diagnostická kritéria pro NPH. Multicentrická studie v této oblasti bohužel zatím chybí. MR mozku je v diagnostice NPH bezesporu perspektivní metoda a zaslouží si jistě další soustředěný výzkum, avšak v současné době není schopna v selekci pacientů s NPH ke zkratové operaci likvorodynamické testy nahradit.

## Literatura


1. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic Occult Hydrocephalus with „Normal" Cerebrospinal-Fluid Pressure. A Treatable Syndrome. N Engl J Med 1965; 273: 117–126.
2. Katzen H, Ravdin LD, Assuras S, Heros R, Kaplitt M, Schwartz TH et al. Postshunt cognitive and functional improvement in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery 2011; 68(2): 416–419.
3. Eide PK, Sorteberg W. Diagnostic intracranial pressure monitoring and surgical management in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a 6-year review of 214 patients. Neurosurgery 2010; 66(1): 80–91.
4. Evans WA. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. Arch Neurol Psychiatry 1942; 47(6): 931–937.
5. Hattori T, Yuasa T, Aoki S, Sato R, Sawaura H, Mori T et al. Altered microstructure in corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus: comparison with Alzheimer disease and Parkinson disease with dementia. AJNR Am J Neuroradiol 2011; 32(9): 1681–1687.
6. Meier U, Mutze S. Does the ventricle size change after shunt operation of normal-pressure hydrocephalus? Acta Neurochir Suppl 2005; 95: 257–259.
7. Toma AK, Holl E, Kitchen ND, Watkins LD. Evans' index revisited: the need for an alternative in normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery 2011; 68(4): 939–944.
8. Ambarki K, Israelsson H, Wahlin A, Birgander R, Eklund A, Malm J. Brain ventricular size in healthy elderly: comparison between Evans index and volume measurement. Neurosurgery 2010; 67(1): 94–99.
9. Ishii K, Kanda T, Harada A, Miyamoto N, Kawaguchi T, Shimada K et al. Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Eur Radiol 2008; 18(11): 2678–2683.
10. James AE jr, Flor WJ, Novak GR, Ribas JL, Parker JL, Sickel WL. The ultrastructural basis of periventricular edema: preliminary studies. Radiology 1980; 135(3): 747–750.
11. Borgesen SE, Gjerris F. The predictive value of conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus. Brain 1982; 105(Pt 1): 65–86.
12. Poca MA, Sahuquillo J, Busto M, Rovira A, Capellades J, Mataró M et al. Agreement between CSF flow dynamics in MRI and ICP monitoring in the diagnosis of normal pressure hydrocephalus. Sensitivity and specificity of CSF dynamics to predict outcome. Acta Neurochir Suppl 2002; 81: 7–10.
13. Thomsen AM, Borgesen SE, Bruhn P, Gjerris F. Prognosis of dementia in normal-pressure hydrocephalus after a shunt operation. Ann Neurol 1986; 20(3): 304–310.
14. Bradley WG jr. Diagnostic tools in hydrocephalus. Neurosurg Clin N Am 2001; 12(4): 661–684.
15. Benzel EC, Pelletier AL, Levy PG. Communicating hydrocephalus in adults: prediction of outcome after ventricular shunting procedures. Neurosurgery 1990; 26(4): 655–660.
16. Algin O, Hakyemez B, Parlak M. Proton MR spectroscopy and white matter hyperintensities in idiopathic normal pressure hydrocephalus and other dementias. Br J Radiol 2010; 83(993): 747–752.
17. Ng SE, Low AM, Tang KK, Chan YH, Kwok RK. Value of quantitative MRI biomarkers (Evans' index, aqueductal flow rate, and apparent diffusion coefficient) in idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Magn Reson Imaging 2009; 30(4): 708–715.
18. Chun T, Filippi CG, Zimmerman RD, Ulug AM. Diffusion changes in the aging human brain. AJNR Am J Neuroradiol 2000; 21(6): 1078–1083.
19. Schwarcz A, Ursprung Z, Berente Z, Bogner P, Kotek G, Meric P et al. In vivo brain edema classification: New insight offered by large b-value diffusion-weighted MR imaging. J Magn Reson Imaging 2007; 25(1): 26–31.
20. Krauss JK, Droste DW, Vach W, Regel JP, Orszagh M, Borremans JJ et al. Cerebrospinal fluid shunting in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the el-




Tento clanek podleha autorskemu zakonu a jeho vyuziti je mozne v souladu s pravnim prohlasenim: www.csnn.eu/prohlaseni

www.csnn.eu | stazeno: 27.1.2016 | login: tomas.radovnicky@kzcr.eu



derly: effect of periventricular and deep white matter lesions. Neurosurgery 1996; 39(2): 292–299.
**21.** Tullberg M, Ziegelitz D, Ribbelin S, Ekholm S. White matter diffusion is higher in Binswanger disease than in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Acta Neurol Scand 2009; 120(4): 226–234.
**22.** Lundin F, Tisell A, Dahlqvist Leinhard O, Tullberg M, Wikkelso C, Lundberg P et al. Reduced thalamic N-acetylaspartate in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a controlled 1H-magnetic resonance spectroscopy study of frontal deep white matter and the thalamus using absolute quantification. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82(7): 772–778.
**23.** Lenfeldt N, Hauksson J, Birgander R, Eklund A, Malm J. Improvement after cerebrospinal fluid drainage is related to levels of N-acetyl-aspartate in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery 2008; 62(1): 135–141.
**24.** del Mar Matarín M, Pueyo R, Poca MA, Falcón C, Mataró M, Bargalló N et al. Post-surgical changes in brain metabolism detected by magnetic resonance spectroscopy in normal pressure hydrocephalus: results of a pilot study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78(7): 760–763.
**25.** Shiino A, Nishida Y, Yasuda H, Suzuki M, Matsuda M, Inubushi T. Magnetic resonance spectroscopic determination of a neuronal and axonal marker in white matter predicts reversibility of deficits in secondary normal pressure hydrocephalus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75(8): 1141–1148.
**26.** Braun KP, Gooskens RH, Vandertop WP, Tulleken CA, van der Grond J. 1H magnetic resonance spectroscopy in human hydrocephalus. J Magn Reson Imaging 2003; 17(3): 291–299.
**27.** Corkill RG, Garnett MR, Blamire AM, Rajagopalan B, Cadoux-Hudson TA, Styles P. Multi-modal MRI in normal pressure hydrocephalus identifies pre-operative haemodynamic and diffusion coefficient changes in normal appearing white matter correlating with surgical outcome. Clin Neurol Neurosurg 2003; 105(3): 193–202.
**28.** Keřkovský M, Šprláková-Puková A, Kašpárek T, Fadrus P, Mechl M, Válek V. Diffusion tensor imaging – současné možnosti MR zobrazení bílé hmoty mozku. Cesk Slov Neurol N 2010; 73/106(2): 136–142.
**29.** Yang E, Nucifora PG, Melhem ER. Diffusion MR imaging: basic principles. Neuroimaging Clin N Am 2011; 21(1): 1–25.
**30.** Schonberg T, Pianka P, Hendler T, Pasternak O, Assaf Y. Characterization of displaced white matter by brain tumors using combined DTI and fMRI. Neuroimage 2006; 30(4): 1100–1111.
**31.** Assaf Y, Ben-Sira L, Constantini S, Chang LC, Beni-Adani L. Diffusion tensor imaging in hydrocephalus: initial experience. AJNR Am J Neuroradiol 2006; 27(8): 1717–1724.
**32.** Wieshmann UC, Symms MR, Parker GJ, Clark CA, Lemieux L, Barker GJ et al. Diffusion tensor imaging demonstrates deviation of fibres in normal appearing white matter adjacent to a brain tumour. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68(4): 501–503.
**33.** Osuka S, Matsushita A, Yamamoto T, Saotome K, Isobe T, Nagatomo Y et al. Evaluation of ventriculomegaly using diffusion tensor imaging: correlations with chronic hydrocephalus and atrophy. J Neurosurg 2010; 112(4): 832–839.
**34.** Kim MJ, Seo SW, Lee KM, Kim ST, Lee JI, Nam DH et al. Differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus from other dementias using diffusion tensor imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2011; 32(8): 1496–1503.
**35.** Hattingen E, Jurcoane A, Melber J, Blasel S, Zanella FE, Neumann-Haefelin T et al. Diffusion tensor imaging in patients with adult chronic idiopathic hydrocephalus. Neurosurgery 2010; 66(5): 917–924.
**36.** Mielke MM, Kozauer NA, Chan KC, George M, Toroney J, Zerrate M et al. Regionally-specific diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Neuroimage 2009; 46(1): 47–55.
**37.** Hong YJ, Yoon B, Shim YS, Cho AH, Lim SC, Ahn KJ et al. Differences in microstructural alterations of the hippocampus in Alzheimer disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus: a diffusion tensor imaging study. AJNR Am J Neuroradiol 2010; 31(10): 1867–1872.
**38.** Moore DW, Kovanlikaya I, Heier LA, Raj A, Huang C, Chu KW et al. A pilot study of quantitative MRI measurements of ventricular volume and cortical atrophy for the differential diagnosis of normal pressure hydrocephalus. Neurol Res Int 2012; 2012: 718150.
**39.** Kitagaki H, Mori E, Ishii K, Yamaji S, Hirono N, Imamura T. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19(7): 1277–1284.
**40.** Savolainen S, Laakso MP, Paljarvi L, Alafuzoff I, Hurskainen H, Partanen K et al. MR imaging of the hippocampus in normal pressure hydrocephalus: correlations with cortical Alzheimer's disease confirmed by pathologic analysis. AJNR Am J Neuroradiol 2000; 21(2): 409–414.
**41.** Bradley WG jr, Whittemore AR, Kortman KE, Watanabe AS, Homyak M, Teresi LM et al. Marked cerebrospinal fluid void: indicator of successful shunt in patients with suspected normal-pressure hydrocephalus. Radiology 1991; 178(2): 459–466.
**42.** Mascalchi M, Ciraolo L, Bucciolini M, Inzitari D, Arnetoli G, Dal Pozzo G. Fast multiphase MR imaging of aqueductal CSF flow: 2. Study in patients with hydrocephalus. AJNR Am J Neuroradiol 1990; 11(3): 597–603.
**43.** Algin O, Hakyemez B, Parlak M. The efficiency of PC-MRI in diagnosis of normal pressure hydrocephalus and prediction of shunt response. Acad Radiol 2010; 17(2): 181–187.
**44.** Algin O. Role of aqueductal CSF stroke volume in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. AJNR Am J Neuroradiol 2010; 31(2): E26–E27.
**45.** Parkkola RK, Komu ME, Kotilainen EM, Valtonen SO, Thomsen C, Gideon P. Cerebrospinal fluid flow in patients with dilated ventricles studied with MR imaging. Eur Radiol 2000; 10(9): 1442–1446.
**46.** Tisell M, Tullberg M, Hellstrom P, Blomsterwall E, Wikkelso C. Neurological symptoms and signs in adult aqueductal stenosis. Acta Neurol Scand 2003; 107(5): 311–317.
**47.** Vanneste JA. Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus. J Neurol 2000; 247(1): 5–14.
**48.** Algin O, Hakyemez B, Ocakoglu G, Parlak M. MR cisternography: is it useful in the diagnosis of normal-pressure hydrocephalus and the selection of "good shunt responders"? Diagn Interv Radiol 2011; 17(2): 105–111.

www.csnn.eu
www.czech-neuro.cz



Tento clanek podleha autorskemu zakonu a jeho vyuziti je mozne v souladu s pravnim prohlasenim: www.csnn.eu/prohlaseni

www.csnn.eu | stazeno: 3.7.2017



# Telemetrický monitoring intrakraniálního tlaku v diagnostice hydrocefalu a nitrolební hypertenze

## Telemetric Monitoring of Intracranial Pressure in Diagnostics of Hydrocephalus and Intracranial Hypertension


### Souhrn

Monitorování intrakraniálního tlaku je jedna ze základních diagnostických metod v neurologii a neurochirurgii. Zejména v komplikovaných případech hydrocefalu může být monitoring intrakraniálního tlaku vodítkem ke stanovení správné diagnózy a léčebného postupu. Autoři prezentují zkušenosti u tří pacientů, kterým byl implantován nový typ čidla k měření intrakraniálního tlaku s telemetrickým přenosem dat. Hlavní výhodou tohoto typu čidla je možnost dlouhodobého měření a monitorování v domácím prostředí při běžných denních činnostech. Dle autorů má tento typ čidla v diagnostickém algoritmu hydrocefalu v indikovaných případech svou nezastupitelnou roli.

### Abstract

Monitoring of the intracranial pressure is one of the basic diagnostic tools in the neurological and neurosurgical practice. Monitoring of the intracranial pressure could be the key to the correct diagnosis and treatment especially in complicated cases of hydrocephalus. We present three patients who had implanted a new type of a sensor for intracranial pressure monitoring with telemetric data transmission. The main advantage of this type of sensor is that it allows long-term monitoring and at-home measurement during normal daily activities. According to the authors, this type of a sensor has in indicated cases an irreplaceable role in the diagnostic algorithm of hydrocephalus.


Podpořeno grantem IGA MZ ČR NT14448-3/2013.

**Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.**
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
**Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.**
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**T. Radovnický, P. Vachata, M. Sameš**

Neurochirurgická klinika Univerzity J. E. Purkyně a Krajská zdravotní a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

✉ **MUDr. Tomáš Radovnický**
**Neurochirurgická klinika Univerzity J. E. Purkyně a Krajská zdravotní a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.**
**Sociální péče 3316/12A**
**401 13 Ústí nad Labem**
**e-mail:**
**tomas.radovnicky@kzcr.eu**

Přijato k recenzi:12. 11. 2012
Přijato do tisku: 12. 3. 2013

**Klíčová slova**
hydrocefalus – intrakraniální tlak – čidlo – telemetrie

**Key words**
hydrocephalus – intracranial pressure – sensor – telemetry



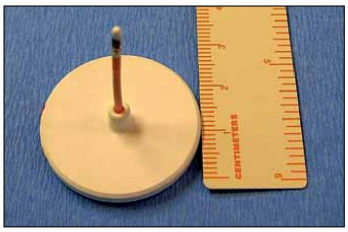
Tento clanek podleha autorskemu zakonu a jeho vyuziti je mozne v souladu s pravnim prohlasenim: www.csnn.eu/prohlaseni

www.csnn.eu | stazeno: 3.7.2017



## Úvod

Monitorování intrakraniálního tlaku (IntraCranial Pressure, ICP) patří mezi základní diagnostické metody patologických stavů v neurochirurgii. Nejširšímu využití se monitoringu ICP dostává v neurotraumatologii a v diagnostickém algoritmu hydrocefalu [1–3]. Právě hodnota ICP má v mnohých případech zásadní vliv na léčebný postup. Zejména v oblasti léčby hydrocefalu se často dostáváme do diagnostických rozpaků. Samotné grafické vyšetření, vyšetření očního pozadí či likvorodynamické testování nemusí být zcela průkazné. V těchto případech je monitorování ICP užitečným vodítkem ke stanovení správné léčby. Nejčastější metodou měření ICP u pacientů s podezřením na hydrocefalus je lumbální punkce vleže a implantace ICP čidla. Měřit ICP lze i díky zavedené zevní komorové dreináži, ale její implantace čistě kvůli monitoringu ICP je v současné době indikováno vzácně. Lumbální punkce nám prozradí hodnotu ICP v okamžiku provedení, dlouhodobější trend ICP tedy nezískáme. Implantace klasického ICP čidla s sebou nese po dobu monitorování nutnost hospitalizace. Klasické ICP čidlo taktéž představuje komunikaci mezi vnějším prostředím a intrakraniálním prostorem, čímž se, přímou úměrou s dobou implantace, zvyšuje riziko infekce [4]. V tomto krátkém sdělení prezentujeme naše první zkušenosti s novou metodou měření ICP pomocí subgaleálně implantovaného čidla s telemetrickým přenosem hodnoty ICP u prvních tří pacientů.



Obr. 1. Sonda s čidlem a disk převodníku.

