

UNIVERZITA KARLOVA
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Studijní program: Neurovědy



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Petr Skalický

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

**Normal pressure hydrocephalus - Complex
approach to diagnosis and treatment**

DISERTAČNÍ PRÁCE

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

Praha, 2022

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 dne 14.12.2022

PETR SKALICKÝ

.....

Identifikační záznam

SKALICKÝ, Petr. Normotenzní hydrocefalus - komplexní přístup k diagnostice a léčbě. [Normal pressure hydrocephalus - Complex approach to diagnosis and treatment]. Praha, 2022, 141 stran. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN. Školitel: prof. MUDr. RNDr. Ondřej Bradáč, Ph.D.

Poděkování

Děkuji svému školiteli prof. MUDr. RNDr. Ondřeji Bradáčovi, Ph.D. za odborné vedení mé doktorské práce. Vážím si zejména jeho přímočarého, ale vždy férového přístupu, neutuchajících výzev k vědeckému nadšení a množství vysoce erudovaných odpovědí k vědecké problematice. Žádný z mých podnětů a žádná má otázka nezůstaly po celou dobu mého studia neřešeny.

Děkuji také svým nejbližším kolegům a přátelům - jmenovitě: RNDr. Mgr. et Mgr. Arnoštu Mládkovi Ph.D. et Ph.D. za odbornou a velmi příjemnou spolupráci na výzkumných projektech a za podněty, které mi při mé práci poskytl, a MUDr. Aleši Vlasákovi, Ph.D. - za skvělou spolupráci, klinický vhled do problematiky a pomoc při řešení problémů, které se v klinickém výzkumu objevují. Oba se významnou měrou podíleli na vzniku vědeckých publikací, které se staly podkladem mé disertační práce.

Děkuji samozřejmě i dalším kolegům za odborné konzultace či vědecké možnosti: prof. MUDr. Vladimíru Benešovi, DrSc. a prof. MUDr. Davidu Netukovi za geniální vedení Neurochirurgické a neuroonkologické kliniky 1.LF UK a ÚVN Praha, na které jsem měl tu čest působit. Tím mi umožnili vytvořit tuto práci a načerpat mnoho zkušeností, které jsem měl tu čest na tomto pracovišti získat. Dále děkuji doc. MUDr. Petru Vaňkovi Ph.D. za možnost využití jím sestrojeného infuzního zařízení k provádění lumbálního infuzního testu.

Rád bych také poděkoval panu doc. MUDr. Vladimíru Benešovi, Ph.D. za možnost být členem jeho vědeckého týmu a rozvíjet péči o tyto pacienty na Neurochirurgické klinice dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol Praha. Děkuji také MUDr. Tomáši Moravcovi, MUDr. Vojtěchu Sedlákovi a Adéle Bubeníkové za aktivní přístup ke spolupráci i pro další vědecké poznatky, které bychom chtěli v budoucnu získat.

V neposlední řadě bych rád poděkoval všem výše nejmenovaným kolegům včetně nižšího zdravotnického personálu za péči o pacienty s normotenzním hydrocefalem a pomoc či spolupráci při tvorbě literárních děl. Bez nich by tato práce nikdy nemohla vzniknout.

Na závěr bych chtěl ze srdce poděkovat **svým nejbližším** za neutuchající podporu po celou dobu mého studia.

Vědecká práce byla kofinancována z následujících studentských grantových projektů: **GAUK 1068120** (Grantová agentura UK) a **SGS21/162/OHK4/3T/13** (Studentská grantová soutěž ČVUT). Jménem celého řešitelského týmu děkuji za finanční podporu.

Abstrakt

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

Klíčová slova: normotenzní hydrocefalus, hydrocefalus, nitrolební tlak, lumbální infuzní test, hydrocefalus s disproporčně zvětšenými subarachnoidálními prostory,

Abstract

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

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

Seznam použitých zkratk

Aβ	amyloid β
Aβ42	amyloid β 42
AD	Alzheimerova choroba
ADAS	Alzheimer diseases assessment scale - škála hodnocení Alzheimerovy choroby
ADC	apparent diffusion coefficient - zdánlivý difúzní koeficient
AQP4	aquaporin 4
ASA skóre	skóre stavu Americké společnosti anesteziologů
ASD	antisifonová zařízení
AVIM	asymptomatická ventrikulomegalie se znaky idiopatického normotenzního hydrocefalu na MRI
AVLT	auditorně-verbální test učení
AUC	area under curve - plocha pod křivkou
BFI	bifrontal index – bifrontální index
CA	Callosal Angle – úhel corpus callosum
CBF	cerebral blood flow – průtok krve mozkem
CI	confidence interval - interval spolehlivosti
CSS	cingulate sulcus sign - příznak cingulárního sulku
CSF	cerebrospinal fluid - mozkomíšní mok
CT	computed tomography - výpočetní tomografie
DESH	disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus – hydrocefalus s disproportčně zvětšenými subarachnoidálními prostory
DHEA	dehydroepiandrosteron
DLB	dementia s Lévyho tělísky
DTI	diffusion tensor imaging - zobrazení tenzorů difuze
DTI-ALPS	diffusion tensor analysis along the perivascular space - analýza tenzorů difuze v perivaskulárních prostorech
DP ventily	diferenčně tlakové ventily
DWI	diffusion weighted imaging - difúzně vážený obraz
ELD	external (extended) lumbar drainage - prodloužená či vnější lumbální drenáž
ETV	endoskopická ventrikulostomie třetí komory
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery - technika inverze oslabené tekutinou (MRI sekvence)
FOR	frontal to occipital horn ratio – poměr frontálního k okcipitálnímu rohu
FR ventily	flow-regulating devices – průtok regulující ventily
GDS	geriatric depression scale – geriatrická škála deprese
HV	hydrostatické ventily
ICIq	International Consultation of Incontinence questionnaire - dotazník Mezinárodní konzultace pro inkontinenci

ISHCSF	International Society for Hydrocephalus and Cerebrospinal Fluid Disorders - Mezinárodní společnost pro hydrocefalus a poruchy mozkomíšního moku
ICP	intracranial pressure – nitrolební tlak
LIT	lumbální infuzní test
LOVA	Longstanding overt ventriculomegaly in adults - dlouhodobá zjevná ventrikulomegalie u dospělých
LRG	α -2-glykoprotein bohatý na leucin
LUTS	lower urinary tract symptoms – symptomy dolní části močového traktu
LP	lumboperitoneální
MCS-12	skóre mentálních komponent – součást SF 12 Health Survey®
MoCA	Montrealský kognitivní test
MMSE	Mini-mental state exam
MRI	Zobrazení pomocí nukleární magnetické rezonance
MRE	MR elastografie
mRS	upravená Rankinova stupnice
NPH	normotenzní hydrocefalus
iNPH	idiopatický normotenzní hydrocefalus
iNPHGS	idiopathic normal pressure hydrocephalus grading scale - škála pro hodnocení symptomů u idiopatického normotenzní hydrocefalu
sNPH	sekundární normotenzní hydrocefalus
NPV	negativní prediktivní hodnota
OAB	overactive bladder – hyperaktivní močový měchýř
OSA	obstrukční spánková apnoe
PaVM	panventriculomegaly with a wide foramen of Magendie and large cisterna magna - panventrikulomegalie s širokým foramen Magendie a velkou cisternou magnou
PC-MRI	fázově kontrastní magnetická rezonance
PCS-12	skóre fyzických komponent – součást SF 12 Health Survey®
PD	Parkinsonova nemoc
PET	pozitronová emisní tomografie
PPV	pozitivní prediktivní hodnota
PREG	pregnenolon
p-tau	hyperfosforylovaný tau protein
PSP	progresivní supranukleární obrna
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROCFT	test Reyovy-Osterriethovy komplexní figury
R_{out}	výtoková resistence
SDH	subdurální hematom
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie
SWI	susceptibility weighted imaging - susceptibilně vážený obraz
TMT A+B	trail making test A+B
TMS	transkraniální magnetická stimulace
TT	tap test
t-tau	celkový tau protein
TUG-T	Timed Up and Go test
VA	ventrikuloatriální
VP	ventrikuloperitoneální
WAIS-III	subtest Wechslerovy inteligenční škály dospělých III

Obsah

1	Úvod	4
1.1	Přehled problematiky normotenzního hydrocefalu	4
1.2	Historie normotenzního hydrocefalu	5
1.3	Definice a základní rozdělení	7
1.4	Patofyziologie idiopatického normotenzního hydrocefalu	9
1.5	Klinický obraz	13
1.5.1	Porucha chůze	13
1.5.2	Kognitivní deficit	15
1.5.3	Inkontinence	17
1.5.4	Další klinické projevy	18
1.5.5	Přirozený vývoj onemocnění	20
1.6	Zobrazovací vyšetření	20
1.6.1	Výpočetní tomografie	23
1.6.2	Magnetická rezonance	24
1.6.3	Ostatní zobrazovací metody	29
1.7	Invazivní metody	31
1.7.1	Tap Test	31
1.7.2	Vnější (prodloužená) lumbální drenáž	32
1.7.3	Lumbální infuzní test	32
1.7.4	Další invazivní metody	34
1.7.5	Biochemická analýza mozkomíšního moku	34
1.7.6	Diferenciální diagnóza a komorbidity	36
1.7.7	Výběr chirurgických kandidátů	38
1.8	Terapie	41
1.8.1	Ventrikuloperitoneální zkrat	41
1.8.2	Ventrikuloatriální zkrat	42
1.8.3	Lumboperitoneální zkrat	43
1.8.4	Endoskopická ventrikulostomie III. komory	43
1.8.5	Zkratové systémy	43
1.8.6	Výsledky	44
1.8.7	Komplikace	49
2	Hypotézy a cíle práce	51
2.1	Role hydrocefalu s disproporčně zvětšenými subarachnoidálními prostory, úhlu corpus callosum a příznaku cingulárního sulku v predikci zlepšení chůze po zkratové operaci	51
2.1.1	Motivace studie	51
2.1.2	Primární cíl studie	52
2.1.3	Dílčí cíle studie	52
2.1.4	Hypotéza	52
2.2	První zkušenosti s ventilem M.blue® u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem	52
2.2.1	Motivace studie	52
2.2.2	Primární cíl studie	54
2.2.3	Dílčí cíle studie	54

2.2.4	Hypotéza	54
3	Metodika	55
3.1	Role hydrocefalu s disproporčně zvětšenými subarachnoidálními prostory, úhlu corpus callosum a příznaku cingulárního sulku v predikci zlepšení chůze po zkratové operaci	55
3.1.1	Design studie a výběr pacientů	55
3.1.2	Protokol MRI vyšetření	56
3.1.3	Statistická analýza	57
3.2	První zkušenosti s ventilem M.blue® u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem	57
3.2.1	Design studie a výběr pacientů	57
3.2.2	Procedura	59
3.2.3	Statistická analýza	60
4	Výsledky	61
4.1	Role hydrocefalu s disproporčně zvětšenými subarachnoidálními prostory, úhlu corpus callosum a příznaku cingulárního sulku v predikci zlepšení chůze po zkratové operaci	61
4.1.1	Chůze v průběhu sledování	61
4.1.2	Předoperační skóre pro hodnocení hydrocefalu s disproporčně zvětšenými subarachnoidálními prostory, úhel corpus callosum, příznak cingulárního sulku a Evansův index	64
4.1.3	ROC analýza	65
4.2	První zkušenosti s ventilem M.blue® u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem	67
5	Diskuze	72
5.1	Role hydrocefalu s disproporčně zvětšenými subarachnoidálními prostory, úhlu corpus callosum a příznaku cingulárního sulku v predikci zlepšení chůze po zkratové operaci	72
5.1.1	Limitace	74
5.2	První zkušenosti s ventilem M.blue® u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem	74
5.2.1	Limitace	76
6	Závěr a zhodnocení hypotéz	78
6.1	Role hydrocefalu s disproporčně zvětšenými subarachnoidálními prostory, úhlu corpus callosum a příznaku cingulárního sulku v predikci zlepšení chůze po zkratové operaci	78
6.1.1	Závěr studie	78
6.1.2	Výhled do budoucna	78
6.1.3	Zhodnocení hypotéz	78
6.2	První zkušenosti s ventilem M.blue® u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem	78
6.2.1	Závěr studie	78
6.2.2	Výhled do budoucna	79
6.2.3	Zhodnocení hypotéz	79

7	Souhrn/Summary	80
7.1	Souhrn	80
7.2	Summary	81
8	Seznam použité literatury	82
9	Seznam publikací	139
9.1	Publikace, které jsou podkladem práce	139
9.2	Publikace, které souvisí s tématem disertační práce, ale nejsou jejím podkladem	139
9.3	Publikace bez vztahu k tématu disertační práce	139
9.4	Kapitoly v odborných monografiích	140
10	Přílohy	141
10.1	Seznam obrázků	141
10.2	Seznam tabulek	141

1. Úvod

1.1 Přehled problematiky normotenzního hydrocefalu

Normotenzní hydrocefalus (NPH) je onemocnění spadající do diferenciální diagnostiky neurodegenerativních chorob. První tři pacienty popsali Hakim a Adams teprve v roce 1965. Tito pacienti měli ventrikulomegalii (zvětšené mozkové komory) na pneumoencefalografii, ale měli normální hodnoty intrakraniálního tlaku (ICP). (Hakim a Adams, 1965) Tito autoři definovali také triádu příznaků, která je pro pacienty s normotenzním hydrocefalem typická. Jedná se o poruchu chůze, močovou inkontinenci a demenci a podle těchto autorů je nazývána Hakim-Adamsova trias či, s ohledem na majoritní podíl při objevu této diagnózy, pouze Hakimova trias. (Hakim a Adams, 1965) Kompletní triáda se vyskytuje pouze u zhruba 50 % pacientů. (Hashimoto a kol., 2010) Částečně to lze vysvětlit tím, že močové inkontinenci předchází urgence, demenci méně zjevný kognitivní deficit a podobně je to i u chůze. Navíc je diagnostika obtížná, pacienti mohou být zachyceni v jiném stádiu onemocnění a doprovází je celá šíře nejen neurodegenerativních, ale i jiných komorbidit. (Relkin a kol., 2005) NPH lze dělit na primární - idiopatický (iNPH) a sekundární (sNPH). Příčina vzniku iNPH není známa, ale obvykle postihuje osoby ve věku nad 65 let. Diagnóza iNPH je obvykle stratifikována na možné (possible) iNPH, pravděpodobné (probable) iNPH a definitivní (definite) iNPH dle fáze diagnostického procesu, splnění diagnostických kritérií a odpovědi na léčbu. (Nakajima a kol., 2021; Relkin a kol., 2005) sNPH vzniká v návaznosti na předchozí inzult (intrakraniální/subarachnoidální krvácení - traumatická či netraumatická, tumory - např. meningeomy, meningitidy, aj.) a může vzniknout v jakémkoliv věku. (Marmarou a kol., 2005b) U těchto pacientů se často rozvine ventrikulomegalie krátce po primárním inzultu. A protože primární onemocnění mnohdy způsobují závažný neurologický deficit, pacienti s sNPH mnohdy nevykazují typické příznaky, které doprovází iNPH, a navíc je pozitivní efekt z diverze mozkomíšního moku ještě obtížnější předvídat. (Cheng a kol., 2013; Wen a kol., 2009)

V současné době žije na světě již skoro 60 milionů lidí s demencí a očekává se, že v roce 2050 jich bude v souladu se stárnutím populace více než 150 milionů. (GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators, 2022; Schwarzingler a Dufouil, 2022) Průběh NPH lze do jisté míry zvrátit implantací zařízení pro diverzi mozkomíšního moku, a proto je nezbytné, aby tuto jednotku znal každý, kdo se věnuje pacientům s demencí. (Relkin a kol., 2005) Udávaná prevalence iNPH je z mnohých důvodů nepřesná, což je dáno heterogenitou napříč studii, které se epidemiologii NPH věnují. To znamená zejména z důvodu různých diagnostických kritérií, zahrnutí různých kohort pacientů, ze kterých byla prevalence či incidence stanovena, nepřesné diagnostiky i utilizací různých diagnostických či terapeutických řešení. (Zaccaria a kol., 2020; Andersson a kol., 2019; Martín-Láez a kol., 2015) Recentní systematický přehled předložil celkovou prevalenci 10-22/100 000 pro pravděpodobné iNPH a 29/100 000 pro možné iNPH, přičemž výskyt stoupá s věkem a nad 80 let je již 5.9 %. (Zaccaria a kol., 2020) Roční incidence je 1.8-7.3/100 000 a ve

věku nad 70 let dokonce 1.2/1000. (Zaccaria a kol., 2020) Prevalence či incidence sNPH je neznámá. Pravděpodobně je to z důvodu nerozlišení, systematického nerozlišování sNPH od iNPH. SNPH je zahrnut pod jiný typ hydrocefalu (Hydrocefalus poúrazový NS dle MKN-10 či jiné), nebo není hodnota ICP s ohledem na mnohé klinické důvody vůbec měřena.

Nejčastěji užívaná léčba v ČR spočívá v implantaci ventrikuloperitoneálního (VP) zkratu – systému k diverzi mozkomíšního moku z postranních komor mozku do břišní dutiny. (Reddy a kol., 2014) Implantace zkratu vede ke zlepšení klinických symptomů u 75 % pacientů. (Giordan a kol., 2018) Míra komplikací VP zkratu se pohybuje mezi 13–38 %, přičemž dle systematického přehledu z roku 2019 klesla míra revizí za posledních 12 let z 31 % na 12 % s ohledem na častější používání programovatelných ventilů. (Giordan a kol., 2018) Zlepšení po implantaci zkratu lze v závislosti na přítomných komorbiditách a kritériích k implantaci zkratu udržet i mnoho let. (Pujari a kol., 2008) Nicméně pokud dojde k progresi symptomů či jinému klinickému zhoršení (bolesti hlavy, zpomalení psychomotorického tempa, ložiskový neurologický nález), je nutné myslet na komplikace spojené s implantovaným zkratem (malfunkce zkratu, ať již ve smyslu předrérování či poddrénování). Část těchto pacientů může profitovat ze změn v nastavení ventilu nebo revizní operace. (Kaestner a kol., 2020) Německá studie předložila fakta ohledně asi 20 % rizika zhoršení během 3 let po implantaci zkratu, přičemž asi čtvrtina těchto pacientů profitovala ze změn v nastavení či revizní operace. (Gutowski a kol., 2020) Jiná studie ukázala dokonce 70 % riziko zhoršení a 5.9 % výskyt opožděného vzniku subdurálního hematomu během 5letého sledování. (Kaestner a kol., 2020) Proto je nutné tyto pacienty dlouhodobě sledovat.

Diagnostika iNPH je založena na klinických příznacích v kombinaci se zobrazovacími metodami (zobrazení pomocí nukleární magnetické rezonance (MRI) a výpočetní tomografií (CT)) s využitím invazivních funkčních testů. Diferenciální diagnostika i terapie jsou při vysokém výskytu komorbidit obtížné, a proto by měly probíhat v multidisciplinárních centrech. (Macki a kol., 2020) Výzkum se soustředí mnohem více na pacienty s iNPH, a to zejména v oblasti patofyziologie vzniku tohoto onemocnění, dále na identifikaci pacientů, kteří profitují z diverze mozkomíšního moku, ale taktéž na diagnostiku a léčbu komorbidit, zkvalitnění funkce zkratových systémů a použití méně invazivních vyšetření, než jsou testy funkční. Ale přesto jsou tyto testy stále nezastupitelné jak pro diagnostiku, tak pro evaluaci funkce zkratových zařízení. (Fasano a kol., 2020) S ohledem na širší problematiku a klinické rozdíly sNPH je práce majoritně soustředěna na iNPH. Nicméně pro definici NPH je nezbytný výskyt ventrikulomegalie a normálního tlaku mozkomíšního moku s klinickými projevy a s odpovědí na léčbu, nebo přesněji s alterovanou hydrodynamikou mozkomíšního moku.

1.2 Historie normotenzního hydrocefalu

Přestože je hydrocefalus znám již z dob Hippokrata, jednotka NPH (nejprve označovaná jako symptomatický okulární hydrocefalus) byla popsána teprve v polovině minulého století. Případ komunikujícího hydrocefalu s normálním tlakem po subarachnoidálním krvácení představili Foltz a Ward v roce 1956. (Foltz a Ward, 1956) Případ však nebyl nikterak zkoumán, a tak je uznávaným objevitelem klinické jednotky NPH až Salomón Hakim. Ten od roku 1957 studoval projevy

NPH v nemocnici San Juan de Dios v kolumbijské Bogotě. První pacient byl překvapivě 16letý chlapec, který utrpěl vážné kraniocerebrální trauma. Jednalo se tedy o případ sNPH. Tento pacient se klinicky nelepšil po drenáži subdurálního hematomu. Pneumoencefalogram ukázal ventrikulomegalii, přestože tlak při lumbální punkci byl normální. Po odpuštění 15 ml mozkomíšního moku (CSF) se stav rapidně zlepšil. Následovaly další odlehčovací punkce až do finální implantace ventrikuloperitoneálního zkratu a pacient byl po 3 měsících schopen chodit do školy. Další případ - profesionální hráč na trombón - z roku 1958 již nesl typické klinické projevy: poruchu chůze, inkontinenci a progredující kognitivní deficit. Poprvé představil Salomón Hakim literárně své poznatky v roce 1964. (Wallenstein a McKhann, 2010) Následovaly nejslavnější práce spolu s dr. Raymondem Adamsem, které publikoval v *The New England Journal of Medicine* (Adams a kol., 1965) a *The Journal of the Neurological Sciences* (Hakim a Adams, 1965) v roce 1965.

Popsané patofyziologické úvahy vycházely z Pascalova zákona. Tlak je roven síle dělené plochou, na kterou působí, a je současně ve všech směrech v určitém bodě v komorovém systému stejný. Teorii předvedl na nafukovacím balónku. V první fázi při nafukování balónku dochází ke zvýšení tlaku i síly působící na gumu balónku, ale po dosažení maxima tlak postupně klesá na určitou, později stabilní, úroveň, přičemž působící síla se stále zvyšuje se zvětšující se plochou komory. To znamená, že tlak v malé a velké komoře je víceméně stejný, ale síla působící na stěnu komor je vyšší ve velké komoře – úměrně zvětšené ploše stěn. (Adams a kol., 1965) Od té doby však vznikla spousta dalších, pravděpodobně lépe vysvětlujících, teorií na základě poznatků, které výzkum přinesl.

Dr. Hakimovi nelze upřít většinový podíl na objevu NPH. Původně skeptického doktora Adamse přesvědčil až případ Hakimova amerického pacienta, který odmítl operaci v Kolumbii. Hakim se rozhodl pacienta doprovázet do USA a v Bostonu, po schůzce a diskusích s Dr. Adamsem, podstoupil pacient operaci s významným klinickým zlepšením. (Wallenstein a McKhann, 2010) V klíčové práci pak společně popsali kazuistiku tří pacientů, klasickou triádu symptomů a již výše zmíněné základní patofyziologické hypotézy. (Adams a kol., 1965) Článek měl okamžitě velký ohlas, neboť se našla příčina demence, kterou bylo možné signifikantně léčit. Někteří světově uznávaní neurologové však nereagovali tak pozitivně. Například H. Houston Merritt byl k NPH značně skeptický. Zvratem osudu se u něj později rozvinuly příznaky NPH až nakonec zemřel na komplikace zkratové operace v Bostonu v roce 1979.

Prakticky v celém průběhu let je na NPH stále nahlíženo s nejednoznačností, přestože docházelo k obrovskému pokroku v diagnostice, patofyziologii a léčbě. Neexistence definitivního diagnostického testu, nepřesnost a variabilita různých invazivních testů, vysoká míra klinického přesahu jiných nemocí, zejména u seniorů v případě iNPH, jsou faktory, které podněcují nepodloženou skepsi. (Wallenstein a McKhann, 2010) Vznikla obrovská řada prací studujících od patofyziologie tohoto onemocnění přes epidemiologii, diagnostické i terapeutické možnosti, práce k predikci zkratové odpovědi s invazivními vyšetřeními nejprve od radionuklidové cisternografie, lumboventrikulární perfuze až k dnes nejvíce užívaným metodám: tap testu (TT), lumbálního infuzního testu (LIT) a vnější (prodloužené) lumbální drenáži (ELD). MRI a CT zobrazení nahradilo pneumoencefalografii. Byla vytvořena celá řada zkratových systémů nejen pro léčbu NPH, ale samozřejmě i dalších typů hydrocefalu. Dokonce i Salomón Hakim a později jeho nejstarší syn Carlos

Hakim vyvíjeli vlastní zkratová zařízení. (Wallenstein a McKhann, 2010)

1.3 Definice a základní rozdělení

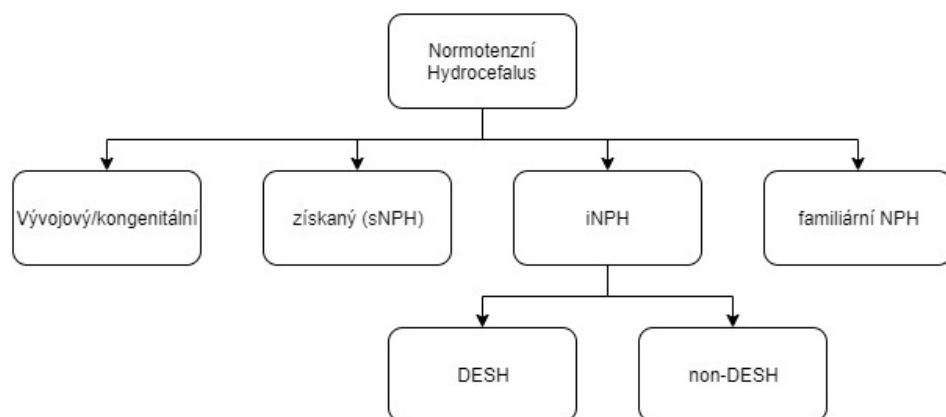
NPH dělíme na idiopatický, u nějž příčina není známa, a sekundární, který může vznikat na podkladě různých patologií, pokud dojde k ovlivnění hydrodynamiky mozkomíšního moku. To mohou způsobit například různá traumatická i netraumatická nitrolební krvácení - zejména subarachnoidální, dále meningitidy či tumory primární i sekundární. INPH se vyskytuje nejčastěji u osob nad 65 let, sNPH může vzniknout kdykoliv. (Daou a kol., 2016) Preklinická fáze sNPH je obvykle mnohem kratší, eskaluje v průběhu týdnů či měsíců. (Marmarou a kol., 1996) Preklinický vývoj iNPH probíhá roky. SNPH často doprovází různé neurologické příznaky způsobené primárním onemocněním, které mnohdy maskují typické příznaky NPH. (Cheng a kol., 2013) SNPH vzniká z adhezí a fibrózy v subarachnoidálních prostorách a porušením funkce arachnoidálních granulací, což pravděpodobně vede k prvotnímu zvýšení tlaku v komorovém systému, jejich dilataci a následným změnám v tvorbě a resorpci moku v rámci klasické teorie. (Pirouzmand a kol., 2001; Daou a kol., 2016) Patofyziologii iNPH se věnuje vlastní kapitola.

V rámci recentních japonských guidelines (Nakajima a kol., 2021) bylo navrženo k rozdělení NPH přidat jednotku kongenitální/vývojový NPH a familiární. Mezi kongenitální/vývojový NPH byla zařazena dlouhodobá zjevná ventrikulomegalie u dospělých - Longstanding overt ventriculomegaly in adults (LOVA) a panventriculomegalie s širokým foramen Magendie a velkou cisternou magna - panventriculomegaly with a wide foramen of Magendie and large cisterna magna (PaVM). LOVA je doprovázena těžkou dilatací laterálních komor a třetí komory s doprovodem příznaků chronické nitrolební hypertenze (zejména změny v sellární oblasti, empty sella) a je nejčastěji spojena se stenózou mokovodu, což bylo vnímáno jako hlavní důvod vzniku tohoto onemocnění v prvních popsáných případech. (Oi a kol., 2000) Nicméně další práce i občasná nižší reakce na endoskopickou třetí ventrikulostomii (ETV) a naopak o větší reakci na zkratovou terapii (Rekate, 2007) vnáší do problematiky určité pochybnosti. ETV je však metodou první volby. (Palandri a kol., 2021) LOVA se preklinicky rozvíjí již od dětského věku, možná i dříve, ale symptomy se začínají projevovat až v dospělosti. PaVM, jak z názvu vyplývá, je doprovázena zvětšením všech mozkových komor, širokým foramen Magendie a velkou cisternou magna. Většina případů je spojena s výskytem arachnoidálních adhezí a alterací toku v prepontinní cisterně. (Nakajima a kol., 2021) Prozatím v jediné práci byl popsán poměrně častý familiární výskyt (10 z 28 pacientů) a ETV nebylo efektivní ani v případech, kde se vyskytoval tzv. bulging (prohnutí) spodiny třetí komory. (Kageyama a kol., 2016) Z radiologického pohledu je nutné odlišit megacisternu magna (zvětšení cisterny magna bez rozvoje hydrocefalu) (Tortori-Donati a kol., 1996) a cystu Blakeova váčku, která však bývá spojena s hydrocefalem. U těchto případů nedochází v embryonálním vývoji k perforaci váčku (obvykle 9.-10. týden vývoje) a následkem je cystická dilatace čtvrté komory s rozvojem hydrocefalu obvykle v časném dětském věku. (Cornips a kol., 2010) Někdy však cysta spontánně involuje později během fetálního či postnatálního vývoje. (Behram a kol., 2021; Ramaswamy a kol., 2013) Časté jsou další vývojové anomálie (CNS či srdeční). (Behram a kol., 2021) Některými autory

je řazena mezi Dandy-Walkerovo kontinuum. (Tortori-Donati a kol., 1996; Azab a kol., 2014) Popsány byly však i případy s projevy vzniklými až v dospělosti. (Takeshige a kol., 2021) A popsán byl i případ tzv. arrested (kompenzovaného) hydrocefalu neindikovaného k terapeutickému řešení. (Cornips a kol., 2010)

LOVA a PaVM byly v japonských guidelines přidány do rozdělení NPH (Obrázek 1.1), neboť jsou velmi často doprovázeny příznaky NPH a také z pohledu symptomů podobně reagují na terapii. Recentně byly popsány familiární případy NPH, a proto byla přidána kategorie familiální NPH. (Huovinen a kol., 2016; Takahashi a kol., 2011; McGirr a Cusimano, 2012) INPH je rozdělen na hydrocefalus s disproporčně zvětšenými subarachnoidálními prostory (DESH) a non-DESH, jelikož existuje poměrně velká část pacientů, kteří odpovídají na zkratovou terapii, ale nemají MRI známky DESH, což potvrzuje i naše vlastní práce. (Skalický a kol., 2021b) Dokonce byla popsána tzv. Asymptomatická ventrikulomegalie s rysy idiopatického hydrocefalu normálního tlaku na MRI (AVIM) u starších osob, která je spojena s DESH, ale nemá žádné klinické projevy. (Kimihira a kol., 2020) U 27 z 52 sledovaných pacientů se rozvinuly v průběhu 3 let příznaky, a proto by tito pacienti měli být sledováni. Potvrzuje to i dobrá zkušenost s případy operovanými ve fázi prodromů. (Kajimoto a kol., 2022)

Obrázek 1.1: Dělení NPH



Převzato z (Nakajima a kol., 2021)

Z pohledu širšího zařazení a klasifikace je nutné podotknout, že jedna z nejvíce uznávaných klasifikačních teorií, kterou vytvořil kolektiv okolo prof. Rekateho (Rekate, 2011, 2009), v případě NPH selhává, jelikož je zaměřena na hydrocefalus z pohledu místa obstrukce. Jak bude řečeno dále, patofyziologie iNPH je sama o sobě značně komplikovaná a z poznatků nelze říct, že by důvodem byla obstrukce v kterékoliv části systému toku mozkomíšního moku. Naopak obsáhlá práce Oi a kol. (Oi, 2010) z roku 2010 shrnuje desítky článků zabývajících se klasifikací hydrocefalu a je natolik složitá, že ve výsledném klasifikačním schématu existuje 72 576 000 kombinací, a tedy svým způsobem odlišných jednotek. V praxi, nicméně ani v rámci výzkumu, není používána.

1.4 Patofyziologie idiopatického normotenzního hydrocefalu

Patofyziologická teorie o vzniku a vývoji NPH se objevila již v práci Hakima a Adamse z roku 1965. (Hakim a Adams, 1965; Adams a kol., 1965) Tato teorie předpokládá, že dilatace komorového systému je způsobena tlakem, který přesahuje elastické napětí okolní mozkové tkáně a s dilatací komor tlak klesne na normální hodnoty. Přestože je tlak normální, tak při zvětšující se ploše povrchu stěn působí větší síla na stěny komorového systému, což vede k další expanzi. (Keong a kol., 2016) Zhruba ve stejném období se autoři Bering a Pappenheimer (Pappenheimer a kol., 1962, 1967; Bering a Sato, 1963) věnují patofyziologii hydrocefalu obecně a popisují hydrodynamické změny v produkci a absorpci mozkomíšního moku u hydrocefalu animálních modelů. Již tehdy byly popíráno, že je produkce mozkomíšního moku omezena pouze na filtraci krevní plazmy v choroidálních plexech, a předpokládala se produkce i v dalších oblastech. V roce 1974 autoři Hoff a Barber (Hoff a Barber, 1974) pozorovali u pacientů s sNPH rozdíl tlaků uvnitř komorového systému a v subdurálním prostoru a předložili teorii, že by tento rozdíl tlaků (tzv. transcerebral mantle pressure) mohl být důvodem expanze komor. V roce 1994 Raimondi a kol. (Raimondi, 1994) představili svou obecnou teorii hydrocefalu, ve které se již objevují zmínky o pulzatilitě mozkomíšního moku, nicméně pouze ve vztahu k choroidálním plexům. Nedlouho poté se ale objevují práce, které sledují mimo alterace směru toku mozkomíšního moku právě pulzabilitu moku samotného v asociaci s redukcí poddajnosti mozkového parenchymu a změn arteriálních pulzací. (Bárcena a kol., 1997; Carrera a kol., 2010; Bateman, 2000, 2004b) V roce 2004 Bateman (Bateman, 2004a) popisuje alteraci žilní drenáže u idiopatické intrakraniální hypertenze následkem dysautoregulace mozkové perfuze. Od té doby je vztah sledován i u NPH pacientů, (Kuriyama a kol., 2011) recentně zejména v periventrikulárních oblastech (Satow a kol., 2017) a ve vztahu k alteracím vln ICP během spánku u často asociované obstrukční spánkové apnoe (OSA). (Román a kol., 2019) Klasický model jednocestné cirkulace (bulk flow) byl vyvrácen, (Wang a kol., 2020; Buishas a kol., 2014) přičemž se objevily studie popisující tzv. glymfatický systém (glial-lymphatic - glymphatic), (Ahn a kol., 2019; Iliff a Nedergaard, 2013; Nedergaard a Goldman, 2020; Nedergaard, 2013) který reprezentuje vodní a látkovou výměnu mezi CSF, intersticiem a perivaskulárními prostory s odtokem do lymfatického systému. Již v roce 1994 Sato a kol. (Sato a kol., 1994) přicházejí s myšlenkou, že tok moku není pouze jednocestný, ale že probíhá stálá látková a vodní výměna mezi mozkovým intersticiem/parenchymem a subarachnoidálními/interventrikulárními prostory (bidirekcionální tok), a dokonce již dříve, v roce 1985, Rennels s kolegy (Rennels a kol., 1985; Gregory a kol., 1985) popisují látkový transport v paravaskulárních prostorech. Je vskutku zajímavé, že durální lymfatické cévy byly obrazově zastiženy v Mascagniho publikaci *Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et ichnographia* z roku 1787. (Mascagni a Sanctius, 1787) Pozornost od Weedovy klasické teorie o absorpci přes arachnoidální granule (Weed, 1914) se obrací ke glymfatickému systému (Iliff a Nedergaard, 2013) a recentně bylo popsáno, že výměna na hematoencefalické bariéře vytváří průtokové rychlosti, které daleko převyšují rychlost produkce moku choroidálními plexy, a že cirkulace v okolí Virchow-Robinových prostorů navíc poskytuje nejen drenážní cestu pro odstranění

odpadních molekul z mozku, ale i interakci imunitního systému s mozkiem. (Brinker a kol., 2014) Na toku, respektive na hydrodynamice mozkomíšního moku, se tak pravděpodobně podílí několik faktorů najednou: produkce, výměna a transport vody a látek v choroidálních plexech, parenchymu, intersticiu a perivaskulárně, což je ovlivněno hydrostatickými a osmotickými gradienty, funkcí specifických kanálů - zejména Aquaporinu 4 (AQP4), arteriálními pulzacemi, funkcí arachnoidálních klků, žilní drenáží a krevním průtokem obecně, ale i intracelulárním metabolismem (Khasawneh a kol., 2018) či pohybem motilních cilií na ependymální výstelce mozkových komor. (Siyahhan a kol., 2014; Ji a kol., 2022) Všechny tyto faktory byly postupně zkoumány v souvislosti s iNPH.

Pozorování ukazují, že dilatace komorového systému je doprovázena pomalým tokem do subarachnoidálních prostor, výsledná tenze k periventrikulární bílé hmotě vede ke kompresi malých cév, hypoperfuzi, hypoxii a ischemii. (Akai a kol., 1987) Tkáň ztrácí intergritu a snižuje se její poddajnost a stejně tak i přenos pulsní vlny. (Preuss a kol., 2013) Vzniká oxidační stres, gliové jizvy a blok v diferenciaci oligodendrocytů. Intersticiální tekutina se hromadí a vzniká stav označovaný jako transependymální přestup. Osmotická dysbalance pak dále ovlivňuje intracelulární procesy. (Mascalchi a kol., 1993; Chrysikopoulos, 2009) Osmolalita CSF u iNPH pacientů ale není odlišná. (Oernbo a kol., 2022) Ependym ztrácí plasticitu a periventrikulární bílá hmota je méně poddajná (označováno termínem ztuhlé komory - stiff ventricles) (Ammar a kol., 2017) Alteraci intracelulárních procesů dokumentuje pozorování vysokého zastoupení patologických mitochondrií v neuronálním soma i v presynaptických a postsynaptických zakončeních, stejně jako zvýšené shlukování mitochondrií a změněný počet kontaktních míst mitochondrie-endoplazmatického retikula. Stejně tak i v astrocytárních výběžcích byl zjištěn zvýšený podíl patologických mitochondrií. Tyto patologické mitochondrie navíc významně korelovaly se zvyšujícím se stupněm astrogliózy a sníženou perivaskulární expresí AQP4. (Hasan-Olive a kol., 2019b) Oscilační smykové napětí na povrchu stěn komor je výrazně zvýšeno vyššími bidirekcionálními pohyby CSF u iNPH. Zvýšené oscilační smykové napětí brání normální funkci cilií, což vede k jejich snížené denzitě na povrchu ependymálních buněk. Při nedostatku ciliární ochrany je komorová stěna přímo vystavena zvýšenému oscilačnímu smykovému napětí. (Yamada a kol., 2021a,b)

Z pohledu arteriální pulzatility se u iNPH předpokládá spoluúčast, respektive malfunkce, tzv. windkessel mechanismu. Centrální tepny fungují jako jakýsi rezervoár vyslané krve ze srdce během systoly, která se pak v průběhu diastoly šíří do periferních cév. V průběhu stárnutí dochází ke změnám v elasticitě cév, to vede ke změně přenosu pulzní vlny a tlaku v průběhu jednotlivých srdečních cyklů v intrakraniálním prostoru. (Hamilton a kol., 2019; Yatsushiro a kol., 2018) Vaskulární rizikové faktory - dyslipidémie, hypertenze, obezita, snížená fyzická aktivita, cerebrovaskulární i periferní vaskulární onemocnění - jsou u NPH častější než u zdravých kontrol. (Israelsson a kol., 2017) Dokumentovány jsou zvýšená pulzabilita v Sylviově akveduktu, (Chrysikopoulos, 2009) zvýšená amplituda ICP jak v klidu (Czosnyka a kol., 2008), tak během infuzních studií (Eide a Brean, 2010) i ve vztahu k predikci odpovědi na zkratovou terapii, (Mládek a kol., 2022; Brean a Eide, 2008; Eide a Sorteberg, 2010a) změny v pulzacích po implantaci VP zkratu, (Eide a Sorteberg, 2008) rozdílný vztah tlaku a amplitudy u pacientů odpovídajících na zkratovou terapii, (Czosnyka a kol., 2021) společně s možnostmi

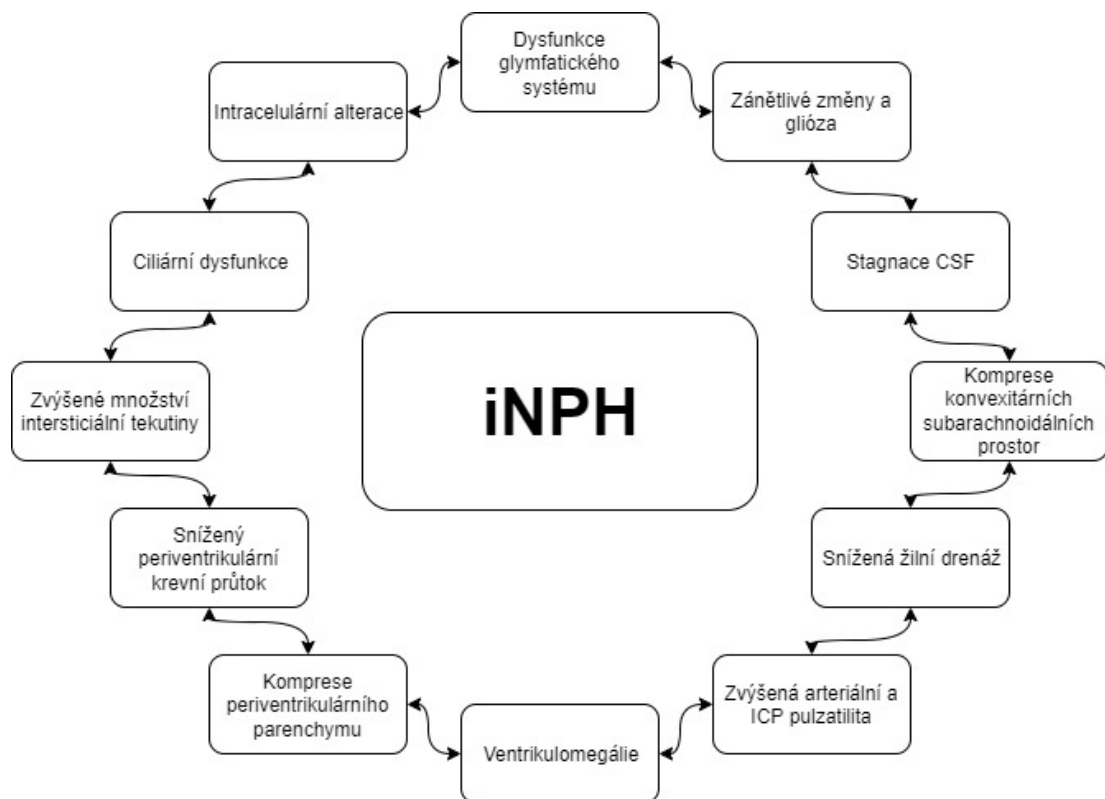
predikce zkratové odpovědi na základě invazivního monitorování ICP. (Eide a Sorteberg, 2010a) Přičemž Eide a Stanisic (Eide a Stanisic, 2010) na základě studie u pacientů s definitivním iNPH kombinující ELD, ICP monitoring a mikrodialýzu předpokládají, že pulzatilita ICP reflektuje poddajnost mozkového parenchymu a diverze CSF se odráží nejen na nervových buňkách z biofyzikálního pohledu, ale i biochemicky. Na základě fázově kontrastní magnetické rezonance (PC-MRI) sledující toky v preoptické cisterně a Sylviově mokovodu Hamilton a kol. (Hamilton a kol., 2019) v roce 2019 hypotetizují o narušené dynamice šíření pulzní vlny v intrakraniálním prostoru a předkládají rozdíly v průtocích po zkratové terapii.

V posledních letech se pozornost obrací ke glymfatickému systému a jeho alterace se sledují nejen u iNPH, (Tan a kol., 2021) ale i u dalších neurodegenerativních onemocnění. (Rasmussen a kol., 2018; Ahn a kol., 2019; Reeves a kol., 2020) U iNPH i u Alzheimerovy nemoci (AD) pravděpodobně dochází k narušené eliminaci odpadů metabolismu a amyloidu- β ($A\beta$), reaktivní perivaskulární glióze a dysfunkci či abnormální expresi AQP4, (Eide a Hansson, 2018) vše doplněné abnormalitami spánku, kdy je pravděpodobně tento systém nejvíce aktivní. (Xie a kol., 2013) První studie ukazují rozdíly ve funkci glymfatického systému u iNPH a zdravých kontrol. Použitou technikou je zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) s podáním kontrastní látky gadobutrolu intrathekálně (Eide a kol., 2022a) kdy u iNPH je pozorována snížená clearance v optické dráze, (Jacobsen a kol., 2020) entorhinální kůře a choroidálním plexu, (Eide a Ringstad, 2019; Eide a kol., 2020) ale i v jiných částech mozkového parenchymu, či dokonce v subarachnoidálních prostorech. (Ringstad a kol., 2017) Další metodou je MRI spektroskopie, která ukázala vyšší úroveň makromolekul a nižší úroveň N-acetylaspartátu u iNPH pacientů oproti zdravým kontrolám. (Akiyama a kol., 2021) Jiná metoda je založena na zobrazení tenzorů difuze (DTI), konkrétně na analýze tenzorů difuze v perivaskulárních prostorech (DTI-ALPS), kdy je difuzivita u iNPH nižší v projekčních vláknech a pozorován byl i vztah ke zkratové odpovědi a silný korelační koeficient ($r=0.82$) k velikosti úhlu corpus callosum (CA). (Bae a kol., 2021) Je možné, že se v příštích letech objeví studie s dalšími technikami zobrazení glymfatického systému u iNPH pomocí MRI. (Naganawa a Taoka, 2020) Zajímavý je aspekt vyšší aktivity glymfatického systému ve spánku. Narozdíl od jiných typů hydrocefalu jsou u iNPH časté poruchy dechu ve spánku. (Riedel a kol., 2022) Častá je u iNPH pacientů OSA (Román a kol., 2019) a stejně tak byla pozorována dysfunkce glymfatického systému pomocí DTI-ALPS u pacientů s OSA. (Lee a kol., 2022) Význam zobrazení glymfatického systému je z pohledu diferenciální diagnostiky či výběru chirurgických kandidátů nejasný. Dysfunkce glymfatického systému může doprovázet všechna neurodegenerativní onemocnění (Nedergaard a Goldman, 2020) a není ani jasné, jestli nemůže být spíše následkem různých patofyziologických procesů. Je možné, že například v případě AD je dysfunkce spojena se zvýšenou akumulací $A\beta$ (Eide a Hansson, 2018) a naopak u iNPH je dysfunkce způsobena sníženou denzitou AQP4 kanálů s možným imunitním podkladem. (Eide a Hansson, 2018; Reeves a kol., 2020) Protilátky proti AQP4 však u iNPH pravděpodobně žádnou roli nehrají (Gastaldi a kol., 2020) a také nebyly nalezeny žádné úrovně AQP4 i AQP1 v CSF u iNPH, AD či jiných onemocnění spojených s demencí. (Hiraldo-González a kol., 2021) S ohledem na zvýšenou akumulaci $A\beta$ v mozkovém parenchymu (Laiterä a kol., 2017; Leinonen a kol., 2012; Rinne a kol., 2019) i v CSF (Torretta a kol., 2021) vyskytujícím se jak

u iNPH, tak u AD se nabízí určité propojení patofyziologických mechanismů v rozvoji těchto onemocnění. Nicméně odlišné hodnoty některých látek - zejména zastoupení tau proteinů (Chen a kol., 2017), ale i dalších, (Torretta a kol., 2018; Huovinen a kol., 2017) mohou doprovázet klinické rozdíly těchto jednotek. Přesto je diferenciální diagnostika náročná, komorbidity časté (Macki a kol., 2020) a vyvstává tak mnoho metodologických otázek.

Je možné, že porucha funkce glymfatického systému je s poruchou arteriální pulzatility spojena. (Soldozy a kol., 2022) Mohlo by to být stejně i s dalšími pozorovanými jevy a iNPH by tak byl jakýmsi bludným kruhem různých vzájemně propojených patofyziologických drah (Obrázek 1.2) s různou mírou jejich zastoupení napříč pacienty, ale vedoucí k abnormální hydrodynamice mozkomíšního moku a podobným klinickým projevům. (Ammar a kol., 2017) Přičemž iNPH bychom tedy mohli chápat spíše jako syndrom, než jako jediné etiopatogeneticky definované onemocnění. (Nakajima a kol., 2021) Diverze mozkomíšního moku hydrodynamiku upraví, bludný kruh zpomalí, ale nezvrátí osud jednotlivých patofyziologických jevů. (Skalický a kol., 2020; Ammar a kol., 2017) Do hry navíc mohou vstupovat i jiné neurodegenerativní komorbidity, které tyto mechanismy také ovlivňují, jako je tomu například u funkce glymfatického systému. (Nedergaard a Goldman, 2020) Stejně tak by to mohlo být i v případě jiných systémových onemocnění, jako je tomu například u vaskulárních komorbidit. (Israelsson a kol., 2017)

Obrázek 1.2: Patofyziologické jevy v rozvoji iNPH



Stále není jasné, jakým způsobem by mohly být mechanismy propojeny.

Přestože jsou první zmínky o genetické predispozici rozvoje NPH datovány do osmdesátých let 20. století, až v posledních letech jsou studovány více podrobně.

(Lee, 2013; Portenoy a kol., 1984) Ve studii z roku 2016 je uvedeno, že 26 % definitivních iNPH pacientů vykazovalo ztrátu počtu kopií v intronu 2 genu SFMBT1, oproti 4,2 % výskytu u kontrol či 6,3 % výskytu u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PD). (Sato a kol., 2016) Funkce produktu tohoto genu není detailně prozkoumána. Podobné výsledky nicméně potvrdila studie, (Korhonen a kol., 2018) jež genotypizovala skupiny norského a finského obyvatelstva. Publikován byl familiární výskyt iNPH. Pacienti byli heterozygotní pro gen CFAP43, což vedlo ke ztrátě produktu tohoto genu, přičemž animální modely vykazují abnormální funkci cílů při ztrátě produktu tohoto genu. (Morimoto a kol., 2019) Jiná studie ukázala heterozygotní stav pro gen CWH43 s dvěma typy delecí v jednom z genů a výslednou ztrátou funkce u 15 % z 53 iNPH pacientů. Myši heterozygotní pro CWH43 rozvinuly hydrocefalus, abnormity pohybu a rovnováhy, snížený počet endymálních řasinek a sníženou expresi glykosylfosfatidylinositolem kotvených proteinů na apikálních površích choroidálního plexu a endymálních buněk. (Yang a kol., 2021)

1.5 Klinický obraz

1.5.1 Porucha chůze

Kompletní triáda symptomů není vždy vyjádřena, nicméně porucha chůze je nejčastějším, obvykle dominujícím, příznakem iNPH a nejlépe odpovídá na diverzi mozkomíšního moku. (Pujari a kol., 2008) Zlepšení v chůzi je také lépe udržitelné, než je tomu v případě inkontinence/močové urgencye či kognitivního deficitu. (Grasso a kol., 2019) Pravděpodobně vzniká na úrovni periventrikulárních drah. Přehledový článek o roli DTI u iNPH ukázal, že pacienti s iNPH měli signifikantně vyšší průměrnou difuzivitu v periventrikulárních oblastech kortikospinálního traktu a corpus callosum než zdravé kontroly. Navíc frakční anizotropie a zdánlivé difúzní koeficienty byly významně vyšší v kortikospinálním traktu pacientů s iNPH než u pacientů s jinými neurodegenerativními onemocněními. Abnormality chůze pacientů s iNPH statisticky významně a negativně korelovaly s frakční anizotropií v kortikospinálním traktu a forceps minor. (Siasios a kol., 2016) Analýza hyperintenzit v bílé hmotě na T2-váženém MRI zobrazení ukázala po Bonfferoniho korekci statisticky významnou asociaci výskytu hyperintenzit ve středních cerebelárních pedunklech, levém mediálním lemnisku a zadních raménkách obou interních kapsul s různými parametry chůze. (Tang a kol., 2021) Studie s použitím transkraniální magnetické stimulace (TMS) ukázala zhoršenou kortikospinální inhibici a kortikospinální hyperexcitabilitu. Nicméně nedostatek korelace mezi některými parametry TMS a motorickými parametry může být důsledkem složitější poruchy v extrapyramidových drahách, které nelze pomocí TMS extenzivně vyhodnotit. (Sirikka a kol., 2020)

Podobné projevy poruchy chůze mohou být i v rámci jiných onemocnění a nelze tak pouze podle klinického posouzení chůze určit diagnózu iNPH. (Morel a kol., 2019a) Míra poruchy chůze je navíc u různých pacientů odlišná - u některých pacientů je odhalí až detailnější či náročnější klinická vyšetření, někteří pacienti již chůze nejsou schopni. (Morel a kol., 2019b) Charakteristická pro iNPH je tzv. magnetická chůze. (Stolze a kol., 2001) Jedná se o apraxii chůze spojenou s krátkými kroky, často kratšími než délka chodidla, o široké bázi s nízkou výškou

kroku a sníženou rychlostí. (Souza a kol., 2018) Poruchu chůze také doprovází nestabilita, která může vést k neschopnosti provést tandemovou chůzi, ale bývá přítomna i při stožení, (Gallagher a kol., 2019) při menší závislosti na vizuálním vstupu pro udržení stabilní polohy těla. (Bäcklund a kol., 2017) Někdy se u pacientů vyskytují festinace, hesitace či freezing. (Ishii a kol., 2010) Ty jsou ale méně časté a mohou reprezentovat i komorbidity, které doprovází parkinsonismus, (Bugalho a Guimarães, 2007) neboť bylo popsáno, že míra změn těchto projevů je po tap testu nejnižší. (Souza a kol., 2018) V případě PD, kde se mnohdy v diagnostice užívá tzv. Push and release či Pull-test je při náklonech porušena stabilita v předozadním rozměru, kdežto u iNPH je posturální kontrola narušena ve všech směrech. (Nikaido a kol., 2018) U pacientů s iNPH je riziko pádu s poruchou chůze a rovnováhy logicky spjato a zvyšuje se s věkem. (Nikaido a kol., 2019) Právě starší pacienti, kteří se dostanou do nemocnice po pádech, by měli být na možné iNPH screeningově vyšetřeni. (Oike a kol., 2021)

Analýza kvantitativně hodnotitelných parametrů chůze při funkčních testech (TT nebo ELD) je při úvaze o implantaci zkratu jedním z nejvíce klinicky využívaných diagnostických či prediktivních vyšetření (Souza a kol., 2018; Ravdin a kol., 2008; Gallagher a kol., 2018a) a spočívá v měření času nebo počtu kroků k dosažení určité vzdálenosti, (Yamada a kol., 2017b) případně ve využití různých bodových škál. (Boon a kol., 1997) Obvykle se v chůzi po TT více zlepšují pacienti s kratším průběhem onemocnění. (Yamada a kol., 2017a) V případě TT by se měla chůze hodnotit 48-72 hodin po provedení lumbální punkce. (Schniepp a kol., 2017) Recentní studie říká, že míra zlepšení chůze po TT, kvantifikovaná analýzou chůze, může být použita jako integrální proměnná v multimodálním klinickém přístupu k predikci zlepšení po zkratu. (Gago a kol., 2022) V naší sestavě jsme využili holandské škály chůze (Dutch Gait Scale) (Boon a kol., 1997) s hranicí 15 % zlepšení po ELD k pozitivitě tohoto testu. (Skalický a kol., 2021b) Vycházeli jsme z poznatků Ravdina a kol., (Ravdin a kol., 2008) v jejichž sestavě se po tap testu zlepšili skuteční respondéři i non-respondéři, nicméně v rámci non-respondérů šlo pouze o 4,85 % oproti 29 % zlepšení u skutečných respondérů. Předpokládali jsme, že se během hospitalizace může do zlepšení projevit i míra ošetrovatelské péče, zapojení rehabilitace nebo změna režimu včetně důsledné medikace. (Skalický a kol., 2021b) V případě rehabilitace je nutné zmínit, že z dlouhodobého hlediska může cvičení vést ke zlepšení výsledků zejména v rámci rovnováhy (Rydja a kol., 2021) ale zřejmě závisí i na typu použitého rehabilitačního programu. (Nikaido a kol., 2022) Holandskou škálu chůze jsme použili z toho důvodu, že u pacientů se po diverzi mozkomíšního moku nemusí zlepšit pouze tempo chůze, ale i jiné projevy (např. rovnováha), (Lim a kol., 2019) což může pro pacienty v případě jiné komorbidity (např. artrózy nosných kloubů) hrát určitou roli, přičemž většina těchto parametrů, se obecně u iNPH pacientů po TT zlepšuje. (Chunyan a kol., 2021)

V klinické praxi je při hodnocení vhodné využít videa k optimálnímu rozlišení různých projevů poruchy chůze, a samozřejmě také ke sledování změn při následných kontrolách. (Ishikawa a kol., 2019) Je preferováno expertní hodnocení, ale zároveň již byly vyvinuty počítačové algoritmy, které s přijatelnou mírou přesnosti hodnotí videa automatizovaně. (Panciani a kol., 2018; Jeong a kol., 2021) Objevují se i nové metody samotného vyšetření s cílem rozlišení iNPH od jiných neurodegenerativních onemocnění. Jedná se zejména o změny chůze související s

dvojím úkolem, které se týkají jakékoli změny v chůzi při současném provádění úkolu náročného na pozornost a představují zajímavé schéma pro paralelní posouzení chůze a kognitivních funkcí. (Allali a kol., 2013) Například u pacientů s progresivní supranukleární obrnou (PSP) dochází k většímu zhoršení chůze při dvojí úloze než u pacientů s iNPH. (Selge a kol., 2018) Navíc možní iNPH (possible iNPH) pacienti mají v průměru stejné zhoršení chůze při dvojím úkolu jako zdravé kontroly. (Lilja-Lund a kol., 2022)

Na základě současné verze japonských guidelines lze po splnění kritérií pro možné iNPH při typické poruše chůze pro iNPH v kombinaci s MRI známkami DESH indikovat implantaci zkratu. (Nakajima a kol., 2021)

1.5.2 Kognitivní deficit

Další součástí Adams-Hakimovy triády je kognitivní deficit. Nejčastěji bývá spojen s poruchou exekutivních funkcí, zpomalením psychomotorického tempa, poruchou pozornosti a afektivity - apatií. (Iddon a kol., 1999; Mega a Cummings, 1994) Patrné jsou však i změny v pracovní paměti (vizuospaciální i verbální) či středně-dobé paměti (zejm. v testech 30minutového oddálení vybavení u auditorně-verbálního testu učení (AVLT), Reyova komplexního figurového testu (ROCF)) a v řeči. (Xiao a kol., 2022) Základní jazykové dovednosti, jako je např. schopnost pojmenování, jsou u pacientů s iNPH dobře zachovány a po implantaci VP zkratu se nemění. (Chaudhry a kol., 2007) V případech, kdy se současně testovaly exekutivní funkce, jako je tomu například u testů fonemické a verbální fluence, byly popsány rozdíly oproti zdravým kontrolám. (Picascia a kol., 2019) U fonemické fluence, narozdíl od sémantické, byly popsány horší výsledky oproti pacientům s PD a AD. (Picascia a kol., 2019; Saito a kol., 2011)

Exekutivní funkce zahrnují řadu kognitivních procesů potřebných pro chování zaměřené na cíl, inhibici převládajících vstupů, mentální přesun či aktualizaci a monitorování informací. Inhibiční schopnosti mohou být narušeny i v raném stádiu nemoci. (Engel a kol., 2021) Inhibice je často hodnocena pomocí Stroopova testu, při kterém je pacient požádán, aby rychle a přesně pojmenoval barvu slova bez ohledu na to, že slova jsou svým významem jednotlivé barvy. Pacient tak u některých slov musí potlačit převládající tendenci slovo pojmenovat (např. MODRÁ napsaná zeleně). Uvádí se, že pacienti s iNPH dělají více chyb než zdravé kontroly a pacienti s AD právě pokud je barva a význam v rozporu, ale dosahují stejně dobrých výsledků, pokud jsou význam a barva stejné. (Bugalho a kol., 2014; Duinkerke a kol., 2004) Hellström a kol. uvedli, že u většiny pacientů, kteří jsou tři měsíce po implantaci VP zkratu, trvá dokončení Stroopova testu významně kratší dobu. (Hellström a kol., 2008) Podobně Duinkerke a kol. ukázali pokles času o jednu směrodatnou odchylku u 60 % pacientů šest měsíců po operaci, ačkoliv kvůli interindividuální variabilitě nedošlo k významné změně na úrovni skupiny. (Duinkerke a kol., 2004) Mentální přesun lze testovat např. pomocí trail making-B (TMT-B) testu, při kterém pacienti musí střídavě spojovat sekvenci čísel a písmen (1-A-2B-3C atd.). Katzen a kol. (Katzen a kol., 2011) či Solana a kol. (Solana a kol., 2012) zjistili, že pacientům s iNPH tento test trvá déle než zdravým kontrolám. Engel a kol. (Engel a kol., 2021) v prospektivní studii ukázali, že ke zpomalení v TMT-B testu může dojít už před přítomností charakteristických znaků na zobrazovacích vyšetřeních (zvětšené komory či ostrý CA) nebo dokonce

před manifestací poruchy chůze. Bohužel výsledky z pohledu zkrácení času k dokončení tohoto testu po implantaci VP zkratu nejsou jednoznačné. (Duinkerke a kol., 2004; Mataró a kol., 2003b) Schopnost aktualizace lze kvantitativně hodnotit např. pomocí testu Backward digit span, při kterém si pacient musí zapamatovat posloupnost náhodných čísel a říct je v opačném pořadí. Výsledky z pohledu diferenciacce mezi iNPH, zdravých kontrol a AD však nejsou jednoznačné (Bugalho a kol., 2014; Griffa a kol., 2021) a stejně tomu tak je i v případě vývoje po implantaci VP zkratu. (Peterson a kol., 2016b; Gleichgerrcht a kol., 2009) Přesto mají exekutivní funkce po zkratové operaci obecně nejvyšší tendenci ke zlepšení. (Saito a kol., 2011) Nelze je však jednoznačně využít při výběru indikace k operaci.

Vizuospaciální funkce zahrnují rozlišování vizuálně složitých (více obrazů s různými barvami a tvary) a jednoduchých obrazců (jeden tvar). Saito a kol. (Saito a kol., 2011) zjistili, že pacienti s iNPH se dopouštěli při rozlišování otočených a převrácených složitých obrazů s různými barvami i tvary více chyb než zdravé kontroly a pacienti s AD, ale nikoliv v případech rozlišování délky a velikosti jednoduchých obrazců. Jiné studie uvádí, že pacienti s iNPH dělají více chyb než zdravé kontroly, když replikují Reyovu komplexní figuru, ale nikoliv když jsou požádáni, aby překreslili jednoduchou krychli. (Bugalho a kol., 2014; Ogino a kol., 2006) V případě vizuospaciálních testů s komplexními figurami obvykle vede ke zlepšení také derivace mozkomíšního moku. (Mataró a kol., 2003b; Solana a kol., 2012)

Pozornost je schopnost selektivně zpracovávat relevantní informace a potlačovat nepodstatné informace z prostředí. Často je hodnocena trail-making testem-A (TMT-A), ve kterém pacienti spojují řadu 25 čísel, jež jsou náhodně rozmístěna na stránce papíru. Saito a kol. (Saito a kol., 2011) i Solana a kol. (Solana a kol., 2012) poukázali na prodloužení dokončení tohoto testu u iNPH pacientů oproti zdravým kontrolám. Duinkerke a kol. (Duinkerke a kol., 2004) však tyto rozdíly nepotvrdili a z pohledu zlepšení po operaci jsou výsledky nejasné. (Yamamoto a kol., 2013; Mataró a kol., 2003b)

Apatie je lhostejnost či netečnost k vnějším podnětům. Studie ukázali, že se vyskytuje zhruba u 60 % pacientů s iNPH, (Allali a kol., 2018) koreluje s globálním kognitivním deficitem testovaným pomocí Mini-mental state exam (MMSE) a s rozsahem ventrikulomegalie, (Peterson a kol., 2016a) a že přítomnost apatie je spojena s vyšším zlepšením v chůzi po tap testu. (Allali a kol., 2018) Výkon pacientů v testech chůze na 10 metrů (např. čas dokončení, počet kroků a rychlost chůze) nicméně nekoreluje se skóre MMSE. (Bugalho a Guimarães, 2007; Miyoshi a kol., 2005) Není tedy jasné, zda kognitivní zlepšení souvisí se zlepšením pohybu po diverzi mozkomíšního moku. Apatii lze testovat pomocí dotazníků - např. Apathy Evaluation Scale. (Marin a kol., 1991)

Iddon a kol. (Iddon a kol., 1999) popisují dva kognitivní profily pro časné a pokročilé stádium iNPH. Časné doprovází izolovaná frontální subkortikální dysfunkce, pokročilé těžkou globální poruchou. Bugalho a kol. (Bugalho a kol., 2014) však tvrdí, že pro časné stádium je typická spíše porucha vizuospaciálních schopností. Exekutivní dysfunkce i porucha vizuospaciálních dovedností je nicméně nápadnější u iNPH pacientů ve srovnání s AD, která je více spojena s poruchou paměti a orientace. (Ogino a kol., 2006) U pacientů s AD dominuje kognitivní deficit, kdežto u iNPH obvykle v klinickém obrazu převládá porucha chůze. V případě komorbiditní AD je u iNPH nutné vzít do úvahy časovou posloupnost

výskytu symptomů. (Luikku a kol., 2016)

V současné době neexistuje obecná shoda v použitých testech a nástrojích při provádění neuropsychologických evaluací. (Devito a kol., 2005) Tvoří je tzv. neuropsychologické baterie vyšetření skládající se z testů a dotazníků hodnotících konkrétní kognitivní domény. Vhodnými screeningovými testy jsou MMSE či Montreálský kognitivní test (MoCA), protože někteří pacienti provedení dalších specifických testů nezvládnou. Pro administraci v rámci baterie jsou vhodné testy, jako například Stroopův test, AVLT, ROCFT, TMT A+B, testy fonemické a sémantické verbální fluence či kostky – subtest Wechslerovy inteligenční škály dospělých III (WAIS-III). (Skalický a kol., 2020) Někdy jsou využívány i škály původně určené pro jiná neurodegenerativní onemocnění (např. Alzheimer diseases assessment scale (ADAS)). (Ogino a kol., 2006; Saito a kol., 2011) Jiní autoři hodnocení kombinují s dalšími symptomy (např. Kiefer scale). (Meier, 2002) Žádnou z metod nelze samostatně použít k výběru kandidátů zkratové operace nebo k bližšímu rozlišení diagnóz. Nicméně změna ve screeningových testech ve vztahu k funkčním vyšetřením (tap test) ukazuje rozdíly mezi pacienty, kteří z VP zkratu profitují. (Matsuoka a kol., 2019) Iddon a kol. (Iddon a kol., 1999) zjistili, že pacienti s iNPH s výchozím skóre MMSE <24 měli signifikantní zvýšení skóre po VP zkratu, ale pacienti s výchozím skóre MMSE >24 nikoli. Nicméně to může být dáno limitovanou citlivostí MMSE na kognitivní změny při vyšším skóre. (Peterson a kol., 2016b) V naší sestavě iNPH pacientů léčených pomocí VP zkratu se systémem M.blue® jsme ukázali signifikantní zlepšení v 30minutovém oddálení vybavení ROCFT a v počtu slov začínajících na písmena N, K a P beze změn v rámci screeningového testu MoCA a testů dalších kognitivních domén v rámci celé skupiny po 3 měsících od operace. (Skalický a kol., 2022) Je však nutné podotknout, že oproti normální zdravé populaci nejsou tato zlepšení dramatická.