## Popis systému

Celý systém se skládá z čidla ICP a zařízení pro přenos a zaznamenávání dat. Čidlo (Neurovent-P-tel, Raumedic®) (obr. 1) představuje intraparenchymová sonda o délce 25 mm a šířce 1,76 mm, na jejímž konci se nachází tlakový senzor. Sonda je spojena s převodníkem. Průměr převodníku je 31,5 mm a jeho výška 4,3 mm. Zařízení pro přenos a zaznamenávání dat sestává z čtečky ICP (TDT1 readP, Raumedic®), která je kabelem propojena s přenosnou měřicí a zálohovací jednotkou (Datalogger MPR 1, Raumedic®), kde jsou hodnoty ICP uchovávány pro následnou softwarovou analýzu. Hlavní výhodou této metody je možnost implantovat čidlo na delší časové období a neustále snímat i ukládat do paměti hodnoty ICP. Čidlo má certifikaci pro implantaci na dobu 90 dnů, kdy je garantována přesnost ± 2 mmHg. Tato doba je plně dostačující, nicméně při nutnosti delšího monitorování lze období prodloužit. Dostupné publikace neprokázaly komplikace spojené s delší dobou implantace [5,6]. Čidlo zůstává implantované subgaleálně a kožní kryt je, po extrakci stehů, neporušen, proto nehrozí riziko infekce. Díky nízkému profilu subgaleálního převodníku netrpí pacient během doby implantace dyskomfortem. Přenos hodnot ICP do dataloggeru nastává ve chvíli, kdy je čtečka přiložena na kůži nad disk převodníku (obr. 2). Zde lze snímač fixovat náplastí, prubanem či čepicí. Pacient může být propuštěn do domácího prostředí a není nijak omezen v běžných denních činnostech. To je velmi důležité, neboť můžeme získat hodnoty ICP ve spánku, ale i při nejrůznějších aktivitách. Datalogger má možnosti nastavení alarmu pro příliš vysoké nebo nízké hodnoty ICP či pro případ malpozice snímače mimo dosah disku přenašeče. Pacient si během monitoringu vede deník činností. Po dokončeném monitorování pacient odevzdá datalogger spolu s deníkem. Díky softwaru, který je s dataloggerem dodáván, pak můžeme analyzovat naměřené křivky ICP a porovnat trendy ICP s deníkem činností. Tímto způsobem můžeme odhalit patologii v ICP lépe než při lumbální punkci či implantaci klasického intrakraniálního čidla.



Obr. 2. Čtečka přiložená nad implantované čidlo. V tuto chvíli probíhá telemetrický přenos dat a ukládání do paměti pro jejich pozdější analýzu.

## Operační technika implantace

Operační výkon spočívá v zavedení sondy čidla trepanačním otvorem do mozkového parenchymu a subgaleální implantaci disku převodníku. Samotný výkon je možný v celkové anestezii, ale i v anestezii lokální. Záleží zejména na věku a na přání pacienta. U dětí preferujeme celkovou anestezii. Řez kůží lze vést buďto lineárně, či do půlkruhu. Místo trepanačního otvoru je vhodné zvolit v Kocherově bodě, neboť tato trepanace se pak může využít i pro implantaci potenciálně indikovaného shuntu. Díky průměru sondy (1,76 mm) je potřebný pouze velmi malý trepanační otvor, který po explantaci ne-



Tento clanek podleha autorskemu zakonu a jeho vyuziti je mozne v souladu s pravnim prohlasenim: www.csnn.eu/prohlaseni

www.csnn.eu | stazeno: 3.7.2017



působí kosmetický defekt. Durou mater pronikneme perforátorem, který je kalibrován přesně na šířku čidla. Zamezíme tak zbytečnému průsaku likvoru kolem sondy. Před implantací sondy ještě přiložíme čtečku nad převodník čidla k synchronizaci systému a k ověření funkčnosti čidla. Po zavedení sondy trepanací do mozkového parenchymu a uložení disku převodníku na kalvu ránu ve vrstvách zašijeme. Díky nízkému profilu disku převaděče nedochází k ischemizaci jejích okrajů a minimalizuje se riziko vzniku dekubitů. Ihned po ukončení operace je systém připraven k monitoringu ICP, ale doporučuje se vyčkat 2–3 dny k opadnutí největšího otoku. Kontraindikace implantace čidla se neliší od běžného ICP čidla, tzn. koagulopatie, lokální infekce, nespolupráce pacienta.

Autoři prohlašují, že studie na lidských subjektech popsaná v manuskriptu byla provedena v souladu s etickými standardy příslušné komise (institucionální a národní) odpovědné za provádění klinických studií a Helsinskou deklarací z roku 1975, revidovanou v r. 2000.

## Pacient 1

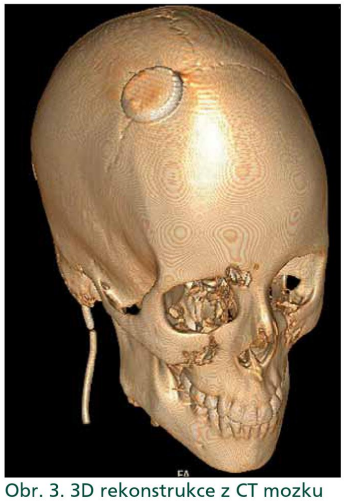
Pacientovi (35 let) jsme provedli ventrikulostomii třetí komory pro relativní stenózu aquaeductus mesencephali s tříkomorovým hydrocefalem, jenž se prezentovala bolestí hlavy. Po výkonu pacient popisoval úlevu jen dva týdny. Dle kontrolní magnetické rezonance (MR) mozku byla stomie patentní, šíře komorového systému však zůstala beze změny. Vyšetření očního pozadí bylo negativní, likvorodynamické vyšetření taktéž. Rozhodli jsme se pro implantaci telemetrického ICP čidla. Výkon byl proveden v lokální anestezii s dobrou tolerancí pacientem. Po implantaci byl pacient poučen a propuštěn do domácího ošetřování. Po dvou týdnech pacient přinesl čtečku k analýze. Křivky ICP byly pouze kusé s nevěrohodnými zápisy v deníku činností. Proto jsme pacienta hospitalizovali jeden týden na lůžkovém oddělení a na monitorování dohlíželi. Opět ale nastaly problémy se spoluprací pacienta. Při analýze získaných křivek jsme nezjistili patologické hodnoty ICP, další prodlužování monitoringu by vzhledem k nespolupráci pacienta nemělo smysl, proto jsme čidlo explantovali. Celková doba implantace byla 21 dnů. Rozhodli jsme se dispenzarizovat pacienta na ambulanci a vyčkat, jak se bude vyvíjet klinický stav. Pacient se však již na plánované ambulantní kontroly nedostavil, proto o dalším vývoji nemáme informace.

## Pacient 2

Desetiletá dívka byla sledována se skafocefalií. Pro nevýrazný a regredující kosmetický defekt a pro kostní věk byl zvolen konzervativní postup. Pacientka však trpěla v posledních měsících limitující cefaleou. Obraz na MR mozku byl s fyziologickou šíří a konfigurací komorového systému, nápadné bylo zúžení subarachnoideálních prostor při sinus sagitalis superior. Vyšetření očního pozadí bylo negativní. Ve spádové nemocnici byla ale provedena lumbální punkce s bazálním tlakem mozkomíšního moku 19 cm $H_2O$. Rodiče neakceptovali opakování punkce na našem pracovišti, avšak souhlasili s implantací ICP čidla s telemetrickým přenosem. Celková doba implantace byla přesně 29 dnů. Po tuto dobu nebyla naměřena patologická elevace ICP, a to ani v období, kdy pacientka do deníku zaznamenala klinické obtíže. Proto jsme čidlo extrahovali a implantaci shuntu jsme neindikovali. Implantaci i extrakci čidla pacientka snášela výborně. Implantované čidlo pacientce nepůsobilo dyskomfort. Při kontrole s odstupem šesti měsíců pacientka udávala spontánní snižování intenzity obtíží.

## Pacient 3

Dvaadvacetiletá pacientka ve třech měsících života prodělala implantaci VP shuntu pro obstrukci aquaeductus mesencephali. V té době se ještě endoskopická třetí ventrikulostomie na našem pracovišti neprováděla. Revize systému byla nutná ve třech letech pro rozpojení systému pod ventilem. Pacientka se dostavila na ambulanci pro tři měsíce trvající cefaleu, únavnost, poruchy koncentrace a paměti, nejistotu při chůzi. Střídaly se období relativního klidu a exacerbací obtíží. Pacientka studovala vysokou školu, symptomatologií byla tedy výrazně limitována, nedokázala plnit své studijní povinnosti. MR mozku ukázala štíhlý komorový systém, bez známek aktivního hydrocefalu. Aquaeductus mesencephali byl s přetrvávající obstrukcí. Lumbální punkce, která byla provedena na spádovém neurologickém oddělení v období exacerbace obtíží, neprokázala elevaci ICP. Fundoskopie byla s negativním výsledkem. Pomocí kontrastní látky jsme provedli shuntogram, shunt byl ale patentní. V době vyšetřování byla pacientka v klidové fázi, s poměrně chudou symptomatologií. Po domluvě s pacientkou jsme tedy v celkové anestezii implantovali telemetrické ICP čidlo (obr. 3). Celková doba monitorování byla 28 dnů. Během této doby se dvakrát vystřídala fáze klidová s exacerbací obtíží. Analýza křivek prokázala krátkodobé elevace ICP až k hodnotám 26 mmHg, které korelovaly s pacientkou zapsanými aktuálními obtížemi. Elevace byly zaznamenány zejména během noci, cefalea v těchto chvílích pacientku budila i ze spaní. Po domluvě s pacientkou byla provedena endoskopická ventrikulostomie třetí komory s ponecháním čidla i pooperačně. Monitoring ICP po výkonu probíhal po dobu tří dnů. Za tuto dobu nebyla zaznamenána patologická elevace ICP, což korelovalo i se zlepšením klinického stavu pacientky ad integrum (obr. 4). Proto bylo čidlo explantováno a pacientka propuštěna do domácího ošetřování. I nadále je



**Obr. 3. 3D rekonstrukce z CT mozku po implantaci telemetrického čidla u pacientky 3.**

V tomto případě jsme nevolili trepanaci v Kocherově bodě, ale v místě potenciálně indikované endoskopické ventrikulostomie třetí komory. Při ventrikulostomii bylo čidlo dočasně extrahováno a po dokončení zákroku bylo opět vráceno do původní pozice, kde bylo ponecháno po dobu tří dnů.



Tento clanek podleha autorskemu zakonu a jeho vyuziti je mozne v souladu s pravnim prohlasenim: www.csnn.eu/prohlaseni

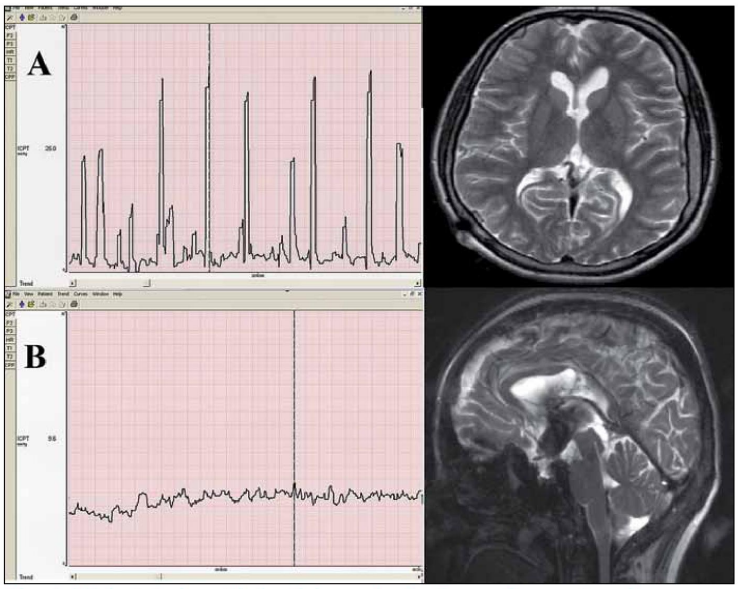
www.csnn.eu | stazeno: 3.7.2017



Tab. 1. Shrnutí pacientů.

| | Pohlaví | Věk | Indikace monitorace | Délka monitorování | Výsledek |
|---|---|---|---|---|---|
| pacient 1 | muž | 34 | selhání ETV | 21 dnů | negativní, non-compliance |
| pacient 2 | žena | 10 | skafocefalie | 29 dnů | negativní |
| pacient 3 | žena | 22 | malfunkce shuntu | 31 dnů | pozitivní |

ETV – Endoscopic Third Ventriculostomy, endoskopická ventrikulostomie třetí komory.




**Obr. 4. Křivky intrakraniálního tlaku pacientky 3 po softwarové analýze.**

Osa x – čas (zobrazeno 8,5 min), osa y – intrakraniální tlak (aktuálně měřítko s maximem 30 mmHg).

A – křivka intrakraniálního tlaku před endoskopickou ventrikulostomií, viditelné jsou elevace až k hodnotám 26 mmHg. Na snímku MR bez známek hydrocefalu.

B – křivka intrakraniálního tlaku po výkonu, normalizace hodnot, bez elevací. Na snímku MR mozku patentní stomie třetí komory.

pacientka bez symptomatologie hydrocefalu a úspěšně pokračuje ve studiu vysoké školy.

## Diskuze

Z uvedených případů vyplývá, že implantace telemetrického ICP čidla je indikována zejména při diagnostických rozpacích v komplikovaných případech hydrocefalu a nitrolební hypertenze. Jeho hlavní výhodou je možnost nepřetržitého monitorování se zaznamenáváním křivek ICP do paměti s možností následné analýzy. Díky tomu, že pacient může jednoduše monitoring provádět sám, je možná dimise do domácího prostředí, kde se nemusí nikterak omezovat. Tím získáme hodnoty ICP v běžných denních aktivitách. Zpravidla nejvíce nás ale zajímají hodnoty klidové, kdy pacient leží, či lépe, spí. Díky jednoduché fixaci snímače na kůži nad diskem čidla je možné monitorování po celou noc. Zcela zásadní je instruktáž a spolupráce pacienta, u dětí i rodiny. Pacient musí být poučen o obsluze čtečky a o nutnosti zaznamenávání denních činností. Bez toho je monitoring bezcenný. Například při defekaci nastávají prudké elevace ICP a nejedná se o patologii. Mohlo by tedy dojít k dezinterpretaci výsledků. S nespoluprací pacienta jsme se potýkali hned u pacienta 1. V dalších případech byla spolupráce ideální, a to i u naší 10leté pacientky. Nezaznamenali jsme žádnou komplikaci spojenou s implantací a explantací čidla. Všichni tři pacienti přítomnost implantovaného čidla tolerovali výborně. U pacientky 3 jsme čidlo ponechali i po provedené endoskopické ventrikulostomii třetí komory, což nám poskytlo informace o intrakraniálním tlaku po výkonu. Normalizace hodnot ICP korelovala s úpravou klinické symptomatologie. Souhrn souboru pacientů uvádíme v tab. 1.

Dostupných publikací zabývajících se telemetrickým monitorováním ICP je zatím pomálu. Welschehold et al prezentují soubor sedmi pacientů. Doba monitoringu v souboru byla 2–24 týdnů. S komplikací spojenou s delším monitorováním se nesetkali [5]. Schmittová et al použili telemetrický monitoring ICP u pacientky s Chiari I malformací. Díky monitorování odhalili skrytý pseudotumor cerebri s následnou úspěšnou implantací ventrikulo-peritoneálního shuntu [6]. Schmittová et al se v jiné práci zabývali porovnáním subdurální a intraparenchymové implantace čidla na zvířecích modelech. Zjistili vyšší počet malfunkcí u subdurálně implantovaných čidel, tento způsob implantace tedy nedoporučují [7].

## Závěr

Telemetrický monitoring intrakraniálního tlaku je nová možnost v diagnostice komplikovaných případů hydrocefalu a nitrolební hypertenze. Nutná je dobrá indikační rozvaha, neboť toto monitorování s sebou nese jistou invazivitu. Správně indikovaný telemetrický monitoring je však užitečný nástroj v diagnostickém algoritmu hydrocefalu a nitrolební hypertenze jak dospělých, tak i dětských pacientů.