1.5.3 Inkontinence

Symptomy dolních močových cest (symptomy dolní části močového traktu - Lower urinary tract symptoms - (LUTS)) jsou v populaci nad 60 let časté. Studie EPIC (Kogan a kol., 2014) ukázala v České republice prevalenci LUTS u 89 % žen a 94 % mužů a symptomy hyperaktivního močového měchýře (OAB), které jsou s iNPH spojené, u 34 % žen a 28 % mužů. OAB je urgencye k močení bez nebo s urgentní inkontinencí a je spojen se zvýšenou denní frekvencí močení či nykturií. (Klausner a Steers, 2011) Studie, která zjišťovala prevalenci urologických příznaků ukázala 90.9 % výskyt úniků a 74.5 % přiznání urgentní inkontinence v rámci dotazníkových šetření u iNPH pacientů a dokonce 100 % výskyt OAB. (Krzastek a kol., 2017a) Jiná studie ukázala 95 % výskyt OAB a u 71 % výskyt evakuační symptomatologie (např. slabý proud, postmikční reziduum). (Sakakibara a kol., 2016) Předpokládá se, že močová urgencye předchází vzniku inkontinence (Sakakibara a kol., 2008) a jak onemocnění progreduje, může docházet i k inkontinencí stolice. (Gallia a kol., 2006) Samotná urgentní inkontinence představuje významný socioekonomický problém. Velmi zhoršuje kvalitu života a ovlivňuje každodenní aktivity. Pacienti se přitom potýkají s nejrůznějšími zdravotními komplikacemi, jako jsou infekce močových cest a dermatózy. Korelátům urgencye či urgentní inkontinence je suprapontinní léze způsobující nedostatečnou inhibiční kontrolu močového měchýře s nadměrnou aktivitou detruzoru. (Sakakibara a kol., 2008)

V diagnostice se používají především dotazníky - např. dotazník Mezinárodní Konzultace pro Inkontinenci - International Consultation of Incontinence questionnaire (ICIq). (Krzastek a kol., 2017a) Nejčastější referovanou situací úniku moči je v krátké formě dotazníku ICIq únik předtím, než si dotyčný pacient stihne dojít na záchod. (Krzastek a kol., 2017a) Měření hmotnosti plen nebo mikční deníky nejsou pro nízkou compliance těchto pacientů příliš vhodné. (Krzastek a kol., 2017a; Krhut a kol., 2014) Urodynamické studie se u pacientů s iNPH pro náročnost a sociální zátěž příliš neprovádějí. U pacientů lze nicméně měřit postmikční reziduum, kapacitu močového měchýře, maximální průtok a aktivitu detruzoru a uretrálního svěrače pomocí EMG. (Krzastek a kol., 2017a; Klausner a Steers, 2011) Pro pacienty s iNPH je typická vyšší aktivita detruzoru a nižší kapacita močového měchýře, přičemž oba tyto parametry se po implantaci VP zkratu zlepšují. (Sakakibara a kol., 2008) Maximální průtok či postmikční reziduum se nemění. (Aruga a kol., 2018) Implantace VP zkratu vede ke zmírnění inkontinence a urgencye u 55 % pacientů (Giordan a kol., 2018) a významně se podílí na zlepšení kvality života. (Krzastek a kol., 2017b) Zlepšení pravděpodobně souvisí se zvýšením perfuze ve středním cingulu, které normálně inhibuje mikční reflex. (Sakakibara a kol., 2016) Reziduální příznaky mohou souviset s přirozeným průběhem onemocnění nebo s komorbiditami (stresová inkontinence u žen, benigní hyperplázie prostaty u mužů apod.) (Krzastek a kol., 2017b) V případě OAB lze symptomy zmírnit také farmakologicky, např. Solifenacinem. (Chung a kol., 2012)

1.5.4 Další klinické projevy

V posledních letech se objevují práce, které poukazují na to, že mimo poruchy chůze se iNPH projevuje poruchou motoriky u horních končetin. Více to rozvádí studie Nowaka a Topky (Nowak a Topka, 2006) publikovaná v roce 2006, která ukázala během testu stisku a zdvihu, že doba síly stisku na konečcích prstů během rané fáze a kinematika zvedacího pohybu během pozdní fáze synergie úchop-zdvih byly u pacientů pomalejší ve srovnání se zdravými kontrolami a pacienti vyvíjeli abnormálně vysokou sílu. Deficit zároveň sdílí několik rysů PD, nicméně síla úchopu u PD vykazovala další oscilace v důsledku objevujícího se klidového třesu při držení ve stacionární poloze. Na objev navázali další studii, která ukázala pozitivní efekt tap testu ve zmírnění těchto projevů. (Nowak a kol., 2006) Poté byly publikovány studie dalších autorů poukazující na zpomalení koordinace a rychlosti provádění pohybů horních končetin oproti zdravým kontrolám a na reakci těchto symptomů na diverzi mozkomíšního moku. (Tsakanikas a kol., 2009; Umemori a kol., 2022) Jiná studie hovoří o zlepšení aktivit běžného dne, jako je např. oblékání, po zkratové terapii. (Sirikka a kol., 2021) Klinicky lze využít tzv. finger-tapping testu, kdy pacient ukazováčkem opakovaně tiskne počítačové zařízení. Tento test se u iNPH po tap testu zlepšuje a pozitivně predikuje odpověď na implantaci VP zkratu. (Liouta a kol., 2017) Vhodný je zejména u pacientů, u kterých není možné z různých důvodů hodnotit predikci v chůzi. (Hülser a kol., 2022)

U iNPH jsou vysoce prevalentní poruchy dechu ve spánku, což neplatí pro jiné příčiny vzniku hydrocefalu, které se neliší od obecné populace. (Riedel a kol., 2022) Udávána je zejména obstrukční spánková apnoe, která se vyskytovala u 90.3 % pacientů s iNPH v prospektivní studii Romána a kol. (Román a kol.,

2018) Spekuluje se o účasti venozní hypertenze a alterace glymfatického systému v souvislosti s OSA a vznikem iNPH. (Román a kol., 2019) Popsána byla dysfunkce glymfatického systému u pacientů s OSA a jiných poruch spánku. (Lee a kol., 2022; Eide a kol., 2022b) Podobný výskyt - 90,6 % byl však popsán i u pacientů s AD, (Gaeta a kol., 2020) a navíc se předpokládá alterace glymfatického systému nejen u AD, ale i dalších neurodegenerativních onemocnění. (Rasmussen a kol., 2018) Frekventní asociaci iNPH a OSA proto nelze v současné době brát jako kauzalitu a vzájemná propojení jsou nejasná. (Kawada, 2019) Symptomy OSA nereagují na implantaci VP zkratu (Oliveira a kol., 2015) a jediný popsáný případ zmírněné centrální apnoe (Oliveira a kol., 2015) samozřejmě nelze interpretovat pro všechny iNPH pacienty. Studie sledující vliv zkratové operace na cirkadiánní rytmy neukázala po třech měsících od operace žádné změny. (Eleftheriou a kol., 2018)

U pacientů s iNPH jsou obvyklé také psychiatrické projevy. (Oliveira a kol., 2014) Studie, která se jejich výskytem zabývala, ukázala, že psychiatrické poruchy byly přítomny u 71 % těchto pacientů, a to zejména úzkostné, depresivní a psychotické syndromy. Tyto projevy mohou v klinickém obraze v některých případech dominovat, (Kogan a kol., 2019) ale na jejich manifestaci se jistě podílí kognitivní deficit. (Onder, 2020) Příznaky mohou být refrakterní ke konvenční farmakologické léčbě, ale naopak příznivě reagovat na implantaci VP zkratu. (Mishra a kol., 2011) Mohou se objevit změny osobnosti, úzkost, deprese, psychotické syndromy, obsedantně kompulzivní porucha, krádeže v obchodech a mánie. (Oliveira a kol., 2014) Někdy se může již dříve známé psychiatrické onemocnění destabilizovat rozvojem iNPH a je tedy vhodné zjistit, zda se nerozvinuly u takového pacienta i jiné projevy, které pro dané onemocnění nejsou typické. (Groenewald a kol., 2016) Literárně byl popsán vyšší výskyt schizofrenie a deprese u pacientů s iNPH oproti běžné populaci stejného věku. (Israelsson a kol., 2016; Yoshino a kol., 2016; Vanhala a kol., 2019) Asi osmkrát častější je u pacientů s iNPH historie nadměrné konzumace alkoholu. (Ghaffari-Rafi a kol., 2020)

Epilepsie u pacientů s iNPH není častější oproti běžné populaci před operací, ale může se objevit v návaznosti na implantaci VP zkratu, stejně tak i bolesti hlavy či břicha. Studie neukázala přímou korelaci se zhoršením kvality života. (Larsson a kol., 2018) Někdy se mohou u pacientů s iNPH již vstupně objevit příznaky neurodegenerativních komorbidit. Odagiri a kol. (Odagiri a kol., 2015) ukázali 5,5 % koexistenci iNPH a demence s Lévyho tělísky (DLB), která u těchto pacientů byla doprovázena nižším věkem, méně závažnými močovými projevy, nebo rigiditou ozubeného kola. Současně nebyl zaznamenán rozdíl v odpovědi na diverzi mozkomíšního moku. Přítomnost iNPH tak může uniknout klinickému rozpoznání. Některé studie sledující koexistenci AD ukázali souvislost s krátkodobou odpovědí na diverzi mozkomíšního moku, (Hiraoka a kol., 2015; Hamilton a kol., 2010; Kazui a kol., 2016) zatímco jiná studie tento efekt nepotvrdila. (Giannini a kol., 2022) Není tedy jasné, jakým způsobem se k těmto pacientům postavit. Nicméně pokud diagnostická vyšetření ukážou možný benefit, pacienti by operaci podstoupit měli, přestože jejich prognóza bude horší. (Nakajima a kol., 2021) Navíc existují i případy, kdy došlo v návaznosti na implantaci VP zkratu ke zmírnění projevů parkinsonismu, choreatických či dystonických pohybů. (Voermans a kol., 2007; Yeo a kol., 2018; Akiguchi a kol., 2008)

1.5.5 Přirozený vývoj onemocnění

Průměrné trvání symptomů identifikovaných většinou studií v době počátečního hodnocení je přibližně 2 roky. (Isaacs a Hamilton, 2021) Existují longitudinální studie, které u části subjektů s AVIM ukázali progresi do iNPH během několika let sledování. Iseki a kol. (Iseki a kol., 2022) prezentovali rozvoj iNPH u 62.5 % případů AVIM a 20.0 % asymptomatické ventrikulomegalie bez zúžení subarachnoidálních prostor na konvexitách. Další studie představila progresi onemocnění ze suspektního iNPH do pravděpodobného u 13 z 29 sledovaných pacientů během průměrně 11.5 let sledování. (Jaraj a kol., 2017) Jiná multicentrická prospektivní studie prokázala, že míra progresu z AVIM do iNPH byla 17 % za rok, přičemž výchozí skóre symptomů předpovídalo progresi. (Kimihira a kol., 2020) Právě tato spojitost vedla ke spekulacím, že část těchto AVIM pacientů již nějaké příznaky měla (Ishikawa a kol., 2019), ale také ke studiu zlepšení chůze po TT u pacientů, u kterých porucha chůze není ještě typická. (Morel a kol., 2019a) Chůze iNPH pacientů může mít mnoho podob včetně takřka normální v časném stádiu onemocnění, nebo s dominantními projevy komorbidit. (Morel a kol., 2021)

Ačkoliv bylo popsáno spontánní, ale minimální zlepšení (nebo fluktuace) v krátkodobém horizontu, často je následuje progresivní zhoršování symptomů. (Savolainen a kol., 2002) Studie, kde byla implantace lumboperitoneálního (LP) zkratu randomizovaně odložena o 3 měsíce jasně ukázala rozdíl mezi skupinami ve zlepšení na modifikované Rankinově škále (mRS). U skupiny, u které proběhla implantace až po 3 měsících došlo ke zlepšení o 1 bod na mRS u 5 % pacientů oproti 65 % ve skupině s časnou operací. Rozdíl mezi skupinami po 1 roce již nebyl signifikantní. (Kazui a kol., 2015) Zdá se však, že časná intervence může v dlouhodobém hledisku snižovat míru progresu onemocnění (Kajimoto a kol., 2022) a přestože se při zpoždění pacienti také zlepší, dosahují průměrně horších výsledků. Proto by operace neměla být odkládána. (Andrén a kol., 2014) Neléčená iNPH je spojena s významnou morbiditou a zvýšenou mortalitou. V populační studii porovnávající 1180 jedinců bez iNPH se skupinou 24 pacientů s iNPH měli pacienti s neléčenou iNPH nižší přežití s 5letým rizikem mortality 87,5 % a s 3.8x vyšším rizikem (upravený poměr rizik) úmrtí. (Jaraj a kol., 2017) Morbidita a mortalita spojená s neléčenou iNPH je často způsobena zvýšeným rizikem pádů, ztrátou schopnosti samostatné mobilizace a malnutricí. (Isaacs a Hamilton, 2021)

1.6 Zobrazovací vyšetření

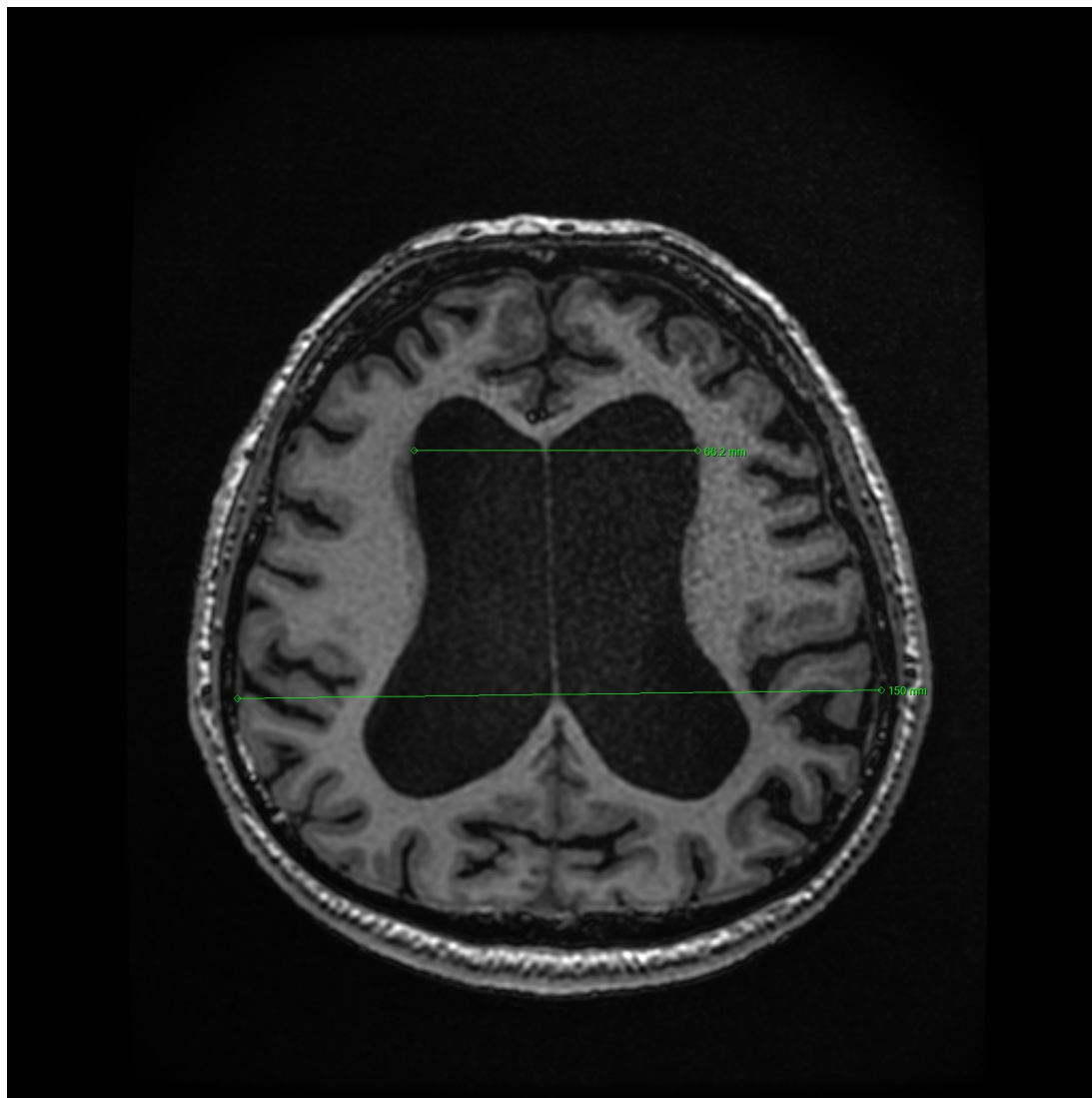
Ke zobrazení mozku a zvětšeného komorového systému se využívá CT a MRI. CT dominuje zejména při prvotním záchytu onemocnění a v pooperačním sledování. MRI je naopak nezbytná ke stanovení diagnózy, neboť je důležité odlišit jiné příčiny ventrikulomegalie nebo hydrocefalu obecně a zhodnotit grafický stav parenchymu, vyloučit proběhlá krvácení, ischemie či tumor. V mnohých případech iNPH spolu s ventrikulomegalii dochází k neúměrnému rozšíření subarachnoidálních prostor. Sylviovy rýhy jsou rozšířeny, zatímco kortikální subarachnoidální prostory na konvexitě a interhemisféricky jsou spíše zúžené. Tento náález bývá označován jako DESH. (Hashimoto a kol., 2010) V klinické praxi se obvykle velikost komorového systému zjednodušeně určuje pomocí různých poměrů. Evansův index, představený Williamem A. Evansem již v roce 1942, (Evans, 1942) je nejpoužíva-

nější (Obrázek 1.3). Je to poměr vzdálenosti mezi vnějšími stěnami frontálních rohů postranních komor se vzdáleností mezi vnitřními laminami kosti ve stejné úrovni na axiálním snímku. Původní Evansova studie 53 encefalogramů ukázala, že normální poměr je do 0.25, poměr mezi 0.25 a 0.30 představuje sporné rozšíření a hodnoty vyšší než 0.30 představují jednoznačné rozšíření komor. (Evans, 1942) Bohužel se hodnoty Evansova indexu mohou významně lišit v různých úrovních a sklopení řezu. (Toma a kol., 2011) Navíc oproti volumetrii komorového systému je mnohem slabší v predikci zlepšení po zkratové operaci. (Crook a kol., 2020) Přesto je hodnota nad 0.3 pro iNPH vnímána jako jednoznačné kritérium ventrikulomegalie v západních i japonských guidelines (Relkin a kol., 2005; Nakajima a kol., 2021) a taktéž je známkou ventrikulomegalie i pro jiné typy hydrocefalu. (Nakajima a kol., 2021) V posledních letech se objevuje také z-Evansův index, který je definován jako poměr výšky frontálních rohů v ose Z vůči maximální vzdálenosti mezi vnitřními laminami kosti na axiálních snímcích. Studie ukázali, že z-Evansův index koreluje se zlepšením po tap testu, (Yamada a kol., 2015) že je vhodným parametrem pro odlišení NPH od AD, (Yamada a kol., 2016) a že rozdíl od Evansova indexu se z-Evansův index v průběhu sledování po implantaci VP zkratu měnil. (Yamada a kol., 2019) Díky těmto poznatkům lze dle nové revize japonských guidelines hodnotu vyšší než 0.42 interpretovat také jako ventrikulomegalii při iNPH. (Nakajima a kol., 2021) Na rozdíl od tradičních poměrů mohou nové trojrozměrné lineární indexy (například z-Evansův index - Obrázek 1.4) poskytnout nejen významné korelace s volumetrií komorového systému, ale i v predikci zlepšení po operaci v kontextu multimorbiditní zátěže a překryvu neurodegenerativních onemocnění. (Soon a kol., 2021) Nicméně hodnocení Evansova indexu je, i přes mnohé nedostatky, pro svou jednoduchost, robustnost a všeobecnou známost v současné době základním klinickým parametrem v diagnostice iNPH. (Zhou a Xia, 2021) Ostatní poměry, jako je například bifrontální index (BFI) či index frontálního a okcipitálního rohu (FOR), se používají raritně.

V zobrazení pomocí MRI jsou v tuto chvíli pro klinickou praxi při relativně nízké provozní náročnosti nezbytné především protokoly obsahující T1 a T2-vážené sekvence a techniku inverze oslabené tekutinou (FLAIR) v různých modalitách s možnostmi trojrozměrné rekonstrukce, zobrazení difúzně váženého obrazu (DWI) a susceptibility (SWI) a případně studie toku mozkomíšního moku. Podstatou toho je detailně zhodnotit mozkový parenchym a ventrikulomegalii a vyloučit jiné etiologie hydrocefalu, proběhlá krvácení či jiné patologie, které by mohli ovlivnit další rozhodování. Pokročilé MRI techniky a další specifická vyšetření prozatím pro klinickou praxi nemají příliš velký význam, přestože přinesly zajímavé poznatky zejména v objasňování patofyziologie onemocnění. Například vyšetření MRI spektroskopii v pilotní studii ukázalo, že poměr N-acetylaspartátu ke kreatinu u populace pacientů s iNPH koreluje s kognitivní poruchou a významně se zvyšuje po zkratové operaci. (Matarín a kol., 2007) Zobrazení glymfatického systému pomocí MRI s intratekálním gadoliniem bylo recentně vyzdviženo jako potenciálně nová diagnostická technika. (Ringstad a kol., 2017) Nukleární studie, jako je 18F-flutemetamol zobrazení pozitronovou emisní tomografií (PET), byly užitečné pro hodnocení amyloidu k lepšímu rozlišení AD od možného iNPH. (Rinne a kol., 2012) Hodnocení perfuze pomocí MRI, CT i jednofotonové emisní výpočetní tomografie (SPECT) ukázalo snížený průtok v různých částech mozku (především v periventrikulární bílé hmotě) u pacientů s iNPH oproti zdravým kontrolám.

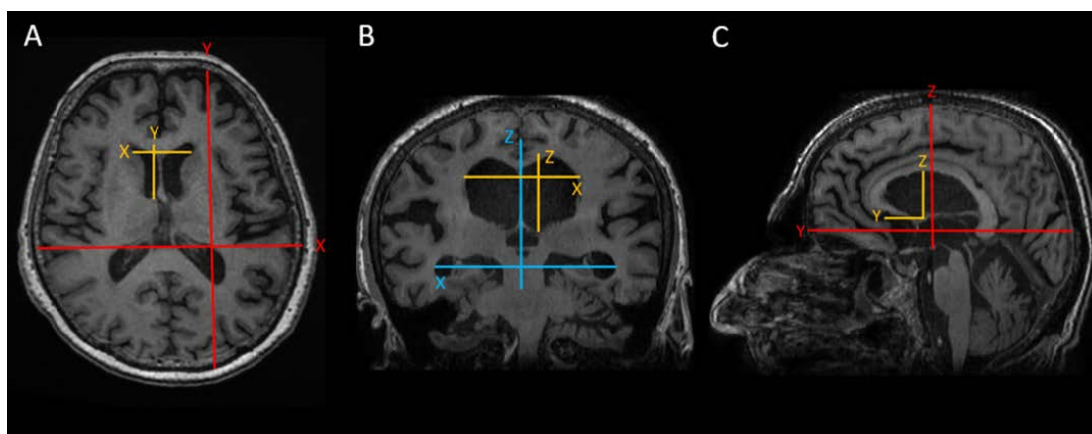
(Ziegelitz a kol., 2016; Virhammar a kol., 2017; Sasaki a kol., 2007) Další techniky budou diskutovány níže. Recentní systematický přehled však ukázal, že v současné době žádná ze zobrazovacích známek nedokáže konzistentně rozlišit pacienty, kteří ze zkratové operace budou profitovat. (Carlsen a kol., 2022) Rentgenové studie mohou být použity ke zhodnocení nastavení ventilu či celistvosti systému a radionuklidové studie průchodnosti ventilu mohou být využity pro vyhodnocení jeho funkce. (Lehnert a kol., 2011)

Obrázek 1.3: Evansův index



Příklad měření vzdáleností pro stanovení Evansova indexu. Tento index vyjadřuje poměr maximální vzdálenosti mezi vnějšími stěnami frontálních rohů laterálních komor a maximální vzdálenosti mezi tabulae internae ve stejné rovině. (Evans, 1942)

Obrázek 1.4: Z-Evansův index



Na základě přední/zadní komisury byly definovány osy x, y a z pro prostorové souřadnice polohy hlavy. Modrá linie ukazuje maximální délku 3-axiálních směrů v bilaterálních komorách. Žluté linie znázorňují maximální 3-axiální vzdálenosti frontálního rohu obou laterálních komor. Kromě původního Evansova indexu byly y- a z-Evansovy indexy definovány jako maximální vzdálenosti od foramen Monroi k předním a horním hranicím frontálních rohů laterálních komor (žluté linie) vůči maximální intrakraniální y- a z-axiální vzdálenosti (červené linie). Délky x, y a z linií byly definovány jako maximální šířka bilaterálních komor (modré čáry) vůči maximální intrakraniální šířce v každém ze 3 rozměrů (červené linie). Definovali (Yamada a kol., 2015)

1.6.1 Výpočetní tomografie

Vyšetření pomocí CT mozku je většinou prvním zobrazovacím vyšetřením pacienta. Je nezbytné výsledek tohoto vyšetření správně interpretovat. Mnohdy se může jednat o pacienty, kteří byli vyšetřeni v návaznosti na proběhlý pád a správný popis vyšetření může znamenat časný záchyt ve stádiu, kdy ještě pacient nebo jeho okolí nemusí vnímat probíhající změny v klinickém stavu, a tím vyšetřujícího neurologa upozornit na možnost rozvoje iNPH. (Kockum a kol., 2019) Někdy naopak může být pacient odeslán ambulantním specialistou k CT vyšetření a nesprávná interpretace může zbytečně oddálit další klinická vyšetření, neboť jak již bylo zmíněno výše, časný záchyt může pravděpodobně znamenat oddálení progresu onemocnění zejména z pohledu kognitivních schopností, které se již nemusí navrátit. (Kazui a kol., 2015; Kajimoto a kol., 2022) Základní známky a indexy INPH lze z nativního CT vyšetření hodnotit takřka stejně jako z vyšetření pomocí MRI. (Kockum a kol., 2019)

CT je hlavní modalitou také v pooperačním období. Provádí se v rámci hospitalizace po operaci pro kontrolu pozice komorového katetru a k vyloučení komplikací proběhlého zákroku. Další CT mozku pacient obvykle podstupuje měsíc po výkonu, a to zejména s ohledem na kontrolu nastavení zkratového zařízení a vyloučení malfunkce ve smyslu předdrénování či poddrénování. (Lemcke a Meier, 2010) K rutinnímu provádění CT vyšetření v rámci dispenzarizace pacienta nejsou jednoznačná doporučení. Někteří autoři tvrdí, že pokud nejsou klinické příznaky z malfunkce zkratového zařízení nebo není patrný vývoj jiných příznaků, není po roce od operace CT vyšetření nezbytné provádět. (Klinge a kol., 2005) Změna velikosti komorového systému nekoreluje s klinickými výsledky terapie. (Meier a Mutze, 2004) A při absenci klinických příznaků s dobrou odpovědí na zkratovou

terapii je z hlediska předrénování určitý stupeň subdurálních efuzí přípustný. (Pachatouridis a kol., 2013) Indikace k CT vyšetření by se tak měla řídit klinickým nálezem. Pokud je podezření na výskyt komplikace, nesprávné funkce zkratového zařízení, vznik nových či progresse známých příznaků, CT vyšetření by mělo být provedeno.

1.6.2 Magnetická rezonance

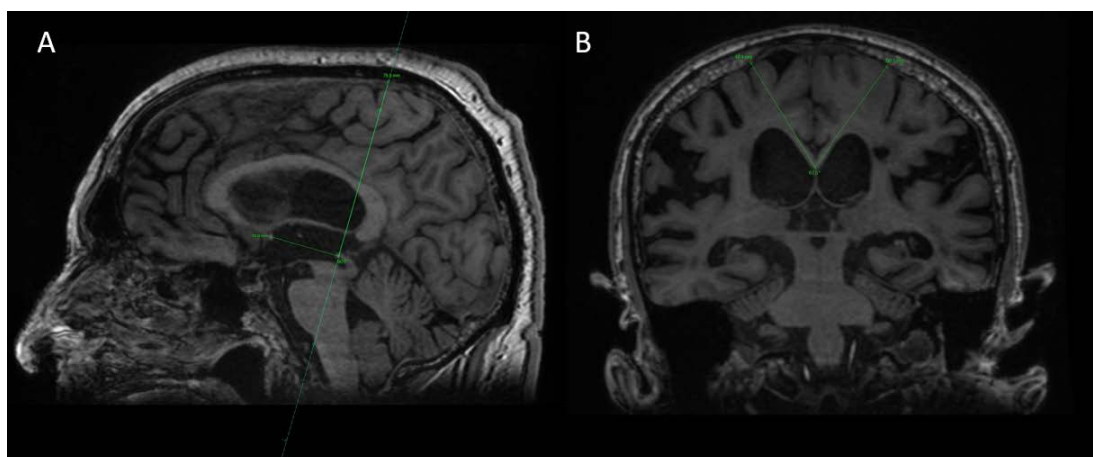
MRI vyšetření základními sekvencemi nabízí oproti CT více detailní zobrazení mozku a prostor mozkomíšního moku. (Kockum a kol., 2019) V diagnostickém procesu by měla být MRI mozku provedena. Specifické morfologické parametry nebo výsledky vyšetření různými experimentálními protokoly či metodami pomocí MRI jsou studovány k lepší identifikaci respondérů zkratové terapie či k bližšímu poznání patofyziologie iNPH. Recentní systematický přehled však poukázal na to, že v současné době žádná z grafických známek není dostatečně konzistentní k identifikaci pacientů, kteří budou ze zkratové terapie profitovat. (Carlsen a kol., 2022) Základní protokol MRI pro diagnostiku suspektního iNPH pacienta obsahuje zejména T1 a T2-vážené sekvence, FLAIR v různých modalitách provedení pro limitaci pohybových artefaktů s možnostmi trojrozměrné rekonstrukce, zobrazení DWI a SWI. Vhodné jsou i studie toku mozkomíšního moku (např. cine MRI). Odhalit příčinu ventrikulomegalie způsobenou iNPH, hydrocefaly jiné etiologie či neurodegenerativním onemocněním je obtížné a mnohdy se překrývá různou interpretací radiologického obrazu. (Saleh AlSuhibani a kol., 2017) Sekundární etiologii NPH prozrazuje vhodně odebraná anamnéza, ale naopak kongenitální/vývojový NPH, s recentně zařazenými LOVA (Oi a kol., 2000) a PaVM, (Kageyama a kol., 2016) značně diskriminují specifické radiologické známky. (Nakajima a kol., 2021) Základní morfologické parametry mohou pomoci odlišit hydrocephalus vzniklý při atrofii mozku. (Kim a kol., 2021) Nové moderní metody blíže odкрývají patofyziologii iNPH a přinášejí prognostické ukazatele. (Yin a kol., 2021) MRI obraz však musí být interpretován s ohledem na jiné možné etiologie hydrocefalu, klinický obraz, výsledky ostatních vyšetření a relevantní historii konkrétního pacienta, přestože jsou některé znaky či zjištění v diagnostice nápomocné. (Carlsen a kol., 2022)

Mnoho autorů se věnuje již zmíněným morfologickým známkám. Jedná se zejména o DESH, (Hashimoto a kol., 2010; Garcia-Armengol a kol., 2016) CA, (Virhammar a kol., 2014c) příznak cingulárního sulku (CSS), Evansův či Z-Evansův index. (Yamada a kol., 2015) Základní úvahy o různé morfologii subarachnoidálních prostor a komorového systému ukázali Kitagaki a kol. v roce 1998. (Kitagaki a kol., 1998) DESH se skládá ze tří komponent: zvětšených laterálních komor (ventrikulomegalie), úzkých subarachnoidálních prostor na konvexitách a rozšířených incisurae Sylvii. (Ishikawa a kol., 2016) Tyto komponenty pravděpodobně souvisí s patogenezi iNPH, (Kojoukhova a kol., 2017) a pravděpodobnost iNPH zvyšují. (Kojoukhova a kol., 2015) U pacientů s DESH bylo zjištěno, že dochází k větší stagnaci radionuklidu v komorovém systému. (Cogswell a kol., 2020) Pokud se však objeví absence DESH známek, nebo jsou nízce vyjádřené, nelze pacienta kontraindikovat k implantaci VP zkratu pouze na základě tohoto zjištění. (Craven a kol., 2016) V naší studii jsme ukázali, že někteří pacienti, kteří mají DESH nízce vyjádřené mohou profitovat z diverze mozkomíšního moku, a naopak pacienti

s velmi vyjádřeným DESH profitovat nemusí. Navíc jsme neprokázali korelaci mezi DESH a zlepšením po ELD. (Skalický a kol., 2021b) Jiná studie ukázala signifikantní rozdíly v disproporcii likvorových prostor mezi pacienty, kteří byli klasifikováni na základě kontinuálního monitorování ICP, avšak nenalezla rozdíly ve výsledku zkratové operace. (Kojoukhova a kol., 2015) Pacienti s níže vyjádřeným DESH by měli podstupovat funkční testování. (Craven a kol., 2016) Současné japonské guidelines hodnotí iNPH jako pravděpodobný při výskytu DESH a typické poruchy chůze s možností implantovat zkrat pouze na základě těchto kritérií s ohledem na tlak mozkomíšního moku a další základní klinické známky. (Nakajima a kol., 2021) Přítomnost DESH bez klinických příznaků se označuje jako asymptomatická ventrikulomegalie se znaky idiopatického normotenzního hydrocefalu na MRI (AVIM).

(Iseki a kol., 2009) CA či CSS mají pravděpodobně podobný původ jako DESH. Koncept CA byl poprvé popsán Bensonem a kol. při pneumoencefalografii NPH pacientů již v roce 1970. (Benson a kol., 1970) V roce 2007 Ishii a kol. (Ishii a kol., 2008) ukázali rozdíly v CA mezi iNPH a AD pacienty, u kterých nebyl Evansův index různý. CA je u iNPH úzký a rezultuje z horní dilatace laterálních komor a současné dilatace incisurae Sylvii komprimující mozkový parenchym ke konvexitě (Obrázek 1.5). (Ishii a kol., 2008) Důležité je standardizované stanovení v rovině kolmé na spojnici přední a zadní komisury vycházející ze zadní komisury, přičemž i malé úhlové odchylky mohou razantně změnit výsledek. (Lee a kol., 2021) Meta-analýza ukázala lepší odlišení iNPH pacientů pomocí CA než je v případě Evansova indexu s podobně nízkými rozdíly v hodnocení mezi hodnotícími jako u Evansova indexu, přičemž pro obě známky byla míra rozdílů nízká. (Park a kol., 2021) CA se stal součástí tzv. iNPH Radscale (Kockum a kol., 2018) či DESH skóre, (Shinoda a kol., 2017) které kombinují více morfologických známek dohromady. Nejvyšší přesnost z hlediska predikce zlepšení po zkratové operaci byla nalezena při užití cutoff hodnoty 63° . (Virhammar a kol., 2014c) Virhammar a kol. dále ukázali, že v průběhu grafického vývoje po operaci dochází ke zvětšení CA. (Virhammar a kol., 2018) Ke stejnému zjištění jsme došli i v naší studii. (Skalický a kol., 2021b) Cingulate sulcus sign popsali Adachi a kol. (Adachi a kol., 2006) v roce 2006. U iNPH dochází ke zúžení zadní části cingulárního sulku, avšak v naší studii nebyly rozdíly u pacientů profitujících z diverze mozkomíšního moku významné. (Skalický a kol., 2021b) Absence těchto morfologických znaků není důvodem ke kontraindikaci zkratové operace, (Agerskov a kol., 2019) přičemž tyto znaky nedosahují prediktivní přesnosti funkcí vyšetření. (Otero-Rodríguez a kol., 2019) K selekci kandidátů zkratové operace prozatím nelze použít ani jejich kombinaci. (Carlsen a kol., 2022)

Obrázek 1.5: Úhel corpus callosum



A: Metodika měření úhlu corpus callosum, sagitální řez MRI T1 váženého obrazu. **B:** Velikost CA = 67.5°.

Kromě morfologických známek se studuje i přínos volumetrie. Ukázala se spojitost výsledků neuropsychologických vyšetření s velikostí striata. (Peterson a kol., 2019) Větší rozdíly u iNPH pacientů byly nalezeny při volumetrii likvorových prostor (Ishii a kol., 2013; Saito a kol., 2020) Jiná studie prezentovala signifikantní rozdíly v odlišení iNPH a PSP při kombinaci ventrikulární volumetrie s morfologickými známkami. (Quattrone a kol., 2020) V naší studii jsme však nenašli význam jejího využití pro výběr kandidátů zkratové operace. Navíc technická a provozní náročnost rutinní použití omezuje. (Vlasák a kol., 2021) Ve studii zahrnující 26 pacientů nebyl při jednoletém sledování z pohledu likvorových prostor mezi respondéry a non-respondéry VP zkratu žádný rozdíl, pokud jde o poměr středního objemu komor, poměr průměrného objemu mozku, průměrný poměr objemu pericerebrálního CSF a průměrný poměr mezi objemem komorového a pericerebrálního CSF. (Palm a kol., 2006) Ve studii zahrnující 80 pacientů s NPH, kteří podstoupili zavedení zkratu, příznivé výsledky nekorelovaly se snížením objemu komor 1 rok po operaci. (Meier a Mutze, 2004)

Většina pacientů s iNPH má periventrikulární léze bílé hmoty, které jsou nejlépe vidět v sekvencích FLAIR nebo T2. Ty mohou být na podkladě iNPH, cévní - např. při mikroangiopatii nebo kombinované. (Krauss a kol., 1997b) Periventrikulární léze bílé hmoty bezprostředně přiléhající ke stěně komory reprezentují tzv. transependymální přestup mozkomíšního moku z komor do přilehlého parenchymu či snížený krevní průtok. (Momjian a kol., 2004) Léze bílé hmoty, které jsou více periferně uložené (např. v corona radiata), nebo které jsou difúzní a splývající, pravděpodobněji reprezentují ischemické změny. Rozsáhlé léze bílé hmoty nejsou kontraindikací ke zkratové operaci a neměly by se používat k vyloučení potřeby funkčního testování. (Williams a Malm, 2016) Přestože jsou hyperintenzity asociovány s výsledkem zkratové operace, jejich rozsah nedokáže odlišit respondéry a non-respondéry VP zkratu. (Snöbom a kol., 2022)

Dalším studovaným parametrem je flow-void fenomén, který reprezentuje absenci signálu pohybujících se tekutin vůči statickému poli MRI - například pohybující se krve či mozkomíšního moku. Bradley a kol. (Bradley a kol., 1991) v roce 1991 ve studii na 20 pacientech ukázali, že přítomnost flow-voidu byla signifikantně asociována s dobrým nebo dokonce excelentním zlepšením po operaci.

Algin a kol. (Algin a kol., 2009) později ukázali také signifikantní rozdíly v rozsahu flow-void fenoménu u pacientů s iNPH proti zdravým kontrolám i proti pacientům s jinou příčinou demence, avšak nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi flow-void fenoménem a morfologickými parametry a ani nebyl asociován s výsledkem operace. Jiná studie u 37 pacientů s iNPH nenalezla klinicky významné rozdíly mezi flow-void fenoménem oproti stejnému počtu zdravých kontrol. (Krauss a kol., 1997a) Z poznání flow-void fenoménu vychází MRI studie s fázovým kontrastem, které dokáží kvantitativně hodnotit hyperdynamický průtok v aqueductu Sylvii, přičemž hodnocen je zejména průtok, objem při jednom srdečním cyklu nebo rychlost toku CSF. První modely průtoku/pohybu CSF při MR zobrazení pro NPH se uskutečnily v roce 1986, tento model však hodnotil pouze výše zmíněný flow-void fenomén z pohledu analýzy ztráty signálu. (Bradley a kol., 1986) Pro stanovení hodnot objemu při jednom srdečním cyklu však skupina Bradleyho a kol. nenalezla signifikantní korelaci mezi hodnotami a zlepšením po operaci, avšak tepový objem nad 42 mikrolitru byl spojen s příznivým výsledkem po zavedení zkratu. (Bradley a kol., 1996) Mascalchi a kol. v roce 1993 (Mascalchi a kol., 1993) ukázali u 7 iNPH pacientů zvýšené systolické průtoky ve srovnání s pacienty s hydrocefalem e-vacuo již s použitím fázově kontrastní MRI. Na tyto studie navázali další autoři. Luetmer a kol. dospěli k závěru, že průtok mozkomíšního moku aqueductem více než 18 ml za minutu naznačuje iNPH a může ho odlišit od jiných demencí. (Luetmer a kol., 2002) Další studie ukázala, že rychlost průtoku je dobrým prediktorem zlepšení po operaci se senzitivitou 90 % a specificitou 50 % s významnou asociací s výsledkem ICP monitorování. (Poca a kol., 2002) Jiná studie vysvětlila, že rychlost průtoku CSF byla významně vyšší u sNPH ve srovnání se zdravými kontrolami a u skupiny pacientů s kortikální atrofií. (Mase a kol., 1998) Novější studie však poukázali na různorodé výsledky. Hodnota objemu toku při jednom srdečním cyklu selhala v odlišení iNPH od vaskulární demence či AD. (Bateman a kol., 2005) V následující studii nebyla prokázána souvislost se zlepšením po zkratové operaci a dokonce u pacientů, kteří se klinicky nezlepšili po TT, byl průtok aqueductem vyšší. (Dixon a kol., 2002) Další studie také neukázala souvislost se zlepšením po VP zkratu a nezjistila změny v průběhu sledování. (Parkkola a kol., 2000) Naše studie s použitím technik strojového učení prezentovala rozdíly mezi respondéry VP zkratu a zdravými kontrolami. (Vlasák a kol., 2022) Podobně i jiné studie ukazují rozdíly u iNPH pacientů oproti zdravým kontrolám napříč různými parametry. (Qvarlander a kol., 2017; Adachi a kol., 2006; Lindstrøm a kol., 2018) Získané cut-off hodnoty jsou však napříč studiemi různé a sledují rozdíly zejména oproti zdravým kontrolám a nepřináší tak velký přínos při výběru kandidátů zkratové operace. Hlavním důvodem je patrně velká heterogenita výsledků získaných různými přístroji s různými komponentami včetně cívek a s různými metodami zpracování získaných dat - automatizované pomocí komerčně dostupných programů jednotlivých přístrojů či manuální na základě vlastních algoritmů hodnocení. (Nasiraei-Moghaddam a kol., 2004; Panman a kol., 2019; Bradley, 2016) Některé studie dokonce ukázali výskyt retrográdního toku mozkomíšního moku u velké části iNPH pacientů převažující nad kontrolami, (Ringstad a kol., 2016; Chen a kol., 2022) v jiných byl poměr pacientů a zdravých kontrol stejný. (Shanks a kol., 2019) Dominují však spíše různé hodnoty objemu při jednom srdečním cyklu nebo různé maximální rychlosti průtoku. (Vlasák a kol., 2022; Hamilton a kol., 2019) Ukazuje to i studie zjišťující vyšší smykové

napětí v aqueductu u iNPH pacientů oproti zdravým kontrolám i oproti iNPH s komorbiditní AD. (Yamada a kol., 2021a) Tato zjištění se nicméně více než do rozhodování o smyslu implantace VP zkratu promítají do patofyziologických úvah o vzniku a vývoji iNPH. (Ringstad a kol., 2017; Hamilton a kol., 2019; Yamada a kol., 2021a)

Měření průtoku krve mozkem (CBF) pomocí arterial spin labelling MRI přináší také různorodé výsledky. Virhammar a kol. v roce 2014 (Virhammar a kol., 2014b) nejprve ukázali, že u pacientů s iNPH s vyšším CBF v laterální a frontální bílé hmotě po TT se chůze zlepšila více než u pacientů se sníženým CBF v těchto oblastech. V celém vzorku však nedošlo k žádnému významnému zvýšení CBF po TT ve srovnání s iniciálním vyšetřením. V roce 2017 poté ukázali, že u 21 pacientů s iNPH byla ve srovnání se zdravými kontrolami snížena perfuze v periventrikulární bílé hmotě, nucleus lentiformis a v thalamu, přičemž kognitivní funkce u pacientů korelovaly s CBF v periventrikulární bílé hmotě, mozečku a pontu. (Virhammar a kol., 2017) V roce 2020 nicméně prezentovali u 23 pacientů s iNPH s tříměsíčním sledováním, že vyšetření pomocí arterial spin labelling MRI nedokázalo předpovědět výsledek implantace VP zkratu a nebyly žádné korelace mezi změnou CBF a změnou klinických příznaků. (Virhammar a kol., 2020) Recentní studie jiných autorů ukázala u 32 pacientů s iNPH a 18 zdravých kontrol, že pacienti s INPH měli signifikantně nižší CBF celého mozku než zdravé kontroly s nejvýznamnějšími rozdíly na konvexitě, v temporálním laloku, precuneu a thalamu. Dále ukázali signifikantní korelaci CBF ve středním frontálním gyru, kalkaniním, dolním a středním temporálním gyru, thalamu a zadním cingulárním gyru se špatnou manifestací chůze. Po zkratu zlepšení v chůzi negativně korelovalo s předoperační perfuzí v gyrus parietalis inferior, gyrus occipitalis inferior a gyrus temporalis medius a inferior. Předoperační CBF ve středním frontálním gyru naopak pozitivně koreloval se závažností předoperační kognitivní poruchy a negativně koreloval se změnou pooperačního skóre MMSE. (Huang a kol., 2022) Studií s touto technikou je však málo a je otázka, jak odpovídají měřením získaným pomocí zlatého standardu hodnocení perfuze pomocí PET či SPECT CT, která budou zmíněna níže.

Další rozvíjející se metodou je MR elastografie (MRE). Byly ukázány signifikantní změny ve sledovaných parametrech u pacientů zlepšujících se po lumbální drenáži oproti pacientům, kteří se nezlepšili, ale rozdíl nebyl signifikantní z pohledu dat získaných před provedením ELD. (Solamen a kol., 2021)) Jiná analýza ukázala takřka 100% odlišení NPH od AD a zdravých kontrol. Pacienti, kteří se po implantaci VP zkratu nezlepšili však nebyli analyzováni a ve studii bylo pouze 8 pacientů s AD. (Murphy a kol., 2020) Jiná studie hodnotila pouze 10 pacientů s iNPH. (Perry a kol., 2017) Recentní přehledový článek poukázal na heterogenitu v technickém i metodologickém zpracování studií s použitím MRE u iNPH pacientů při relativně nízkém počtu participujících. Hodnocení pomocí této techniky je však teprve na začátku svého vývoje. (Aunan-Diop a kol., 2022)

Objevují se také studie s použitím DTI. Prokázaly se signifikantní rozdíly v průměrné difuzivitě v periventrikulárních oblastech mezi iNPH pacienty a kontrolami. (Hattingen a kol., 2010) Byly představeny změny ve frakční anizotropii ve frontální bílé hmotě a zdánlivých difúzních koeficientech (ADC) v genu corporis callosi a centrum semiovale při precentrálních gyrech. (Lenfeldt a kol., 2011) Vyšší frakční anizotropie v kortikospinálním traktu v zadních raménkách capsuly

interny a její snížení po zkratové operaci by mohlo vysvětlovat poruchu chůze. (Kim a kol., 2021) Jiná studie ukázala pokles ADC v bílé hmotě frontálních laloků po tap testu a implantaci VP zkratu. (Osawa a kol., 2021) Recentní přehledový článek poukázal na rozdíly v parametrech získaných pomocí DTI u pacientů s iNPH od neurodegenerativních onemocnění. Heterogenita analýz je však vysoká a vztah k předpovědi zlepšení po implantaci VP zkratu je v tuto chvíli nejasný. (Grazzini a kol., 2021) Objevují se také pilotní studie využívající pokročilé experimentální MR metody - například zobrazení v q prostoru, (Hori a kol., 2016) difúzní zobrazování pomocí kurtosy, (Nakanishi a kol., 2013) nebo disperze orientované na neurity a zobrazování hustoty. (Kamiya a kol., 2016; Irie a kol., 2017) Recentně se ve velké míře publikují studie o glymfatickém systému sledovaném různými MRI metodami, které přináší nové poznatky o patofyziologii iNPH, ale i neurodegenerativních chorobách. Je otázkou, zda se v budoucnu ukáže jejich význam ve výběru chirurgických kandidátů. (Lee a kol., 2022; Taoka a Naganawa, 2020; Rasmussen a kol., 2018; Ringstad a kol., 2017; Eide a kol., 2021)

Závěrem lze říci, že použití magnetické rezonance v rozhodování o implantaci VP zkratu v současné době nedokáže předčít klinická a funkční vyšetření pacientů s iNPH. Základní protokoly však mají již nyní své místo v diferenciální diagnostice, morfologické parametry dávají částečnou představu o vývoji po implantaci VP zkratu a pokročilé techniky přináší zajímavé poznatky o vývoji a patofyziologii onemocnění. Je možné, že výsledky specifických protokolů či pokročilých technik se budou do rozhodovacího procesu v budoucnosti více promítat. V současné době je lze vnímat pouze jako podpůrná vyšetření.

1.6.3 Ostatní zobrazovací metody

První studie pomocí PET byla provedena v roce 1985 u tří NPH, 17 AD pacientů a 7 zdravých kontrol. Pacienti s NPH i AD vykazovali nižší kortikální rychlosti využití fluorodeoxyglukózy značené fluorem-18 než kontroly. Pacienti s AD však vykazovali bilaterální temporoparietální hypometabolismus, zatímco skupina NPH vykazovala globálně sníženou spotřebu glukózy. (Jagust a kol., 1985) Oowler a kol. pomocí PET se značenou vodou identifikovali globální hypoperfuzi u iNPH pacientů, a to zejména v bazálních gangliích a v thalamu, zvýrazňující se při zvyšujícím se tlaku během infuzního testu. (Oowler a kol., 2004) Stejná skupina také ukázala, že CBF je více redukován v paraventrikulární oblasti a postupně se normalizuje v závislosti na blízkosti k subkortikálním oblastem bílé hmoty. (Momjian a kol., 2004) Klinge a kol. použili PET se značenou vodou k odhadu cerebrovaskulární rezervy a globálního CBF a korelovali výsledky s výsledky po implantaci VP zkratu. Zjistili, že hodnoty iniciální perfuze byly nižší ve skupině pacientů, kteří reagovali na zavedení zkratu (31 pacientů) než u těch, kteří se nezlepšili (29 pacientů). Po zavedení zkratu nebyly při sedmiměsíčním sledování v žádné z výsledných skupin pozorovány žádné významné změny v globálním CBF. (Klinge a kol., 2002a) Stejná skupina vyšetřovatelů v jiné studii z téhož roku hodnotila pouze 11 pacientů jeden rok po operaci a zjistila sníženou CBF ve frontobazálním kortexu ve skupině pacientů, kteří reagovali na zavedení zkratu. (Klinge a kol., 2002b) Selekcce pacientů v této studii je sporná. Přehledový článek z roku 2020 předložil závěry, že PET s amyloidními indikátory odhaluje AD u 20–57 % pacientů s podezřením na iNPH, a tak by mohl být užitečný při predikci zlepšení

po implantaci VP zkratu. Jedna ze studií však souvislost se zlepšením po zkratové operaci neukázala. (Hiraoka a kol., 2015) PET hodnocení CBF ukázaly u pacientů s iNPH globální snížení CBF a regionální snížení CBF v bazálních gangliích. Přičemž předoperační perfuzní parametry by mohly předpovídat chirurgický výsledek. PET se značenou deoxy-glukózou prokázala u pacientů s iNPH globální snížení metabolismu glukózy bez specifického kortikálního vzoru a hypometabolismus v bazálních gangliích, zatímco pooperační zvýšení metabolismu glukózy bylo spojeno s klinickým zlepšením. Dopaminergní PET zobrazování ukázalo postsynaptické snížení D2 receptoru a striatální upregulaci D2 receptorů po léčbě spojené s klinickým zlepšením. Tyto závěry z přehledového článku však spíše ukazují jakýsi předpoklad možných přínosů. (Mattoli a kol., 2020) Studií s tímto technicky a provozně náročným vyšetřením je málo a nejsou stanovena jasná kritéria či hodnoty, kdy se již o iNPH jedná nebo při jakých hodnotách můžeme očekávat zlepšení po zkratové operaci.

Měřit CBF lze i pomocí SPECT. Studie se 14 pacienty identifikovala větší subkortikální oblast s nižším průtokem, asymetrii CBF v centrální bílé hmotě a v dolní a střední temporální kůře ve srovnání s věkově odpovídajícími kontrolami, zatímco globální CBF byla normální. (Waldemar a kol., 1993) V jiné studii, zahrnující 23 pacientů, byl snížený CBF identifikován v hippokampech a ve frontální a parietální bílé hmotě ve srovnání s kontrolami a bylo zjištěno, že regionální CBF se zvyšuje po zavedení zkratu. (Larsson a kol., 1994) Mataro a kol. (Mataro a kol., 2003b) ukázali zlepšení perfuze v různých částech frontálních a parietálních laloků u 15 pacientů po zkratu. Jiná studie s 22 pacienty s NPH ukázala, že zvýšení CBF o více než 80 % po tap testu predikovalo odpověď na implantaci zkratu se 77 % přesností. (Mori a kol., 2002) Hodnocení CBF pomocí SPECT u 84 pacientů v rámci japonské multicentrické SINPHONI studie ukázalo, že u iNPH je snížena převážně frontální perfuze. CBF v peri-sylvických a periventrikulárních oblastech, kde jsou prostory mozkomíšního moku dilatované, byl rovněž snížen. Mediální a laterální frontální, parietální i okcipitální CBF byl překvapivě při vysoké konvexitě relativně zvýšen. (Ishii a kol., 2011) Další vyšetření SPECT s acetazolamidem k hodnocení reaktivity CBF ukázalo signifikantní rozdíly mezi respondéry a non-respondéry VP zkratu. (Chang a kol., 2009) Pokles perfuze v různých oblastech v průběhu času od precuneu, zadního cingula a temporoparietálních oblastí do širších oblastí s progresí od zdravých kontrol až po AD byl recentně popsán v systematickém přehledu o užití CBF ve výzkumu AD. (Zhang a kol., 2021) Závěrem lze tedy říct, že prozatím není jasné, jak zjištění o CBF, pomocí PET či SPECT, ale i arterial spin labelling MRI u konkrétního pacienta interpretovat. Stejně tak je tomu i při hodnocení metabolismu, presynaptické dopaminergní aktivity či amyloidu. (Del Gamba a kol., 2021; Nakajima a kol., 2021) V rámci recentních japonských či starších západních guidelines jsou tyto metody zmíněny pouze okrajově jako doplňková vyšetření. (Relkin a kol., 2005; Nakajima a kol., 2021) V guidelines z roku 2015 (Halperin a kol., 2015) úznávaných zámořskými asociacemi neurochirurgů a neurologů je doporučení na úrovni C týkající se pouze SPECT vyšetření s acetazolamidem, kdy lékaři mohou sdělit pacientům s podezřením na iNPH a se zhoršenou reaktivitou CBF na acetazolamid, měřenou pomocí SPECT, že je pravděpodobné, že budou na implantaci VP zkratu příznivě reagovat.

1.7 Invazivní metody

Základním parametrem pro stanovení diagnózy iNPH je určení hodnoty ICP, která je odvozena od hodnoty otevíracího tlaku během lumbální punkce provedené vleže na boku. Referenční meze normálního ICP jsou 0,9–16,3 mmHg vleže a 5,9–8,3 mmHg vestoje, (Norager a kol., 2021) přičemž hodnota ICP pro diagnózu iNPH nepřevyšuje 20 mmHg (Nakajima a kol., 2021) a cytologický, biochemický i kultivační nálezy z odběru je v mezích normy, jinak je možná sekundární etiologie. (Relkin a kol., 2005) Jediná hodnota ICP je pro výběr chirurgických kandidátů nedostatečná, a tak se v klinické praxi využívají funkční testy, které jsou v tomto ohledu takřka nezbytné (Tabulka 1.1). (Marmarou a kol., 2005a)

1.7.1 Tap Test

Vyšetření tap testem představuje provedení odlehčovací lumbální punkce s objektivním hodnocením vývoje základních symptomů v různých intervalech po provedení. Metoda vychází již z prvních tří literárně popsaných pacientů, u kterých vedlo provedení punkce ke zlepšení v klinickém obrazu a následně jim byl implantován VP zkrat s klinickým efektem. (Hakim a Adams, 1965) Provedení tohoto testu je tedy jakousi simulací funkce zkratového systému. Uvažuje se, že toto jednorázové odstranění CSF částečně normalizuje jeho hydrodynamiku. (Wikkelsö a kol., 1986) Test se obvykle provádí vleže v poloze na boku se současným měřením otevíracího tlaku a část mozkomíšního moku je odeslána k laboratornímu vyšetření. Objem odebraného CSF stále není jasně standardizován. Současná japonská guidelines doporučují odběr 30-50ml, (Nakajima a kol., 2021) jelikož není evidována existence rozdílu v senzitivitě a specificitě s ohledem na množství odstraněného CSF. (Tanaka a kol., 2009; Thakur a kol., 2017) Doporučuje se hodnotit symptomy již v rámci prvního dne po provedení odlehčovací punkce. Je důležité opakovat hodnocení i druhý a třetí den po provedení. Recentní studie totiž ukázala, že k nejvyššímu zvýšení rychlosti chůze dochází až po 24-48 hodinách. (Schnepp a kol., 2017) Chůze se hodnotí pomocí standardizovaných testů (Timed up and Go testu (TUG-T)) či škál (Holandská škála chůze, Tinneti Scale). (Ravdin a kol., 2008; Gallagher a kol., 2019, 2018a) U tap test pozitivních pacientů dochází ke zvýšení rychlosti, snížení počtu kroků k dosažení určité vzdálenosti, ke zlepšení balance, otáčení nebo vstávání ze židle. (Bovonsunthonchai a kol., 2018) Pro analýzu kognitivních schopností se využívají zejména screeningové testy (MMSE či MoCA) (Gallagher a kol., 2018b) Pro hodnocení symptomů urgencye a močové inkontinence lze použít dotazníky (ICIq). Dle přehledového článku je senzitivita TT 58 % (26–87 %) a specificita 75 % (33–100 %). (Mihalj a kol., 2016) V námi publikovaném přehledovém článku o patofyziologii a diagnostických metodách jsme dospěli k 26-62 % senzitivitě 33-100 % specificitě a 73-100% pozitivní prediktivní hodnotě. (Skalický a kol., 2020) Podstatné je, že pokud se symptomy triády po tap testu zlepší, diagnóza iNPH je vysoce pravděpodobná a očekává se, že symptomy se dále zlepší pomocí zkratové intervence. Pokud však TT nevede k žádnému zlepšení, nelze iNPH vyloučit a tap test může být falešně negativní. A tak na základě negativního TT nelze operaci kontraindikovat. (Wikkelsø a kol., 2013) Z poznatků o lepší prognostické validitě ELD vychází možnost opakovaného provádění TT. Ve studii, kde byl TT proveden dvakrát s 24 hodinovým odstupem,

druhá odlehčovací punkce zvýšila senzitivitu testu pro detekci změn v kognitivních testech. (da Rocha a kol., 2021)

1.7.2 Vnější (prodloužená) lumbální drenáž

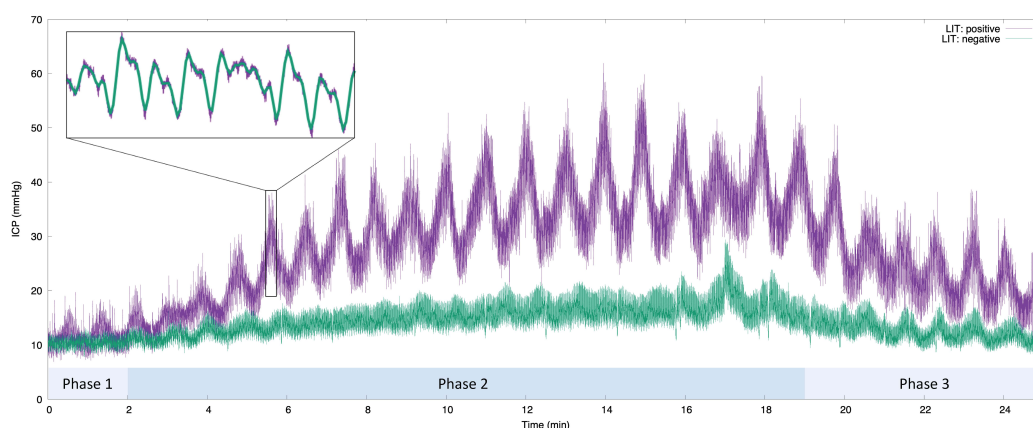
Na podobném principu jako tap test funguje i test pomocí prodloužené (vnější) lumbální drenáže. Drenáž je udržována po dobu tří až pěti dnů a rychlost odvodu se pohybuje obvykle mezi 5-10 ml za hodinu, přičemž drenáž je při vertikalizaci pacienta pozastavena. (Marmarou a kol., 2005a) Recentní studie ukázala dobré výsledky i u kratšího 24 hodinového testování. (Gallina a kol., 2018) Symptomy se hodnotí stejným způsobem jako při TT. (He a kol., 2021) Ve studii sledující komplikace ELD byla míra významných komplikací (subdurální kolekce, subarachnoidální krvácení, uvíznutí drénu či meningitida) 3 %. (Governale a kol., 2008) Analýza dat získaných pomocí TMS ukázala zvýšení kortikální excitability v průběhu ELD. (Agrawal a kol., 2021) Hodnocení laktátu, pyruvátu, poměru laktátu k pyruvátu, glutamátu a glycerolu pomocí mikrodialýzy ukázalo snížení alterace těchto látek, tedy zlepšení metabolismu v průběhu ELD. (Eide a Stanisic, 2010) ELD je provozně náročnější než tap test, jehož použití je právě pro jednoduchost a větší dostupnost ve světě více preferováno. (Nakajima a kol., 2021) ELD však nabízí lepší senzitivitu, specifitu a pozitivní prediktivní hodnotu, a tak je vnímán jako nejpřesnější prognostický test. (Chotai a kol., 2014) Ve studii srovnávající LIT, ICP monitoring a ELD byla predikce pomocí ELD nejpřesnější. (Mahr a kol., 2016) V našem přehledovém článku jsme dospěli k senzitivě 50-100 %, specificitě 60-100 % a pozitivní prediktivní hodnotě 80-100 %. (Skalický a kol., 2020) Snížení provozních nároků a míru komplikací by mohli přinést automatizované systémy. (Lieberson a kol., 2017)

1.7.3 Lumbální infuzní test

Dalším funkční testem je lumbální infuzní test (Obrázek 1.6). Základní technika provedení byla popsána Katzmanem a Husseym již v roce 1970. (Brean a Eide, 2008) Během testu se nepřetržitě měří ICP při infuzi náhrady mozkomíšního moku (obvykle Ringerův roztok) do lumbálního subarachnoidálního prostoru. Pacient při vyšetření leží na boku v horizontální poloze a nesmí se hýbat. Průběh testu může být komplikován sníženou spoluprací pacienta, což ovlivňuje validitu výsledku. (Kahlon a kol., 2005) Nicméně test lze většinou provést i bez sedace pacienta s použitím nebo bez použití lokální anestezie. Také musí být stanoven odpor systému, který je odlišný při použití různých diametrů jehly či jehel, délky a typu spojovacích hadiček. Rychlost infuze je obvykle 1.5 ml za minutu. Ze změny charakteru křivky tlaku a jeho hodnot lze určit parametry o dynamice mozkomíšního moku. Nejčastěji je vypočítáván výtokový odpor, (R_{out}), (Meier a Bartels, 2001) který odpovídá rozdílu výsledného tlaku ve fázi, kdy se ICP při stále infuzi dále nezvyšuje (tzv. fáze plateau), od iniciální hodnoty tlaku s odečtením odporu systému, dělenou rychlostí infuze. (Børgesen a Gjerris, 1987) Alternativou hodnocení, které je v České republice přes nižší evidenci více využíváno, je modifikace dle Nelsona a Goodmana z roku 1971, která vyjadřuje pouze průměrný nárůst ICP v čase za určitý časový úsek (obvykle 10-15 minut). (Nelson a Goodman, 1971) Nejvíce uznávanou cutoff hodnotou positivity LITu je hodnota R_{out} vyšší

než 12mmHg/ml/min. (Kim a kol., 2015) U zdravých dobrovolníků se ukázalo, že hodnota R_{out} nepřesahovala 10 mmHg/ml/min. (Albeck a kol., 1991) Jiná studie u iNPH pacientů prokázala, že pokud byl R_{out} nižší než 6 mmHg/ml/min, nebylo pozorováno žádné zlepšení. Ostatní ukazatele zjištěné při LIT byly slabě spojeny s výsledkem diverze moku. (Nabbanja a kol., 2018) Přestože v evropské multicentrické studii nebylo možné určit spojení zlepšení symptomů po implantaci VP zkratu s hodnotou R_{out} , při použití rezistence vyšší než 8 mmHg/ml/min byla přesnost vyšší než například u Tap Testu. (Wikkelsø a kol., 2013) Autoregulace je lépe zachována u pacientů s abnormálně zvýšeným R_{out} – pravděpodobně z důvodu větší cerebrovaskulární zátěže u pacientů s normální, nebo nízkou rezistencí. Přes veškeré diskuze nad touto proměnnou je rezistence hlavním ukazatelem narušené cirkulace mozkomíšního moku. Nelze ji však použít jako jediný ukazatel při rozhodování ohledně operace. Negativní prediktivní hodnota je příliš nízká. Výsledek po operaci je multifaktoriální a je pravděpodobně naivní jej spojovat s jediným parametrem. (Lalou a kol., 2018) V doporučení z guidelines uznávaných zámořskými asociacemi neurochirurgů a neurologů na úrovni B vyplývá, že při narůstajícím R_{out} se zvyšuje pravděpodobnost odpovědi na VP zkrat. (Halperin a kol., 2015) V přehledovém článku jsme zjistili 56-100 % senzitivitu, 50-90 % specificitu a 80 % pozitivní prediktivní hodnotu LITu při predikci odpovědi na zkrat. (Skalický a kol., 2020) Oproti expertnímu hodnocení jsme pomocí metod strojového učení a umělé inteligence při výpočtu a zpracování 48 skalárních charakteristik ICP a EKG signálu při kombinaci dokázali lépe odlišit pacienty, kteří z diverze mozkomíšního moku pomocí pětidenní vnější lumbální drenáže profitovali od pacientů, kteří se nezlepšili. Nejlepší metoda kombinující 8 charakteristik klasifikátorem XGBoost zvýšila senzitivitu a specificitu testu o více než 21 %. (Mládek a kol., 2022)

Obrázek 1.6: Lumbální infuzní test



Příklad průběhu lumbálního infuzního testu u dvou pacientů. Osa y obsahuje hodnoty ICP, na ose x je čas v minutách. Fialová křivka byla stanovena u pacienta s pozitivním testem a zelená křivka u pacienta s negativním testem. Výřez ukazuje krátký úsek s vlnami ICP, kde zelená křivka je po úpravě s vyhlazením.

	Senzitivita	Specifická	Pozitivní prediktivní hodnota
Lumbální infuzní test	56-100 %	50-90 %	80 %
Tap Test	26-62 %	33-100 %	73-100 %
Vnější lumbální drenáž	50-100 %	60-100 %	80-100 %

Tabulka 1.1: Shrnutí statistických hodnot pro LIT, TT and ELD

Převzato ze Skalický a kol. (2020)

1.7.4 Další invazivní metody

Na některých pracovištích se pro diagnostiku iNPH využívá také 12–48 hodinové kontinuální měření ICP. (Raftopoulos a kol., 1994; Weerakkody a kol., 2011; Kojoukhova a kol., 2017) ICP lze měřit lumbálně, (Pisani a kol., 1998) v parenchymu mozku, (Eide a Sorteberg, 2010a) v mozkových komorách, (Raftopoulos a kol., 1994) nebo epidurálně. (Eide a Sorteberg, 2010b) V rámci měření se sleduje charakter pulzní křivky, především její amplituda, výskyt vyšších výkyvů nad normální hodnoty nebo B-vlny. (Raftopoulos a kol., 1994) ICP křivka v sobě obsahuje čtyři odlišné složky: dvě vazogenní - arteriální a venózní, složku související s cirkulací CSF a kompenzací tlaku a objemu a složku sekundární k objemovým změnám mozkové tkáně. U akutních stavů jsou důležité všechny čtyři a jejich znalost je nezbytná pro stanovení optimální strategie kontroly ICP. U NPH jsou dominantní vazogenní složky a složka související s cirkulací CSF. Vazogenní složky lze monitorovat jako specifické ICP vlny a přechodné jevy. Pravidelné vlny jsou: pulzní vlna (se základní frekvencí rovnou srdeční frekvenci), respirační vlna (se základní frekvencí rovnou dechové frekvenci) a víceméně pravidelné pomalé vazogenní vlny (o frekvenci mezi 0,005 Hz až 0,05 Hz, běžně nazývané „B vlny“). Běžně jsou pozorovány vazogenní přechodné jevy související se změnami arteriálního tlaku, plató vlny (zřídka u NPH), přechodné jevy související se změnami držení těla, elevací nebo rotací hlavy, řečí či kašlí atd. V rámci záznamu se interpretují různé složky, které mají pravděpodobně určitý vztah k predikci odpovědi na zkrat (Czosnyka a Czosnyka, 2017b; Chari a kol., 2017) Výsledky však byly doposud kontroverzní. (Sahuquillo a kol., 1991; Kojoukhova a kol., 2017; Santamarta a kol., 2016) Vzhledem k vyšší míře invazivity mohou nastat zejména v případě monitorace v mozkovém parenchymu závažnější komplikace než v případě LIT, TT nebo ELD. (Vonhoff a kol., 2020) Diagnostické využití ICP monitoringu tak nebylo stanoveno a v rámci guidelines je maximálně okrajovou metodou. (Nakajima a kol., 2021; Marmarou a kol., 2005a; Halperin a kol., 2015) Recentní systematický přehled s meta-analýzou představil ICP monitoring jako nejpřesnější metodu. (Thavarajasingam a kol., 2021) Závěry této studie však musí být vnímány velmi obezřetně s ohledem na metodiku nejen této analýzy, ale i studií, které do ní byly zařazeny, a další dostupnou literaturu, která se diagnostiky iNPH týká.

1.7.5 Biochemická analýza mozkomíšního moku

Mnoho látek bylo zkoumáno jako potenciální markery v CSF za účelem diagnózy/diferenciální diagnózy iNPH a predikce účinků zkratové operace. Navzdory

přesvědčivým výsledkům u pacientů s iNPH s ohledem na naměřené hladiny amyloidů beta42 ($A\beta_{42}$) a derivátů amyloidních prekurzorových proteinů (APP) ve srovnání se zdravými kontrolami, (Jeppsson a kol., 2013) není rozdíl mezi NPH a neurodegenerativními onemocněními (především AD) na základě úrovně těchto analytů stále dostatečně definován. Závěrem recentní meta-analýzy (Kokkinou a kol., 2021) 39 studií bylo, že přesnost naměřených hladin $A\beta_{42}$ v CSF pro rozlišení AD od jiných neurodegenerativních onemocnění včetně NPH je nedokonalé. Přičemž má tendenci hodnotit ostatní demence nesprávně jako AD, při relativně nízké specificitě tohoto markeru. A tak autoři vyzdvihují to, že stanovení $A\beta_{42}$ v CSF nelze samostatně využít k diferenciální diagnostice. Podobně heterogenní jsou také poznatky o hladinách tau proteinu napříč vědeckými publikacemi. Největší pozornost byla věnována hyperfosforylovanému tau (p-tau) a celkovému tau (t-tau) proteinům. T-tau a p-tau jsou zvýšené u AD, a naopak snižené nebo na normální úrovni u iNPH. (Chen a kol., 2017) Tato interpretace je však ztížena častým souběhem obou onemocnění. (Schirinzi a kol., 2015; Jingami a kol., 2015) Studie, ve které byla provedena biopsie čelního laloku během zkratové operace u 468 pacientů s iNPH, ukázala, že depozita $A\beta$ byla u 44 % a p-tau protein u 9 % pacientů, přičemž nálezy neovlivnily přežití. (Leinonen a kol., 2012) U iNPH se snížení $A\beta_{42}$ v CSF pojí s normálními, nebo sníženými hladinami t-tau a p-tau, zatímco u AD je snížení $A\beta_{42}$ spojeno se zvýšením t-tau i p-tau. (Schirinzi a kol., 2018) Důvodem sníženého $A\beta_{42}$ v mozkomíšním moku před implantací VP zkratu u iNPH by mohla být narozdíl od depozice jeho omezená clearance. (Graff-Radford, 2014) Podle recentní meta-analýzy jsou signifikantně nižší hladiny tau-proteinů u pacientů s iNPH, kteří ze zkratové operace profitují. (Thavarajasingam a kol., 2022) Nicméně výsledky stále nelze jednoznačně interpretovat pro potřeby jasné diferenciální diagnózy.