Tento clanek podleha autorskemu zakonu a jeho vyuziti je mozne v souladu s pravnim prohlasenim: www.csnn.eu/prohlaseni

www.csnn.eu | stazeno: 3.7.2017



## Literatura

**1.** Czosnyka M, Hutchinson PJ, Balestreri M, Hiler M, Smielewski P, Pickard JD. Monitoring and interpretation of intracranial pressure after head injury. Acta Neurochir Suppl 2006; 96: 114–118.
**2.** Czosnyka M, Pickard JD. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75(6): 813–821.
**3.** Hejčl A, Bolcha M, Procházka J, Sameš M. Multimodální monitorování mozku u pacientů s těžkým kraniocerebrálním traumatem a subarachnoidálním krvácením v neurointenzivní péči. Cesk Slov Neurol N 2009; 72/105(4): 383–387.
**4.** Hickman KM, Mayer BL, Muwaswes M. Intracranial pressure monitoring: review of risk factors associated with infection. Heart Lung 1990; 19(1): 84–90.
**5.** Welschehold S, Schmalhausen E, Dodier P, Vulcu S, Oertel J, Wagner W et al. First clinical results with a new telemetric intracranial pressure-monitoring system. Neurosurgery 2012; 70 (1 Suppl): 44–49.
**6.** Schmitt M, Kiefer M, Antes S, Eymann R. Detection of hidden pseudotumour cerebri behind Chiari 1 malformation: value of telemetric ICP monitoring. Childs Nerv Syst 2012; 28(10): 1811–1813.
**7.** Schmitt M, Eymann R, Antes S, Kiefer M. Subdural or intraparenchymal placement of long-term telemetric intracranial pressure measurement devices? Acta Neurochir Suppl 2012; 113: 109–113.

www.vnitrnilekarstvi.cz



Tento clanek podleha autorskemu zakonu a jeho vyuziti je mozne v souladu s pravnim prohlasenim: www.csnn.eu/prohlaseni

Acta Neurochir (2016) 158:1495–1500
DOI 10.1007/s00701-016-2861-x

CLINICAL ARTICLE - NEUROSURGICAL TECHNIQUES

# Fractional anisotropy in patients with disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus

T. Radovnický[1] · D. Adámek[2] · M. Derner[2] · M. Sameš[1]

Received: 29 November 2015 / Accepted: 26 May 2016 / Published online: 8 June 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

**Abstract**
*Background* Disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH) findings on MRI were described as a prognostic factor for responsiveness to the treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH). Our premise is that DESH could be associated with compression of the cerebral white matter. Microstructural changes can be identified using diffusion tensor imaging (DTI), specifically fractional anisotropy (FA). The aim of this study is to compare FA in iNPH patients with and without DESH and healthy controls.
*Methods* We analysed 1.5-T MRI scans of patients fulfilling the criteria of probable or possible iNPH and positive supplementary tests before and after surgery (ventriculo-peritoneal shunt). FA was measured in the anterior and posterior limb of the internal capsule (PLIC) and in the corpus callosum. Patients were divided into the DESH and non-DESH group. These data were also compared to FA values in the control group.
*Results* Twenty-seven patients and 24 healthy controls were enrolled. DESH was present in 15 patients and lacking in 12. Twenty-three iNPH patients were shunt responders (85.2 %), and 4 were non-responders (14.8 %). All patients in the DESH group were shunt responders. In the non-DESH group, eight patients were responders (66.7 %). A significant difference between the DESH and non-DESH group was found in the FA of the PLIC. The mean value of FA in the PLIC was 0.72 in the DESH group and 0.66 in the non-DESH group. After the surgery FA decreased in both groups. In the DESH iNPH group FA PLIC decreased to 0.65 and in the non-DESH iNPH group to 0.60. In the healthy controls, the mean FA in the PLIC was 0.58.
*Conclusion* DESH on MRI scans is related to a higher FA in the PLIC with a decrease after the surgery. It reflects a more severe compression of the white matter than in non-DESH patients or healthy volunteers. DESH patients had better outcome than non-DESH patients. This study confirmed the importance of DESH as a supportive sign for iNPH.

**Keywords** Normal pressure hydrocephalus · Magnetic resonance imaging · Diffusion tensor imaging · Subarachnoid spaces

## Introduction

Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) is regarded as a treatable cause of gait disturbance, dementia and incontinence [1, 2]. Treatment of this syndrome is known—ventriculo-peritoneal shunt surgery [3, 4]; however there are gaps in the understanding of the pathophysiology of this disease and therefore in the diagnostic algorithm. Some pathological features of iNPH have been described, such as cerebral blood flow and autoregulation changes [5, 6] or metabolic and biochemical alterations [7, 8], but the disturbance of the cerebrospinal fluid (CSF) in considered to play the main role in iNPH pathophysiology. iNPH can be confirmed using positive supplementary CSF tests; however negative tests do not exclude the diagnosis [9]. Over the last few years, there has been a strong tendency to identify specific radiological features of iNPH, specifically on MRI. If this effort is successful, it will

✉ T. Radovnický
tomas.radovnicky@kzcr.eu

[1] Department of Neurosurgery, J.E. Purkyne University, Masaryk Hospital, Usti nad Labem, Czech Republic

[2] Department of Radiology, Masaryk Hospital, Usti nad Labem, Czech Republic

lead to higher diagnostic accuracy and simplification of the diagnostic algorithm. Japanese authors described one of the most promising radiological features of iNPH, which are most likely the result of physiological CSF circulation blockage and an asymmetrical distribution of CSF within the subarachnoid space. It is a tight high convexity with medial subarachnoid spaces and an enlarged Sylvian fissure with ventriculomegaly [10] (Figs. 1, 2 and 3). These features are included in the term "disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus" (DESH) [11]. This finding is useful in distinguishing hydrocephalus from cerebral atrophy, where enlargement of the supra- and infrasylvian subarachnoid spaces is more or less symmetrical. However, there are some iNPH patients without a DESH appearance. There is a lack of data concerning the clinical difference between non-DESH and DESH iNPH patients. But it is proven that 89 % of iNPH patients with DESH respond to the therapy. Therefore DESH evaluation is a useful tool in diagnosing iNPH [11]. The pathophysiology of DESH is not fully understood. Our basic premise is that it could be the reflection of the CSF accumulation within the Sylvian fissure and infrasylvian subarachnoid space, pushing the suprasylvian structures upwards. We hypothesised that DESH iNPH would be associated with more severe compression of brain tissue than non-DESH iNPH, where cerebral atrophy may play a role. Microstructural changes of the cerebral white matter in iNPH patients can be examined by diffusion tensor imaging (DTI). This MRI technique is based on detection of water molecule movement within the cerebral white matter [12]. Fractional anisotropy (FA) is calculated from the radial and axial diffusivity of water molecules within the cerebral white matter. In the case of greater compression of the white matter bundle, the FA value increases [13]. This value should reflect the degree of compression due to enlarged ventricles [14, 15].

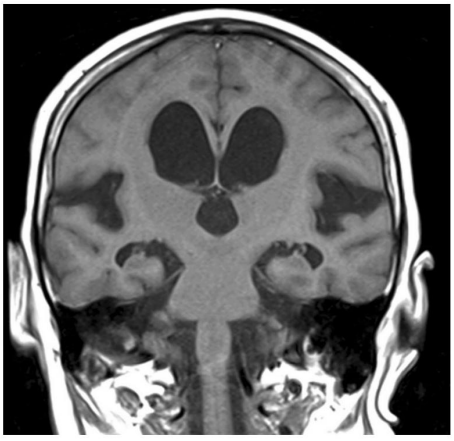


**Fig. 1** Disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus on MRI coronal T1-weighted image—dilatation of Sylvian fissures, tight high convexity and medial subarachnoid spaces

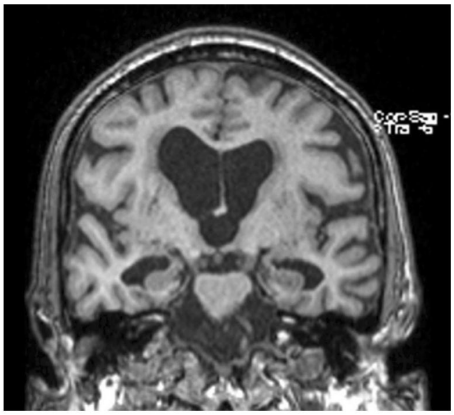


**Fig. 2** MRI coronal T1-weighted image of an iNPH patient without DESH features

The aim of this study is to identify differences in DTI parameters (FA) in DESH iNPH patients and non-DESH iNPH patients.

## Methods and materials

This analysis was designed as a single-institution prospective study. All patients enrolled in this study gave informed consent, and the study was performed in accordance with the ethical standards laid out by the Declaration of Helsinki. We analysed MRI of iNPH patients and healthy controls. iNPH patients were identified by clinical examination with the presence of one or more iNPH symptoms (with a special accent on gait disturbance). Radiological criteria were dilatation of ventricles on CT or MRI scans defined by Evans' ratio >0.3, no CSF pathway blockage and the absence of other significant

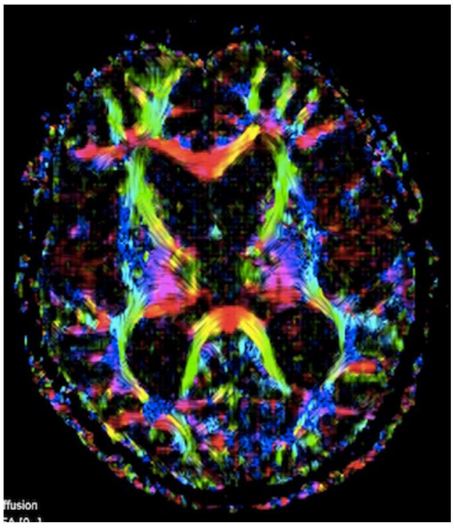


**Fig. 3** Fractional anisotropy map of an iNPH patient

pathologies (postischaemic changes, tumour, etc.), which could affect the response to treatment or MRI evaluation. After clinical and radiological assessment, patients were examined by CSF supplementary tests. Patients with the preserved ability to walk were examined by the tap test. We had a standardised protocol for this test. Patients were examined by the 10-m walking test at free speed. After this, lumbar puncture was performed with CSF pressure measurement. Patients with ICP >18 mmHg were excluded. Subsequently 30–50 ml of CSF was removed (volume depended on headache from intracranial hypotension). After 3 h, the gait was tested by the 10-m walking test again. If improvement of walking pattern was observed, the test was considered positive. Non-ambulant patients were tested by the lumbar infusion test (LIT) according to Katzman [16]. The test was positive if the resistance to outflow was ≥11 mmHg/ml/min. If the clinical and radiological examinations met the criteria for probable or possible iNPH [17] and CSF tests were positive, the patient was indicated for shunt surgery. Patients with probable or possible iNPH, but negative CSF testing, were not included in this study. All patients were treated by ventriculo-peritoneal shunts (VP shunt) with adjustable valves and anti-siphon devices. Patients were followed up in the outpatients department in the 1st, 3rd and 6th month after the surgery. Final evaluation of the patients was performed 1 year after the surgery. iNPH patient outcome was measured by the modified Rankin Scale (mRS) [18], with the grading scale according to Kiefer [19] and NPH Recovery Rate according to Meier [20]. Shunt responsiveness was defined as improvement of mRS by at least 1 point and NPH Recovery Rate ≥3.

All patients were examined by 1.5-T MRI (Avanta, Siemens) before surgery and 1 year after VP shunt implantation. We evaluated DESH on presurgical MRI using T1-weighted coronal and axial MRI scans, as they were the most appropriate for the task. We visually assessed the ventriculomegaly, tight high convexity with the medial subarachnoid space and dilatation of the Sylvian fissure. Evaluation was done blindly and independently by a neurosurgeon and a radiologist. For the DTI examination, we used multi-directional diffusion-weighted images (20 directions, b value 1000 s/mm$^2$, slice thickness 2 mm, echo time 94 ms, repetition time 7300 ms, field of view 382 × 382 mm, voxel size 2 × 2 × 2 mm) and one volume without diffusion weighting (b0 image). Voxel-based analysis of FA maps was performed with syngo MR software (Siemens). We analysed FA in the anterior and posterior limb of the internal capsule (ALIC and PLIC) and body of the corpus callosum (CC). DTI analysis was done by a radiologist blinded to the patient's clinical history. We compared the FA of these regions of interest between DESH iNPH patients and non-DESH iNPH patients before and after the surgery. Moreover, we compared the MRI data to scans of an age-matched control group. These MRI scans had to be without pathological findings, including significant cerebral atrophy or ventriculomegaly. Some of these examinations were performed only for the purposes of this study; some were performed for other indications (headache, vertigo, etc.). We used an F-test of two variance equality and a paired t-test for the statistical analysis of DESH iNPH and non-DESH iNPH patients. We compared FA values before surgery and postsurgical changes between these groups as well as with healthy controls. The data were analysed by a biostatistician blinded to clinical data.

## Results

We analysed MRI scans of 27 patients with iNPH diagnoses, in an age range of 51 to 86 years (mean 72.4 years), of which 17 were male and 10 female. We also analysed MRI scans of 24 healthy controls. Their age range was from 60 to 79 years (mean 69.3 years). Thirteen were male and 11 female. DESH characteristics were present in 15 patients (55.6 %) and were lacking in 12 patients (44.4 %). Measuring the mRS and grading scale according to Kiefer before the surgery, there were no significant clinical differences between the DESH and non-DESH iNPH group. We did not find a DESH feature on any MRI scans in the control group. Twenty-three iNPH patients were shunt responders (85.2 %) and 4 were non-responders (14.8 %). All patients in the DESH group were shunt responders. In the non-DESH group, four patients were non-responders (33.3 %). Voxel-based analysis of FA maps in the previously described regions of interest (CC, ALIC and PLIC) was performed for the patients and the healthy controls. The only significant difference between the DESH iNPH group and non-DESH iNPH group was found in the FA of the PLIC. Mean FA in PLIC was 0.72 in the DESH iNPH group and 0.66 in the non-DESH iNPH group ($p < 0.0001$). We observed a decrease in mean PLIC FA after the surgery in both groups. The mean PLIC FA in the DESH iNPH decreased to 0.65 ($p < 0.0001$) and to 0.60 ($p = 0.0001$) in the non-DESH iNPH group. The mean PLIC FA was 0.58 for the healthy control group (results overview in Tables 1 and 2).

**Table 1** Mean fractional anisotropy in the posterior limb of the internal capsule in DESH and non-DESH patients and in healthy controls (SD = standard deviation)

| | DESH | | Non-DESH | | Healthy controls | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD |
| Before VP shunt | 0.72 | 0.02 | 0.66 | 0.02 | 0.58 | 0.03 |
| After VP shunt | 0.65 | 0.04 | 0.60 | 0.03 | | |

**Table 2** P-values of statistical differences (HC = healthy controls)

| | DESH | Non-DESH | DESH vs. non-DESH | DESH vs. HC | Non-DESH vs. HC |
|---|---|---|---|---|---|
| Before VP shunt | - | - | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 |
| After VP shunt | - | - | 0.0006 | 0.002 | 0.23 |
| Before vs. after VP shunt | <0.0001 | 0.0001 | - | - | - |

## Discussion

The main object of this study was to find differences in FA values between DESH and non-DESH iNPH patients. FA is considered to be an indicator of white matter bundle compression. An increase in compression leads to FA elevation [13]. According to previously published studies, FA differs in iNPH and healthy controls in particular cerebral white matter structures [21–23]. This proves that some brain regions of iNPH patients are affected by compression because of ventricle enlargement. DESH features are considered to be the result of physiological CSF circulation blockage. CSF is distributed disproportionately between the suprasylvian and infrasylvian subarachnoid spaces [11]. We hypothesised that DESH could be associated with higher compression of the cerebral white matter, thus with higher FA in specific structures.

We found that the DESH appearance is related to the iNPH diagnosis; among the healthy volunteers, no DESH was found on MRI. This corresponds with previously published studies [11, 24, 25]. When we compared FA values in the CC, ALIC and PLIC in DESH and non-DESH iNPH patients, we found that the only difference was in the PLIC FA. DESH patients exhibit higher FA values in the PLIC than non-DESH patients (0.72 vs. 0.66). This confirms our hypothesis that DESH reflects the more severe compression of white matter. But even non-DESH iNPH is related to higher PLIC compression, however not to such an extent (0.66 vs. 0.58 in healthy volunteers). Previously published papers have reported a higher FA in the PLIC when comparing iNPH patients to healthy volunteers or patients with other types of dementia [21, 26]. We did not find any study comparing DESH and non-DESH patients. The underlying cause of elevated FA specifically in the PLIC is not clear. Hattori et al. suggested that higher FA in the PLIC in iNPH patients is the result of neural fibre compression caused by ventricle enlargement [27]. Some studies also point to neural fibre disintegration as a cause of lower FA in the CC in iNPH patients [21, 26, 28, 29]. We did not find this variance between DESH patients, non-DESH patients or healthy controls. We also analysed changes of FA in the CC, ALIC and PLIC after the surgery. We noticed that the FA in the PLIC decreased after VP shunt implantation. This is not such a surprise, because it is in concordance with previously published studies [22, 26]. However we found that this decrease was different between the DESH and non-DESH group. In the DESH group, FA decreased from 0.72 to 0.65 and in the non-DESH group FA changed from 0.66 to 0.60. Our interpretation is that patients in the non-DESH group almost reached the FA values of the healthy controls (0.58), but patients in the DESH group still presented significantly higher FA values, even 1 year after surgery.