Nedávné objevy v oblasti glymfatického systému, který pravděpodobně hraje důležitou roli při eliminaci toxických molekul a agregovaných sloučenin z mozku, vedly ke studiu aquaporinů. Zhoršená glymfatická funkce byla nalezena jak u iNPH, tak u AD v souvislosti s defigurací AQP4. (Bradley, 2015) Přestože ztráta AQP4 byla potvrzena v nedávné studii (Hasan-Olive a kol., 2019a) u pacientů s iNPH, jiná studie neukázala žádné úrovně aquaporinů v CSF u iNPH, ale ani u AD pacientů, (Hiraldo-González a kol., 2021) takže jich v současné době nelze využít.

Většina neurodegenerativních onemocnění je doprovázena zánětlivými procesy a uvolněné mediátory přispívají k progresi onemocnění. Hladiny zánětlivých biomarkerů v CSF (zejména interleukin β -1, interleukin 6, interleukin 10, transformující růstový faktor β -1) mohou být u pacientů s NPH zvýšeny, ale aktuální výsledky jsou heterogenní a konsenzus o jejich platnosti pro diagnostiku iNPH zůstává nejasný. Tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α) je považován za nespolehlivý prediktor odezvy zkratu i za diagnostický indikátor pro iNPH, (Pfanner a kol., 2018) ale jeho vyšší koncentrace mohou být přítomny u chronického obstrukčního hydrocefalu. (Lee a kol., 2012) Neurosteroidy (pregnenolon (PREG), dehydroepiandrosteron (DHEA), jejich sulfáty a metabolity) jsou charakteristické antioxidantními, protizánětlivými a neuroprotektivními funkcemi. Podle nedávné analýzy neurosteroidů v CSF se deriváty DHEA, spolu s poměry v modelu, ukázaly jako 100 % specifické i senzitivní pro určení NPH od kontrol. (Sosvorova a kol., 2015) Jejich hladiny ve srovnání s jinými neurodegenerativními onemocněními, kde

neurosteroidy také hrají svou roli, (Yilmaz a kol., 2019) nebyly zkoumány.

Biomarkery subkortikálního poškození (neurofilamentové lehké řetězce, myelinový bazický protein a na leucin bohatý- α 2-glykoprotein (LRG)) nejsou specifické pro iNPH, ale jejich potenciální účel v klinické praxi lze nalézt v přímém odrazu periventrikulárního poškození bílé hmoty a také v predikci reakce na zkrat. Zejména výsledky LRG jsou slibné. Nakajima a kol. (Nakajima a kol., 2011) provedli podrobnou analýzu hodnocení zlepšení symptomů po zkratu u 52 pacientů s prokázanou iNPH. Výsledky analýzy moku naznačovaly kombinaci stanovení LRG a tau proteinu k predikci zkratové odpovědi. Jiná studie ukázala odlišné hodnoty LRG u iNPH a zdravých kontrol. (Li a kol., 2006)

Přes veškeré poznatky z analýz mozkomíšního moku nejsou výsledky dostatečně konkluzivní a momentálně není možné na jejich základě indikovat či kontraindikovat zkratovou operaci. Hodnocení koncentrací většího počtu markerů současně, a to zejména p-tau, t-tau a A β 42, vykazuje prozatím nejlepší možnosti pro odlišení iNPH od ostatních diferenciálních diagnóz. (Chen a kol., 2017; Jeppsson a kol., 2019; Manniche a kol., 2019) Doplnění o biomarkery subkortikálního poškození by výsledky mohlo dále zpřesnit. (Pfanner a kol., 2018; Nakajima a kol., 2021) Další závěry v této oblasti ale musí vycházet z více dostatečně kvalitních studií, které různé diagnózy či samotné iNPH a predikci odpovědi na zkrat podloží o přesnějšími daty. Guidelines biomarkery v CSF v současné době do rozhodovacího procesu nezahrnují. (Nakajima a kol., 2021; Halperin a kol., 2015; Relkin a kol., 2005) Také žádný ze známých biomarkerů nelze využít k predikci nastavení ventilu u zkratového systému. (Pfanner a kol., 2018)

1.7.6 Diferenciální diagnóza a komorbidita

Diferenciální diagnostika iNPH je velmi široká. Detailní popis jednotlivých diagnóz není součástí této práce. Tabulka ukazuje základní přehled. (Tabulka 1.2) Určité postupy poskytují dostupná guidelines, (Nakajima a kol., 2021; Relkin a kol., 2005) ale i další publikace, jako například Doporučení mezinárodní společnosti pro hydrocefalus a poruchy mozkomíšního moku (ISHCSF) z roku 2013 pro posouzení komorbidit. (Malm a kol., 2013) Nemohou však nahradit široký literární obzor napříč klinickými projevy a výsledky nejen zobrazovacích, ale i dalších specifických vyšetření. (Kiefer a Unterberg, 2012) Z klinických observací je u AD obvyklý rozvoj poruchy chůze, avšak pro iNPH netypické, až při těžším narušení kognice a doprovázejí ji narušení specifických kortikálních funkcí. Pro frontotemporální demenci hovoří změny osobnosti, dezinhibice, impulzivita, iritabilita, emoční labilita, afázie bez motorických projevů s méně obvyklou inkontinencí. Demenci s Lévyho tělísky doprovází vizuální halucinace, bludy a fluktuace kognitivních funkcí. PD doprovází klidový tremor s jednostranným začátkem, rigidita, hypomimie, chůze není typicky o širší bázi s nižší výškou kroku a souhyby končetin jsou nižší. U progresivní supranuleární obrny se vyskytuje paréza vertikálního pohledu vzhůru či pseudobulbární paréza. Kortikobazální degeneraci provází asymetrické symptomy, fenomén alien hand, kortikální sensorické deficity a těžká ztráta posturální kontroly. Vaskulární demence má obvykle skokový průběh. (Kiefer a Unterberg, 2012) Onemocnění, která jsou v diferenciální rozvaze, mohou s iNPH probíhat i souběžně a mohou mít velký vliv na výsledek potenciální zkratové operace, a tak je důležité jejich projevy identifikovat a v rámci možností léčit. (Malm a kol., 2013) Za zmínku

z hlediska neurodegenerativních onemocnění a rozvaze o původu demence stojí nejčastěji AD a vaskulární demence. (Bech-Azeddine a kol., 2007) AD komorbidita je relativně častá. Studie ukázala AD u 19 % z celkově 142 pacientů indikovaných ke zkratové operaci. 80 % těchto pacientů se po operaci zlepšilo s nižší odpovědí než u druhé skupiny, ale poměr zlepšených byl stejný. U dalších 13 % pacientů byla v průběhu 34.7 měsíců průměrného sledování z celkově 36 opakovaných biopsií potvrzena AD. (Pomeraniec a kol., 2016) Jiná studie ukázala rozvoj AD během 5.3 letého sledování u 19 % pacientů po implantaci VP zkratu. (Luikku a kol., 2019) Další studie, ve které byla provedena biopsie čelního laloku během zkratové operace u 468 pacientů s iNPH prokázala, že depozita $A\beta$ byla u 44 % a p-tau protein u 9 % pacientů, přičemž nálezy neovlivnily přežití. (Leinonen a kol., 2012) Jiné studie ale ukazují signifikantně nižší zlepšení po zkratové operaci při AD komorbiditě. (Kojoukhova a kol., 2017; Luikku a kol., 2019; Pomeraniec a kol., 2016) Vzhledem k vyššímu zastoupení AD v kohortě pacientů s iNPH oproti obecné populaci (Luikku a kol., 2019) existují i teorie o průřezu patogeneze obou onemocnění. (Müller-Schmitz a kol., 2020) Další studie však spojitost patogeneze iNPH a AD vyvrací, (Huovinen a kol., 2017) a není jasné nakolik jsou závěry ovlivněny diagnostickými postupy. Pokud je však diagnóza pravděpodobného iNPH potvrzena, a tedy klinický benefit očekávaný, neměly by být suspekce na komorbidní AD kontraindikací k implantaci VP zkratu. (Leinonen a kol., 2012) U iNPH je prevalence rizikových faktorů pro cerebrovaskulární onemocnění vyšší než u kontrol, (Jaraj a kol., 2016; Israelsson a kol., 2017) zatímco překrytí patofyziologických mechanismů, které jsou základem rozvoje iNPH a cerebrovaskulárního onemocnění, je ještě třeba objasnit. (Graff-Radford, 2016) Na základě poznatků, že pacienti s vaskulární komorbiditou se také po implantaci zkratu pro iNPH zlepšili, (Andrén a kol., 2020, 2018; Tullberg a kol., 2001; Spagnoli a kol., 2006) lze říci, že její přítomnost by neměla být kontraindikací ke zkratové operaci. Je však třeba vzít v úvahu, že důkazy o výrazném onemocnění bílé hmoty na úvodním zobrazení mohou vést také k horším dlouhodobým výsledkům. (Ghosh a Lippa, 2014) K jednotlivým případům by se mělo přistoupit individuálně s přihlédnutím k rizikům spojeným s komorbiditami. (Nakajima a kol., 2019) Neurochirurg by měl využívat spolupráce s neurologem a dalšími specialisty a pacienty sledované po operaci i neindikované konzultovat či referovat k další terapii nebo observaci. (Wilson a Williams, 2010) U neindikovaných pacientů lze při progresi symptomů evaluaci k implantaci zkratu opakovat.

Diferenciální diagnóza iNPH	
<i>Vaskulární demence</i>	<i>Specifické typy hydrocefalu</i>
Cerebrovaskulární onemocnění	Obstrukční hydrocefalus
Cévní mozková příhoda	Další typy NPH - např. sNPH, LOVA či PaVM
Binswangerova nemoc	Arestovaný hydrocefalus
Multi-infarktová demence	Stenóza aqueductu
Subkortikální infarkty	
Vaskulární leukoencefalopatie	
Cerebrální autosomálně dominantní arteriopatie	
Vertebrobasilární insuficience	
<i>Infekční onemocnění</i>	<i>Urologická onemocnění</i>
Lymská borelióza	Rakovina močového měchýře či prostaty
AIDS	Benigní hyperplázie prostaty
Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)	Stresová inkontinence
Syfilis	Infekce močových cest
<i>Neurodegenerativní onemocnění</i>	<i>Různé</i>
Alzheimerova nemoc	Epilepsie
Parkinsonova nemoc	Deprese
Demence s Léwyho tělísky	Deficience vitamínu B12
Frontotemporální demence	Poruchy mezibuněčné hmoty
Kortikobazální degenerace	Bederní stenóza
Progresivní supranukleární obrna	Chronické traumatické poškození mozku
Amyotrofická laterální skleróza	Chiariho malformace
Huntingtonova nemoc	Wernickeho encefalopatie
Spongiformní encefalopatie (na pomezí s infekčními)	Karcinomatóza mening
Multisystémová atrofie	Tumory pátečního kanálu
Demence s argyrolními zrny	Nitrolební nádory
	Hypotyreóza
	Orgánová selhání
	Periferní neuropatie
	Chronický subdurální hematom

Tabulka 1.2: Diferenciální diagnóza NPH

Diferenciální diagnóza NPH spolu s nejčastějšími komorbiditami a možnými etiologiemi sNPH. Podle Relkina a kol. (Relkin a kol., 2005) a Rigamontiho a kol. (Rigamonti, 2014) Převzato a rozšířeno ze (Skalický a kol., 2021a)

1.7.7 Výběr chirurgických kandidátů

Potvrzením diagnózy iNPH (definitivní iNPH) je odpověď na implantaci VP zkratu při splnění předoperačně stanovených kritérií. Výběr pacientů k operaci se tak opírá o doporučení z různých guidelines. (Nakajima a kol., 2021; Relkin a kol., 2005; Halperin a kol., 2015) V rámci diagnostického procesu je v případě japonských guidelines pravděpodobnost iNPH stratifikována do několika skupin dle splnění specifických kritérií. Diagram ukazuje základní principy. (Obrázek 1.7) Základem jsou klinické symptomy se základními grafickými parametry, které ukazují suspekci na iNPH. Následují bližší morfologické projevy na zobrazovacích vyšetřeních a specifické klinické projevy pro iNPH či základní výsledky analýzy mozkomíšního moku a otevíracího tlaku (možný iNPH). Finální rozhodnutí přinášejí invazivní testy nebo přítomnost DESH s typickou poruchou chůze (pravděpodobný iNPH). (Nakajima a kol., 2021) Na západní polokouli se více využívají diagnostické guidelines od Relkina a kol. (Relkin a kol., 2005) Jejich velkou nevýhodou je samozřejmě absence závěrů a výsledků studií, které byly publikovány po jejich

představení. To jsou například studie týkající se DESH (Hashimoto a kol., 2010; Ishikawa a kol., 2016) a studie o moderních zkratových systémech. (Kehler a kol., 2015; Lemcke a kol., 2013) Jsou však detailnější v popisu klinických symptomů a více se v nich klade na důraz na invazivní testování pomocí LIT a ELD. (Marmarou a kol., 2005a) Praktická guidelines pro predikci odezvy na implantaci zkratu ze zámoří přinášejí zdrženlivá, ale z pohledu kritické evaluace studií nejpřesnější, doporučení s nejméně jasnými závěry ohledně volby pacientů k operaci. (Halperin a kol., 2015) Nedávná studie prokázala že pacienti dosahují největšího zlepšení po operaci při trvání symptomů v průměru asi 9.5 měsíce. (Krahulik a kol., 2020) Jiná recentní studie navíc ukázala, že se procento zlepšených pacientů s dobou čekání na operaci snižuje. (Chidiac a kol., 2022) Další studie ale poukazují na to, že při časnější léčbě může být předcházeno nevratným změnám, které průběh iNPH doprovází. (Kajimoto a kol., 2022; Kazui a kol., 2015) Přičemž periventrikulární bílá hmota je v průběhu onemocnění hypoperfundována a dochází k její ischemii. (Kondziella a kol., 2008) Doba trvání příznaků při indikaci operace teoreticky nehraje roli, ale jistě se může projíkat do míry klinických příznaků a pravděpodobně i do výsledků invazivních vyšetření a míry zlepšení po operaci. Bohužel není jasné, zda je hypotéza zlepšení symptomů po provedení dočasné diverze CSF dostatečná k výběru chirurgických kandidátů, neboť není jasné, jaké zlepšení je dostatečné. Pacienti, kteří se po operaci nezlepší, nebo nejsou indikováni nicméně musí být dále sledováni, nebo musí být jejich diagnóza přehodnocena na základě dalších vyšetření. Efekt operace na zlepšení kvality života je poměrně jednoznačný, (Tullberg a kol., 2018) a včasná operace prodlužuje přežití. (Andrén a kol., 2021a) Definitivní rozhodnutí musí být posouzeno individuálně s ohledem na konkrétního pacienta kombinací kritického zhodnocení vědeckých poznatků s etickými principy medicíny.

Obrázek 1.7: Výběr chirurgických kandidátů

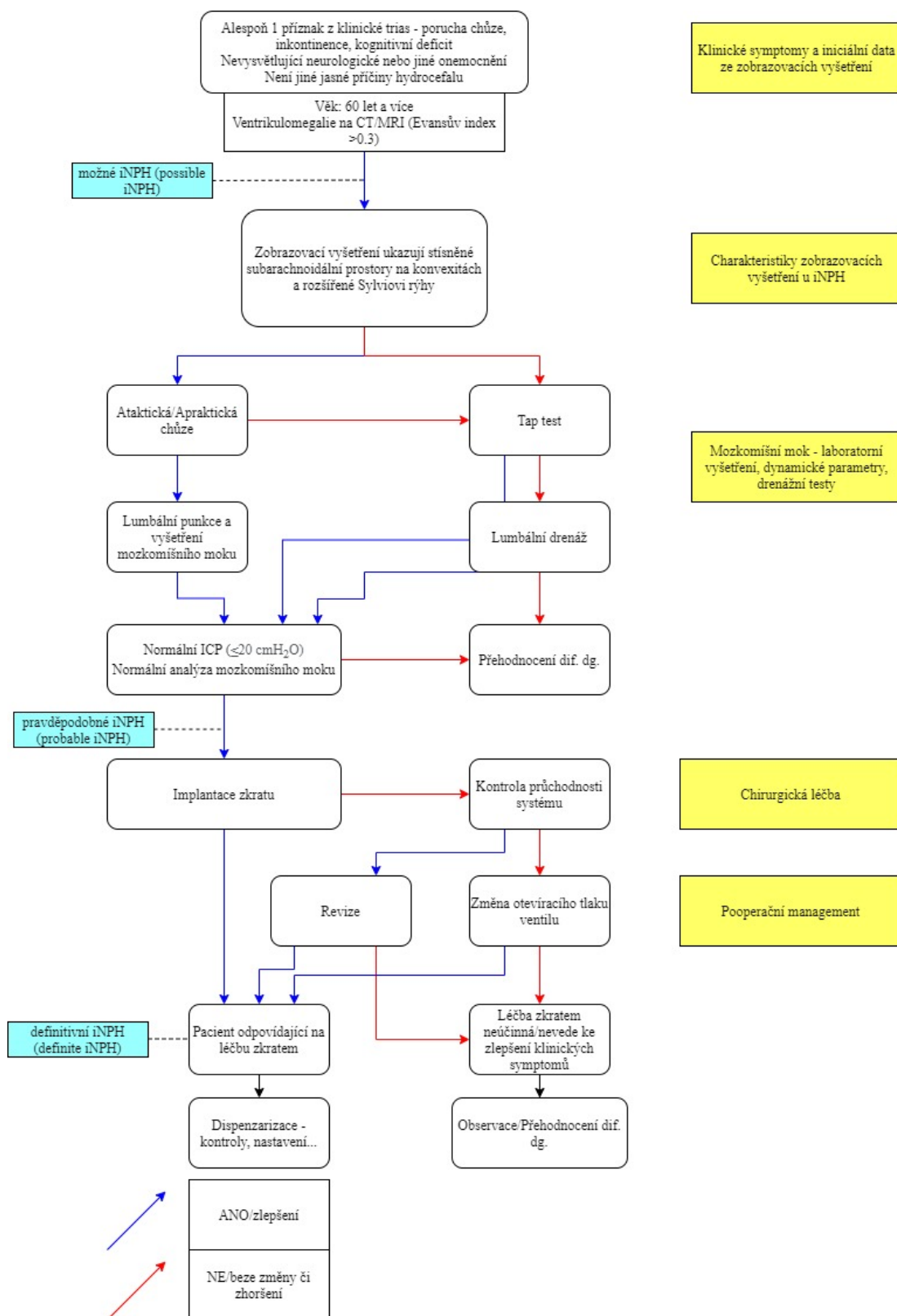


Diagram zobrazující výběr chirurgických kandidátů při diagnostice iNPH. Převzato z (Skalický a kol., 2021a), na základě (Nakajima a kol., 2021)

1.8 Terapie

Léčba iNPH je chirurgická. Procedury jsou až na výjimky stejné jako u jiných typů komunikujícího hydrocefalu a spočívají v implantaci zkratového systému zajišťující kontinuální diverzi mozkomíšního moku. Implantace zkratového systému je v současné době jedinou možnou léčbou s dostatečnou evidencí. Mezi procedury patří zejména ventrikuloperitoneální, ventrikuloatriální (VA) a lumboperitoneální zkrat. (Bergsneider a kol., 2005) Všechny tyto metody jsou mírou úspěšnosti srovnatelné a vedou ke klinickému zlepšení asi u 75% pacientů. (Giordan a kol., 2018) Implantace VP zkratu je upřednostňována, (Williams a Malm, 2016) ale míra pacientů s LP zkratem prudce narostla zejména v Japonsku, kde je v současné době tímto způsobem léčeno více pacientů než pomocí VP zkratu. (Nakajima a kol., 2015; Kanazawa a kol., 2011) Všechny metody mají své specifické techniky, které musí provádějící neurochirurg znát. (Pillai, 2021; Segura-Hernández a kol., 2021; Sinha a kol., 2021)

1.8.1 Ventrikuloperitoneální zkrat

VP zkrat je nejčastější léčbou iNPH v Evropě a Severní Americe a spolehlivost této metody je literárně nejvíce podporována. (Nakajima a kol., 2021; Feletti a kol., 2019; Schenker a kol., 2018; Bergsneider a kol., 2005) Principem je zavedení systému, který odvádí mozkomíšní mok z komorového systému - nejčastěji zavedeného do pravé laterální komory - mozku do břišní dutiny, kde dochází k jeho resorpci přes peritoneum do krevního oběhu. Součástí systému je proximální - komorový katétr (Obrázek 1.8), distální katétr ústící do břišní dutiny a ventil - regulující prvek, který zajišťuje správnou míru drenáže systémem. (Bergsneider a kol., 2005)

Obrázek 1.8: Pooperační CT mozku po zavedení VP zkratu



Pooperační CT mozku v axiální rovině zobrazující stav po implantaci VP zkratu u pacienta s iNPH. Patrný je konec komorového katétru zavedený do frontálního rohu pravé postranní komory, artefakt od subgaleálně uloženého ventilu zkratového systému, drobný pneumocefalus frontálně vpravo.

1.8.2 Ventrikuloatriální zkrat

VA zkrat odvádí CSF z komorového systému do pravé srdeční síně nejčastěji skrze přístup ve vnitřní jugulární žíle. Je technicky více náročný a více invazivní než VP zkrat a může být spojen se specifickými komplikacemi, jako je endokarditida, zkratová nefritida, sepse, plicní embolie a plicní hypertenze. (Vernet a Rilliet, 2001; Hung a kol., 2017) Ale nedávné studie ukázali nízkou prevalenci těchto komplikací u pacientů s iNPH. (Hung a kol., 2017; McGovern a kol., 2014) Přesto je s ohledem na snazší provedení, nižší invazivitu a potenciální hrozbu vzniku specifických komplikací upřednostňován VP zkrat. VA zkrat však může být zvažován u pacientů s patologiemi v břišní dutině (adheze v břišní dutině, morbidní obezita, ascites, stavy po chirurgických výkonech v břišní dutině). (Liu a kol., 2016; Chung a kol., 2009)

1.8.3 Lumboperitoneální zkrat

LP zkrat je systém, který odvádí CSF z lumbálního subarachnoidálního prostoru do břišní dutiny. V posledních letech se stále častěji využívá zejména v Japonsku, kde bylo v roce 2011 léčeno LP zkratem dokonce více pacientů než VP zkratem. (Nakajima a kol., 2015; Kanazawa a kol., 2011) Klinické zlepšení je srovnatelné, přičemž nedochází k průniku mozkovým parenchymem, ale je pravděpodobně zatíženo vyšším výskytem komplikací z předrénování. (Kazui a kol., 2015; Miyajima a kol., 2016; Bayar a kol., 2018; Bloch a McDermott, 2012) Specifickou komplikací může být radikulopatie nebo odtok likvoru kolem proximálního katétru, který je většinou pouze dočasný. U pacientů s bederní stenózou může být implantace obtížná a dostatečná funkce systému nejistá. (Kazui a kol., 2015; Wang a kol., 2007) Alternativou je jistě u pacientů, kteří by nepřijali kraniální operaci. (Nakajima a kol., 2018) Nové programovatelné ventily pro LP zkraty mohou zajistit lepší možnost regulace průtoku těmito systémy. (Yang a kol., 2019)

1.8.4 Endoskopická ventrikulostomie III. komory

Endoskopická ventrikulostomie III. komory spočívá ve vytvoření arteficiálního otvoru na spodině III. komory, tedy jakéhosi zkratu mezi komorovým systémem a bazálními cisternami. ETV, která se rutinně používá v léčbě obstrukčního hydrocefalu, ale zůstává v léčbě iNPH kontroverzní. (Tudor a kol., 2015) Mitchell a Mathew zavedli ETV v léčbě pacientů s iNPH v roce 1999, ale 75 % ze 4 pacientů v jejich kohortě skončilo s ventrikuloperitoneálním zkratem. (Mitchell a Mathew, 1999) Od té doby bylo publikováno několik nekvalitních studií a kazuistik se slibnými výsledky naznačujícími, že ETV může obnovit dynamiku CSF a zlepšit vzorce pulzace u NPH. Autoři retrospektivního přehledu o ETV v iNPH z roku 2016 zakládají účinnost ETV na „teorii modifikovaného objemového toku“ s tím, že každý hydrocefalus je obstrukční a že ETV by měla smysl zejména v případě funkční stenózy aqueductu, která ale iNPH patrně nedoprovází. (Tasiou a kol., 2016) Přičemž by měla umožnit vyšší systolický průtok CSF ze třetí komory do interpedunkulární a prepontinní cisterny, a tak teoreticky snížit pulzní napětí na stěnách komorového systému. (Gangemi a kol., 2008) Nicméně důkazy pro ETV u NPH jsou ve srovnání se zkratem nízké a byla publikována pouze jedna velmi nekvalitní randomizovaná studie srovnávající ETV s VP shuntem s neprůkaznými výsledky. (Tudor a kol., 2015) ETV však musí být zvážena u stenózy aqueductu mesencephali nebo LOVA. (Tasiou a kol., 2016)

1.8.5 Zkratové systémy

Zkratové systémy jsou používány u všech typů zkratů a slouží k diverzi toku CSF. Součástí většiny systémů je ventil, který reguluje průtok systémem. Používají se převážně dvě skupiny ventilů: hydrostatické ventily (HV) a ventily diferenčního tlaku (DP). V obou skupinách jsou fixní i nastavitelná zařízení. HV ventily regulují průtok pomocí antisifonového (ASD) či gravitačního zařízení a nebo přímo regulují průtok (FR). Fixní DP ventily jsou silikonově-šterbinové, membránové nebo fungují na podkladě kuličky uvnitř kužele. Většina ventilů je k dispozici pro všechny techniky operace, ale některé z nich jsou určeny pro specifické procedury (Tabulka 1.3). Neurochirurg, který zařízení implantuje, musí znát jejich vlastnosti

a tlakové poměry při použití různých technik. (Czosnyka a kol., 1998; Allin a kol., 2006)

Prospektivní randomizované klinické studie nenašli významné rozdíly v pooperačním zlepšení po implantaci různých typů ventilů. (Ziebell a kol., 2013) Avšak rozdíly se v posledních letech začínají objevovat zejména v různé míře výskytu komplikací. Lemcke a kol. v roce 2013 (Lemcke a kol., 2013) ukázali, že implantace systému proGAV® (programovatelný DP ventil s fixním gravitačním zařízením) byla spojena se sníženým výskytem předrénování a s vyšším skóre mentálních komponent (MCS-12) během jednoho roku sledování ve srovnání se skupinou, která měla implantovaný pouze DP ventil bez gravitačního zařízení. Jiná retrospektivní studie prokázala vyšší míru zlepšení v inkontinenci a kognici s nižším výskytem komplikací u pacientů s ventily s gravitačním zařízením. (Suchorska a kol., 2015) Meta-analýza ukázala, že míra komplikací z předrénování byla u programovatelných ventilů nižší než u fixních. Ve skupině s programovatelnými ventily byl pozorován 9 % výskyt subdurálních kolekcí, zatímco u fixních to bylo 22 % a počet revizí systémů byl v první skupině 12 % a v druhé 32 %. (Giordan a kol., 2018) Recentní retrospektivní studie zase prezentovala možný benefit FR ventilů oproti gravitačním jak v míře komplikací tak v nižší míře přenastavení ventilu k dosažení optimálního zlepšení. Nicméně je v této práci významně delší průměrná doba pooperačního sledování ve skupině s gravitačními ventily oproti skupině s FR ventily. (Scheffler a kol., 2021) Japonské guidelines upřednostňují programovatelné ventily s nebo bez přídatného hydrostatického zařízení, jako ventil první linie. (Nakajima a kol., 2021)

Typy ventilů	Zástupci
DP ventily silikonové-štěrbínové proximální	Holter
DP ventily silikonové-štěrbínové distální	Codman unishunt, Chhabra
DP ventily membránové	HLL Life Care Limited
DP ventily kulička v kuželu, kulička/pérko	Omnishunt, Sophy Mini
FR ventily	Orbis-Sigma®, OSV-II®, OSV-II® Low Flow
ASD	Delta Chamber, SiphonGuard®
Gravitační zařízení	Integra-HV®, ProSA®, M.blue®
Adjustabilní ventily	Strata NSC®, Certas®, ProGAV®

Tabulka 1.3: Zkratová zařízení

Různé typy a vybraní zástupci zkratových zařízení z celkem více než 280 dostupných zařízení.
Převzato a rozšířeno (Furlanetti a kol., 2020; Skalický a kol., 2021a)

1.8.6 Výsledky

V rámci terapie iNPH dlouho neexistovala žádná studie, která by randomizovaně porovnávala výsledky zkratové operace s kontrolní skupinou. (Poca a kol., 2012) V posledních letech jich bylo několik publikováno. Kazui a kol. v roce 2015 (Kazui a kol., 2015) prokázali signifikantně vyšší klinické zlepšení po implantaci LP zkratu ve skupině okamžitě operovaných (65 %) než ve skupině odložené (5 %) 3 měsíce po randomizaci (před operací v kontrolní skupině), které bylo definované jako zlepšení o jeden nebo více bodů na mRS. Nakajima a kol. v roce 2018 (Nakajima a kol., 2018) publikovali výsledky celostátního nemocničního

průzkumu v Japonsku, který porovnával výsledky operovaných a neoperovaných pacientů (pomocí mRS), a pouze operovaní pacienti dosáhli významného zlepšení při jednoletém sledování, bez ohledu na typ zkratové operace. Jiná studie hodnotící symptomy po LP zkratu u 78 iNPH pacientů ukázala zlepšení v chůzi a inkontinenci bez signifikantního vlivu na kognici u operovaných pacientů, zatímco u pacientů, kteří operaci odmítli došlo k signifikantnímu zhoršení v chůzi a inkontinenci. (Todisco a kol., 2020)

V prospektivní evropské multicentrické iNPH studii došlo u 69 % pacientů ke zlepšení podle mRS (jednobodové zlepšení) a u 84 % ke zlepšení podle věkově standardizované iNPH škály (pětibodové zlepšení), přičemž indikace k operaci byla založena na různých klinických a radiologických parametrech a neexistovala žádná kontrolní skupina. (Sundström a kol., 2017) Švédský registr uvedl, že počet potřebný k léčbě pro zlepšení jednoho pacienta z nepříznivého (mRS 3–5) na příznivý stav (mRS 0–2) byl 3.0. (Grasso a kol., 2019) Vyššího procenta zlepšení lze dosáhnout přísnými diagnostickými a léčebnými protokoly – např. Poca a kol. (Poca a kol., 2012) uvádějí klinické zlepšení u téměř 90 % pacientů (se zlepšením alespoň o jeden bod na škále iNPH). Přísná diagnostická kritéria však mohou vést k nedostatečné léčbě; každý pacient by měl být hodnocen individuálně. Zlepšení lze udržet několik let, (Pujari a kol., 2008) navzdory možným revizím zkratového systému. (Poca a kol., 2005) Jak již bylo zmíněno výše, Giordan a kol. (Giordan a kol., 2018) publikovali meta-analýzu, která se zaměřila na srovnání různých typů procedur v léčbě NPH. Zahrnovala 33 studií s celkovým počtem 2461 pacientů. Pooperační zlepšení symptomů bylo pozorováno u více než 75 % pacientů bez ohledu na typ operační techniky nebo použitý zkratový systém pro diverzi CSF. Pacienti s ventily programovatelnými a fixními měli podobné výsledky stran zlepšení symptomů po operaci. Na druhou stranu ve srovnání s fixními ventily byla nastavitelná zařízení spojena s redukcí revizí (12 % oproti 32 %) a s nižším počtem subdurálních kolekcí (9 % oproti 22 %). Četnost revizí a komplikací se pravděpodobně sníží s používáním moderních zkratových systémů. S cílem minimalizovat komplikace související se zavedením distálního katétru a zmenšením operačního přístupu byly zavedeny laparoskopické a méně invazivní implantace. (Karasin a kol., 2021) V letech 2007 až 2017 však byla laparoskopická asistence použita pouze u 6 % implantací v USA. (Alvi a kol., 2021) V současné době v literatuře neexistuje žádný důkaz, který by podporoval tento přístup, ani jeho potenciální výhody oproti tradiční chirurgické technice.

Z hlavních symptomů triády je porucha chůze symptomem s největší pravděpodobností zlepšení po operaci a obvykle má tendenci zlepšení udržovat po dlouhou dobu. V sérii 50 iNPH pacientů došlo ke zlepšení po operaci, které se průměrně drželo po střední dobu sledování 120.2 ± 2.3 měsíce ve srovnání s výchozí hodnotou. (Grasso a kol., 2019) Jiné studie pozorovaly, že zlepšení chůze bylo přítomno tři roky po zavedení zkratu u 80–83 % pacientů a přibližně u 87 % pacientů 7 let po zavedení zkratu. (Lemcke a Meier, 2012; Pujari a kol., 2008) Studie hodnotící míru zlepšení ukázala, že se rychlost chůze zvýšila přibližně o 21 % po TT oproti rychlosti chůze před TT. (Stolze a kol., 2001) Ve švédském registru byly u 1300 iNPH pacientů předoperační hodnoty TUG-T 19.0 (14.0–26.0) sekund (medián (mezikvartilová šířka)) a 23 (18–30) kroků. Po třech měsících od operace byla pozorována významná zlepšení na 14.0 (11.0–20.0) sekund a 19 (15–25) kroků. (Sundström a kol., 2022) V naší studii jsme byli schopni v

rámci jednoletého sledování kompletně vyšetřit 50 % pacientů. U těchto pacientů se skóre na Holandské škále chůze signifikantně zlepšilo průměrně o 6 bodů po ELD a dále se zlepšovalo, ve třech měsících bylo průměrně o 12 bodů nižší než předoperačně a po 1 roce se v průměru již dále neměnilo. (Skalický a kol., 2021b) V roce 2000 Blomsterwall a kol. (Blomsterwall a kol., 2000) studovali souvislost mezi poruchami rovnováhy a chůze u pacientů před a po zavedení zkratu. 75 % pacientů se zlepšilo v rychlosti chůze a 69 % v rovnováze. Zlepšení v chůzi a rovnováze souvisí s nižším rizikem vzniku pádů. (Nikaido a kol., 2018) Ale přesto není u pacientů po operaci dosaženo úrovně rizika u zdravých kontrol. (Larsson a kol., 2021) Nebyl však nalezen významný rozdíl v úmrtích způsobených pády mezi pacienty s iNPH a kontrolami. (Andrén a kol., 2020) S podporou různých studií hodnotících vliv implantace zkratu na pooperační výsledky u pacientů s NPH vykazuje porucha chůze nejvyšší míru zlepšení spolu s nejvyšším dopadem na celkové klinické škály, což platí i pro dlouhodobá sledování. (Klinge a kol., 2012; Savolainen a kol., 2002; Giannini a kol., 2019) Zlepšení chůze je navíc to, co nejvíce souvisí s kvalitou života. Je třeba poznamenat, že přetrvávající porucha chůze a deprese jsou nejsilnějšími prediktory nízké kvality života u pacientů s iNPH. (Israelsson a kol., 2020) Pokud po operaci dojde k sekundárnímu zhoršení a je vyloučena malfunkce zkratu a případné přenastavení ventilu na nižší hodnotu toto zhoršení nemění nebo by mohlo vyvolat příznaky z předrénování, je třeba mít podezření na komorbidní onemocnění.

Kognitivní funkce mají po implantaci VP zkratu nižší tendenci ke zlepšení. Některé studie neprokázaly žádnou změnu v testu MMSE po implantaci zkratu, (Poca a kol., 2005; Gleichgerrcht a kol., 2009; Saito a kol., 2011) jiné studie signifikantní rozdíly našly. (Thomas a kol., 2005; Mataró a kol., 2007) Za zmínku stojí nedávná studie 48 pacientů s iNPH, která prokázala, že 77 % těchto pacientů se zlepšilo, nebo bylo stabilních v MMSE po dobu nejméně 2 let po operaci ve srovnání s výchozí hodnotou. Přičemž u 12 pacientů bylo skóre vyšší a u 11 pacientů nižší o více než 2 body, což podtrhuje individuální rozdíly. (Kambara a kol., 2021) V jiné studii došlo k významnému zlepšení celkové testové baterie během prvních 3 měsíců po zavedení zkratu, včetně MMSE. Navzdory signifikantnímu zlepšení však pacienti s iNPH nebyli schopni dosáhnout výsledků věkem odpovídajících zdravých kontrol. (Hülser a kol., 2022) Tato zjištění ukazují skutečnost, že i když pooperační zlepšení MMSE může být statisticky významné, kognitivní výkon pacientů s iNPH je průměrně horší ve srovnání se zdravými kontrolami. Pokud jde o zlepšení exekutivních funkcí po operaci, některé studie uvádějí významná zlepšení v testu backward digit span, (Hellström a kol., 2008; Gleichgerrcht a kol., 2009; Solana a kol., 2012; Poca a kol., 2001) jiné však žádné změny neprokázaly (Poca a kol., 2005; Mataró a kol., 2003a). Podobně i zlepšení ve Stroopově testu byla dosud heterogenní. (Savolainen a kol., 2002; Hellström a kol., 2007; Mataró a kol., 2007) Systematický přehled a metaanalýza, která hodnotila rozdíly v neuropsychologických testech před a po operaci, z 23 studií (1059 pacientů s iNPH) ukázala signifikantní zlepšení v MMSE, AVLT (celkové a oddálené subtesty), TMT-A a TMT-B, Backward digit span a testech fonemické verbální fluence, ale s vysokou mírou heterogenity. Vyšší míra evidence byla pro MMSE, AVLT, TMT-A a testy fonemické verbální fluence. Nicméně zmíněná metaanalýza hodnotila studie s krátkým sledováním (od 3 do 12 měsíců). (Peterson a kol., 2016b) Důvodem, proč u některých pacientů ke zlepšení exekutivních funkcí nedochází, může být

nevratné poškození fronto-subkortikální konektivity. (Peterson a kol., 2016b; Iddon a kol., 1999) Navíc, protože závažnost či míra progresu iNPH a věk těchto pacientů jsou pravděpodobně spojeny s výsledky neuropsychologických vyšetření, je pro zlepšení kognitivní prognózy žádoucí včasná intervence. (Kambara a kol., 2021) Během sledování má neuropsychologická doména tendenci se zhoršovat, zejména u pacientů s neurodegenerativními komorbiditami. (Trungu a kol., 2022) To je podpořeno například studií, která ukázala pokles skóre v MMSE až o 3 body po 6.8-23.8 měsících od diagnózy iNPH v případech, kdy neproběhla léčba. (Andrén a kol., 2014)

Ačkoli doména močové inkontinence typicky vykazuje nižší podíl pacientů se zlepšením po operaci, nedávná multicentrická prospektivní observační studie pozorovala významné zlepšení tohoto příznaku u 70 % pacientů po operaci při 12měsíčním sledování. (Trungu a kol., 2022) Prospektivní kohortová studie 23 pacientů ukázala významné zlepšení po operaci nejen u urgencye či urgentní inkontinence, ale také v celkové kvalitě života a schopnosti vykonávat každodenní činnosti. Kromě toho bylo signifikantní zlepšení močové dysfunkce pozorováno častěji u mladších pacientů a ženy, ve srovnání s muži, měly tendenci ke zlepšení ve více doménách močové dysfunkce po operaci. (Krzastek a kol., 2017b) Tato studie popisovala časné zlepšení po implantaci VP zkratu. Ve studii sledující dlouhodobé výsledky, podobně jako v případě kognitivních funkcí, i močová inkontinence měla tendenci se zhoršovat, a to i přes počáteční zlepšení. (Grasso a kol., 2019)

U některých pacientů může být účinek zkratové operace v průběhu času omezený. Pokud k tomu dojde, musí se vyloučit špatná funkce zkratového systému. Kaestner a kol. (Kaestner a kol., 2020) indikovali revizi zkratu pro podezření na malfunkci v 18 % případů sekundárního zhoršení. Okamžité zlepšení bylo přítomno u 37 % pacientů. Většina sekundárních zhoršení v této studii byla léčena konzervativně, buď úpravou nastavení ventilu, nebo byla přiřazena možným souvislostem se souběžnými komorbiditami. (Kaestner a kol., 2020) Další studie zjistila, že 20 % pacientů se sekundárně zhoršilo do 3 let po zkratové operaci. Přibližně jedna čtvrtina těchto pacientů měla další roky prospěch ze změn nastavení ventilu nebo revize zkratu. (Gutowski a kol., 2020) U iNPH dysfunkce zkratu nemusí vést k jasné progresi šíře komorového systému. Stejně tak bylo zjištěno, že příznivé výsledky po implantaci zkratu u pacientů s NPH nekorelují se sníženým objemem komor jeden rok po operaci. (Meier a kol., 2003) Ale objem komor se často zmenšuje i nepatrně, což odráží rozšíření subarachnoidálních prostor na konvexitách. (Cogswell a kol., 2021) V souvislosti s omezenou schopností zobrazovacích vyšetření doprovázet klinické změny, bylo navrženo provádět invazivní testování pokud je na malfunkci podezření. (Kaestner a kol., 2020) Může být proveden LIT nebo obdobně tento test proveden přes předkomůrku ventilu. (Czosnyka a kol., 2016)

Je možné předpokládat, že dlouhodobé výsledky budou ovlivněny mnoha faktory. Přidružená onemocnění, stav a doba záchytu hydrocefalu a jeho kompenzace, přítomnost ireverzibilních změn, podíl příznaků na zvyšujících se dalších rizicích (infekce močových cest, pády) či složka onemocnění „nekompenzovaná“ diverzí mozkomíšního moku. (Kiefer a kol., 2010) Navzdory doporučením je literatura věnovaná dlouhodobým výsledkům terapie iNPH stále omezená. Převažují kratší studie a dlouhodobé mají nízký počet participujících. V počátcích výzkumu NPH se dlouhodobým výsledkům ani nevěnovala pozornost. První studie přinesly poznatky až o mnoho let později. Greenberg a kol. v roce 1977 (Greenberg a kol.,

1977) uvedli 42.8 % úspěšnost po 3 letech od operace. V dnešní době si již nelze představit, že pět pacientů (6.9 %) zemřelo do jednoho měsíce po operaci nebo v přímém důsledku chirurgického zákroku. Black a kol. v roce 1980 (Black, 1980) publikovali výsledky s průměrnou dobou sledování 36.5 měsíce. U 61 % pacientů došlo ke zlepšení, avšak s 35.4 % mírou komplikací. O více než 20 let později v roce 2001 dotazníková studie zjistila 73.3 % zlepšení za 3 roky po operaci zkratu a mortalita po 3 letech byla 2.9 %. Po 3 měsících byla míra zlepšení 79.2 %. Zlepšení poruch chůze po operaci bylo zjištěno u 21 pacientů (91.3 %), zlepšení demence u osmi (34.8 %) a zlepšení močové inkontinence u 14 pacientů (60.9 %). Zajímavé je, že pouze 18.3 % implantovaných systémů mělo antisifonové zařízení a 74.2 % ventilů bylo programovatelných. Výskyt komplikací souvisejících se zkratem byl 18.3 %. (Mori, 2001) V roce 2002 Savolainen a kol. (Savolainen a kol., 2002) zaznamenali 47 % zlepšení v chůzi, 29 % v inkontinenci a 38 % v kognitivních schopnostech 5 let po operaci. Po 5 letech sledování zaznamenalo 11 (65 %) žijících pacientů zhoršené příznaky chůze, zatímco u 6 nedošlo k žádné změně ve srovnání s jejich předoperačním klinickým stavem. Kognitivní schopnosti se zhoršily u 13 pacientů (77 % žijících), zatímco pouze u 1 pacienta zůstaly zlepšené. Zhoršení močové inkontinence bylo přítomno u 10 pacientů (59 %) a u 6 se tento symptom nezměnil. Je důležité zmínit, že žádný z neuropsychologických testů se po operaci významně nezlepšil a uváděný kognitivní přínos byl pouze subjektivní. 16 pacientů s komorbidní AD dopadlo po roce hůře než pacienti bez patologických změn, ale úmrtnost se nezvýšila. Kahlon a kol. v roce 2007 (Kahlon a kol., 2007) publikovali pětileté výsledky, přičemž 57 % zlepšených pacientů uvedlo, že stále vnímají zlepšení ve srovnání se svým předoperačním stavem. Při kontrole po 5 letech však bylo vyšetřeno pouze 36 % pacientů a mezi šestiměsíčním a pětiletým obdobím sledování zemřelo 37 % z počátečních 75 pacientů. Pujari a kol. v roce 2008 (Pujari a kol., 2008) publikovali celkové trvalé zlepšení všech symptomů během průměrné doby sledování 5.9 ± 2.5 roku. Chůze vykazovala nejvyšší udržení zlepšení oproti výchozí hodnotě (83 % po 3 letech a 87 % při posledním analyzovaném sledování po 7 letech). Avšak pouze 27 % všech shuntovaných pacientů bylo hodnoceno po 7 letech. 29 pacientů (52.7 %) mělo celkem 62 revizí zkratu během sledování. Ve studii, kterou publikovali Grasso a kol. v roce 2019, (Grasso a kol., 2019) probíhalo sledování 7–10 let. Trvalé zlepšení bylo pozorováno u 36 pacientů (76 %), žádné změny nebyly pozorovány u 6 pacientů (12 %) a další zhoršení bylo pozorováno u 3 pacientů (6 %). V recentní studii autoři dospěli k závěru, že symptomy iNPH se po implantaci zkratu obecně zlepšují. Příznaky se však začínou postupně vracet zhruba 3 roky po operaci. Tato tendence byla pozorována zejména u osob ve věku nad 80 let, zatímco frekvence výskytu komorbidit je v této věkové skupině obecně vyšší. (Takeuchi a Yajima, 2019)

Studie sledující mortalitu ukázala roční úmrtnost iNPH pacientů 7.4 % oproti 3.2 % u obecné švédské populace ve stejné věkové skupině. Příčiny úmrtí byly především kardiovaskulární onemocnění (32 %) a malignita (25 %). (Kahlon a kol., 2007) Hlavní hlášené příčiny úmrtí v dalších studiích souvisejí s vaskulárním nebo zvláště cerebrovaskulárním onemocněním a demencí, zatímco úmrtí na novotvary jsou méně časté. (Andrén a kol., 2020; Mirzayan a kol., 2010; Junkkari a kol., 2021) Nedávná studie porovnávající pacienty s iNPH s věkově odpovídajícími kontrolami ukázala, že výraznější symptomy v předoperační ordinální škále chůze a nižší výsledky Mini-mental State Examination byly nejdůležitějšími prediktory

mortality spolu s prevalencí srdečního onemocnění. Avšak pacienti, kteří se po operaci zlepšili v chůzi i v mRS, měli podobné přežití jako věkem, pohlavím i lokalitou stejné zdravé kontroly. Obecně byl během střední doby sledování 5.9 let poměr rizika mortality pacientů s iNPH 1.81 ve srovnání s kontrolami. (Andrén a kol., 2020) Jiná studie nedávno poukázala na to, že časná implantace zkratu prodlužuje přežití, konkrétně u pacientů ve věku >75 let. Hrubá čtyřletá mortalita byla 39.4 % u pacientů s iNPH, u kterých byla implantace odložena o 6–24 měsíců, ve srovnání s 10.1 % mortalitou u pacientů s časnou operací. (Andrén a kol., 2021a) Předchozí studie ze stejného oddělení již prokázaly, že pacienti, kteří museli čekat na operaci zkratu, měli horší léčebné výsledky. (Andrén a kol., 2017, 2014) Jiná studie uvádí, že pacienti, kteří se dožili sledování po 5 letech, vykazovali větší časné pooperační zlepšení. (Mirzayan a kol., 2010) Spolu se studii uvádějícími souvislost mezi delším trváním příznaků iNPH a klesající pravděpodobností odpovědi na operaci lze předpokládat, že reverzibilita příznaků se časem snižuje, (Andrén a kol., 2014, 2017, 2021a; Caruso a kol., 1997) a proto je třeba zdůraznit včasnou diagnostiku a operaci. (Andrén a kol., 2021a)

1.8.7 Komplikace

Nedávné hodnocení časných pooperačních výsledků u iNPH uvedlo 0 % mortalitu, 7 % morbiditu a žádné revize nebo opětovné přijetí na JIP u 88 pacientů, kteří podstoupili zavedení lumbálního drénu a/nebo implantaci VP shuntu. Nebyla nalezena žádná korelace mezi předoperační morbiditou, chirurgickými výsledky a délkou hospitalizace. (D'Antona a kol., 2021) Velký multicentrický průzkum soukromě pojištěné zdravotnické sítě ve Spojených státech však ukázal 7.29 % třicetidenní poměr readmise u 974 pacientů s NPH, kteří podstoupili implantaci VP zkratu. Pooperační míra komplikací byla 21.15 % a zahrnovala intracerebrální krvácení (5.85 %) a extraaxiální hematom (subdurální nebo epidurální 5.54 %). Preexistující komorbidity, jako periferní vaskulární onemocnění, cerebrální vaskulární onemocnění, diabetes nebo onemocnění ledvin, byly spojené s riziky komplikací nebo readmise. Přibližně 5.9 % pacientů potřebovalo reoperaci do 30 dnů. (Nadel a kol., 2020) Jiná studie uvedla 36 % výskyt komplikací (23 % komplikací souvisejících se zkratem) u pacientů s iNPH s 0 % mortalitou. Pacienti s iNPH měli významně menší riziko komplikací souvisejících s operací zkratu než jiné skupiny pacientů léčených zkratem. (Schenker a kol., 2018) Jiní autoři publikovali 0.5 % 30denní mortalitu bez významného rozdílu od kontrol. (Andrén a kol., 2021b) Systematický přehled uvedl souhrnný podíl komplikací 10 % s 16 % mírou revizí zkratu bez rozdílu mezi procedurami, ale doba sledování byla výrazně kratší u pacientů s LP zkratem. (Giordan a kol., 2018) Další studie ukázala, že přibližně 50 % revizí se vyskytlo v 1. roce po implantaci a revize byly indikovány především pro malfunkci systému. (Pujari a kol., 2008) Subdurální efuze či subdurální hematomy (SDH) jsou častou komplikací u léčby zkratovými systémy vykytující se při předdrénování (Obrázek 1.9). Recentní studie uvedla, že SDH se vyvinuly u 10 % pacientů během 12měsíčního sledování a 36 % těchto případů bylo léčeno chirurgicky. U pacientů s nastavitelnými ventily byl počet revizí signifikantně nižší. Výskyt a léčba SDH významně neovlivnily přežití u pacientů s iNPH, ale přínos nastavitelných ventilů je zřejmý. (Sundström a kol., 2018) Rizikovými faktory pro výskyt SDH jsou mužské pohlaví, protideštičková

medikace a nižší otevírací tlak při operaci. (Gasslander a kol., 2020) Meta analýza zjistila 9 % výskyt subdurálních kolekcí bez rozdílu mezi procedurami, pouze 15 % z nich muselo být léčeno chirurgicky a 40 % z nich byly subdurální hygromy. (Giordan a kol., 2018)

Obrázek 1.9: SD efuze



CT mozku v koronární rovině zobrazující drobnou subdurální efuzi (dle hodnot denzity) u pacienta s iNPH během sledování po zavedení ventrikuloperitoneálního zkratu.

Infekce jsou méně časté. Nedávná studie uvedla 5.9 % výskyt infekcí během tří měsíců. (Kaestner a kol., 2020) V rámci evropské multicentrické iNPH studie byl výskyt infekcí 0.9 % při ročním sledování. (Feletti a kol., 2019) Ve výše zmíněné meta-analýze výsledků byl výskyt infekcí 2 % napříč procedurami. Hemoragické a ischemické komplikace byly popsány ve 2 % případů, podobně ve 2 % případů (hlášených pouze v případě VA zkratu) došlo k výskytu záchvatů při pooperačním sledování. (Giordan a kol., 2018)

2. Hypotézy a cíle práce

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

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

2.1.1 Motivace studie

Idiopatický normotenzní hydrocefalus je chirurgicky léčitelný syndrom vyskytující se u seniorů. Klinickými příznaky jsou porucha chůze, pokles kognitivních dovedností a močová inkontinence - běžně známé jako Hakim-Adamsova triáda. Správná diagnóza a výběr chirurgických kandidátů pro implantaci VP zkratu je obtížný úkol založený na důkladném zhodnocení klinických příznaků, které je podloženo neurologickým a neuropsychologickým vyšetřením, spole s zhodnocením chůze, kognitivního deficitu a charakterizací vzoru inkontinence a zároveň výsledky zobrazovacích metod (MRI) a funkčního vyšetření cirkulace mozkomíšního moku. (Skalický a kol., 2020)

První zmínky o hydrocefalu s disproporčně zvětšenými subarachnoidálními prostory publikoval v roce 1998 Kitagaki a kol. (Kitagaki a kol., 1998) Tento náález je považován za charakteristický rys iNPH a zahrnuje fokální dilataci sulků, ostrý úhel corpus callosum, dilatované Sylviovy rýhy, úzké subarachnoidální prostory na konvexitách a ventrikulomegalii. (Shinoda a kol., 2017) Ve studii SINPHONI se ukázalo, že DESH má vysokou pozitivní prediktivní hodnotu pro identifikaci pacientů reagujících na zkratovou operaci. Příznivá odpověď na zkrat (zlepšení o více než 1 bod na modifikované Rankinově škále v kterémkoli bodě hodnocení během jednoho roku) byla detekována v 80 % případů (95 % interval spolehlivosti (CI): 71.0–86.7 %). Při použití iNPH grading scale (iNPHGS) byla příznivá odpověď na operaci detekována u 89 % subjektů. (Hashimoto a kol., 2010) Shinoda a kol. (Shinoda a kol., 2017) vytvořili skóre pro hodnocení hydrocefalu s disproporčně zvětšenými subarachnoidálními prostory (DESH skóre) na základě jednotlivých znaků. Skóre 5 a vyšší vykazovalo inverzní korelaci s mRS, MMSE, TMT-A, TUG-T a iNPHGS.

Měření úhlu corpus callosum bylo také navrženo jako užitečné pro diagnostiku iNPH. Ishii a kol. (Ishii a kol., 2008) uvedli, že pravděpodobní pacienti s iNPH (podle japonských guidelines) mají na koronálních MR snímcích ostrý úhel corpus callosum (pod 90°).

Adachi a kol. (Adachi a kol., 2006) si všimli, že na paramediálních sagitálních snímcích se zadní část cingulárního sulku jeví úzká a těsná ve srovnání s přední částí u pacientů s iNPH. Příznak byl pozorován u 10 (100 %) pacientů s iNPH a nebyl zjištěn (0 %) u žádné z kontrol (Alzheimerova choroba – 11 subjektů; progresivní supranukleární obrna – 5 subjektů a zdravé kontroly – 21 subjektů).

2.1.2 Primární cíl studie

Hlavním cílem této studie bylo zhodnotit prediktivní výkonnost DESH skóre, úhlu corpus callosum a příznaku cingulárního sulku oproti referenčnímu standardu v podobě funkčního vyšetření CSF - lumbálního infuzního testu a vnější lumbální drenáže u pacientů s iNPH. Tyto testy jsou invazivní a časově náročné, (Marmarou a kol., 2005a) a proto potenciální spolehlivé neinvazivní diagnostické a prognostické hodnocení by mohlo zlepšit péči o pacienty s iNPH.

2.1.3 Dílčí cíle studie

1. získání dat z vyšetření pomocí MRI a vyšetření chůze při jednoletém prospektivním sledování pacientů po operaci
2. stanovení a výpočet sledovaných příznaků spolu s kvantitativním hodnocením chůze pomocí klinické škály
3. nalezení závislostí mezi MRI příznaky a výsledky zkratové operace v chůzi po třech měsících a po jednom roce od operace
4. výpočet statistických parametrů jednotlivých příznaků pro predikci zlepšení chůze po operaci

2.1.4 Hypotéza

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

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

2.2.1 Motivace studie

Idiopatický normotenzní hydrocefalus typicky postihuje jedince starší 60 let a je důležitou součástí diferenciální diagnostiky neurodegenerativních onemocnění. Je doprovázen klasickou Hakim-Adamsovou triádou symptomů - poruchou chůze, kognitivním deficitem a inkontinencí. Účinnou formou terapie je implantace zkratového systému, který odvádí mozkomíšní mok – nejčastěji z frontálního rohu pravé postranní komory do dutiny břišní. (Graff-Radford a Jones, 2019)

Hypotézy etiopatogeneze iNPH naznačují, že diverze mozkomíšního moku narušuje začarovaný kruh různých patofyziologických mechanismů a omezuje progresi onemocnění. (Skalický a kol., 2020) Výrobci zavádějí nové typy systémů s odlišnými charakteristikami ve snaze zvýšit efektivitu zkratové terapie nebo se blíže zaměřit na hydrodynamiku u hydrocefalů různých etiologií. (Chari a kol., 2014; Gehlen a kol., 2017; Czosnyka a Czosnyka, 2017a)

Je zcela zřejmé, že zkratový systém snižuje výtokový odpor mozkomíšního moku, bazální a end-plateau hodnotu intrakraniálního tlaku (ICP), doprovázenou poklesem vazogenních složek křivky ICP (pulzní, respirační a Lundbergovy B vlny). Pokroky v technologii zkratových systémů mohou pacientům s implantovaným zkratem umožnit dosažení více fyziologických poměrů a potenciálně zlepšit kvalitu života. (Petrella a kol., 2008)

Nedávná metaanalýza ukázala, že bez ohledu na techniku derivace mozkomíšního moku se klinický stav zlepšil u více než 75 % pacientů. Navíc použití nastavitelných ventilů oproti fixním vedlo ke snížení počtu revizí (12 % oproti 32 %) a výskytu subdurálních kolekcí (9 % oproti 22 %), což může ospravedlnit jejich použití jako ventilů první volby. (Giordan a kol., 2018) Recentní studie také prokázala přínos gravitačních zařízení ke snížení komplikací z předrénování. (Lemcke a kol., 2013) Není však jasné, zda je rozumné používat složité typy zkratových systémů u všech pacientů, nebo pouze u těch, u kterých jednodušší zařízení selhalo. (Månsson a kol., 2018; Kehler a kol., 2015)

Zkratový systém M.blue® (Christoph Miethke GMBH & CO. KG) obsahuje ventil M.blue® skládající se z nastavitelné gravitační jednotky a fixního ventilu diferenčního tlaku. Konstrukce ventilu naznačuje, že existuje větší variabilita v nastavení otevíracího tlaku, když je ventil ve vertikální poloze - během aktivní denní doby pacienta, kdy pacient stojí, sedí nebo chodí - než je tomu v případě ventilu s kombinací nastavitelné jednotky diferenčního tlaku s fixní gravitační jednotkou. Tato kombinace nabízí fixní seřízení gravitační jednotky v několika variantách navržených tak, aby se snížilo riziko předrénování vestoje, zatímco změny otevíracího tlaku nastavitelné diferenčně tlakové jednotky modifikují otevírací tlak vestoje i vleže. To hypoteticky naznačuje, že u konkrétního pacienta může být zvýšený odtok mozkomíšního moku v poloze na zádech, a naopak snížený v poloze vestoje. Klinický význam není znám, ale ventil M.blue® by měl nabídnout optimální nastavení v aktivní denní době pacienta v kombinaci s pevným nastavením jednotky diferenčního tlaku, která by měla zajistit dostatečnou diverzi CSF v poloze na zádech, zejména když pacient spí.

Multicentrická randomizovaná studie – SVASONA (Lemcke a kol., 2013) – zkoumající riziko nadměrné drenáže u 151 pacientů přiřazených k implantaci zkratového systému s nastavitelným diferenčně tlakovým ventilem (CMPV, Codman a Shurtleff, Johnson a Johnson), nebo s nastavitelným diferenčně tlakovým ventilem s pevnou gravitační jednotkou (proGAV®, Christoph Miethke GMBH & CO. KG) jasně ukázala významně snížené riziko předrénování při hodnocení během šestiměsíčních a jednoročních kontrol, a dokonce s výrazně nižším rizikem poddrénování při jednoleté kontrole ve skupině s gravitační jednotkou. Sledované výsledky se mezi skupinami významně nelišily, s výjimkou MCS-12, které bylo v případě skupiny s gravitační jednotkou signifikantně vyšší.

Dřívější holandská randomizovaná studie o NPH (Boon a kol., 1997) během ročního sledování ukázala, že použití ventilů s nízkým otevíracím tlakem (4 +/- 1

cm H₂O) přináší lepší výsledky, než použití ventilů se středním otevíracím tlakem (10 + /- 1 cm H₂O). Ventily s nízkým otevíracím tlakem však byly spojeny také s poměrem 3.3 rizik (95 % CI 1,6-6,9) chronických subdurálních efuzí ve srovnání s ventily se středním otevíracím tlakem. Nicméně byla použita starší zařízení. PROSAIKA (Kehler a kol., 2015) - multicentrická prospektivní studie o použití proSA® (Christoph Miethke GMBH & CO. KG) - nastavitelného gravitačního ventilu - u pacientů s hydrocefalem různé etiologie (30 pacientů s iNPH ze 120) prokázala klinické zlepšení u 86 % pacientů. U 51 % pacientů byla v důsledku nedostatečné drenáže provedena alespoň jedna změna v nastavení ventilu, což vedlo ke klinickému zlepšení u 55 % těchto pacientů. Konkrétní výsledky a výběr chirurgických kandidátů pro skupinu iNPH nejsou známy a závěr studie zdůrazňuje použití tohoto ventilu ve složitých případech, ale také naznačuje, že by tento ventil neměl být omezen výhradně na ně.

Výsledky některých studií (Månsson a kol., 2018; Kehler a kol., 2015; Miyake, 2016) tedy naznačují potenciální přínos nastavitelných gravitačních ventilů pro léčbu iNPH, ale není jasné, kteří pacienti mohou mít z tohoto typu léčby prospěch ve srovnání s jinými typy ventilů a specifickými zařízeními. (Lemcke a kol., 2013; Månsson a kol., 2018; Kehler a kol., 2015; Miyake, 2016; Ziebell a kol., 2013; Bergsneider a kol., 2005; Agarwal a kol., 2018) V kontextu nejasných patofyziologických mechanismů a nejasných kritérií pro výběr kandidátů na chirurgický výkon (Skalický a kol., 2020; Raneri a kol., 2017; Virhammar a kol., 2014a; Bräutigam a kol., 2019; Damasceno, 2009) je odpověď na tyto otázky obtížná i přes některá doporučení mezinárodních (Bergsneider a kol., 2005; Marmarou a kol., 2005b; Relkin a kol., 2005) nebo japonských guidelines. (Nakajima a kol., 2021)

2.2.2 Primární cíl studie

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

2.2.3 Dílčí cíle studie

1. léčba pacientů s iNPH pomocí zkratového systému s ventilem M.blue® a nastavením dle doporučení výrobce
2. zpracování dat z multimodálního vyšetření před operací a tři měsíce po operaci
3. analýza výsledků
4. optimalizace iniciálního nastavení zkratového systému

2.2.4 Hypotéza

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

3. Metodika

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

3.1.1 Design studie a výběr pacientů

V rámci této prospektivní studie bylo na Neurochirurgickou a neuroonkologickou kliniku 1. LF UK a Vojenské fakultní nemocnice v Praze v září 2016 - listopadu 2019 odesláno 102 pacientů s podezřením na NPH. Všichni tito pacienti trpěli poruchou chůze a minimálně jedním dalším příznakem z Hakim-Adamsovy triády – kognitivním úpadkem nebo inkontinencí. Chůze pacientů byla hodnocena z videozáznamu pomocí holandské škály chůze. (Boon a kol., 1997; Ravdin a kol., 2008) Všichni pacienti byli vyšetřeni neurologem i neuropsychologem. Při těchto vyšetřeních bylo 7 pacientů ze studie vyloučeno pro zřejmou diagnózu jiného neurodegenerativního onemocnění (5 pacientů s Alzheimerovou demencí, 2 pacienti s Parkinsonovou chorobou). Všichni pacienti podstoupili standardní MRI vykazující ventrikulomegalii (Evansův index větší než 0.3). Magnetická rezonance byla hodnocena radiologem a 13 pacientů bylo vyloučeno pro jinou patologii. Jednalo se o ischemie, nádory nebo léze způsobené traumatem. 4 pacienti měli obstrukci v toku mozkomíšního moku, ze studie byli vyloučeni a podstoupili ETV.

Lumbální infuzní test byl poté proveden u 78 pacientů. Všichni pacienti měli normální otevírací tlak CSF (menší než 20 cm H₂O) a normální analýzu CSF (biochemie a počet buněk). Pro měření tlaku byla použita 14G Tuohyho jehla. Po testu byl pomocí stejné lumbální jehly zaveden externí lumbální drén a CSF byl odváděn po dobu 120 hodin. Rychlost odtoku byla přibližně 200-250 ml CSF/den. Chůze byla analyzována těsně před LIT a po 120 hodinách lumbální drenáže. U 2 pacientů došlo k podráždění nervových kořenů a nevyskytly se infekční nebo krvácivé komplikace.

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

účely této studie nepovažujeme za podstatné.

Z 32 operovaných pacientů jsme byli schopni kompletně vyšetřit 16 pacientů (2 pacienti odmítli další kontroly, 4 pacienti nedokončili všechna vyšetření, 1 pacient byl vyřazen z důvodu vstupního MRI vyšetření provedeného na jiném systému s odlišnými protokoly, a tudíž vysokým rizikem chyby, 1 pacient zemřel na traumatický akutní subdurální hematom po pádu po 5 měsících sledování (zpočátku nebyl schopen chůze), 1 pacient zemřel na interní komorbiditu a 7 pacientů v té době nedosáhlo jednoho roku či tří měsíců následného sledování).

3.1.2 Protokol MRI vyšetření

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

DESH skóre

DESH skóre se skládalo z 5 následujících položek, každá se skórovala od 0 do 2 bodů (maximálně 10 bodů): ventrikulomegalie, dilatované Sylviovy rýhy, těsná vysoká konvexita, úhel corpus callosum a fokální dilatace sulků (Tabulka 3.1). (Shinoda a kol., 2017) Podrobný popis lze nalézt ve studii Shinody a kol. (Shinoda a kol., 2017)

Tabulka 3.1: DESH skóre

Parametr a jeho hodnocení	Definice
Ventrikulomegalie	
0	V normě (Evansův index < 0.3)
1	Nepatrná dilatace (Evansův index 0.3 - 0.35)
2	Dilatace (Evansův index > 0.35)
Dilatované incisurae Sylvii	
0	V normě nebo úzké
1	Nepatrná nebo unilaterální dilatace
2	Bilaterální dilatace
Úzké prostory mezi sulky na konvexitách	
0	V normě či zvětšené oproti normálnímu nálezu
1	Nepatrná komprese
2	Signifikantní komprese
Úhel corpus callosum	
0	Tupý úhel (>100°)
1	Ani tupý, ani ostrý úhel (90°-100°)
2	Ostrý úhel (<90°)
Fokální dilatace sulků	
0	Nepřítomna
1	Minimálně přítomna
2	Signifikantně přítomna

Shrnutí jednotlivých parametrů DESH, kalózního úhlu a fokální dilatace sulků dle Shinody a kol. (Shinoda a kol., 2017)

Úhel corpus callosum

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

Příznak cingulárního sulku

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

Evansův index

Evansův index byl měřen na axiálních snímcích jako poměr maximálního průměru frontálních rohů laterálních komor a maximálního průměru mezi tabulae internae lebky ve stejném řezu. (Toma a kol., 2011)

3.1.3 Statistická analýza

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

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

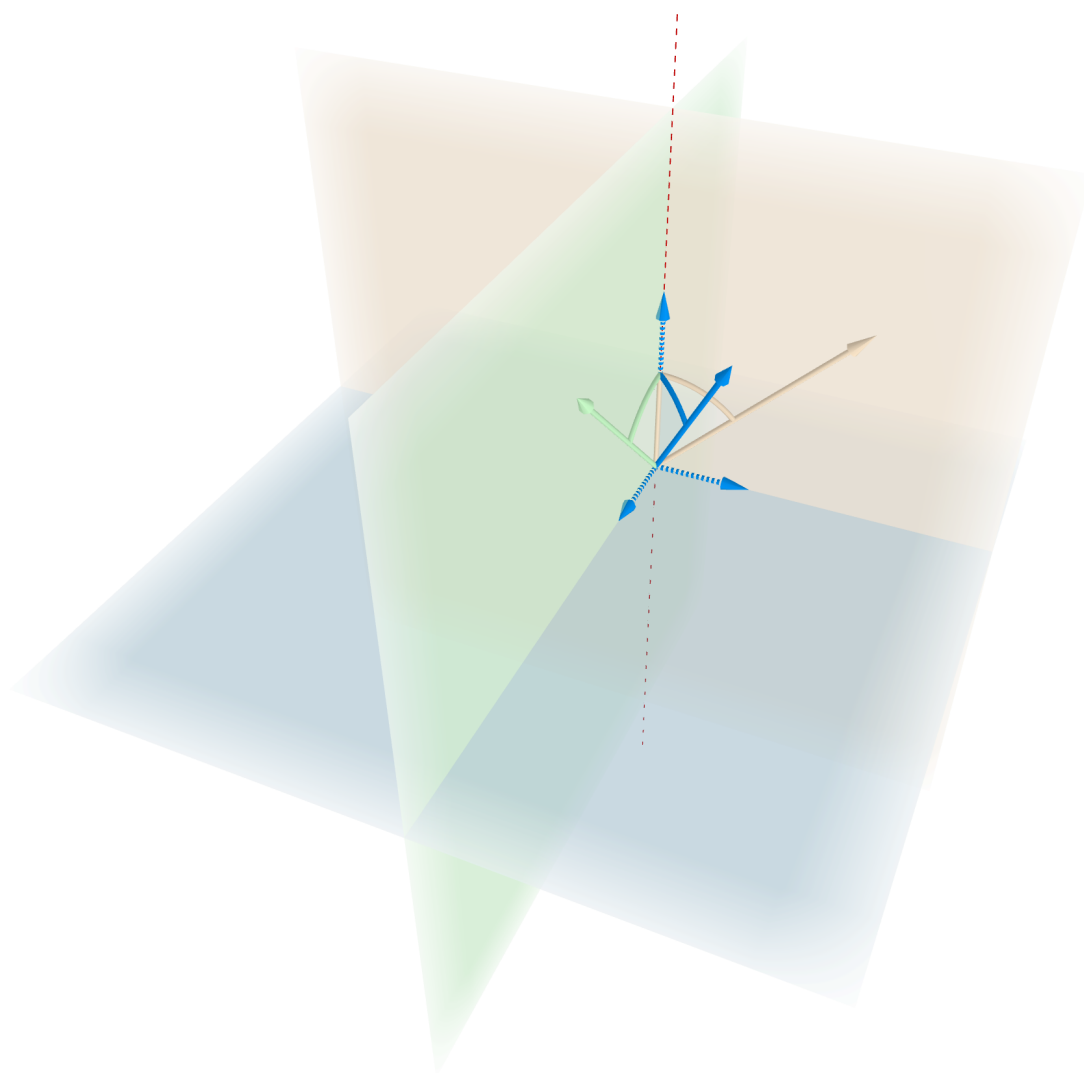
3.2.1 Design studie a výběr pacientů

Na Neurochirurgickou a neuroonkologickou kliniku 1. LF UK a Vojenské fakultní nemocnice v Praze bylo v prosinci 2019 - listopadu 2020 odesláno 31 pacientů s podezřením na iNPH. Šest pacientů bylo vyloučeno z důvodu absence kritérií pro možné iNPH a odesláno ke spádovému ambulantnímu neurologovi. Všichni ostatní pacienti trpěli poruchou chůze a minimálně jedním dalším příznakem Hakim-Adamsovy triády – kognitivním deficitem nebo inkontinencí. Chůze pacientů byla hodnocena z videa pomocí holandské škály chůze. Všichni pacienti byli vyšetřeni neuropsychologem a neurologem. Neuropsychologická vyšetření zahrnovala Montrealský kognitivní test, auditorně-verbální test učení pro verbální paměť, test Reyovy-Osterriethovy komplexní figury pro vizuální paměť, Trail making testy, testy fonematické a verbální fluence, kostka – WAIS III a

geriatrickou škálu deprese (GDS). Dva pacienti měli významné projevy neurodegenerativních onemocnění a ze studie byli vyřazeni. Všichni ostatní pacienti byli dále vyšetřeni pomocí 3T MRI vykazující ventrikulomegalii (Evansův index větší než 0.3). Snímky byly vyhodnoceny radiologem a neurochirurgem. Dva pacienti měli stenózu aqueductu a byli léčeni endoskopickou třetí ventrikulostomií a ze studie vyřazeni. U zbylých pacientů nebyla nalezena další významná patologie (ischemie, nádor, traumatické léze). Dotazníky o inkontinenci (ICIQ UI-SF) byly vyplněny přímo s pacienty, nebo za účasti rodinných příslušníků k posouzení inkontinence. K hodnocení kvality života byl použit SF12V2 Health Survey, (zahrnuje složky fyzického a duševního zdraví (PCS-12 a MCS-12)), Kieferova škála k celkovému hodnocení příznaků, skóre stavu Americké Společnosti Anesteziologů (ASA) a Charlsonové index komorbidit k posouzení přítomnosti komorbidit. Následně byl proveden lumbální infuzní test následovaný 120 hodinami externí lumbální drenáže. Všichni pozitivní pacienti měli normální otevírací tlak mozkomíšního moku (< 20 cm H₂O), pozitivní LIT - $R_{out} \geq 9$ mmHg/ml/min, a alespoň 15% zlepšení po lumbální drenáži v holandské škále chůze.