Correlation with our clinical data provides a new perspective on these results. Before the surgery, there was no significant clinical difference between DESH and non-DESH iNPH patients. But after the VP shunt implantation, all patients in the DESH group had improved. In contrast, in the non-DESH group only 66.7 % patients improved. This shows that the DESH appearance on MRI is an important positive predictor of the shunt responsiveness. The underlying cause is questionable. Our interpretation is that DESH iNPH patients are affected by the compression of the cerebral white matter more severely than non-DESH iNPH patients. This was proved by our study. After the shunt surgery this compression decreases and symptoms improve. In non-DESH iNPH patients the pathophysiology could be more complex and another type of affection may play a role (for example, cortical atrophy). This could be the reason why the outcome of these patients is not as satisfactory as that of DESH iNPH patients. However the absence of a DESH appearance should not be exclusionary for the iNPH diagnosis. Another diagnostic criteria must be taken into consideration (clinical examination, supplementary tests, etc.).

## Conclusion

DESH on MRI is related to higher FA in the posterior limb of the internal capsule. It reflects a more severe compression of the white matter than in non-DESH patients or healthy volunteers. After surgery, there was a decrease in the FA value. The outcome of DESH iNPH patients was significantly better than in non-DESH iNPH patients. In non-DESH, another underlying pathophysiology than white matter compression, could be involved. This study confirmed the importance of DESH as a supportive sign for iNPH and shunt responsiveness. The evaluation of DESH should be included in the iNPH diagnostic algorithm. However the absence of DESH alone should not be exclusionary for the iNPH diagnosis.

**Acknowledgments** This study was supported by grant IGA MZ NT14448-3/2013.

**Compliance with ethical standards**

**Funding** The Ministry of Health of the Czech Republic provided financial support in the form of grant IGA MZ NT14448-3/2013.

The sponsor had no role in the design or conduct of this research.

**Conflict of interest** None.

**Ethical approval** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

## References

1. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH (1965) Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal-fluid pressure. A treatable syndrome. N Engl J Med 273:117–126
2. Hakim S, Adams RD (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
3. Bergsneider M, Black PM, Klinge P, Marmarou A, Relkin N (2005) Surgical management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery 57(3 Suppl):S29–39, discussion ii–v
4. Klinge P, Marmarou A, Bergsneider M, Relkin N, Black PM (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
5. Klinge PM, Berding G, Brinker T, Knapp WH, Samii M (1999) A positron emission tomography study of cerebrovascular reserve before and after shunt surgery in patients with idiopathic chronic hydrocephalus. J Neurosurg 91(4):605–609
6. Momjian S, Owler BK, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pena A, Pickard JD (2004) Pattern of white matter regional cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. Brain J Neurol 127(Pt 5):965–972
7. Agren-Wilsson A, Eklund A, Koskinen L-OD, Bergenheim AT, Malm J (2005) Brain energy metabolism and intracranial pressure in idiopathic adult hydrocephalus syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76(8):1088–1093
8. Ishikawa M, Kikuchi H, Taki W, Kobayashi A, Nishizawa S, Yonekura Y, Konishi J (1989) Regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in normal pressure hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. Neurol Med Chir (Tokyo) 29(5):382–388
9. Wikkelsø C, Hellström P, Klinge PM, Tans JTJ, European iNPH Multicentre Study Group (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. J Neurol Neurosurg Psychiatry 84(5):562–568
10. 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
11. Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N, 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 Res 7:18
12. Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N (1992) Diffusion MR imaging: clinical applications. AJR Am J Roentgenol 159(3):591–599
13. Masutani Y, Aoki S, Abe O, Hayashi N, Otomo K (2003) MR diffusion tensor imaging: recent advance and new techniques for diffusion tensor visualization. Eur J Radiol 46(1):53–66
14. Assaf Y, Ben-Sira L, Constantini S, Chang LC, Beni-Adani L (2006) Diffusion tensor imaging in hydrocephalus: initial experience. AJNR Am J Neuroradiol 27(8):1717–1724
15. Uluğ AM, Truong TN, Filippi CG, Chun T, Lee JK, Yang C, Souweidane MM, Zimmerman RD (2003) Diffusion imaging in obstructive hydrocephalus. AJNR Am J Neuroradiol 24(6):1171–1176
16. 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
17. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM (2005) Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery 57(3 Suppl):S4–16, discussion ii–v
18. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J (1988) Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke J Cereb Circ 19(5):604–607
19. Kiefer M, Eymann R, Komenda Y, Steudel WI (2003) A grading system for chronic hydrocephalus. Zentralblatt Für Neurochir 64(3):109–115
20. Meier U (2002) The grading of normal pressure hydrocephalus. Biomed Tech (Berl) 47(3):54–58
21. Hattingen E, Jurcoane A, Melber J, Blasel S, Zanella FE, Neumann-Haefelin T, Singer OC (2010) Diffusion tensor imaging in patients with adult chronic idiopathic hydrocephalus. Neurosurgery 66(5):917–924
22. Jurcoane A, Keil F, Szelenyi A, Pfeilschifter W, Singer OC, Hattingen E (2014) Directional diffusion of corticospinal tract supports therapy decisions in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neuroradiology 56(1):5–13
23. Koyama T, Marumoto K, Domen K, Miyake H (2013) White matter characteristics of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a diffusion tensor tract-based spatial statistic study. Neurol Med Chir (Tokyo) 53(9):601–608
24. Kojoukhova M, Koivisto AM, Korhonen R, Remes AM, Vanninen R, Soininen H, Jääskeläinen JE, Sutela A, Leinonen V (2015) Feasibility of radiological markers in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Acta Neurochir (Wien) 157(10):1709–1718, discussion 1719
25. Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG, 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
26. Kim MJ, Seo SW, Lee KM, Kim ST, Lee JI, Nam DH, Na DL (2011) Differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus from other dementias using diffusion tensor imaging. AJNR Am J Neuroradiol 32(8):1496–1503
27. 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
28. Hattori T, Ito K, Aoki S, Yuasa T, Sato R, Ishikawa M, Sawaura H, Hori M, Mizusawa H (2012) White matter alteration in idiopathic normal pressure hydrocephalus: tract-based spatial statistics study. AJNR Am J Neuroradiol 33(1):97–103
29. Koyama T, Marumoto K, Domen K, Ohmura T, Miyake H (2012) Diffusion tensor imaging of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a voxel-based fractional anisotropy study. Neurol Med Chir (Tokyo) 52(2):68–74

## Comments

Disproportionately enlarged subarchnoid space hydrocephalus (DESH) was described by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus around 2010. Its guidelines define DESH as iNPH with the specific MRI features of tight high-convexity, the presence of medial subarachnoid spaces and ventriculomegaly. Not all patients presenting with iNPH show the classical picture of DESH. It is reported that the improvement rate after shunting in iNPH patients with DESH is 60 % to 70 %. This raises eyebrows, as a similar figure can be found in many studies in iNPH patients without considering whether they were DESH or non-DESH. On top of this, the fast MRI sequences designed to show pulsatile movement of the CSF (Time-SLIP CSF flow imaging) demonstrate that the CSF moves freely in the subarachnoid spaces below and in the Sylvian fissures; however it does not move in the convexity subarachnoid spaces in patients with DESH. This indicates the presence of flow obstacles in the convexity subarachnoid spaces.

There is no study associating DESH with values of parameters derived from CSF dynamics assessment using the infusion test and/or overnight ICP monitoring. The present finding of an increased fractional anisotropy index in DESH patients versus non-DESH NPH is an original one. However, there is an overlap in FA values in both groups; therefore it is not known how FA may be useful for patient classification. The improvement rate of 100 % versus 66 % should be confirmed in a much larger study than 15:12 patients.

Nevertheless the reported finding may contribute to better understanding of the nature of iNPH.

Marek Czosnyka
Cambridge, UK

www.csnn.eu | stazeno: 10.6.2017



doi: 10.14735/amcsnn2017328

# Zobrazení difuzních tenzorů u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem

## Diffusion Tensor Imaging in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus


### Souhrn

*Úvod:* V diagnostice idiopatického normotenzního hydrocefalu (iNPH) chybí spolehlivý nástroj. Perspektivu má magnetická rezonance (MR). Jednou z modalit MR je zobrazení difuzních tenzorů (DTI). Cílem bylo porovnat parametry DTI u pacientů před operací a po ní a u zdravých dobrovolníků. *Metodika a materiál:* Pacientům byla provedena MR mozku před operací a 1 rok po operaci. Dále byli vyšetřeni zdraví dobrovolníci. Parametry DTI (frakční anizotropie; FA; průměrná difuzivita; MD) byly měřeny v předním a zadním raménku capsula interna a v corpus callosum (ALIC, PLIC, CC). Do studie bylo zahrnuto 27 pacientů s iNPH a 24 zdravých dobrovolníků. *Výsledky:* U iNPH pacientů byla MD vyšší ve všech měřených oblastech než u zdravých dobrovolníků ($p < 0,05$). FA byla u pacientů vyšší jen v PLIC ($p < 0,001$). Jeden rok po operaci byl patrný pokles hodnoty FA v PLIC ($p < 0,001$). V jiných oblastech k poklesu FA či MD nedošlo. Hodnota FA v PLIC ani po operaci nedosáhla hodnot zdravých dobrovolníků (0,63 po operaci vs. 0,58 u kontrol). *Závěr:* Hodnota FA v PLIC je u pacientů s iNPH signifikantně vyšší než u zdravých. Po operaci klesá. Hodnoty MD byly vyšší v ALIC, PLIC i CC. Po operaci pokles nenastává, což odráží stupeň degenerace bílé hmoty u pacientů s iNPH.

### Abstract

*Introduction:* Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) is a disease with many unanswered questions. General effort is to find a simple and non-invasive diagnostic tool. Magnetic resonance imaging (MRI) is a topic for intensive research. Diffusion tensor imaging (DTI) is one of the MRI modalities. This examination can detect microstructural changes of the cerebral white matter. The aim of this study was to compare the DTI parameters in iNPH patients before and after a surgery and with healthy volunteers. *Material and methods:* MRI was performed in patients before surgery and 1 year after. We also examined age-matched healthy volunteers. The DTI parameters (fractional anisotropy; FA and mean diffusivity; MD) were measured in the anterior and posterior limb of the internal capsule and in the corpus callosum (ALIC, PLIC, CC). Acquired data were statistically analysed. We enrolled 27 patients with iNPH and 24 healthy volunteers. *Results:* MD was higher in all measured regions comparing iNPH and healthy volunteers ($p < 0.05$). FA was higher in the PLIC only ($p < 0.001$). Comparing our data before surgery and one year after, we found significant decrease of FA in the PLIC ($p < 0.001$) but FA in this region did not reached the FA level in the healthy volunteers group (0.63 after the surgery vs. 0.58 in volunteers). No other significant change in FA or MD was noticed. *Conclusion:* This study proved, that the FA in the PLIC is significantly higher in iNPH patients than in healthy volunteers. After the surgery, FA decreased. MD values were significantly higher in iNPH patients in the ALIC, PLIC and CC with no decrease after the surgery. It reflects degeneration of the white matter in iNPH patients.


Podpořeno grantem IGA MZ NT14448-3/2013.
Děkujeme RNDr. Karlu Hrachovi, Ph.D., z Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem za statistické zpracování dat.

**Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.**
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
**Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.**
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

T. Radovnický[1], D. Adámek[2], M. Derner[2], M. Sameš[1]

[1] Neurochirurgická klinika UJEP a Krajská zdravotní a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.
[2] Radiodiagnostické oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

MUDr. Tomáš Radovnický
Neurochirurgická klinika
UJEP a Krajská zdravotní a.s.
Masarykova nemocnice
v Ústí nad Labem, o.z.
Sociální péče 3316/12A
400 11 Ústí nad Labem
e-mail: tomas.radovnicky@kzcr.eu

Přijato k recenzi: 5. 1. 2016
Přijato do tisku: 1. 3. 2017

### Klíčová slova

idiopatický normotenzní hydrocefalus – magnetická rezonance – zobrazení difuzních tenzorů

### Key words

idiopathic normal pressure hydrocephalus – magnetic resonance imaging – diffusion tensor imaging



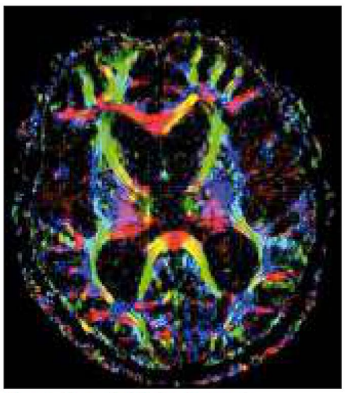
Tento clanek podleha autorskemu zakonu a jeho vyuziti je mozne v souladu s pravnim prohlasenim: www.csnn.eu/prohlaseni

www.csnn.eu | stazeno: 10.6.2017



## Úvod

Idiopatický normotenzní hydrocefalus (iNPH) je nemoc známá již desítky let. Jedná se o dilataci mozkových komor s normálním tlakem mozkomíšního moku spojenou s poruchami chůze, demencí a inkontinencí [1,2]. Známé léčbu – implantaci zkratu (nejčastěji ventrikuloperitoneálního) [3,4], ale stále existují nejasnosti v patofyziologii a díky tomu i v optimálním diagnostickém algoritmu. Standardem jsou doplňkové testy (tap test, lumbální infuzní test, zevní lumbální drenáž). Jejich pozitivní výsledek diagnózu iNPH potvrdí, ale negativní výsledek diagnózu nevyloučí [5]. Jejich nevýhodou je navíc i jistá invazivita. Stále tedy nemáme široce akceptovanou a spolehlivou diagnostickou metodu pro přesnou identifikaci pacientů s iNPH. Tento fakt nabývá na významu zvláště ve chvíli, kdy si uvědomíme, že většina pacientů s touto diagnózou zůstává neodhalena, a tedy bez adekvátní léčby, protože jsou často vedeni pod jinou diagnózou (např. Alzheimerova či Parkinsonova choroba) [6,7]. Proto v posledních letech zaznamenáváme intenzivní snahu identifikovat specifické znaky iNPH na zobrazovacích vyšetřeních, zejména na magnetické rezonanci (MR). Diagnostika založená na MR by v sobě měla jasné výhody – jednoduchost, neinvazivitu, objektivitu, dostupnost. Omezena by byla jen obecnými kontraindikacemi MR. Zkoumán je obraz iNPH na konvenční MR – dilatace mozkových komor, periventrikulární hyperintenzity na T2 váženém obraze, disproporcionálně rozšířené subarachnoideální prostory apod. [8]. Existují ale i metody, které pomohou zobrazit mikrostrukturální změny mozkové tkáně. Mezi tyto metody patří zobrazení difuzních tenzorů (Diffusion Tensor Imaging; DTI). Tato metoda je založena na detekci pohybu molekul vody v mozkové tkáni. Používá difuzní gradienty k určení difuzního tenzoru a získání hodnot průměrné difuzivity (Mean Diffusivity; MD) a frakční anizotropie (FA) [9]. MD vyjadřuje difuzivitu bez ohledu na směr, FA vyjadřuje směrovou závislost procesu difuze. FA je vypočtena jako část difuzního tenzoru odpovídající anizotropii. Hodnota FA = 0 odpovídá izotropnímu médiu (v mozku je tímto médiem mozkomíšní mok). Symetrická anizotropie, kdy probíhá difuze jen jediným směrem, je vyjádřena hodnotou FA = 1. Tedy čím je hodnota FA vyšší, tím vyšší je anizotropie a směrové uspořádání v zobrazované tkáni. Komprimovaný nervový svazek vykazuje v rovině paralelní k průběhu vláken zvýšenou difuzivitu, v rovině kolmé sníženou. To vede celkově ke zvýšení frakční anizotropie v komprimovaném svazku [10]. Tento fakt lze využít právě v diagnostice hydrocefalu, kdy dilatované mozkové komory komprimují přilehlou bílou hmotu. V té se pak zvyšuje hodnota FA [11]. Cílem této studie bylo porovnat hodnoty DTI v určitých oblastech mozku u pacientů s iNPH před operací a po ní, dále porovnat hodnoty u pacientů, kteří z operace profitovali, a u těch, kteří ne. Naměřené hodnoty byly srovnány s referenčními hodnotami DTI získanými od zdravých dobrovolníků.



**Obr. 1. Mapa frakční anizotropie u pacienta s iNPH.**
Fig. 1. Map of fractional anisotropy in a patient with iNPH.

## Metodika a materiál

Do této prospektivní studie jsme zahrnuli pacienty s iNPH a zdravé dobrovolníky. Všichni vyšetření podepsali informovaný souhlas, studie byla vedena v souladu s Helsinskou deklarací a byla schválena lokální etickou komisí. Pacienti s iNPH byli identifikováni na základě klinického a grafického vyšetření a pomocí doplňkových testů (suplementární testy – tap test, lumbální infuzní test). Při klinickém vyšetření byla odebrána kompletní anamnéza se zaměřením na délku trvání, dynamiku a tíži symptomů. Pokud informace od pacienta nebyly spolehlivé, byly získány od rodiny či ze zdravotnické dokumentace. Zvláštní důraz byl kladen na poruchy chůze. Radiologická kritéria pro zařazení do studie byla rozšíření komorového systému daná Evansovým indexem > 0,3; neprokázaná obstrukce v likvorových cestách a absence jiné patologie, která by mohla ovlivnit následné hodnocení DTI nebo klinického efektu operace. Po zhodnocení klinického a grafického nálezu byl proveden jeden ze suplementárních testů. U chodících pacientů byl proveden tap test, u imobilních lumbální infuzní test (celkem 12 lumbálních infuzních testů, 15 tap testů). Lumbální infuzní test provádíme dle standardního protokolu dle Katzmana a Husseye s vyčkáním steady state a měřením výtokového odporu ($R_{out}$) [12]. Test považujeme za pozitivní, pokud je $R_{out}$ > 11 mm Hg/ml/min. Tap test provádíme odpuštěním 30–50 ml likvoru s měřením 10metrového testu chůze po 3 hod. Test je považován za pozitivní, pokud se oba parametry času a počtu kroků oproti testu před punkcí zlepší alespoň o 10 % nebo jeden z parametrů alespoň o 20 %. V případě pozitivity testu byl pacient indikován ke zkratové operaci a začleněn do studie. Zjednodušeně lze říci, že do studie byli zahrnuti pacienti splňující kritéria pravděpodobného nebo možného iNPH (probable, possible iNPH) [13] s pozitivním suplementárním testem. U všech operovaných pacientů byl zaveden ventrikuloperitoneální zkrat (VP shunt) s programovatelným ventilem (Codman®, Hakim® či Certas® s antisifonovou jednotkou Siphonguard®). Klinický efekt implantace byl zjišťován 1., 3., 6. a 12. měsíc po operaci. Pro hodnocení klinického stavu pacientů byla použita stupnice dle Kiefera [14] a modifikovaná Rankinova škála (mRS) [15], pro zhodnocení efektu operace pak NPH recovery rate dle Meiera [16]. Pacient, který se po implantaci VP shuntu zlepšil v mRS rok po operaci o 1 bod a v NPH recovery rate stupnici alespoň o 3 body, byl označen jako shunt responder. Pacient, který tohoto zlepšení nedosáhl, jako non-responder. Dále byla vyšetřena skupina dobrovolníků stejné věkové charakteristiky, která na MR nesměla mít žádný signifikantní patologický nález, tedy ani dilataci komorového systému. Přípustná byla lehká korová atrofie. U všech pacientů bylo provedeno vyšetření MR na systému Siemens Avanto 1,5T (Erlangen, Německo) před operací a rok po operaci. Pro účely hodnocení parametrů DTI (FA a MD) byly naměřeny MR obrazy sekvencí spinového echa EPI s 20 směry kódování difuze (multi-directional diffusion weighted images, b faktor 1 000 s/mm$^2$, tloušťka vrstev 2 mm, echo čas 94 ms, repetiční čas 7 300 ms, FOV 382 × 382 mm$^2$, velikost voxelu 2 × 2 × 2 mm$^3$) a také obrazy bez difuzního vážení (b faktor = 0) (obr. 1). Hodnoty byly získány pomocí voxel-based analýzy parametrických map FA a MD (software Syngo MR, Siemens) v předním raménku capsula



Tento clanek podleha autorskemu zakonu a jeho vyuziti je mozne v souladu s pravnim prohlasenim: www.csnn.eu/prohlaseni

www.csnn.eu | stazeno: 10.6.2017



Tab. 1. Hodnoty FA v jednotlivých oblastech u pacientů před a po implantaci VP shuntu a u zdravých dobrovolníků.

| | Před operací | | | Po operaci | | | Kontrolní skupina | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | průměr | medián | SD | průměr | medián | SD | průměr | medián | SD |
| FA ALIC | 0,61 | 0,61 | 0,04 | 0,60 | 0,60 | 0,04 | 0,58 | 0,58 | 0,03 |
| FA PLIC | 0,70 | 0,69 | 0,04 | 0,63 | 0,62 | 0,04 | 0,58 | 0,59 | 0,03 |
| FA CC | 0,62 | 0,62 | 0,05 | 0,61 | 0,60 | 0,05 | 0,59 | 0,59 | 0,03 |

FA – frakční anizotropie, ALIC – přední raménko capsula interna, PLIC – zadní raménko capsula interna, CC – corpus callosum, SD – směrodatná odchylka.

Tab. 2. Hodnoty MD v jednotlivých oblastech u pacientů před a po implantaci VP shuntu a u zdravých dobrovolníků.

| | Před operací | | | Po operaci | | | Kontrolní skupina | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | průměr | medián | SD | průměr | medián | SD | průměr | medián | SD |
| MD ALIC | 0,66 | 0,66 | 0,05 | 0,65 | 0,67 | 0,04 | 0,59 | 0,60 | 0,03 |
| MD PLIC | 0,68 | 0,68 | 0,05 | 0,68 | 0,69 | 0,05 | 0,60 | 0,61 | 0,03 |
| MD CC | 0,65 | 0,66 | 0,05 | 0,65 | 0,65 | 0,06 | 0,57 | 0,57 | 0,03 |

MD – průměrná difuzivita (jednotka $10^{-3}$ $mm^2/s$), ALIC – přední raménko capsula interna, PLIC – zadní raménko capsula interna, CC – corpus callosum, SD – směrodatná odchylka.

interna (ALIC), zadním raménku capsula interna (PLIC) a v těle corpus callosum (CC). Pro měření jsme preferovali levou mozkovou hemisféru, protože na našem pracovišti rutinně zavádíme VP shunt zprava a měření by mohlo být ovlivněno artefaktem ventilu. Měření bylo provedeno radiologem, který neměl přístup ke klinickým datům pacienta. Statistické zpracování dat bylo vykonáno pomocí softwaru R – project. Pro porovnání naměřených hodnot u pacientů před operací a po operaci jsme použili párový t-test, pro srovnání hodnot mezi pacienty a zdravými kontrolami dvouvýběrový t-test, pro test shody rozptylů pak F-test.

Do studie bylo zahrnuto 27 pacientů s iNPH věkového průměru 72,4 let (51–86 let). Mezi nimi bylo 17 mužů a 10 žen. Zdravých dobrovolníků jsme vyšetřili 24 (13 mužů a 11 žen) s věkovým průměrem 69,3 let (60–79 let). Všech 27 pacientů s iNPH podstoupilo implantaci VP shuntu.

## Výsledky

Po operaci nastalo klinické zlepšení u 23 pacientů (85,2 % respondérů), u čtyř pacientů nikoli (14,8 % non-responderů). Výsledky FA a MD v ALIC, PLIC a CC jsou uvedeny v tab. 1 a 2. Při statistickém porovnání hodnot MD a FA v ALIC, PLIC a CC mezi pacienty před operací a zdravými kontrolami vyšlo najevo, že ve všech měřených oblastech byla MD vyšší u pacientů než u kontrol ($p < 0,05$). FA byla u pacientů signifikantně vyšší jen v PLIC ($p < 0,001$). Při srovnání hodnot u pacientů před operací a 1 rok po operaci byl patrný signifikantní pokles hodnoty FA v PLIC ($p < 0,001$). V jiných oblastech k poklesu FA či MD nedošlo. Hodnota FA v PLIC ani po operaci však nedosáhla hodnot zdravých dobrovolníků (0,63 po operaci vs. 0,58 u kontrol). Mezi skupinami shunt responderů a non-responderů byla bohužel výrazná asymetrie obou skupin (23 vs. 4 pacienti), proto statistické porovnání hodnot nebylo možné.

## Diskuze

Schopnost DTI detekovat mikrostrukturální změny bílé hmoty dané kompresí dilatovanými mozkovými komorami byla již prokázána [17,18]. Publikované výsledky však zatím nevedly k začlenění této metodiky do diagnostického algoritmu iNPH. Naším cílem bylo analyzovat MD a FA v našem souboru a pokusit se etablovat DTI jakožto diagnostický nástroj iNPH. Na výsledky analýzy se podíváme z pohledu jednotlivých parametrů DTI, tedy FA a MD. FA byla u pacientů s iNPH před operací signifikantně vyšší nežli u kontrol pouze v PLIC (0,70 vs. 0,58). V jiných oblastech významný rozdíl nebyl nalezen. Po implantaci VP shuntu došlo k poklesu této hodnoty (0,63). Úrovně zdravých dobrovolníků ale pokles nedosáhl. PLIC lze tedy označit za oblast, která je relativně nejvíce postižena kompresí. Tento tlak se po zavedení VP shuntu snižuje, nicméně nedojde k návratu k fyziologickým hodnotám. Porovnáme-li naše výsledky s literárními údaji, pak zjistíme, že u pacientů s iNPH bývá právě elevace FA v PLIC s poklesem po derivaci likvoru nejčastějším nálezem [18–21]. Hattingen et al v jejich souboru pacientů s iNPH pozorovali vyšší hodnotu FA v PLIC než u zdravých dobrovolníků, ale v CC byla tato hodnota nižší. To vysvětlují tím, že PLIC leží laterálně od komorového systému a jeho tlak daný dilatací způsobuje jakousi konsolidaci vláken v této bílé hmotě. Tím se zvyšuje hodnota FA. Naopak CC probíhá, zjednodušeně řečeno, nad komorovým systémem a jeho dilatace tedy způsobí jakýsi rozestup či dezintegraci vláken v této struktuře. Tím se hodnota FA snižuje [18]. Stejný závěr studie prezentují Koyama et al, kteří dokonce našli korelát tíže poruchy chůze s nižší hodnotou FA v CC [22]. V našich výsledcích jsme nižší hodnotu FA v CC ale nenašli, a tuto teorii tedy potvrdit nemůžeme.

Při zhodnocení MD u pacientů před operací jsme oproti kontrolám zaznamenali signifikantně vyšší hodnotu jak v ALIC a PLIC, tak v CC. Shodný závěr uvádí Hattingen et al. MD vidí jako odraz určitého stupně axonální degenerace měřené bílé hmoty [18].



Tento clanek podleha autorskemu zakonu a jeho vyuziti je mozne v souladu s pravnim prohlasenim: www.csnn.eu/prohlaseni

www.csnn.eu | stazeno: 10.6.2017



Po implantaci VP shuntu v žádné z měřených oblastí nedošlo k signifikantnímu poklesu. Znamená to tedy jistou nevratnost procesu degenerace. Nabízí se otázka, zda byla degenerace vyšší u non-respondérů oproti respondérům. Pro asymetrii skupin respondérů a non-respondérů jsme bohužel nemohli uskutečnit statistickou analýzu. Vypočítáme-li prostý průměr naměřených hodnot, pak měli non-respondéři skutečně před operací vyšší MD ve všech oblastech (MD ALIC 0,65 vs. 0,69, MD PLIC 0,66 vs. 0,77, MD CC 0,64 vs. 0,71). Statistickou významnost ale stanovit nemůžeme.

Hlavním limitem naší studie může být metodologie měření hodnot FA a MD. V našem případě byla použita voxel-based analýza parametrických map. V současné době jsou již k dispozici sofistikovanější metody, které umožňují přesné měření, zatížené minimální chybou (např. tract based spatial statistics). V době náběru dat pro tuto studii nebyla jiná metoda rutinně dostupná.

Naším hlavním cílem bylo začlenění MR do diagnostiky iNPH a pomoci tak zjednodušit celé vyšetřovací schéma, které je navíc v identifikaci iNPH pacientů relativně nespolehlivé [5]. I přes dosažené signifikantní výsledky jsme cíle však nedosáhli. Pravda je, že hodnoty FA i MD vykazují u pacientů s iNPH určité odlišnosti oproti zdravým kontrolám. Rutinní využití DTI v diagnostickém algoritmu iNPH ale naráží na několik problémů. Prvním z jich je relativní metodologická složitost a časová náročnost vyhodnocení DTI. Dalším problémem je interpretace výsledků pro konkrétního pacienta a přesah hodnot. Podíváme-li se např. na FA v PLIC, pak je zde u iNPH rozptyl hodnot 0,63–0,75. Pro zdravé je rozmezí naměřených hodnot 0,52–0,65. Naměříme-li tedy hodnotu např. 0,64, potom se nacházíme v šedé hraniční zóně. DTI tedy dokáže v diagnostice iNPH pouze napovědět. Každé centrum, které se touto chorobou zabývá, by mělo mít diagnostiku opřenou zejména o vyhodnocení klinického a grafického nálezu s přihlédnutím k suplementárním testům. I přesto ale naše studie poskytuje informace, které mohou pomoci k porozumění patofyziologických mechanizmů iNPH.

## Závěr

Studie prokázala, že hodnota FA v PLIC je u pacientů s iNPH signifikantně vyšší než u zdravých dobrovolníků. Po derivaci likvoru klesá. Hodnoty MD byly vyšší v ALIC, PLIC i CC. Po operaci však pokles nenastává, což odráží určitý stupeň nevratné degenerace bílé hmoty u pacientů s iNPH. Využití DTI v diagnostice iNPH je doplňková metoda. Selekci pacientů k implantaci VP shuntu pouze na základě DTI zatím nelze doporučit.

## Literatura


**1.** Adams RD, Fisher CM, Hakim S, et al. Symptomatic occult hydrocephalus with 'normal' cerebrospinal-fluid pressure. A treatable syndrome. N Engl J Med 1965;273:117–26.

**2.** Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. J Neurol Sci 1965;2(4):307–27.

**3.** Klinge P, Marmarou A, Bergsneider M, et al. Outcome of shunting in idiopathic normal-pressure hydrocephalus and the value of outcome assessment in shunted patients. Neurosurgery 2005;57(Suppl 3):S40–52.

**4.** Bergsneider M, Black PM, Klinge P, et al. Surgical management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery 2005;57:S29–39.

**5.** Wikkelsø C, Hellström P, Klinge PM, et al. 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. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84(5):562–8. doi: 10.1136/jnnp-2012-303314.

**6.** Martín-Láez R, Caballero-Arzapalo H, López-Menéndez LÁ, et al. Epidemiology of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: a Systematic Review of the Literature. World Neurosurg 2015;84(6):2002–9. doi: 10.1016/j.wneu.2015.07.005.

**7.** Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, et al. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurology 2014;82(16):1449–54. doi: 10.1212/WNL.0000000000000342.

**8.** Kitagaki H, Mori E, Ishii K, et al. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. AJNR Am J Neuroradiol 1998;19(7):1277–84.

**9.** Le Bihan D, Turner R, Douek P, et al. Diffusion MR imaging: clinical applications. AJR Am J Roentgenol 1992;159(3):591–9.

**10.** Schonberg T, Pianka P, Hendler T, et al. Characterization of displaced white matter by brain tumors using combined DTI and fMRI. Neuroimage 2006;30(4):1100–11.

**11.** Uluğ AM, Truong TN, Filippi CG, et al. Diffusion imaging in obstructive hydrocephalus. AJNR Am J Neuroradiol 2003;24(6):1171–6.

**12.** Katzman R, Hussey F. A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. I. Rationale and method. Neurology 1970;20(6):534–44.

**13.** Relkin N, Marmarou A, Klinge P, et al. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery 2005;57(Suppl 3):S4–16.

**14.** Kiefer M, Eymann R, Komenda Y, et al. A grading system for chronic hydrocephalus. Zentralblatt Für Neurochir 2003;64(3):109–15.

**15.** Bloch RF. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke 1988;19(11):1448.

**16.** Meier U. The grading of normal pressure hydrocephalus. Biomed Tech 2002;47(3):54–8.

**17.** Assaf Y, Ben-Sira L, Constantini S, et al. Diffusion tensor imaging in hydrocephalus: initial experience. AJNR Am J Neuroradiol 2006;27(8):1717–24.