Z 31 pacientů odeslaných na Neurochirurgickou kliniku byl ventrikuloperitoneální zkrat se systémem M.blue® indikován u 21 pacientů. V této studii byly zaznamenány tři měsíce sledování. Po třech měsících pacienti podstoupili stejné testy. Výška, hmotnost, věk, BMI, ASA skóre, Charlsonův index komorbidit, počáteční hodnoty nastavení, odchylky úhlu ventilu od dlouhé osy těla (Obázek 3.1) byly zaznamenány pro jakoukoli souvislost s vyšším počtem přenastavení ventilu.

Obrázek 3.1: Model polohy ventilu



Model polohy ventilu v prostoru vzhledem ke svislé ose těla (červená přerušovaná čára) s použitím úhlu ventilu 45° v sagitální i koronální rovině. Výsledný úhel (γ) k vertikální ose v prostoru je odvozen z úhlů ventilu k vertikální ose měřených v sagitální (α) a koronální (β) rovině podle vzorce:
$$\cos\gamma = \frac{\cos\alpha \cdot \cos\beta}{\sqrt{\sin^2\alpha \cdot \cos^2\beta + \cos^2\alpha \cdot \cos^2\beta + \cos^2\alpha \cdot \sin^2\beta}}$$

3.2.2 Procedura

Implantace VP zkratu byla provedena v souladu s řadou standardizovaných pravidel. (Fritsch a kol., 2014; Choux a kol., 1992; Privitera a kol., 2017) Komorový katétr byl zaveden z Kocherova bodu do frontálního rohu pravé laterální komory, aby se snížilo riziko poranění dominantní hemisféry. Peritoneální katétr byl zaveden laterálně od linea alba přes vlákna rectus abdominis pro snadnější identifikaci vrstev. Tunelování z řezu nad Kocherovým bodem bylo provedeno retroaurikulárně pomocí dlouhé zakřivené svorky, protože kopíruje tvar lebky. Druhý den ráno bylo standardně provedeno kontrolní CT mozku. Po potvrzení, že není přítomna žádná operační komplikace a po ověření polohy komorového katétru a ventilu byl pacient přemístěn na standardní oddělení, obvykle do čtyř pooperačních dnů propuštěn a vybaven dezinfekčním šamponem, který měl používat do zhojení rány.

3.2.3 Statistická analýza

Porovnání spojitých proměnných bylo provedeno t-testy, buď dvouvýběrovými nebo pro opakovaná měření. Ve všech případech byla p-hodnota menší než 0.05 považována za statisticky významnou. Všechny výpočty byly provedeny pomocí softwaru STATISTICA 13.5.

4. Výsledky

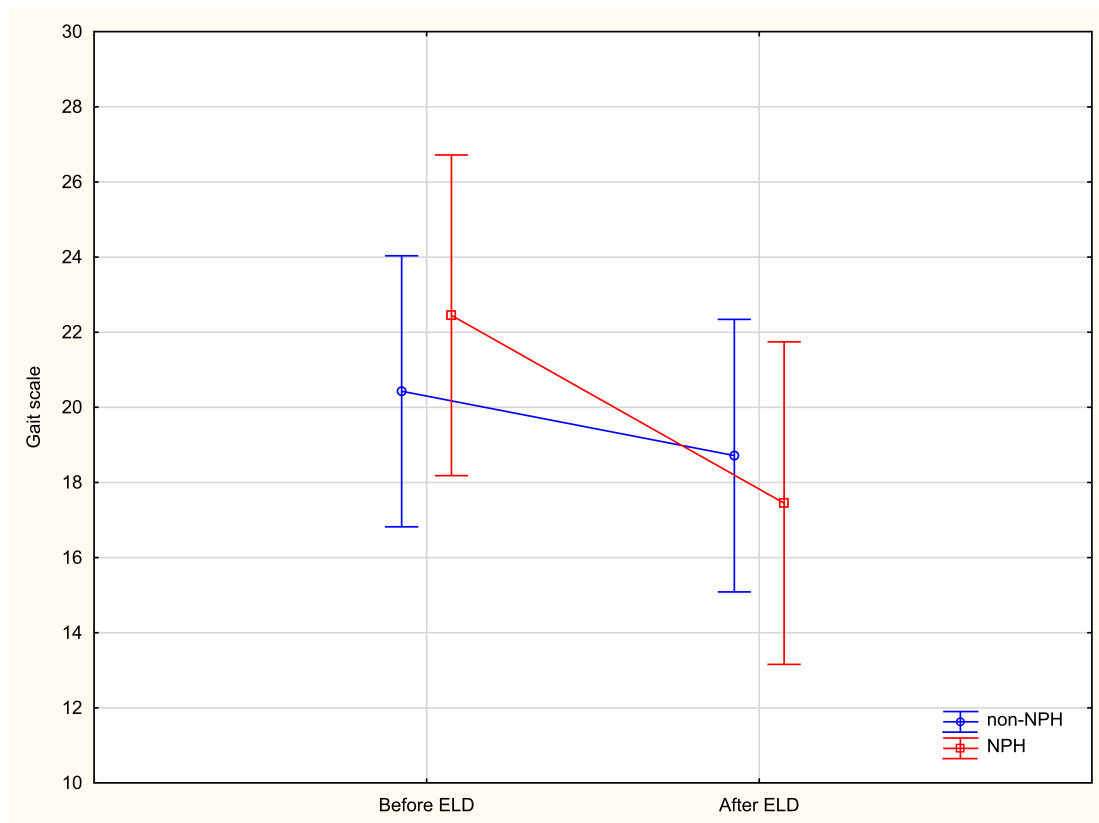
4.1 Role hydrocefalu s disproporčně zvětšenými subarachnoidálními prostory, úhlu corpus callosum a příznaku cingulárního sulku v predikci zlepšení chůze po zkratové operaci

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

4.1.1 Chůze v průběhu sledování

Počáteční průměrné skóre holandské škály chůze ve skupině non-NPH bylo 20.4 ± 9.5 . Po ELD bylo průměrné skóre chůze ve skupině non-NPH 18.7 ± 9.7 (Obrázek 4.1). Průměrný rozdíl mezi skóre ve skupině non-NPH byl 1.72 bodu (8.39 % průměrné zlepšení, $p = 0.008$). Počáteční průměrné skóre chůze ve skupině NPH bylo 22.5 ± 9.4 . Po ELD bylo průměrné skóre chůze ve skupině NPH 17.5 ± 9.3 . Průměrný rozdíl mezi skóre ve skupině NPH byl 5.0 bodů (22.27 % zlepšení, $p < 0.001$). Zlepšení chůze měřené pomocí holandské škály chůze bylo v obou skupinách statisticky významné ($p < 0.05$).

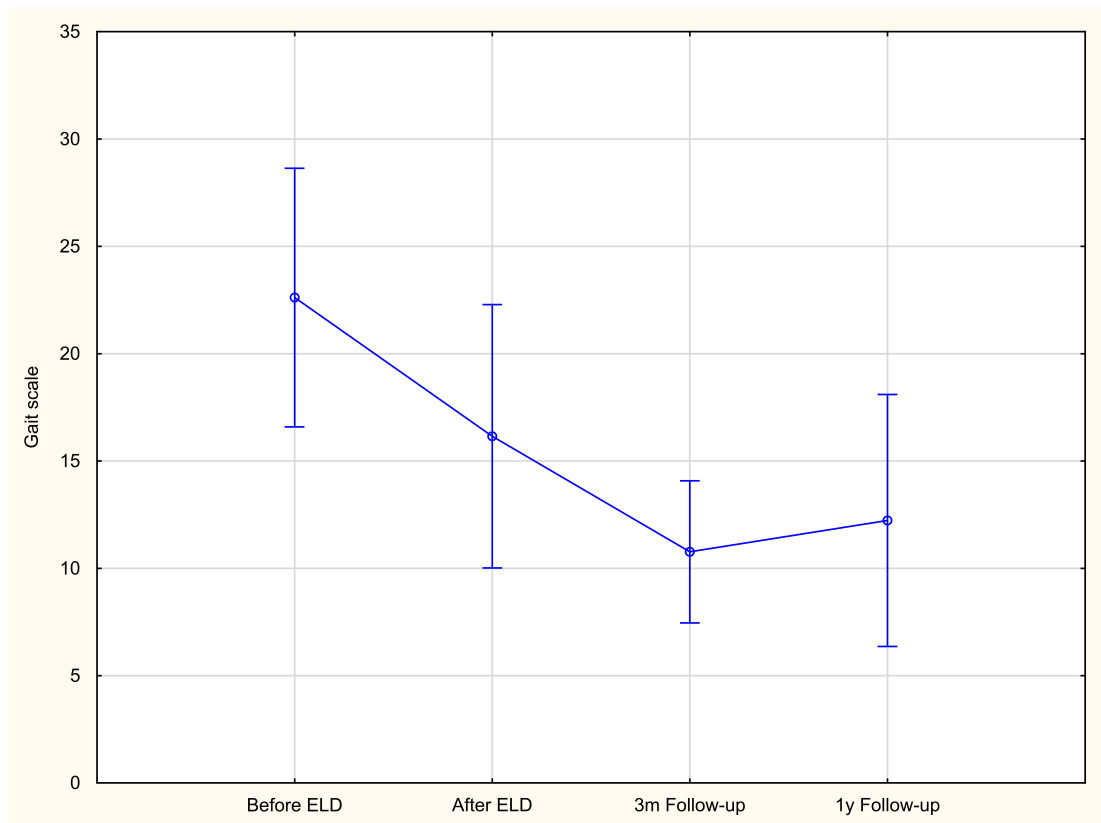
Obrázek 4.1: ELD a chůze



Skóre holandské škály chůze ve skupinách NPH a non-NPH před a po ELD.

Podařilo se nám provést všechna vyšetření u 16 z 32 pacientů se zkratem (50 %). Průměrné počáteční skóre u těchto 16 pacientů bylo 22.6 ± 10.0 a po ELD 16.2 ± 10.2 . Po 3 měsících sledování byla hodnota 10.8 ± 5.5 a po 1 roce 12.2 ± 9.7 (obrázek 4.2). Rozdíly mezi počátečním skóre, skóre po ELD a 3 měsících byly významné (počáteční vs. po ELD, $p = 0.005$; po ELD vs. 3 měsíce, $p = 0.018$). Rozdíly mezi výsledky po ELD, nebo po 3 měsících a 1 roce nebyly významné (3 měsíce vs. 1 rok, $p = 0.508$; po ELD vs. 1 rok, $p = 0.08$), nicméně po 1 roce se průměrný pacient zlepšil ve škále chůze ve srovnání s počátečním skóre ($p < 0.001$). U všech pacientů došlo během 3 měsíců ke zlepšení (> 15 % ve skóre holandské škály chůze). Po 1 roce měl jeden pacient < 15 % zlepšení skóre chůze a výkon jednoho pacienta byl ve srovnání s výchozím skóre horší. Míra zlepšení (> 15 % ve skóre holandské škály chůze) po 1 roce byla 87.5 %.

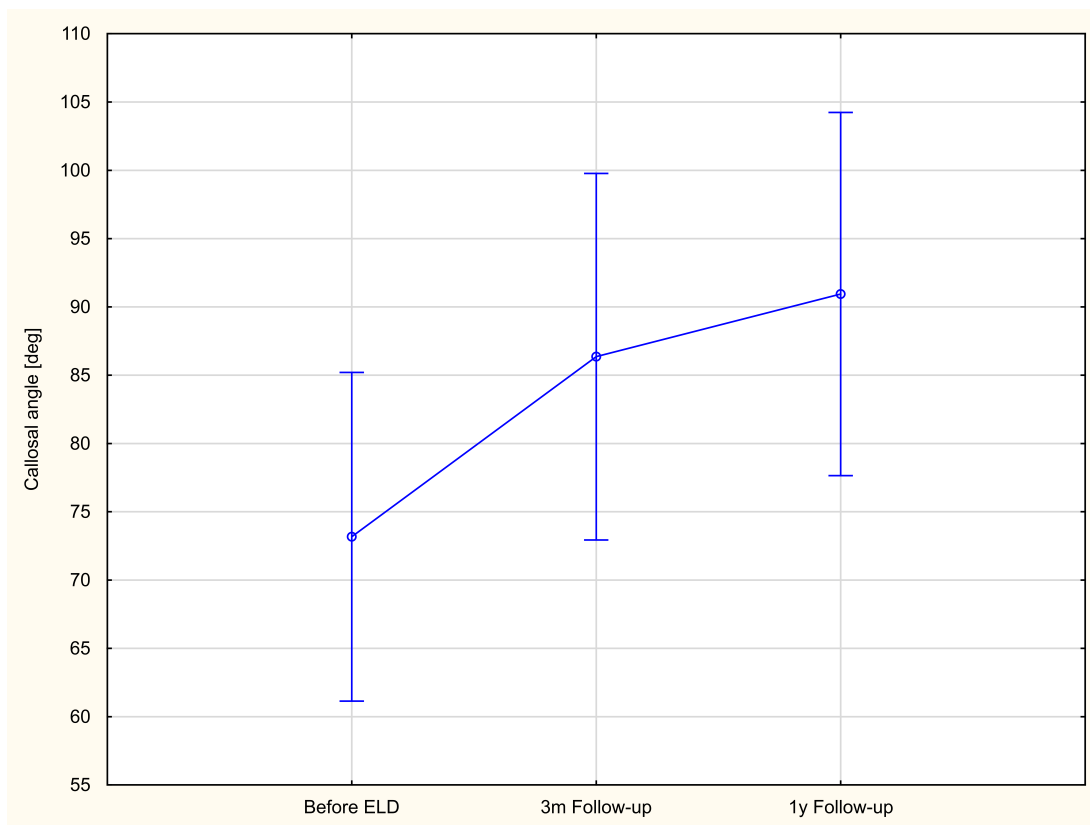
Obrázek 4.2: NPH a vývoj chůze



Skóre holandské škály chůze během 1 roku sledování ve skupině NPH.

Rozdíly ve skóre na stupnici chůze byly následovány zvýšením hodnoty úhlu corpus callosum (Obrázek 4.3). Počáteční průměrný úhel corpus callosum 73.2 ± 24.2 stupňů se zvýšil na 86.4 ± 27.0 po 3 měsících ($p < 0.001$) a na 90.3 ± 26.7 po 1 roce. Rozdíl mezi 3 měsíci a 1 rokem byl na hranici významnosti ($p = 0.07$)

Obrázek 4.3: CA u NPH



Hodnota úhlu corpus callosum během sledování ve skupině NPH.

4.1.2 Předoperační skóre pro hodnocení hydrocefalu s disproporčně zvětšenými subarachnoidálními prostory, úhel corpus callosum, příznak cingulárního sulku a Evansův index

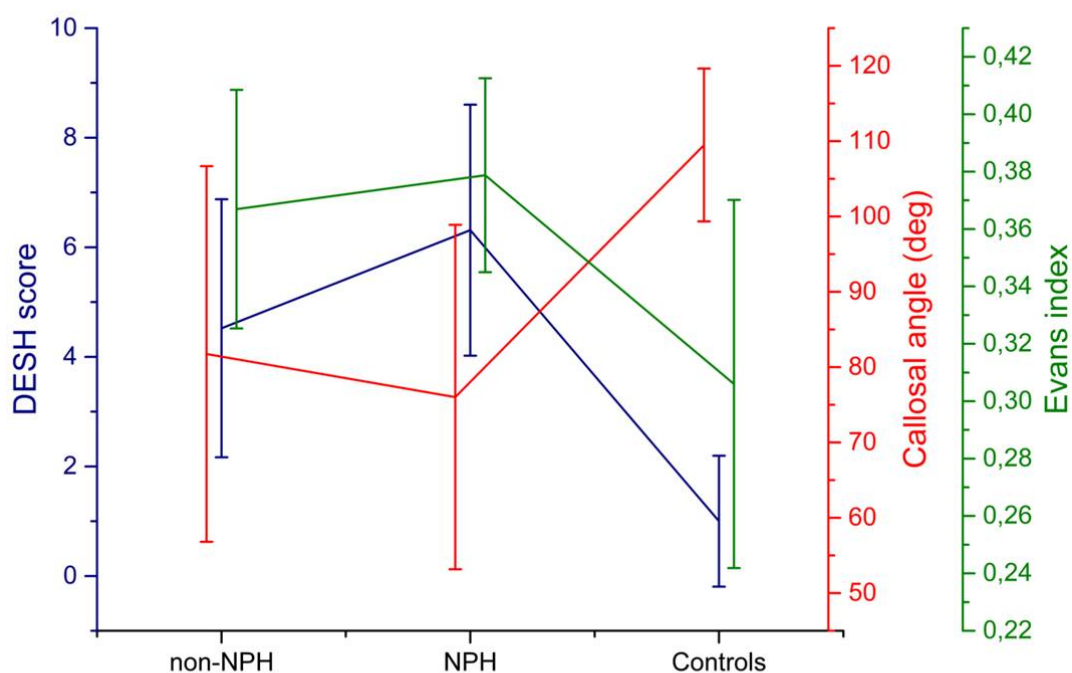
Průměrné počáteční DESH skóre bylo 6.3 ± 2.3 (rozsah 2-10) ve skupině NPH, 4.5 ± 2.4 (rozsah 0-10) ve skupině non-NPH a 1.0 ± 1.2 (rozsah 0-4) u kontrol. Rozdíly mezi skupinami byly statisticky významné. Hodnota DESH nekorelovala se zlepšením skóre chůze po ELD ve skupině NPH (Pearsonovo $r = 0.002$). Průměrný počáteční úhel corpus callosum ($^{\circ}$) byl 76.0 ± 22.9 (rozsah 40.7-119.3) ve skupině NPH, 81.7 ± 24.9 (rozsah 38-133) ve skupině non-NPH a 109.5 ± 10.2 (rozsah 93.0-128.6) v kontrolní skupině. Mezi kontrolami a NPH byly významné rozdíly, podobně jako mezi kontrolami a skupinou non-NPH. Rozdíl mezi NPH a non-NPH skupinou nelze považovat za významný ($p = 0.27$). Průměrný počáteční Evansův index byl 0.38 ± 0.03 ve skupině NPH, 0.37 ± 0.04 ve skupině bez NPH a 0.31 ± 0.06 u kontrol. Mezi kontrolami a NPH byly signifikantní rozdíly a podobně se objevovaly rozdíly také mezi kontrolami a skupinou non-NPH. Rozdíl mezi NPH a non-NPH skupinou nebyl významný ($p = 0.24$). Příznak cingulárního sulku byl přítomen u 20 pacientů ve skupině NPH, 18 pacientů ve skupině non-NPH a u všech kontrol. Příznak cingulárního sulku nebyl přítomen u 12 pacientů ve skupině NPH a u 28 pacientů ve skupině non-NPH ($p < 0.001$). Základní charakteristiky jsou znázorněny v tabulce 4.1 a na obrázku 4.4.

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

Příznak	Skupina			p hodnoty		
	NPH	non-NPH	K	NPH/ non-NPH	NPH	non-NPH
Škála chůze						
Iniciální skóre Škály chůze	22.5±9.4	20.4±9.5		0.471		
skóre Škály chůze po ELD	17.5±9.3	18.7±9.7		0.652		
Zlepšení	22.27 %	8.39 %			< 0.001	0.008
MRI parametry	NPH	non-NPH	K	NPH/ non-NPH	NPH/K	non-NPH/ K
DESH skóre	6.3±2.3	4.5±2.4	1.0±1.2	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Úhel Corpus callosum (°)	76.0±22.9	81.7±24.9	109.5±10.2	< 0.273	< 0.001	< 0.001
Evansův index	0.38±0.03	0.37±0.04	0.31±0.06	< 0.243	< 0.001	< 0.001
CSS (a/n)	20/12	18/28	0/15	$\chi^2=16.25$; $p < 0.001$		

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

Obrázek 4.4: DESH, úhel corpus callosum a Evansův index



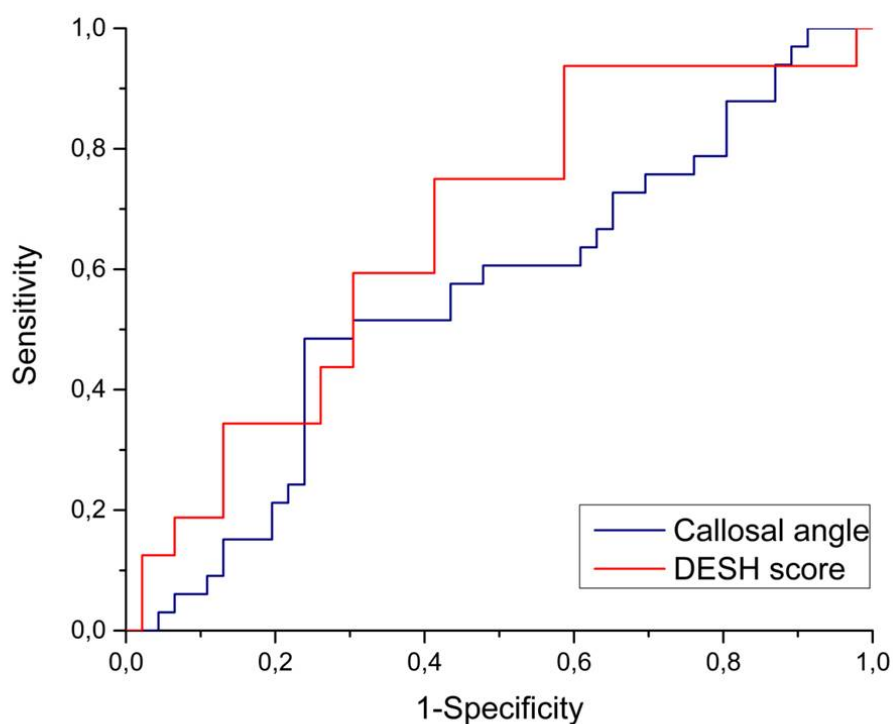
Srovnání skóre DESH, hodnot úhlu corpus callosum a Evansových indexů mezi NPH, non-NPH a kontrolní skupinou.

4.1.3 ROC analýza

Optimální hodnota úhlu corpus callosum pro odlišení skupin NPH a non-NPH byla stanovena pomocí maximálního Youdenova J na 68°. Při použití této hodnoty byl výkon testu následující: senzitivita 48.49 %, specificita 76.09 %, pozitivní prediktivní hodnota (PPV) 59.26 % a negativní prediktivní hodnota (NPV) 67.31 %. Plocha pod křivkou (AUC) byla 55.67 %. Optimální DESH skóre pro odlišení

skupin NPH a non-NPH bylo stanoveno pomocí maximálního Youdenova J na 4 body. Při použití této hodnoty byl výkon testu: senzitivita 93.75 %, specificita 41.30 %, PPV 52.63 % a NPV 90.48 %. AUC byla 71.33 %. Grafy analýzy ROC jsou shrnuty na Obrázku 4.5. Statistické hodnoty pro příznak cingulárního sulku při odlišení skupin NPH a non-NPH byly následující: senzitivita 62.50 %, specificita 60.87 %, PPV 52.63 % a NPV 70.00 %. Přesnost testu byla 61.54 % (Tabulka 4.2).

Obrázek 4.5: ROC křivky pro DESH a CA



ROC analýza úhlu corpus callosum a DESH skóre pro indikaci pravděpodobného NPH pro kalosální úhel 68 stupňů a DESH skóre 4, které mají maximální Youdenův index.

Tabulka 4.2: Příznak cingulárního sulku

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

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

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

Po dokončení všech testů bylo u 21 pacientů diagnostikováno pravděpodobné iNPH a podstoupili implantaci ventrikuloperitoneálního zkratu M.blue®. Průměrný věk pacientů byl 72.10 ± 5.96 (\pm směrodatná odchylka). Mezi pacienty bylo 12 mužů a devět žen. Kompletní triáda symptomů byla pozorována u 15 pacientů (71%). Žádný z pacientů neměl předoperačně bolesti hlavy. Pooperační bolesti hlavy u dvou pacientů souvisely s předrénováním a byly vyřešeny úpravou ventilů. Po třech měsících neměl žádný z pacientů bolesti hlavy. Pět pacientů pocítovalo předoperačně závratě. Jeden pacient měl po třech měsících po implantaci zkratu závratě, což však souviselo s jeho kardiovaskulárním onemocněním. Evansův index byl 0.38 ± 0.05 . Všichni pacienti se po třech měsících od implantace VP zkratu významně zlepšili v Kieferově škále, holandské škále chůze (čas, počet kroků, hodnocení kvality), skóre ICIQ-UI a skóre MCS-12. Skóre PCS-12 a MoCA u pacientů zůstaly stabilní. Podobná významná zlepšení byla pozorována u pacientů s počtem nastavení ≤ 1 . Všichni pacienti se v průměru zlepšili v opožděném vizuálním rozpoznávání (ROCFT 30 min), učení (AVLT I-V), ve střednědobé paměti a také v exekutivních funkcích (verbální plynulost s písmeny N, K a P) (Tabulka 4.3). Pacienti ($n=14$) s ≤ 1 úpravou nastavení ventilu se v průměru zlepšili také ve vizuokonstrukčních dovednostech, vizuoprostorové percepci, schopnosti analýzy a syntézy, jemné motorice (WAIS – III) a okamžitém vybavování z krátkodobé paměti (AVLT VI) (Tabulka 4.4). Pacienti ($n=7$) s > 1 úpravou nastavení se zlepšili pouze ve skóre chůze a skóre kroků holandské škály chůze (Tabulka 4.5).

Tabulka 4.3: Výsledky M.blue® celkem

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

Shrnutí studovaných parametrů a jejich změn v prvních 3 měsících po zkratu u všech pacientů. Všechny hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka a významné rozdíly jsou označeny tučně.

perc – percentil, b – body, n – počet, s – sekundy.

Tabulka 4.4: Výsledky M.blue® u pacientů s ≤ 1 nastavením

	Před	3 měsíce	p hodnoty
Kieferova škála (b)	8.79±3.51	5.79±2.67	0.0004
PCS-12 (perc)	35.68±6.16	41.34±9.11	0.0784
MCS-12 (perc)	40.27±10.15	50.99±9.72	0.0011
Skóre chůze (b)	12.57±5.05	8.43±4.31	0.0000
Skóre kroků (b)	8.36±1.60	7.43±1.83	0.0023
Skóre času (b)	7.64±2.17	6.64±2.21	0.0050
Skóre škály chůze (celkem) (b)	28.57±8.43	19.71±7.13	0.0000
ICIQUI SF (b)	8.93±6.07	5.93±6.31	0.0497
MoCA (b)	20.17±4.17	19.33±5.28	0.3337
ROCFT kopie (b)	25.21±7.22	26.95±4.41	0.4562
ROCFT ucho (b)	1.73±0.47	1.60±0.52	0.0805
ROCFT 3min (b)	7.04±4.46	9.75±6.47	0.1832
ROCFT 30min (b)	9.11±3.66	11.39±6.56	0.1519
WAIS - III (b)	18.58±5.65	24.50±7.82	0.0204
AVLT I-V (b)	22.00±12.73	32.60±5.30	0.0291
AVLT B (b)	3.42±1.17	3.70±1.16	0.8321
AVLT VI (b)	2.58±2.02	4.60±2.46	0.0018
AVLT VII (b)	2.83±3.01	4.80±3.12	0.1152
AVLT rec SF (b)	10.60±5.28	11.00±5.12	0.1824
AVLT rec SF chyby (n)	7.60±5.74	7.00±6.04	0.2602
AVLT rec FCH (b)	14.27±1.27	14.71±0.49	0.2354
NKP (n)	24.92±8.54	32.50±5.76	0.0126
Zvířata (n)	15.92±4.27	14.70±3.34	0.1001
Zelenina (n)	8.67±1.88	9.10±1.91	0.5217
TMT B (s)	226.71±101.54	198.38±104.98	0.7348
TMT A (s)	85.75±33.48	83.50±42.83	0.7828
GDS (b)	5.23±2.89	4.17±2.59	0.1567

Shrnutí studovaných parametrů a jejich změn v prvních 3 měsících po zkratu u pacientů s ≤ 1 změnou nastavení ventilu. Všechny hodnoty jsou uvedeny jako průměr \pm směrodatná odchylka a významné rozdíly jsou označeny tučně.

perc – percentil, b – body, n – počet, s – sekundy.

Tabulka 4.5: Výsledky M.blue® u pacientů s > 1 nastavením

	Před	3 měsíce	p hodnoty
Kieferova škála (b)	9.14±3.63	6.86±4.45	0.0750
PCS-12 (perc)	40.16±9.21	36.43±7.13	0.2626
MCS-12 (perc)	40.12±12.24	49.28±8.99	0.0987
Skóre chůze (b)	12.86±4.74	8.86±4.45	0.0001
Skóre kroků (b)	8.43±2.15	7.71±2.43	0.0465
Skóre času (b)	7.71±2.63	7.14±3.08	0.4927
Skóre škály chůze (celkem) (b)	29.00±9.06	24.29±10.44	0.0848
ICIQUI SF (b)	9.57±7.64	5.57±6.16	0.0771
MoCA (b)	18.57±7.57	17.00±8.37	0.3186
ROCFT kopie (b)	21.08±12.52	26.20±5.50	0.5488
ROCFT ucho (b)	1.83±0.41	1.80±0.44	0.2287
ROCFT 3min (b)	10.80±7.98	13.70±4.88	0.2492
ROCFT 30min (b)	9.20±7.34	12.60±3.63	0.1101
WAIS - III (b)	29.00±9.90	25.80±11.45	0.7693
AVLT I-V (b)	25.75±2.06	28.60±8.26	0.9435
AVLT B (b)	2.80±1.30	2.40±1.67	0.5870
AVLT VI (b)	3.20±1.64	2.40±2.51	0.4050
AVLT VII (b)	2.40±1.67	2.00±1.58	0.1778
AVLT rec SF (b)	10.40±3.79	11.20±4.82	0.3739
AVLT rec SF chyby (n)	3.40±1.67	5.20±3.70	0.1671
AVLT rec FCH (b)	14.60±0.55	13.50±2.38	0.4228
NKP (n)	22.67±13.13	27.00±11.05	0.8276
Zvířata (n)	16.80±6.38	17.00±4.47	0.9128
Zelenina (n)	8.40±2.88	7.40±3.21	0.2980
TMT B (s)	183.50±69.36	169.50±18.95	0.7129
TMT A (s)	95.80±31.95	65.20±11.19	0.0662
GDS (b)	3.86±3.44	3.50±3.27	0.5430

Shrnutí studovaných parametrů a jejich změn v prvních 3 měsících po zkratu u pacientů s > 1 změnou nastavení ventilu. Všechny hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka a významné rozdíly jsou označeny tučně.

perc – percentil, b – body, n – počet, s – sekundy.

Pro studium vztahu mezi předoperačními hodnotami a úpravami ventilu byli pacienti rozděleni do dvou podskupin podle toho, zda měli jednu nebo více úprav ventilu (Tabulka 4.6). Nižší BMI (24.79 ± 1.85 vs. 28.73 ± 2.59 , $p=0.02$) významně souviselo s vyšším počtem úprav nastavení ventilu. Ostatní proměnné nebyly významné. Konečné nastavení u pacientů s > 1 úpravou nastavení ventilu a s průměrným BMI 24.79 ± 1.85 bylo o 4.71 ± 2.59 cm H₂O vyšší než u pacientů s maximálně jednou úpravou (průměrný BMI 28.73 ± 2.59) s hodnotou p blízko hranice významnosti ($p = 0.085$). U osmi pacientů se během studie vyvinuly subdurální efuze, které byly vyřešeny úpravou nastavení ventilu. Pět z nich mělo > 1 změnu nastavení ventilu. Jeden pacient měl malpozici ventrikulárního katétru (4.76 %), zatímco zkratový systém fungoval správně a revizní operace nebyla indikována. U jednoho pacienta byla provedena reimplantace zkratu po infekci systémem (4.76 %) a po revizi došlo ke zlepšení.

Tabulka 4.6: Proměnné dle nastavení u M.blue®

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

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

5. Diskuze

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

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

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

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

Abychom otestovali prognostický přínos DESH, porovnali jsme zlepšení skóre chůze u pacientů s VP zkratem před a po ELD se skóre DESH. DESH skóre však nekorelovalo ($r = 0.002$) se zlepšením skóre chůze po ELD. To je podobné jako zjištění Ahmeda a kol., (Ahmed a kol., 2018) protože nezjistili žádné významné rozdíly ve velikosti nebo podílu zlepšení chůze na základě přítomnosti nebo nepřítomnosti DESH. Hong a kol. (Hong a kol., 2018) odhalili vyšší výskyt příznaků DESH ve skupině reagující na zkrat (13 ze 14 pacientů) ve srovnání se skupinou nereagující (6 ze 12 pacientů), ale o indikaci implantace zkratu nebylo rozhodnuto na základě funkčního vyšetření CSF. Podobně Virhammar a kol. (Virhammar a kol., 2014a) došli k závěru, že malý úhel corpus callosum a přítomnost DESH byly prediktory pozitivního výsledku po implantaci zkratu, nicméně 4/7 (57 %) pacientů s úhlem corpus callosum $> 90^\circ$ se zlepšilo a 23/36 (64 %) pacientů bez DESH se také zlepšilo. Craven a kol. (Craven a kol., 2016) prezentovali 78 pacientů

po implantaci VP zkratu, kteří vykazovali měřitelné zlepšení jeden rok po operaci (76 % těchto pacientů); 24 (31 %) z nich bylo DESH pozitivních a 54 (69 %) bylo DESH negativních. Znak DESH měl odhadovanou PPV 77 % a NPV 25 %. Hodnocení DESH, zařazovací kritéria a ukazatele výsledků byly odlišné od naší studie, ale můžeme souhlasit se závěrem, že pacienti s negativním DESH by neměli být kontraindikováni k implantaci VP zkratu a měli by podstoupit funkční vyšetření CSF. ROC analýza DESH skóre ukázala, že je to ucházející prediktivní znak pro iNPH, lepší než měření pouze úhlu corpus callosum, ale zdá se, že bez funkčního testování může být predikce odezvy VP zkratu špatná.