**18.** Hattingen E, Jurcoane A, Melber J, et al. Diffusion tensor imaging in patients with adult chronic idiopathic hydrocephalus. Neurosurgery 2010;66(5):917–24. doi: 10.1227/01.NEU.0000367801.35654.EC.

**19.** Kim MJ, Seo SW, Lee KM, et al. Differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus from other dementias using diffusion tensor imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2011;32(8):1496–503. doi: 10.3174/ajnr.A2531.

**20.** Hattori T, Ito K, Aoki S, et al. White matter alteration in idiopathic normal pressure hydrocephalus: tract-based spatial statistics study. AJNR Am J Neuroradiol 2012;33(1):97–103. doi: 10.3174/ajnr.A2706.

**21.** Nakanishi A, Fukunaga I, Hori M, et al. Microstructural changes of the corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a comparison of diffusion tensor and diffusional kurtosis imaging. Neuroradiology 2013;55(8):971–6. doi: 10.1007/s00234-013-1201-6.

**22.** Koyama T, Marumoto K, Domen K, et al. White matter characteristics of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a diffusion tensor tract-based spatial statistic study. Neurol Med Chir 2013;53(9):601–8.




Tento clanek podleha autorskemu zakonu a jeho vyuziti je mozne v souladu s pravnim prohlasenim: www.csnn.eu/prohlaseni

# Patofyziologie, klasifikace a funkční testy u normotenzního hydrocefalu

**MUDr. Tomáš Radovnický, prof. MUDr. Martin Sameš, CSc.**
Neurochirurgická klinika Univerzity J. E. Purkyně
Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

Normotenzní hydrocefalus (NPH) je chorobou osob typicky vyššího věku, která se projevuje rozšířením komorového systému mozku, tlakem likvoru ve fyziologických mezích a postupným rozvojem poruchy chůze, demence a inkontinence. Léčbu známe – provedení zkratové operace – ale existují nejasnosti v patofyziologii této nemoci a tím i v optimálním diagnostickém algoritmu. Jedním z hlavních problémů je nedostatečné zachycení nemocných NPH a většina pacientů tak zůstává bez diagnózy a bez adekvátní léčby. Cílem této přehledové práce je na NPH upozornit a shrnout aktuální poznatky v patofyziologii, klasifikaci a diagnostických funkčních testech.

**Klíčová slova:** normotenzní hydrocefalus, patofyziologie, klasifikace, funkční testy.

## Pathophysiology, classification and supplementary tests in normal pressure hydrocephalus

Normal pressure hydrocephalus (NPH) is a disease of an elderly people. It is characterized by ventricular enlargement, normal pressure of the cerebrospinal fluid and progressive onset of gait disturbance, dementia and incontinency. The treatment is known (shunt surgery), but there are still controversies in the pathophysiology, thus in the optimal diagnostic algorithm. One of the crucial problems of NPH is underdiagnosing. The majority of NPH patients is not diagnosed and not treated properly. The aim of this review article is to draw attention to this disease and to summarize current knowledge about the pathophysiology, classification and supplementary tests.

**Key words:** normal pressure hydrocephalus, pathophysiology, classification, supplementary tests.

## Úvod

Normotenzní hydrocefalus (normal pressure hydrocephalus, NPH) je chorobou osob vyššího věku, který se projevuje klasickou triádou poruchy chůze, demence a inkontinence (Adams et al., 1965). Ačkoliv byla popsána před desetiletími, stále existují neznámé kapitoly v patofyziologii této nemoci. Stejně tak nejasný je optimální diagnostický algoritmus, který by spolehlivě identifikoval pacienty, kteří budou profitovat z léčby. Tou je v případě NPH zavedení zkratu likvoru (nejčastěji ventrikulo-peritoneálního – VP shunt). Zásadním problémem je, že většina pacientů zůstává nediagnostikována a nedostává se jim tedy adekvátní léčby. Důvodem je nízké povědomí o NPH i v rámci lékařské veřejnosti a někdy i určitý nihilizmus v péči o pacienty staršího věku (Brean et al., 2009; Klassen et Ahlskog, 2011). Obtížně se také NPH odlišuje od neurodegenerativních chorob a diagnostický algoritmus se liší centrum od centra. Přitom včasná a přesná diagnostika je pro výsledek léčby zcela zásadní. Pokud NPH začneme léčit do jednoho roku od vzniku příznaků, pak jsou výsledky léčby optimální. Po implantaci VP shuntu pak dosahujeme zlepšení asi u 85 % pacientů (Klinge et al., 2005). Proto pacient, který vykazuje symptomatologii NPH, musí být vyšetřen alespoň CT mozku, které je jako prvotní vyšetření postačující. Pokud je na CT dilatace komorového systému, měl by být pacient referován v centru, které se diagnostikou a léčbou NPH zabývá. Cílem této přehledové práce je shrnout současné poznatky o klasifikaci, patofyziologii a diagnostických funkčních testech a přispět tak ke zlepšení všeobecného povědomí o normotenzním hydrocefalu.

## Klasifikace normotenzního hydrocefalu

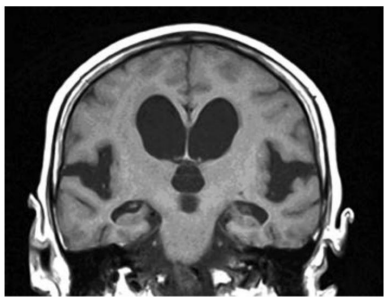
Nejčastěji se NPH rozděluje podle toho, zdali známe příčinu vzniku, nebo ne. NPH, u něhož neznáme příčinu vzniku, označujeme jako idiopatický. NPH, u kterého lze anamnesticky identifikovat domnělou příčinu, nazýváme sekundární. Příčina vzniku sekundárního NPH zpravidla



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Tomáš Radovnický, tomas.radovnicky@kzcr.eu
Neurochirurgická klinika Univerzity J. E. Purkyně, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem
Sociální péče 3 316/12A, 401 13 Ústí nad Labem

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(4): 218–223
Článek přijat redakcí: 5. 4. 2016
Článek přijat k publikaci: 3. 5. 2016

**Obr. 1.** *Obraz hydrocefalu s disproporcionálně rozšířenými subarachnoideálními prostory (DESH). Patrná je dilatace v Sylviových rýhách, naopak vysoko konvexitárně a mediálně jsou prostory zúžené*



ovlivňuje reabsorpci likvoru. Jedná se zejména o meningitidu, subarachnoideální krvácení či kraniocerebrální trauma. Hranice mezi idiopatickým a sekundárním hydrocefalem může být ale sporná (viz kapitola Patofyziologie normotenzního hydrocefalu). Veškeré výzkumné aktivity se zaměřují spíše na idiopatický NPH. Příčina bude zřejmě v tom, že skupina zkoumaných pacientů se sekundárním NPH by byla velmi heterogenní a vyvozovat závěry ze studie, postavené na heterogenním souboru pacientů, je obtížné. K idiopatickému NPH tedy máme řadu studií, které se zabývají diagnostikou i léčbou. Sekundární NPH ale představuje podobný problém a je nutné mu věnovat pozornost. Klinická symptomatologie je stejná, diagnostika také a neliší se ani léčba. Rozdíl mezi idiopatickým a sekundárním NPH je zejména v tom, že druhý jmenovaný postihuje mladší skupinu nemocných a dlouhodobé výsledky chirurgické léčby jsou lepší, nežli u idiopatického NPH (Bech-Azeddine et al., 2007).

Existují i jiná klasifikační schémata normotenzního hydrocefalu, zejména toho idiopatického, nicméně většina z nich nedosáhla širšího použití a jejich výčet přesahuje možnosti této kapitoly. Jako výjimku uvádíme rozdělení idiopatického NPH dle šíře subarachnoideálních prostor. Japonští autoři popsali disproporcionálně rozšířené subarachnoideální prostory (disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus – DESH) jako důležitý prognostický faktor u pacientů s idiopatickým NPH. Jedná se o rozšířený subarachnoideální prostor v Sylviových rýhách a pod jejich úrovní. Naopak vysoko konvexitárně a mediálně jsou subarachnoideální prostory zúžené (obrázek 1). Pacienti s nálezem DESH dosahovali lepších výsledků léčby, nežli pacienti bez nálezu DESH. Navrhují proto dělení na DESH iNPH a non-DESH iNPH (Kitagaki et al., 1998; Hashimoto et al., 2010).

## Patofyziologie normotenzního hydrocefalu

Patofyziologie normotenzního hydrocefalu je již od roku 1965, kdy byl poprvé Hakimem a Adamsem popsán (Adams et al., 1965), předmětem intenzivního výzkumu. Hned zpočátku této kapitoly je nutné poznamenat, že zatím neexistuje všeobecně akceptovaná teorie a je možné, že se ve vzniku NPH uplatňuje několik patofyziologických mechanizmů. První teorii nabídli již samotní „objevitelé" NPH – Hakim a Adams. Vycházeli z tehdy všeobecně akceptované hypotézy, že se mozkomíšní mok tvoří výhradně v choroideálních plexech v postranních mozkových komorách, proudí přes foramina Monroi do III. komory, dále přes aquaeductus Sylvii do IV. komory, odkud vytéká přes foramina Luschkae a Magendi do subarachnoideálních prostor. Zde se pak vstřebává v Pacchionských arachnoideálních granulacích do žilních sinů. Tato teorie vychází ze staršího experimentu Dandyho z roku 1914. Ten obturoval aquaeductus Sylvii u psa, načež se rozvinula dilatace komorového systému. Z toho vyvodil, že produkce likvoru musí probíhat intraventrikulárně a vstřebávání extraventrikulárně. Tato teorie je dostatečná k vysvětlení obstrukčního hydrocefalu, ale pro pochopení patofyziologie komunikujícího hydrocefalu je již méně vhodná. Hakim s Adamsem vysvětlují vznik NPH poruchou vstřebávání likvoru na úrovni arachnoideálních granulací (Adams et al., 1965; Hakim et Adams, 1965). Zhoršenou reabsorpcí likvoru pak dochází ke zvýšení odtokového odporu (resistence to outflow – Rout) a hromadění likvoru v mozkových komorách. K jejich dilataci pak tedy dle této teorie zpočátku dojde díky vysokému tlaku likvoru. Fakt, že poté je tlak likvoru v mozkových komorách v mezích normy, vysvětlují Pascalovým zákonem. Tlak likvoru působí přímou silou na stěny mozkových komor a tento tlak klesá spolu s vnitřní plochou komor. V dilatovaném komorovém systému tedy stačí menší tlak likvoru k tomu, aby působil na stěnu komor značnou silou. Tím dochází k poškozování periventrikulárních oblastí a vývoji symptomů. Všeobecně akceptovaná teorie Hakima a Adamse byla podpořena i dalšími studiemi, například s intratékální aplikací radioizotopů. K jejich akumulaci v oblasti Pacchionských granulací totiž u pacientů s NPH dochází i po 24 hodinách, u zdravých nikoliv (Di Chiro et Grove, 1966; Di Chiro, 1966; Kieffer et al., 1969). Porucha vstřebávání likvoru v konvexitárních subarachnoideálních prostorech skutečně může v patofyziologii NPH hrát významnou roli. Zejména pak při vývoji sekundárního NPH, který vzniká po krvácení či zánětu. I mírné kraniocerebrální trauma může vytvořit podmínky pro vznik hydrocefalu. Drobné traumatické subarachnoideální krvácení způsobí zánětlivou reakci a celulární proliferaci, která může vyústit v leptomeningeální fibrózu, progredující spolu se stárnutím (Massicotte et Del Bigio, 1999; Bellur et al., 1980). Arachnoideální fibróza byla přítomná zhruba u poloviny bioptovaných mozků pacientů s NPH (Bech et al., 1997). Mírné trauma může být i po desítkách let zapomenuto a klasifikovaný idiopatický NPH tak může být ve skutečnosti sekundární. Tato teorie „hydraulického tlaku" však s sebou nese i jisté nezodpovězené otázky. Počáteční dilataci komorového systému způsobí, dle této teorie, vysoký tlak likvoru. Proč je tedy pacient v této fázi bez symptomatologie a je diagnostikován až ve fázi normalizovaného tlaku? Proč se někteří pacienti zlepší po endoskopické stomii třetí komory? Dále není jasné, proč se rozšiřují hlavně mozkové komory. Pokud by opravdu docházelo k poruše reabsorpce likvoru v arachnoideálních granulacích, pak by nastal vzestup tlaku v subarachnoideálních prostorech spolu s jeho dilatací. Dilatace komorového systému by pak nebyla tak výrazná. Je zajímavé si uvědomit, že tuto myšlenku formuloval již v roce 1914 Walter Dandy (Dandy, 1914). Ten dokonce již v roce 1929 zpochybnil i výlučné vstřebávání likvoru Pacchionskými granulacemi. Předpokládal jeho vstřebávání i kapilárami (Dandy, 1929). To bylo pak mnohem později potvrzeno studiemi například s radionuklidovou cisternografií (Greitz, 1993).

Existuje i další teorie vzniku NPH – takzvaná hydrodynamická. K jejímu vysvětlení se musíme vrátit do roku 1962, kdy Bering uskutečnil pokus na psech, kterým indukoval komunikující hydrocefalus kaolinem. Z jedné postranní komory odstranil plexus choroideus, ve druhé jej ponechal. Komorový systém nechal volně průchozí. Měření ukázalo identický tlak v obou postranních komorách, ale dilatovala se jen komora s ponechaným plexem (Bering, 1962). Podobný experiment

podnikl Wilson a Bertan. Ti plexus choroideus neodstranili, ale obliterovali přívodnou arteria choroidea anterior. Výsledek byl stejný – dilatace mozkové komory s plexem se zachovaným cévním zásobením (Wilson et Bertan 1965, 1967). Další experiment, který je vhodný si v této souvislosti připomenout, je experiment Di Roccův na ovcích. Ten dokázal indukovat dilataci komorového systému intraventrikulárně zavedeným pulzujícím balonkem (Di Rocco et al., 1978). Tyto studie naznačují, že zásadní význam ve vývoji hydrocefalu může mít pulzní vlna. Na tomto základě se pak vyvinula právě hydrodynamická teorie vzniku NPH, která znamenala i určitý posun paradigmatu komunikujícího hydrocefalu (Greitz, 2004; 2007). Pokud chceme hydrodynamickou teorii pochopit, musíme začít na úrovni mozkových tepen. Při systole dochází k prudké elevaci tlaku v tepnách. Díky pružnosti tepenné stěny pak dojde k rozšíření průměru tepny. Při diastole, a tedy při poklesu tlaku, se tepna opět elasticky zúží. Tento jev se nazývá Windkesselův. Má dva efekty. Je zajištěn kontinuální proud krve do mozku a systolické pulzní nárazy jsou elasticitou tepenné stěny zčásti absorbované. Do kapilárního systému mozku pak systolické pulzy přichází s menší intenzitou a změny objemu mozkového parenchymu v závislosti na srdeční akci jsou tak méně výrazné. Ke kompenzaci zvětšení objemu mozkového parenchymu během systoly stačí díky tomu odtok pouze 0,03 ml likvoru přes aquaeductus mesencephali (Greitz, 2004). Spolu se stárnutím a probíhající aterosklerózou dochází ale ke zhoršování elasticity tepenné stěny a Windkesselův efekt se tak přestává uplatňovat. Systolická pulzní vlna tak dosáhne kapilárního řečiště mozku s vyšší intenzitou. Změny objemu mozkového parenchymu jsou tedy v závislosti na srdeční akci výraznější. To vede k pulzním exkurzím mozku směrem do subarachnoideálních prostor. Zde je ale významný kompenzační mechanizmus – likvor v závislosti na tlaku odtéká skrze foramen magnum do spinálního kompartmentu. Tlakové pulzy mozkového parenchymu nastávají ale i směrem k mozkovým komorám. Zde by se nabízel kompenzační odtok likvoru skrz aquaeductus mesencephali tak, jak probíhá za fyziologických podmínek. Odpovídající objem likvoru ale za tak krátkou dobu relativně úzkým aquaeductem nedokáže odtéci (Hagen-Poiseuillův zákon), a proto lze považovat mozkové komory za prakticky nestlačitelné. Postupně tak dochází k tlakovým změnám a degeneraci periventrikulárního parenchymu, mozkové komory se rozšiřují tedy pasivně. Svůj význam zde má jistě i plexus choroideus. Díky ztrátě elasticity arteria carotis interna dochází k přenosu „nebrzděných" pulzací právě i do plexus choroideus. Ten pak sám o sobě může indukovat významné pulzní vlny. Tato hydrodynamická teorie by vysvětlovala fakt, že NPH postihuje starší pacienty a proč jsou nejčastější komorbidit onemocnění spojené s aterosklerózou. Uspokojivě lze také odpovědět na otázku, proč má u některých pacientů efekt endoskopická stomie třetí komory. Díky široké stomii se může uplatnit kompenzační odtok likvoru při systole a nedochází tak k degeneraci periventrikulárního mozkového parenchymu.

V současné době nelze říci, která z teorií je pravděpodobnější. Lze ale předpokládat kombinaci jednotlivých patofyziologických mechanizmů.

## Patofyziologie poruch chůze

Poruchy chůze jsou symptomem, který se objeví zpravidla jako první. Ze všech symptomů NPH reaguje na léčbu nejlépe (Aygok et al., 2005). Teorií vzniku poruchy chůze je několik, uvedeme ty nejdůležitější.

Dle jedné ze starších teorií dochází díky dilataci III. komory k poškozování pyramidové dráhy v capsula interna. Dochází pak k demyelinizaci, až axonální ztrátě této desdendentní dráhy. Teorie je rozporována studiemi s vyšetřením motorických evokovaných potenciálů. U pacientů s NPH totiž k významnému ovlivnění vedení dráhou nedochází, nevysvětlená také zůstává absence oslabení dolních končetin (Zaaroor, 1997). Že je však pyramidová dráha u pacientů s NPH ovlivněna kompresí, to prokázaly četné studie s vyšetřením zobrazení difuzních tenzorů (DTI) na MR mozku. Zejména v zadním raménku capsula interna je prokázaná vyšší frakční anizotropie než u vyšetřovaných zdravých dobrovolníků. Tento parametr DTI ukazuje právě stupeň komprese (Hattingen et al., 2010; Kim et al., 2011; Hattori et al., 2012).

Další teorie lokalizuje původ poruchy chůze do mezencefala. Těchto teorií je několik. Jako důvod poruchy chůze někteří autoři vidí změny mezencefala vyvolané kompresí a atrofií. Lee et al. ve své studii uvedli, že mezencefalon má u pacientů s NPH menší rozměr jak v rovině předozadní, tak i bočné. Závažnost zúžení korelovala s tíží poruchy chůze (Lee, 2005). Mocco et al. pozorovali po zavedení VP shuntu zvětšení rozměrů mezencefala. Nalezli také korelaci mezi zvětšením rozměrů a zlepšením poruchy chůze (Mocco et al., 2006). Tyto výsledky zpochybnili Hiraoka et al., neboť poukázali na to, že měření mezencefala je nepřesné. Velmi totiž záleží na úhlu, pod kterým je mezencefalon na vyšetření zachycen. Pokud navíc použil stejné metody, jako předchozí citované studie, rozdíly nenašel (Hiraoka, 2011). Konkrétně jaký patofyziologický mechanizmus vede v mezencefalu k ovlivnění chůze není jasné. Jedna z teorií předpokládá poškození dorzolaterální oblasti, kde je lokalizované mezencefalické centrum pohybu, to je důležité pro iniciaci pohybu. Buďto může být postižené přímo (Lee, 2005), nebo mohou být ovlivněna jeho descendentní vlákna do retikulární formace prodloužené míchy (Mocco, 2006). Možné je i poškození pedunculopontinního jádra, které má také důležitou funkci v řízení pohybu (Lee, 2005). V mezencefalu je lokalizována i substantia nigra, která má vztah k dopaminergnímu řízení pohybu. Vlivem NPH pak může dojít k poškození i tohoto systému (Lee, 2005).

Dopaminergním systémem se zabývá i další teorie. Deficit však spatřuje ve snížené aktivitě D2 receptorů v dorzální části putamen, která byla zaznamenána díky PET. Množství D2 receptorů korelovalo se stupněm postižení chůze (Ouchi et al., 2007).

Dle další teorie má na vznik poruch chůze u pacientů s NPH vliv kortikální dysfunkce. Chůzi totiž nelze vnímat jen jako automatický pohyb, řízený na podkorové úrovni. Do regulace pohybu jsou zapojena i vyšší kortikální centra. K ovlivnění chůze dochází zejména při postižení exekutivních funkcí a pozornosti (Yogev-Seligmann et al., 2008). Pokud mají pacienti s NPH plnit při chůzi ještě nějaký další úkol (dual-task testování), pak se parametry chůze výrazně zhoršují (Allali et al. 2008). Po dočasném zavedení lumbální drenáže pak pacienti vykazují výraznější zlepšení právě při dual-task testování, než při testování chůze samotné (Armand et al., 2011). Toto by mohlo teorii kortikální dysfunkce podpořit.

Zhoršení krevního průtoku mozkem je další z možných teorií. Některé studie poukazují na zhoršený průtok v thalamu a celkově v bazálních gangliích (Lee et al., 2005), či ve frontálním středním gyru a parahippokampálním kortexu

(Dumarey et al., 2005). Studie sice ukazují korelaci poruch chůze s krevním průtokem v určitých oblastech mozku, ale nevysvětlují patofyziologický mechanizmus, kterým k ovlivnění chůze dochází.

### Patofyziologie kognitivního deficitu

Vysvětlení patofyziologie kognitivního deficitu je obtížné. Pojem kognice v sobě totiž obsahuje podmnožiny vyšších funkcí, jejichž postižení se u pacientů s NPH vyskytuje v různé míře. Jedná se zejména o poruchy paměti, exekutivních funkcí, pozornosti nebo zrakově-prostorového vnímání. Neuronální sítě těchto funkcí jsou natolik rozsáhlé a může na ně působit tolik vlivů, že jednoduchá teorie je nelze formulovat. Předpokládá se ovlivnění hlavně periventrikulární bílé hmoty, včetně corpus callosum, a subkortikální šedé hmoty, zejména striata, thalamu, hippocampu (Del Bigio et al., 2003; Mataro, 2007).

Je třeba zdůraznit, že NPH je jednou z mála kauzálně léčitelných demencí! Proto by každý pacient s demencí měl mít CT mozku k zobrazení šíře komorového systému.

### Patofyziologie inkontinence

Mikční reflex zajišťuje koordinaci hladké a příčně pruhované svaloviny sfinkterů a močového měchýře a umožňuje fyziologický průběh mikce. Tento reflex je inhibován pontinním mikčním centrem, které přijímá descendentní vlákna z nejrůznějších oblastí mozku. Při poškození tohoto centra dochází nejprve k imperativní mikci, nebo až k inkontinenci. Mikční reflex ale probíhá fyziologicky. To odpovídá postižení u pacientů s NPH. Proto se předpokládá poškození pontinního mikčního centra, nebo poškození suprapontinní, které ovlivňuje centra do regulace mikce zapojená. Díky funkční MR a PET byla identifikovaná celá řada těchto oblastí. Jedná se například o substantia grisea centralis, nucleus preopticus medialis hypothalamu, oblast pravé inzuly, mediální prefrontální kortex, nucleus retroambiguus, locus coeruleus, nucleus raphe magnus, nucleus paraventricularis thalamu, putamen. Léze ve všech těchto oblastech vede k desinhibici mikce (de Groat, 1993; Nour et al., 2000; Griffiths et al., 2009). Z uvedeného je zřejmé, že identifikovat konkrétní oblast, která je u NPH zodpovědná za dysbalanci systému inhibice mikce, je velmi obtížné. Momentálně nemáme široce akceptovanou teorii, která by patofyziologii inkontinence u NPH vysvětlovala.

## Funkční testy u normotenzního hydrocefalu

Funkční testy u NPH (nebo také suplementární testy) slouží k identifikaci pacienta, který bude mít z implantace VP shuntu prospěch, tedy že jeho klinická symptomatologie se po operaci zlepší. Některé testy jsou založené na přímém měření nitrolebního tlaku, na měření likvorodynamických parametrů, jiné na klinickém sledování po derivaci likvoru. Jedno mají společné – jejich prediktivní hodnota je nejasná a využití testů se mezi centry, které se diagnostikou NPH zabývají, liší.

### Lumbální infuzní test

Lumbální infuzní test (LIT) je metoda založená na infuzi sterilního fyziologického roztoku, tedy vlastně arteficiálního likvoru, cestou lumbální punkce do subarachnoideálního prostoru. Metod měření a měřených veličin bylo mnoho a jejich výčet a vysvětlení přesahuje možnosti této kapitoly. Zaměříme se proto jen na metodu, která je dnes považována za „zlatý standard" vyšetření LIT. Jedná se o metodu měření výtokového odporu (restence to outflow – Rout). Tuto metodu uvedli již v roce 1970 Katzman a Hussey. Po zajištění přístupu do subarachnoideálního prostoru lumbální punkcí se jehla napojí na monitor ICP. Tím získáme bazální tlak likvoru. Je-li tlak vyšší než 18 mmHg, je NPH vyloučen a musíme uvažovat o jiné patologii zvyšující ICP. Po změření bazálního tlaku likvoru pokračujeme infuzí sterilního fyziologického roztoku. Rychlost musí být konstantní, zpravidla 1,5 ml/min. Během infuze sledujeme postupnou elevaci ICP až do hodnoty konečné, při které se tlak ustálí, tedy tzv. fáze plateau. V této chvíli by měla být rychlost reabsorpce likvoru v rovnováze s rychlostí infuze. Získané hodnoty dosadíme do vzorce:

Tím získáme hodnotu Rout (mmHg/ml/min/) (Katzman et Hussey, 1970). Otázkou je, jaká hodnota Rout je pro NPH diagnostická a jaká je prediktivní hodnota, senzitivita a specificita vyšetření. Børgessen et al. publikovali 100% pozitivní i negativní prediktivní hodnotu vyšetření, pokud byla hraniční hodnota 13 mmHg/ml/min (Børgessen et al., 1992). Významná „Holandská studie", která byla publikovaná v roce 1997, ukázala na 97% pozitivní prediktivní hodnotu Rout nad 18 mmHg/ml/min., negativní prediktivní hodnota byla ale jen 36% (Boon et al., 1997). V roce 2005 byly vydány „NPH guidelines". Na základě metaanalýzy publikovaných studií byla specificita a senzitivita vyšetření Rout určena na 80% (Marmarou et al., 2005). Nejnovější data z významné studie máme z roku 2012, kdy byla vyhodnocena multicentrická evropská studie. Výsledky ukazují, že hodnota Rout nemá vztah k výslednému zlepšení stavu pacienta jeden rok po operaci. Při hraniční hodnotě Rout 12 mmHg/ml/min byla pozitivní prediktivní hodnota 86%, ale negativní jen 18%! To znamená, že pozitivní LIT relativně spolehlivě předpoví zlepšení pacienta po implantaci shuntu, ale negativní LIT zlepšení nevyloučí. Mezi pacienty, kteří se po implantaci VP shuntu zlepší, je polovina pacientů s pozitivním

$$Rout = \frac{\textit{Hodnota ICP konečná – Hodnota ICP bazální}}{\textit{Rychlost infuze}}$$

testem a polovina s negativním (Wikkelsø et al., 2012). Výsledky studií jsou tedy značně rozdílné. Při znalostech limitů vyšetření je LIT ale stále platnou součástí diagnostického algoritmu NPH.

### Tap test

Tap test je založen na lumbální punkci, změření ICP a odpuštění určitého množství mozkomíšního moku. Teorie je taková, že pokud jsou symptomy způsobené NPH a jsou reverzibilní, pak dojde po určité době k dočasnému zlepšení symptomů, zejména chůze. Množství odpouštěného likvoru by mělo být mezi 30–50 ml, doba testování chůze od tap testu 2–4 hodiny. Metodologie tap testu není ale standardizovaná a provedení a kritéria pro pozitivní test se liší centrum od centra, které se léčbou NPH zabývá. Spolehlivost tap testu je opět předmětem studií (Wikkelsø et al., 1986; Malm et al., 1995, Kahlon et al. 2002). Evropská multicentrická studie řadí tap test svou spolehlivostí k LIT. Pozitivní prediktivní hodnota je 88%, negativní 18%. Byla nalezena nevýrazná korelace mezi tap testem a výsledným zlepšením chůze jeden rok po operaci (Wikkelsø et al., 2012). Tap test je v současné době používaný velmi často.

### Lumbální drenáž

Tento test simuluje likvorodynamické poměry po zavedení VP shuntu. Opět zde existuje variabilita provedení mezi jednotlivými centry. Nejčastěji se jedná o zavedení lumbální drenáže na 2–3 dny s odvodem likvoru cca 150 ml/den.

(Dumarey et al., 2005). Studie sice ukazují korelaci poruch chůze s krevním průtokem v určitých oblastech mozku, ale nevysvětlují patofyziologický mechanizmus, kterým k ovlivnění chůze dochází.

### Patofyziologie kognitivního deficitu

Vysvětlení patofyziologie kognitivního deficitu je obtížné. Pojem kognice v sobě totiž obsahuje podmnožiny vyšších funkcí, jejichž postižení se u pacientů s NPH vyskytuje v různé míře. Jedná se zejména o poruchy paměti, exekutivních funkcí, pozornosti nebo zrakově-prostorového vnímání. Neuronální sítě těchto funkcí jsou natolik rozsáhlé a může na ně působit tolik vlivů, že jednoduchá teorie je nelze formulovat. Předpokládá se ovlivnění hlavně periventrikulární bílé hmoty, včetně corpus callosum, a subkortikální šedé hmoty, zejména striata, thalamu, hippocampu (Del Bigio et al., 2003; Mataro, 2007).

Je třeba zdůraznit, že NPH je jednou z mála kauzálně léčitelných demencí! Proto by každý pacient s demencí měl mít CT mozku k zobrazení šíře komorového systému.

### Patofyziologie inkontinence

Mikční reflex zajišťuje koordinaci hladké a příčně pruhované svaloviny sfinkterů a močového měchýře a umožňuje fyziologický průběh mikce. Tento reflex je inhibován pontinním mikčním centrem, které přijímá descendentní vlákna z nejrůznějších oblastí mozku. Při poškození tohoto centra dochází nejprve k imperativní mikci, nebo až k inkontinenci. Mikční reflex ale probíhá fyziologicky. To odpovídá postižení u pacientů s NPH. Proto se předpokládá poškození pontinního mikčního centra, nebo poškození suprapontinní, které ovlivňuje centra do regulace mikce zapojená. Díky funkční MR a PET byla identifikovaná celá řada těchto oblastí. Jedná se například o substantia grisea centralis, nucleus preopticus medialis hypothalamu, oblast pravé inzuly, mediální prefrontální kortex, nucleus retroambiguus, locus coeruleus, nucleus raphe magnus, nucleus paraventricularis thalamu, putamen. Léze ve všech těchto oblastech vede k desinhibici mikce (de Groat, 1993; Nour et al., 2000; Griffiths et al., 2009). Z uvedeného je zřejmé, že identifikovat konkrétní oblast, která je u NPH zodpovědná za dysbalanci systému inhibice mikce, je velmi obtížné. Momentálně nemáme široce akceptovanou teorii, která by patofyziologii inkontinence u NPH vysvětlovala.

## Funkční testy u normotenzního hydrocefalu

Funkční testy u NPH (nebo také suplementární testy) slouží k identifikaci pacienta, který bude mít z implantace VP shuntu prospěch, tedy že jeho klinická symptomatologie se po operaci zlepší. Některé testy jsou založené na přímém měření nitrolebního tlaku, na měření likvorodynamických parametrů, jiné na klinickém sledování po derivaci likvoru. Jedno mají společné – jejich prediktivní hodnota je nejasná a využití testů se mezi centry, které se diagnostikou NPH zabývají, liší.

### Lumbální infuzní test

Lumbální infuzní test (LIT) je metoda založená na infuzi sterilního fyziologického roztoku, tedy vlastně arteficiálního likvoru, cestou lumbální punkce do subarachnoideálního prostoru. Metod měření a měřených veličin bylo mnoho a jejich výčet a vysvětlení přesahuje možnosti této kapitoly. Zaměříme se proto jen na metodu, která je dnes považována za „zlatý standard" vyšetření LIT. Jedná se o metodu měření výtokového odporu (restence to outflow – Rout). Tuto metodu uvedli již v roce 1970 Katzman a Hussey. Po zajištění přístupu do subarachnoideálního prostoru lumbální punkcí se jehla napojí na monitor ICP. Tím získáme bazální tlak likvoru. Je-li tlak vyšší než 18 mmHg, je NPH vyloučen a musíme uvažovat o jiné patologii zvyšující ICP. Po změření bazálního tlaku likvoru pokračujeme infuzí sterilního fyziologického roztoku. Rychlost musí být konstantní, zpravidla 1,5 ml/min. Během infuze sledujeme postupnou elevaci ICP až do hodnoty konečné, při které se tlak ustálí, tedy tzv. fáze plateau. V této chvíli by měla být rychlost reabsorpce likvoru v rovnováze s rychlostí infuze. Získané hodnoty dosadíme do vzorce:

Tím získáme hodnotu Rout (mmHg/ml/min/) (Katzman et Hussey, 1970). Otázkou je, jaká hodnota Rout je pro NPH diagnostická a jaká je prediktivní hodnota, senzitivita a specificita vyšetření. Børgessen et al. publikovali 100% pozitivní i negativní prediktivní hodnotu vyšetření, pokud byla hraniční hodnota 13 mmHg/ml/min (Børgessen et al., 1992). Významná „Holandská studie", která byla publikovaná v roce 1997, ukázala na 97% pozitivní prediktivní hodnotu Rout nad 18 mmHg/ml/min., negativní prediktivní hodnota byla ale jen 36% (Boon et al., 1997). V roce 2005 byly vydány „NPH guidelines". Na základě metaanalýzy publikovaných studií byla specificita a senzitivita vyšetření Rout určena na 80% (Marmarou et al., 2005). Nejnovější data z významné studie máme z roku 2012, kdy byla vyhodnocena multicentrická evropská studie. Výsledky ukazují, že hodnota Rout nemá vztah k výslednému zlepšení stavu pacienta jeden rok po operaci. Při hraniční hodnotě Rout 12 mmHg/ml/min byla pozitivní prediktivní hodnota 86%, ale negativní jen 18%! To znamená, že pozitivní LIT relativně spolehlivě předpoví zlepšení pacienta po implantaci shuntu, ale negativní LIT zlepšení nevyloučí. Mezi pacienty, kteří se po implantaci VP shuntu zlepší, je polovina pacientů s pozitivním

$$Rout = \frac{Hodnota\ ICP\ konečná - Hodnota\ ICP\ bazální}{Rychlost\ infuze}$$

testem a polovina s negativním (Wikkelsø et al., 2012). Výsledky studií jsou tedy značně rozdílné. Při znalostech limitů vyšetření je LIT ale stále platnou součástí diagnostického algoritmu NPH.

### Tap test

Tap test je založen na lumbální punkci, změření ICP a odpuštění určitého množství mozkomíšního moku. Teorie je taková, že pokud jsou symptomy způsobené NPH a jsou reverzibilní, pak dojde po určité době k dočasnému zlepšení symptomů, zejména chůze. Množství odpouštěného likvoru by mělo být mezi 30–50 ml, doba testování chůze od tap testu 2–4 hodiny. Metodologie tap testu není ale standardizovaná a provedení a kritéria pro pozitivní test se liší centrum od centra, které se léčbou NPH zabývá. Spolehlivost tap testu je opět předmětem studií (Wikkelsø et al., 1986; Malm et al., 1995, Kahlon et al. 2002). Evropská multicentrická studie řadí tap test svou spolehlivostí k LIT. Pozitivní prediktivní hodnota je 88%, negativní 18%. Byla nalezena nevýrazná korelace mezi tap testem a výsledným zlepšením chůze jeden rok po operaci (Wikkelsø et al., 2012). Tap test je v současné době používaný velmi často.

### Lumbální drenáž

Tento test simuluje likvorodynamické poměry po zavedení VP shuntu. Opět zde existuje variabilita provedení mezi jednotlivými centry. Nejčastěji se jedná o zavedení lumbální drenáže na 2–3 dny s odvodem likvoru cca 150 ml/den.

Pokud jsou symptomy způsobené NPH a jsou reverzibilní, mělo by dojít k jejich zlepšení (zejména chůze). V tomto případě je možné test považovat za pozitivní. Publikovaná prediktivní hodnota vyšetření je velmi vysoká (nad 90 %) a někteří autoři doporučují zavedení lumbální drenáže jako jedinou diagnostickou metodu (Haan, et Thomer, 1988; Walchenbach et al., 2002). Zavedení drenáže s sebou nese ale i rizika. Governale et al. publikovali 3% riziko drenáže (zejména meningitida, symptomatický subdurální hematom, migrace katétru) (Governale et al., 2008). V některých státech musí být pacient se zevní drenáží likvoru hospitalizován na intenzivním lůžku, to pak diagnostiku NPH prodražuje a komplikuje. V posledních studiích z těchto důvodů není testování lumbální drenáží zahrnuto.

## Monitorování intrakraniálního tlaku

Monitorování intrakraniálního tlaku (ICP) implantovaným čidlem je jedním ze základních diagnostických nástrojů v neurochirurgii. Proto není divu, že se uplatnil i v diagnostice NPH.

Jedná se o nejinvazivnější metodu vyšetřování pacientů s NPH. Měření ICP se provádí zejména v noci, kdy se sledují nejčastěji tzv. B-vlny – pomalé a rytmické oscilace ICP v periodách 0,5–2/min., jejichž amplituda může dosahovat od 1 mmHg až po 50 mmHg a odrážejí nestabilní ICP (Lundberg, 1960). Někteří autoři soudili, že vyšší frekvence B-vln predikuje zlepšení klinického stavu pacienta po operaci (Symon et Dorsch, 1975; Crockard et al., 1977; Børgesen et Gjerris, 1982). Postupně ale byla prediktivní hodnota měření B-vln zpochybňována (Kosteljanetz, 1987; Stephensen et al., 2005). Monitoring ICP pomocí čidla je v současné době nejméně používanou metodou právě pro svou invazivitu a spornou prediktivní hodnotu.

## Závěr

Normotenzní hydrocefalus je onemocněním, které bude nabývat na významu spolu s demografickým vývojem populace. Již nyní většina nemocných není odhalena a adekvátně léčena. Důležitá je spolupráce neurologů, geriatrů, praktických lékařů a jiných odborností s centry, kde se diagnostikou a léčbou normotenzního hydrocefalu systematicky zabývají. Je nutné neustávat ve výzkumné aktivitě a rozšiřovat povědomí o této chorobě.

## LITERATURA


1. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal-fluid pressure.A treatable syndrome. N. Engl. J. Med. 1965; 273: 117–126.
2. Allali G, Assal F, Kressig RW, Dubost V, Herrmann FR, Beauchet O. Impact of impaired executive function on gait stability. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2008; 26: 364–369.
3. Armand S, Allet L, Landis T, Beauchet O, Assal F, Allali G. Interest of dual-task-related gait changes in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Eur. J. Neurol. 2011; 18: 1081–1084.
4. Aygok G, Marmarou A, Young HF. Three-year outcome of shunted idiopathic NPH patients. Acta Neurochir. Suppl. 2005; 95: 241–245.
5. Bech RA, Høgh P, Juhler M, Gjerris F, Waldemar G. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2007; 78: 157–161.
6. Bech RA, Juhler M, Waldemar G, Klinken L, Gjerris F. Frontal brain and leptomeningeal biopsy specimens correlated with cerebrospinal fluid outflow resistance and B-wave activity in patients suspected of normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery 1997; 40: 497–502.
7. Bellur SN, Chandra V, McDonald LW. Arachnoidal cell hyperplasia. Its relationship to aging and chronic renal failure. Arch. Pathol. Lab. Med. 1980; 104: 414–416.
8. Bering EA. Circulation of the cerebrospinal fluid. Demonstration of the choroid plexuses as the generator of the force for flow of fluid and ventricular enlargement. J. Neurosurg. 1962; 19: 405–413.
9. Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, Avezaat CJ, de Jong DA, Gooskens RH, Hermans J. Dutch normal-pressure hydrocephalus study: prediction of outcome after shunting by resistance to outflow of cerebrospinal fluid. J. Neurosurg. 1997; 87: 687–693.
10. Børgesen SE, Gjerris F. The predictive value of conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus. Brain J. Neurol. 1982; 105: 65–86.
11. Børgesen SE, Albeck MJ, Gjerris F, Czosnyka M, Laniewski P. Computerized infusion test compared to steady pressure constant infusion test in measurement of resistance to CSF outflow. Acta Neurochir. (Wien) 1992; 119: 12–6.
12. Brean A, Fredø HL, Sollid S, Müller T, Sundstrøm T, Eide PK. Five-year incidence of surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus in Norway. Acta Neurol. Scand. 2009; 120: 314–316.
13. Crockard HA, Hanlon K, Duda EE, Mullan JF. Hydrocephalus as a cause of dementia: evaluation by computerised tomography and intracranial pressure monitoring. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1977; 40: 736–740.
14. Dandy WE, Blackfan KD. Internal hydrocephalus. An experimental, clinical and pathological study. Am J Dis Child 1914; 8: 406–482.
15. Dandy WE. Where is the CSF absorbed? JAMA 1929; 92: 2012–2014.
16. De Groat WC. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. Urol. Clin. North Am. 1993; 20: 383–401.
17. Del Bigio MR, Wilson MJ, Enno T. Chronic hydrocephalus in rats and humans: white matter loss and behavior changes. Ann. Neurol. 2003; 53: 337–346.
18. Di Rocco C, Pettorossi VE, Caldarelli M, Mancinelli R, Velardi F. Communicating hydrocephalus induced by mechanically increased amplitude of the intraventricular cerebrospinal fluid pressure: experimental studies. Exp. Neurol. 1978; 59: 40–52.
19. Dumarey NE, Massager N, Laureys S, Goldman S. Voxel-based assessment of spinal tap test-induced regional cerebral blood flow changes in normal pressure hydrocephalus. Nucl. Med. Commun. 2005; 26: 757–763.
20. Governale LS, Fein N, Logsdon J, Black PM. Techniques and complications of external lumbar drainage for normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery 2008; 63: 379–384; discussion 384.
21. Greitz D. Paradigm shift in hydrocephalus research in legacy of Dandy's pioneering work: rationale for third ventriculostomy in communicating hydrocephalus. Childs Nerv. Syst. ChNS Off. J. Int. Soc. Pediatr. Neurosurg. 2007; 23: 487–489.
22. Greitz D. The hydrodynamic hypothesis versus the bulk flow hypothesis. Neurosurg. Rev. 2004; 27: 299–300.
23. Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. Neurosurg. Rev. 2004; 27: 145–165; discussion 166–167.
24. Greitz D. Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. Acta Radiol 1993; Suppl 386: 1–23.
25. Griffiths DJ, Tadic SD, Schaefer W, Resnick NM. Cerebral control of the lower urinary tract: how age-related changes might predispose to urge incontinence. NeuroImage 2009; 47: 981–986.
26. Haan J, Thomeer RT. Predictive value of temporary external lumbar drainage in normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery 1988; 22: 388–391.
27. Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. J. Neurol. Sci. 1965; 2: 307–327.
28. Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, et al. Study of INPH on neurological improvement (SINPHONI). Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. Cerebrospinal Fluid Res. 2010; 7: 18. doi:10.1186/1743-8454-7-18.
29. Hattingen E, Jurcoane A, Melber J, Blasel S, Zanella FE, Neumann-Haefelin T, Singer OC. Diffusion tensor imaging in patients with adult chronic idiopathic hydrocephalus. Neurosurgery. 2010 May; 66(5): 917–924.
30. Hattori T, Ito K, Aoki S, Yuasa T, Sato R, Ishikawa M, Sawaura H, Hori M, Mizusawa H. White matter alteration in idiopathic normal pressure hydrocephalus: tract-based spatial statistics study. AJNR Am J Neuroradiol. 2012 Jan;33(1):97–103.
31. Hiraoka K, Yamasaki H, Takagi M, Saito M, Nishio Y, Iizuka O, Kanno S, Kikuchi H, Mori E. Is the midbrain involved in the manifestation of gait disturbance in idiopathic normal-pressure hydrocephalus? J. Neurol. 2011; 258: 820–825.
32. Kahlon B, Sundbärg G, Rehncrona S. Comparison between the lumbar infusion and CSF tap tests to predict outcome after shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2002; 73: 721–726.
33. Katzman R, Hussey F. A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. I. Rationale and method. Neurology 1970; 20: 534–544.
34. Kim MJ, Seo SW, Lee KM, Kim ST, Lee JI, Nam DH, Na DL. Differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus from other dementias using diffusion tensor imaging. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2011; 32: 1496–1503.
35. Kitagaki H, Mori E, Ishii K, Yamaji S, Hirono N, Imamura T. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. AJNR Am J Neuroradiol. 1998; 19(7): 1277–1284.
36. Klassen BT, Ahlskog JE. Normal pressure hydrocephalus: how often does the diagnosis hold water? Neurology 2011; 77: 1119–1125.
37. Klinge P, Marmarou A, Bergsneider M, Relkin N, Black PM. Outcome of shunting in idiopathic normal-pressure hydrocephalus and the value of outcome assessment in shunted patients. Neurosurgery 2005; 57: 540–52; discussion ii–v.
38. Kosteljanetz M. Intracranial pressure: cerebrospinal fluid dynamics and pressure-volume relations. Acta Neurol. Scand. Suppl. 1987; 111: 1–23.

**39.** Lee PH, Yong SW, Ahn YH, Huh K. Correlation of midbrain diameter and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. J. Neurol. 2005; 252: 958–963.
**40.** Lundberg N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 1960; 36: 1–193.
**41.** Malm J, Kristensen B, Fagerlund M, Koskinen LO, Ekstedt J. Cerebrospinal fluid shunt dynamics in patients with idiopathic adult hydrocephalus syndrome. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1995; 58: 715–723.
**42.** Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery 2005; 57: S17–28; discussion ii – v.
**43.** Massicotte EM, Del Bigio MR. Human arachnoid villi response to subarachnoid hemorrhage: possible relationship to chronic hydrocephalus. J. Neurosurg. 1999; 91: 80–84.
**44.** Mataró M, Matarín M, Poca MA, Pueyo R, Sahuquillo J, Barrios M, Jancque C. Functional and magnetic resonance imaging correlates of corpus callosum in normal pressure hydrocephalus before and after shunting. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2007; 78: 395–398.
**45.** Mocco J, Tomey MI, Komotar RJ, Mack WJ, Frucht SJ, Goodman RR, McKhann GM 2nd. Ventriculoperitoneal shunting of idiopathic normal pressure hydrocephalus increases midbrain size: a potential mechanism for gait improvement. Neurosurgery 2006; 59: 847–850; discussion 850–1.
**46.** Nour S, Svarer C, Kristensen JK, Paulson OB, Law I. Cerebral activation during micturition in normal men. Brain J. Neurol. 2000; 123(Pt 4): 781–789.
**47.** Ouchi Y, Nakayama T, Kanno T, Yoshikawa E, Shinke T, Torizuka T. In vivo presynaptic and postsynaptic striatal dopamine functions in idiopathic normal pressure hydrocephalus. J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab. 2007; 27: 803–810.
**48.** Stephensen H, Andersson N, Eklund A, Malm J, Tisell M, Wikkelso C. Objective B wave analysis in 55 patients with non-communicating and communicating hydrocephalus. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2005; 76: 965–970.
**49.** Symon L, Dorsch NW. Use of long-term intracranial pressure measurement to assess hydrocephalic patients prior to shunt surgery. J. Neurosurg. 1975; 42: 258–273.
**50.** Walchenbach R, Geiger E, Thomeer RTWM, Vanneste JL. The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2002; 72: 503–506.
**51.** Wikkelsö C, Andersson H, Blomstrand C, Lindqvist G, Svendsen P. Normal pressure hydrocephalus. Predictive value of the cerebrospinal fluid tap-test. Acta Neurol. Scand. 1986; 73: 566–573.
**52.** Wikkelsø C, Hellström P, Klinge PM, Tans JTJ, European iNPH Multicentre Study Group. 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. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2013; 84: 562–568.
**53.** Wilson CB, Bertan V. Role of the anterior choroidal artery in hydrocephalus. Surg. Forum 1965; 16: 438–440.
**54.** Wilson CB, Bertan V. Interruption of the anterior choroidal artery in experimental hydrocephalus. Arch. Neurol. 1967; 17: 614–619.
**55.** Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc. 2008; 23: 329–342; quiz 472.
**56.** Zaaroor M, Bleich N, Chistyakov A, Pratt H, Feinsod M. Motor evoked potentials in the preoperative and postoperative assessment of normal pressure hydrocephalus. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1997; 62: 517–521.