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

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

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

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

rutinně hodnocen a jaké další informace může pro konkrétního pacienta obsahovat.

5.1.1 Limitace

Přestože je porucha chůze nejčastějším příznakem a nejvíce reaguje na zkratovou terapii, nezaměřili jsme se na inkontinenci a kognitivní poruchy v souvislosti s MRI známkami. Rutinně vyhodnocujeme poruchy chůze pomocí holandské škály chůze, protože zahrnuje nejen čas a počet kroků na 10 metrů, ale také 8 různých charakteristik chůze. Ravdin a kol. (Ravdin a kol., 2008) potvrdili význam této škály pro analýzu chůze u NPH. Tato metoda se však liší od výsledků měření např. Timed Up and Go testu, často používaného v jiných studiích. To může být částečně důvod různých výsledků v naší studii. Takzvané NPH a non-NPH skupiny byly pojmenovány podle pozitivitu funkčních testů. Zde by mohl být zdroj zkreslení, protože někteří pacienti s negativními testy mohou mít přesto prospěch z implantace zkratu. Další problém souvisí s nezaslepeným designem studie: neurochirurgové, neuropsychologové a neurologové věděli o léčbě, která představuje možný zdroj zkreslení. Tato studie byla jednocentrickou prospektivní studií, nicméně kohorta byla relativně malá a podle důvodů uvedených v metodologické části jsme byli schopni kompletně vyšetřit pouze 50 % operovaných pacientů.

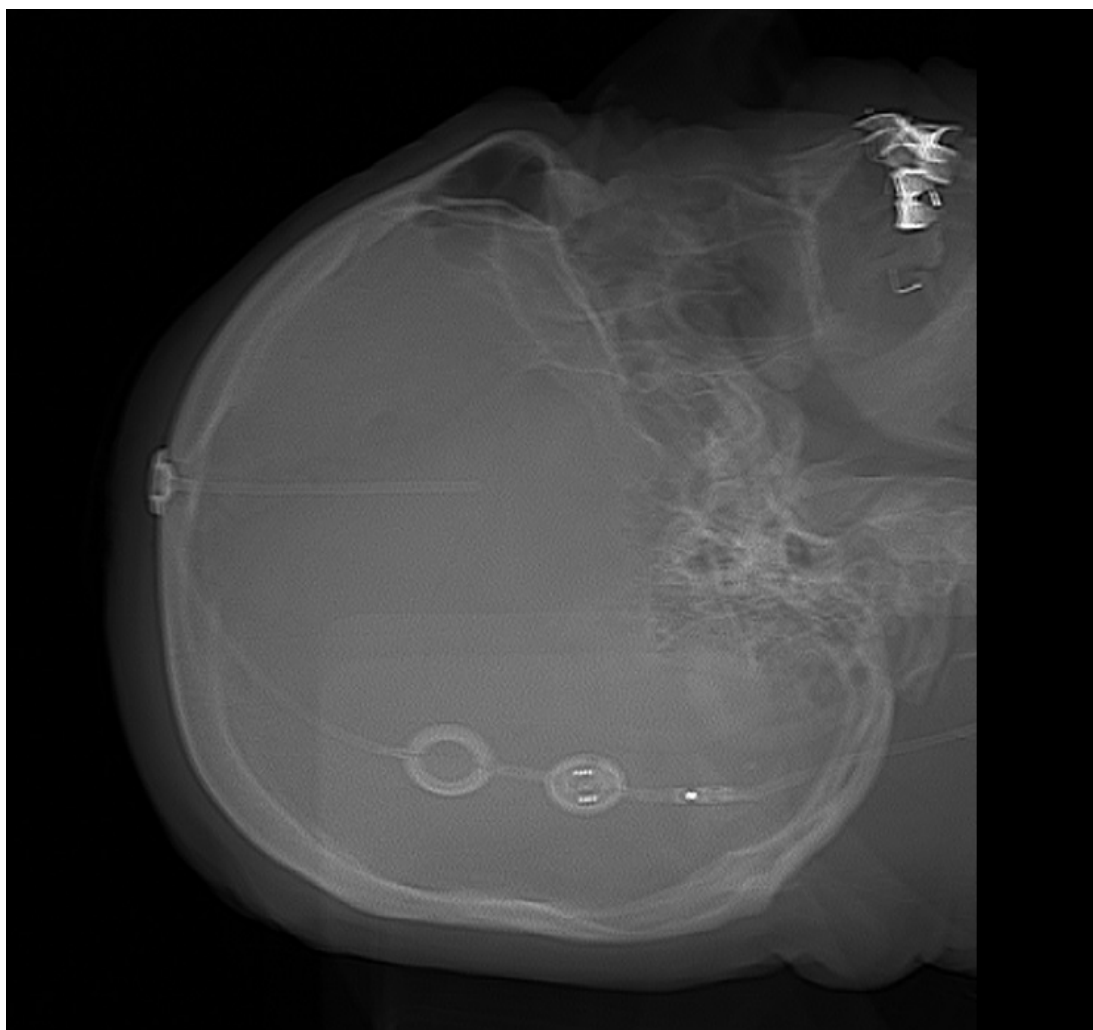
5.2 První zkušenosti s ventilem M.blue® u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem

U všech pacientů bylo dosaženo příznivého postavení ventilu jen s nepatrnými odchylkami od vertikální osy (Obrázek 5.1). Vzhledem k zakřivení lebky je dosažení vertikality téměř nemožné i v nejrovnějších oblastech. Odchylka ventilu od dlouhé osy se však v podskupině pacientů s > 1 úpravou ventilu nelišila. Pokud je ventil nastaven na 20 cm H₂O, odchylka 20° by znamenala snížení otevíracího tlaku asi o 3 cm H₂O ve vertikální poloze, a naopak 3 cm H₂O příspěvek k otevíracímu tlaku počínaje od 10° stupňů k horizontální poloze. O příspěvek cca 14 cm H₂O k otevíracímu tlaku u gravitační jednotky by se však jednalo, pokud by byl ventil nastaven na maximální hodnotu (40 cm H₂O) ve vodorovné poloze pacienta při stejné výchylce ventilu. Význam těchto faktů o funkci ventilu pro další vývoj onemocnění a očekávané výsledky terapie není znám. Každý pacient také v průběhu dne zaujímá různé polohy a je velmi obtížné odhadnout klinické důsledky odchylky 15° pro každého konkrétního pacienta. S jistotou však lze říci, že pokud je poloha ventilu nesprávná, funkce ventilu se změní. V současné době je možné pouze odhadovat funkci ventilu při různých nastaveních a polohách pomocí aplikace vytvořené výrobcem. Význam tohoto modelování a měření přesné polohy ventilu v horizontální nebo vertikální poloze pacienta není znám, stejně jako chování systému při aktivitě nebo při rychlých změnách polohy pacienta. Testování in vitro nezávislou laboratoří, jako je tomu např. pro ventil ProGAV®, (Allin a kol., 2006) není v současné době k dispozici. Závěr této laboratoře s mnohaletými zkušenostmi ukazuje, že doporučení výrobce mohou charakterizovat zkratové systémy omezeně. (Chari a kol., 2014)

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

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

Obrázek 5.1: Poloha ventilu



Příznivé postavení ventilu na laterogramu při provedení CT vyšetření s minim. odchylkou od vertikální osy těla.

5.2.1 Limitace

Omezení senzitivity a specifity lumbálního infuzního testu a testování pomocí vnější lumbální drenáže pro diagnózu iNPH by teoreticky mohlo omezit terapii u části pacientů, kteří by mohli mít prospěch ze zkratové operace, ale nebyli na základě negativity těchto testů indikováni k operaci. Avšak v této studii všichni pacienti, kteří podstoupili tyto testy, měli tato vyšetření pozitivní a byli k operaci indikováni. Vzhledem k tomu, že definitivní diagnóza iNPH je založena na reakci ke zkratové operaci, (Nakajima a kol., 2021) takové zkrácení výběru omezuje všechny studie týkající se terapie iNPH. Funkční testování má však před zkratovou operací silnou podporu v literatuře, (Nakajima a kol., 2021; Marmarou a kol., 2005a) a proto by přechod na jiná indikační kritéria zkratové operace mohl vést ke zbytečným operacím u některých pacientů. Za druhé odchylka úhlu ventilu je odvozena z normální polohy na zádech, což může být nedostatečné k vyjádření všech poloh hlavy a těla a jejich dopadu na funkci ventilu během dne. A konečně sledování v této studii je relativně krátké a výsledky nelze použít k upřednostnění gravitačních ventilů při léčbě iNPH. Je zapotřebí delšího sledování a srovnávací

randomizované prospektivní studie.

6. Závěr a zhodnocení hypotéz

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

6.1.1 Závěr studie

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

6.1.2 Výhled do budoucna

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

6.1.3 Zhodnocení hypotéz

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

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

6.2.1 Závěr studie

Počáteční výsledky se systémem zkratu M.blue® u pacientů s iNPH jsou slibné. Pozitivní klinický efekt byl zjištěn u 21 pacientů s iNPH po třech měsících od

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

6.2.2 Výhled do budoucna

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

6.2.3 Zhodnocení hypotéz

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

7. Souhrn/Summary

7.1 Souhrn

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

Role DESH, úhlu corpus callosum a příznaku cingulárního sulku u iNPH pacientů V souboru 78 možných iNPH pacientů, u kterých proběhlo funkční testování, z nichž 32 podstoupilo zkratovou operaci, jsme hodnotili možnost využití morfologických známek získaných pomocí MRI v predikci zlepšení chůze oproti zlatému standardu v podobě funkčního testování - lumbálního infuzního testu a vnější lumbální drenáže. Průměrné DESH skóre bylo statisticky signifikantně vyšší u pacientů, kteří byli k operaci vybráni na základě funkčního testování, i oproti zdravým kontrolám. Avšak skupiny pravděpodobných iNPH pacientů s poruchou chůze diagnostikovanou vysokým skóre DESH, nebo pozitivním funkčním testováním se nepřekrývaly a skóre DESH nekorelovalo se zlepšením chůze po ELD. Úhel corpus callosum byl v predikci slabší, příznak cingulárního sulku se ukázal jako slabý. Zvětšení v úhlu corpus callosum doprovázelo klinické zlepšení pacientů, ale korelace nebyly studovány. Závěrem studie je, že přes invazivitu funkčních vyšetření je význam těchto metod ve výběru iNPH pacientů k VP zkratu nezastupitelný. Nadále je však prostor neinvazivní metody studovat a rozšiřovat jejich potenciál nejen pro diagnostiku iNPH, ale i pro diferenciatně diagnostický rozbor, sledování komorbidit či rozbor prediktivních parametrů pro výběr pacientů k operaci.

První zkušenosti s ventilem M.blue® u iNPH pacientů U 21 pacientů s pravděpodobným iNPH jsme sledovali klinický vývoj v prvních třech měsících po implantaci VP zkratu s nastavitelným gravitačním ventilem M.blue®. Symptomy pacientů a výsledky zkratové terapie jsme hodnotili pomocí široké palety vyšetření nad poměry dostupné literatury, která se terapií iNPH zabývá. Ukázali jsme, že zařízení je v léčbě iNPH bezpečné a výsledky jsou srovnatelné s výsledky, které uvádějí práce zabývající se jinými typy ventilů. Doporučili jsme volbu iniciačního nastavení oproti doporučením od výrobce systému a dokumentovali jsme adekvátní možnosti manipulace s nastavením v případě neuspokojivé míry drenáže mozkomíšního moku. Studie poskytla vhodné závěry a zkušenosti pro další srovnávací studie zkratových zařízení, které by se mohly zabývat možnostmi budoucích doporučení při volbě zkratového zařízení pro terapii iNPH.

7.2 Summary

The mainstay of this thesis was a complex approach to the diagnosis and treatment of patients with NPH. The thesis is based on a broad literature review, with the help of which the diagnosis and treatment of patients in the studies, which are the pillar of this thesis, were conducted. We focused on the possibility of using morphological signs on MRI to predict improvement in gait after cerebrospinal fluid diversion in comparison to a reference standard in the form of functional testing. We also evaluated the short-term clinical follow-up of patients with iNPH treated with a modern shunt system with an adjustable gravity valve. We showed that its use could make sense in iNPH patients and we developed recommendations for the choice of initial setting. However, due to the absence of a randomized control group, the results cannot be used to prefer choice of this system over other available devices.

Role of DESH, corpus callosum angle and cingulate sulcus sign in iNPH patients In a group of 78 possible iNPH patients, who underwent functional testing, while 32 of them underwent shunt surgery, we evaluated the possibility of using morphological signs obtained by MRI in prediction of the improvement of gait in patients compared to the gold standard in the form of functional testing - lumbar infusion test and external lumbar drainage. The average DESH score was significantly higher in patients who were selected for surgery on the basis of functional testing and also in comparison to healthy controls. However, groups of probable iNPH patients with gait impairment diagnosed by high DESH scores or positive functional testing did not overlap, and DESH scores did not correlate with improvement in gait after ELD. The callosal angle was weaker in the prediction, the sign of the cingulate sulcus turned out to be weak. Increases in the callosal angle accompanied the patients' clinical improvement, but correlations were not studied. The conclusion of the study is that, despite the invasiveness of functional examinations, the importance of these methods in the selection of iNPH patients for VP shunt is irreplaceable. However, there is still room for non-invasive methods to study and expand their potential not only for the diagnosis of iNPH, but also for differential diagnostic analysis, monitoring of comorbidities or analysis of predictive parameters for selecting patients for surgery.

First experiences with the M.blue® valve in iNPH patients We followed the clinical development in the first three months after implantation of a VP shunt with an adjustable M.blue® gravity valve in 21 patients with probable iNPH. We evaluated patients' symptoms and results of shunt therapy using a wide range of examinations beyond the available literature that deals with iNPH therapy. We have shown that the device is safe in the treatment of iNPH and the results are comparable to those reported in studies with other types of valves. We recommended the choice of the initial setting against the system manufacturer's recommendations and documented adequate options for manipulating the setting in the event of an unsatisfactory rate of CSF drainage. The study provided appropriate conclusions and experiences for further comparative studies of shunt devices for the possibility of future recommendations in the choice of shunt device for iNPH therapy.

8. Seznam použité literatury

- ADACHI, M., KAWANAMI, T., OHSHIMA, F. a KATO, T. (2006). Upper midbrain profile sign and cingulate sulcus sign: MRI findings on sagittal images in idiopathic normal-pressure hydrocephalus, Alzheimer's disease, and progressive supranuclear palsy. *Radiation Medicine*, **24**(8), 568–572. ISSN 0288-2043. doi: 10.1007/s11604-006-0074-6.
- ADAMS, R. D., FISHER, C. M., HAKIM, S., OJEMANN, R. G. a SWEET, W. H. (1965). Symptomatic Occult Hydrocephalus with Normal Cerebrospinal-Fluid Pressure. *New England Journal of Medicine*, **273**(3), 117–126. ISSN 0028-4793. doi: 10.1056/NEJM196507152730301. URL <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM196507152730301>. Publisher: Massachusetts Medical Society.
- AGARWAL, N., KASHKOUSH, A., MCDOWELL, M. M., LARIVIERE, W. R., ISMAIL, N. a FRIEDLANDER, R. M. (2018). Comparative durability and costs analysis of ventricular shunts. *Journal of Neurosurgery*, pages 1–8. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2017.11.JNS172212.
- AGERSKOV, S., WALLIN, M., HELLSTRÖM, P., ZIEGELITZ, D., WIKKELSÖ, C. a TULLBERG, M. (2019). Absence of Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus, a Sharp Callosal Angle, or Other Morphologic MRI Markers Should Not Be Used to Exclude Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus from Shunt Surgery. *AJNR. American journal of neuroradiology*, **40**(1), 74–79. ISSN 1936-959X. doi: 10.3174/ajnr.A5910.
- AGRAWAL, A., BHATTACHARYA, A., KAMBLE, N., YADAV, R. a PAL, P. K. (2021). Effect of Lumbar Drainage on Cortical Excitability in Normal Pressure Hydrocephalus. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, **48**(2), 253–258. ISSN 0317-1671. doi: 10.1017/cjn.2020.169.
- AHMED, A. K., LUCIANO, M., MOGHEKAR, A., SHIN, J., AYGUN, N., SAIR, H. I., RIGAMONTI, D. a BLITZ, A. M. (2018). Does the Presence or Absence of DESH Predict Outcomes in Adult Hydrocephalus? *AJNR. American journal of neuroradiology*, **39**(11), 2022–2026. ISSN 1936-959X. doi: 10.3174/ajnr.A5820.
- AHN, J. H., CHO, H., KIM, J.-H., KIM, S. H., HAM, J.-S., PARK, I., SUH, S. H., HONG, S. P., SONG, J.-H., HONG, Y.-K., JEONG, Y., PARK, S.-H. a KOH, G. Y. (2019). Meningeal lymphatic vessels at the skull base drain cerebrospinal fluid. *Nature*, **572**(7767), 62–66. ISSN 1476-4687. doi: 10.1038/s41586-019-1419-5.
- AKAI, K., UCHIGASAKI, S., TANAKA, U. a KOMATSU, A. (1987). Normal pressure hydrocephalus. Neuropathological study. *Acta Pathologica Japonica*, **37**(1), 97–110. ISSN 0001-6632.
- AKIGUCHI, I., ISHII, M., WATANABE, Y., WATANABE, T., KAWASAKI, T., YAGI, H., SHIINO, A., SHIRAKASHI, Y. a KAWAMOTO, Y. (2008). Shunt-responsive parkinsonism and reversible white matter lesions in patients with idiopathic

- NPH. *Journal of Neurology*, **255**(9), 1392–1399. ISSN 1432-1459. doi: 10.1007/s00415-008-0928-1. URL <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0928-1>.
- AKIYAMA, Y., YOKOYAMA, R., TAKASHIMA, H., KAWATA, Y., ARIHARA, M., CHIBA, R., KIMURA, Y., MIKAMI, T. a MIKUNI, N. (2021). Accumulation of Macromolecules in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurologia Medico-Chirurgica*, **61**(3), 211–218. ISSN 1349-8029. doi: 10.2176/nmc.oa.2020-0274.
- ALBECK, M. J., BØRGESEN, S. E., GJERRIS, F., SCHMIDT, J. F. a SØRENSEN, P. S. (1991). Intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow conductance in healthy subjects. *Journal of Neurosurgery*, **74**(4), 597–600. ISSN 0022-3085. doi: 10.3171/jns.1991.74.4.0597.
- ALGIN, O., HAKYEMEZ, B., TASKAPILIOGLU, O., OCAKOGLU, G., BEKAR, A. a PARLAK, M. (2009). Morphologic features and flow void phenomenon in normal pressure hydrocephalus and other dementias: are they really significant? *Academic Radiology*, **16**(11), 1373–1380. ISSN 1878-4046. doi: 10.1016/j.acra.2009.06.010.
- ALLALI, G., LAIDET, M., BEAUCHET, O., HERRMANN, F. R., ASSAL, F. a ARMAND, S. (2013). Dual-task related gait changes after CSF tapping: a new way to identify idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, **10**, 117. ISSN 1743-0003. doi: 10.1186/1743-0003-10-117. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880034/>.
- ALLALI, G., LAIDET, M., ARMAND, S., SAJ, A., KRACK, P. a ASSAL, F. (2018). Apathy in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A marker of reversible gait disorders. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, **33**(5), 735–742. ISSN 1099-1166. doi: 10.1002/gps.4847.
- ALLIN, D. M., CZOSNYKA, Z. H., CZOSNYKA, M., RICHARDS, H. K. a PICKARD, J. D. (2006). In vitro hydrodynamic properties of the Miethke ProGAV hydrocephalus shunt. *Cerebrospinal Fluid Research*, **3**, 9. ISSN 1743-8454. doi: 10.1186/1743-8454-3-9.
- ALVI, M. A., BROWN, D., YOLCU, Y., ZREIK, J., JAVEED, S., BYDON, M., CUTSFORTH-GREGORY, J. K., GRAFF-RADFORD, J., JONES, D. T., GRAFF-RADFORD, N. R., COGSWELL, P. M. a ELDER, B. D. (2021). Prevalence and Trends in Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus in the United States: Insights from the National Inpatient Sample. *World Neurosurgery*, **145**, e38–e52. ISSN 1878-8769. doi: 10.1016/j.wneu.2020.09.012.
- AMMAR, A., ABBAS, F., AL ISSAWI, W., FAKHRO, F., BATARFI, L., HENDAM, A., HASEN, M., EL SHAWARBY, M. a AL JEhani, H. (2017). Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Syndrome: Is It Understood? The Comprehensive Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Theory (CiNPHT). In AMMAR, A., editor, *Hydrocephalus: What do we know? And what do we still not know?*, pages 67–82. Springer International Publishing, Cham. ISBN 978-3-319-61304-8. doi: 10.1007/978-3-319-61304-8_5. URL https://doi.org/10.1007/978-3-319-61304-8_5.

- ANDERSSON, J., ROSELL, M., KOCKUM, K., LILJA-LUND, O., SÖDERSTRÖM, L. a LAURELL, K. (2019). Prevalence of idiopathic normal pressure hydrocephalus: A prospective, population-based study. *PloS One*, **14**(5), e0217705. ISSN 1932-6203. doi: 10.1371/journal.pone.0217705.
- ANDRÉN, K., WIKKELSØ, C., TISELL, M. a HELLSTRÖM, P. (2014). Natural course of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **85**(7), 806–810. ISSN 1468-330X. doi: 10.1136/jnnp-2013-306117.
- ANDRÉN, K., WIKKELSO, C., HELLSTROM, P., TULLBERG, M. a JARAJ, D. (2017). Early treatment with CSF diversion reduces mortality in normal pressure hydrocephalus (P3.081). *Neurology*, **88**(16 Supplement). ISSN 0028-3878, 1526-632X. URL https://n.neurology.org/content/88/16_Supplement/P3.081. Publisher: Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology Section: April 25, 2017.
- ANDRÉN, K., WIKKELSÖ, C., SUNDSTRÖM, N., AGERSKOV, S., ISRAELSSON, H., LAURELL, K., HELLSTRÖM, P. a TULLBERG, M. (2018). Long-term effects of complications and vascular comorbidity in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a quality registry study. *Journal of Neurology*, **265**(1), 178–186. ISSN 1432-1459. doi: 10.1007/s00415-017-8680-z. URL <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8680-z>.
- ANDRÉN, K., WIKKELSØ, C., SUNDSTRÖM, N., ISRAELSSON, H., AGERSKOV, S., LAURELL, K., HELLSTRÖM, P. a TULLBERG, M. (2020). Survival in treated idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurology*, **267**(3), 640–648. ISSN 1432-1459. doi: 10.1007/s00415-019-09598-1. URL <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09598-1>.
- ANDRÉN, K., WIKKELSØ, C., HELLSTRÖM, P., TULLBERG, M. a JARAJ, D. (2021a). Early shunt surgery improves survival in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *European Journal of Neurology*, **28**(4), 1153–1159. ISSN 1468-1331. doi: 10.1111/ene.14671.
- ANDRÉN, K., WIKKELSØ, C., HELLSTRÖM, P., TULLBERG, M. a JARAJ, D. (2021b). Response to the Letter to the Editor regarding the article entitled 'Early shunt surgery improves survival in idiopathic normal pressure hydrocephalus'. *European Journal of Neurology*, **28**(11), e90. ISSN 1468-1331. doi: 10.1111/ene.14804.
- ARUGA, S., KUWANA, N., SHIROKI, Y., TAKAHASHI, S., SAMEJIMA, N., WATANABE, A., SEKI, Y., IGAWA, Y. a HOMMA, Y. (2018). Effect of cerebrospinal fluid shunt surgery on lower urinary tract dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourology and Urodynamics*, **37**(3), 1053–1059. ISSN 1520-6777. doi: 10.1002/nau.23399.
- AUNAN-DIOP, J. S., PEDERSEN, C. B., HALLE, B., JENSEN, U., MUNTHE, S., HARBO, F., JOHANSSON, B. a POULSEN, F. R. (2022). Magnetic resonance elastography in normal pressure hydrocephalus—a scoping review. *Neurosurgical Review*, **45**(2), 1157–1169. ISSN 1437-2320. doi: 10.1007/s10143-021-01669-0.

- AZAB, W. A., SHOHOUD, S. A., ELMANSOURY, T. M., SALAHEDDIN, W., NASIM, K. a PARWEZ, A. (2014). Blake's pouch cyst. *Surgical Neurology International*, **5**, 112. ISSN 2229-5097. doi: 10.4103/2152-7806.137533.
- BAE, Y. J., CHOI, B. S., KIM, J.-M., CHOI, J.-H., CHO, S. J. a KIM, J. H. (2021). Altered glymphatic system in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Parkinsonism & Related Disorders*, **82**, 56–60. ISSN 1873-5126. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.11.009.
- BATEMAN, G. A. (2000). Vascular compliance in normal pressure hydrocephalus. *AJNR. American journal of neuroradiology*, **21**(9), 1574–1585. ISSN 0195-6108.
- BATEMAN, G. A. (2004a). Idiopathic intracranial hypertension: priapism of the brain? *Medical Hypotheses*, **63**(3), 549–552. ISSN 0306-9877. doi: 10.1016/j.mehy.2004.03.014.
- BATEMAN, G. A. (2004b). The role of altered impedance in the pathophysiology of normal pressure hydrocephalus, Alzheimer's disease and syringomyelia. *Medical Hypotheses*, **63**(6), 980–985. ISSN 0306-9877. doi: 10.1016/j.mehy.2004.04.019.
- BATEMAN, G. A., LEVI, C. R., SCHOFIELD, P., WANG, Y. a LOVETT, E. C. (2005). The pathophysiology of the aqueduct stroke volume in normal pressure hydrocephalus: can co-morbidity with other forms of dementia be excluded? *Neuroradiology*, **47**(10), 741–748. ISSN 0028-3940. doi: 10.1007/s00234-005-1418-0.
- BAYAR, M. A., TEKINER, A., CELIK, H., YILMAZ, A., MENEKSE, G., YILDIRIM, T., ALAGOZ, F., GUVENC, Y. a ERDEM, Y. (2018). Efficacy of Lumboperitoneal Shunting in Patients with Normal Pressure Hydrocephalus. *Turkish Neurosurgery*, **28**(1), 62–66. ISSN 1019-5149. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.18702-16.1.
- BECH-AZEDDINE, R., HØGH, P., JUHLER, M., GJERRIS, F. a WALDEMAR, G. (2007). Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **78**(2), 157–161. ISSN 1468-330X. doi: 10.1136/jnnp.2006.095117.
- BEHRAM, M., OĞLAK, S. C., ÖLMEZ, F., GEDİK ÖZKÖSE, Z., SÜZEN ÇAYPINAR, S., BAŞKIRAN, Y., SEZER, S., ERDOĞAN, K., YÜKSEL, M. A. a ÖZDEMİR, (2021). Blake's pouch cyst: Prenatal diagnosis and management. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*, **18**(1), 44–49. ISSN 2149-9322. doi: 10.4274/tjod.galenos.2020.21703.
- BENEDETTO, N., GAMBACCIANI, C., AQUILA, F., DI CARLO, D. T., MORGANTI, R. a PERRINI, P. (2017). A new quantitative method to assess disproportionately enlarged subarachnoid space (DESH) in patients with possible idiopathic normal pressure hydrocephalus: The SILVER index. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **158**, 27–32. ISSN 1872-6968. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.04.015.

- BENSON, D. F., LEMAY, M., PATTEN, D. H. a RUBENS, A. B. (1970). Diagnosis of normal-pressure hydrocephalus. *The New England Journal of Medicine*, **283** (12), 609–615. ISSN 0028-4793. doi: 10.1056/NEJM197009172831201.
- BENVENISTE, R. J. a SUR, S. (2018). Delayed symptom progression after ventriculoperitoneal shunt placement for normal pressure hydrocephalus. *Journal of the Neurological Sciences*, **393**, 105–109. ISSN 1878-5883. doi: 10.1016/j.jns.2018.08.002.
- BERGSNEIDER, M., BLACK, P. M., KLINGE, P., MARMAROU, A. a RELKIN, N. (2005). Surgical management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, **57**(3 Suppl), S29–39; discussion ii–v. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/01.neu.0000168186.45363.4d.
- BERING, E. A. a SATO, O. (1963). Hydrocephalus: Changes in Formation and Absorption of Cerebrospinal Fluid Within the Cerebral Ventricles. *Journal of Neurosurgery*, **20**(12), 1050–1063. ISSN 0022-3085. doi: 10.3171/jns.1963.20.12.1050. URL <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/20/12/article-p1050.xml>.
- BLACK, P. M. (1980). Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: Results of shunting in 62 patients. *Journal of Neurosurgery*, **52**(3), 371–377. doi: 10.3171/jns.1980.52.3.0371. URL <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/52/3/article-p371.xml>. Publisher: Journal of Neurosurgery Publishing Group Section: Journal of Neurosurgery.
- BLOCH, O. a MCDERMOTT, M. W. (2012). Lumboperitoneal shunts for the treatment of normal pressure hydrocephalus. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, **19**(8), 1107–1111. ISSN 1532-2653. doi: 10.1016/j.jocn.2011.11.019.
- BLOMSTERWALL, E., SVANTESSON, U., CARLSSON, U., TULLBERG, M. a WIKKELSÖ, C. (2000). Postural disturbance in patients with normal pressure hydrocephalus. *Acta neurologica Scandinavica*, **102**(5), 284–291. ISSN 1600-0404. doi: 10.1034/j.1600-0404.2000.102005284.x. URL <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.102005284.x>.
- BOON, A. J., TANS, J. T., DELWEL, E. J., EGELER-PEERDEMAN, S. M., HANLO, P. W., WURZER, H. A., AVEZAAT, C. J., DE JONG, D. A., GOOSKENS, R. H. a HERMANS, J. (1997). Dutch normal-pressure hydrocephalus study: prediction of outcome after shunting by resistance to outflow of cerebrospinal fluid. *Journal of Neurosurgery*, **87**(5), 687–693. ISSN 0022-3085. doi: 10.3171/jns.1997.87.5.0687.
- BOVONSUNTHONCHAI, S., WITTHIWEJ, T., NGAMSOMBAT, C., SATHORNSU-METEE, S., VACHALATHITI, R., MUANGPAISAN, W., HENG SOMBOON, P., THONG-ON, S., JANKHUM, S. a YANGYOO, P. (2018). Effect of spinal tap test on the performance of sit-to-stand, walking, and turning in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Nagoya Journal of Medical Science*, **80**(1), 53–60. ISSN 0027-7622. doi: 10.18999/nagjms.80.1.53.

- BRADLEY, W. G. (2015). CSF Flow in the Brain in the Context of Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR. American journal of neuroradiology*, **36**(5), 831–838. ISSN 1936-959X. doi: 10.3174/ajnr.A4124.
- BRADLEY, W. G., KORTMAN, K. E. a BURGOYNE, B. (1986). Flowing cerebrospinal fluid in normal and hydrocephalic states: appearance on MR images. *Radiology*, **159**(3), 611–616. ISSN 0033-8419. doi: 10.1148/radiology.159.3.3704142.
- BRADLEY, W. G., WHITTEMORE, A. R., KORTMAN, K. E., WATANABE, A. S., HOMYAK, M., TERESI, L. M. a DAVIS, S. J. (1991). Marked cerebrospinal fluid void: indicator of successful shunt in patients with suspected normal-pressure hydrocephalus. *Radiology*, **178**(2), 459–466. ISSN 0033-8419. doi: 10.1148/radiology.178.2.1987609.
- BRADLEY, W. G., SCALZO, D., QUERALT, J., NITZ, W. N., ATKINSON, D. J. a WONG, P. (1996). Normal-pressure hydrocephalus: evaluation with cerebrospinal fluid flow measurements at MR imaging. *Radiology*, **198**(2), 523–529. ISSN 0033-8419. doi: 10.1148/radiology.198.2.8596861.
- BRADLEY, W. G. (2016). Magnetic Resonance Imaging of Normal Pressure Hydrocephalus. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*, **37**(2), 120–128. ISSN 1558-5034. doi: 10.1053/j.sult.2016.01.005.
- BREAN, A. a EIDE, P. K. (2008). Assessment of idiopathic normal pressure patients in neurological practice: the role of lumbar infusion testing for referral of patients to neurosurgery. *European Journal of Neurology*, **15**(6), 605–612. ISSN 1468-1331. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02134.x.
- BRINKER, T., STOPA, E., MORRISON, J. a KLINGE, P. (2014). A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids and barriers of the CNS*, **11**, 10. ISSN 2045-8118. doi: 10.1186/2045-8118-11-10.
- BRÄUTIGAM, K., VAKIS, A. a TSITSIPANIS, C. (2019). Pathogenesis of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A review of knowledge. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, **61**, 10–13. ISSN 1532-2653. doi: 10.1016/j.jocn.2018.10.147.
- BUGALHO, P. a GUIMARÃES, J. (2007). Gait disturbance in normal pressure hydrocephalus: a clinical study. *Parkinsonism & Related Disorders*, **13**(7), 434–437. ISSN 1353-8020. doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.08.007.
- BUGALHO, P., ALVES, L., MIGUEL, R. a RIBEIRO, O. (2014). Profile of cognitive dysfunction and relation with gait disturbance in Normal Pressure Hydrocephalus. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **118**, 83–88. ISSN 1872-6968. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.01.006.
- BUISHAS, J., GOULD, I. G. a LINNINGER, A. A. (2014). A computational model of cerebrospinal fluid production and reabsorption driven by Starling forces. *Croatian Medical Journal*, **55**(5), 481–497. ISSN 0353-9504, 1332-8166. doi: 10.3325/cmj.2014.55.481. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4228294/>.

- BÁRCENA, A., MESTRE, C., CAÑIZAL, J. M., RIVERO, B. a LOBATO, R. D. (1997). Idiopathic normal pressure hydrocephalus: analysis of factors related to cerebrospinal fluid dynamics determining functional prognosis. *Acta Neurochirurgica*, **139**(10), 933–941. ISSN 0001-6268. doi: 10.1007/BF01411302.
- BÄCKLUND, T., FRANKEL, J., ISRAELSSON, H., MALM, J. a SUNDSTRÖM, N. (2017). Trunk sway in idiopathic normal pressure hydrocephalus-Quantitative assessment in clinical practice. *Gait & Posture*, **54**, 62–70. ISSN 1879-2219. doi: 10.1016/j.gaitpost.2017.02.017.
- BÖSE, B., ROHDE, V., FISS, I. a FREIMANN, F. B. (2018). A counterforce to diversion of cerebrospinal fluid during ventriculoperitoneal shunting: the intraperitoneal pressure. An observational study. *Acta Neurochirurgica*, **160**(3), 519–524. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-017-3439-y.
- BØRGESEN, S. E. a GJERRIS, F. (1987). Relationships between intracranial pressure, ventricular size, and resistance to CSF outflow. *Journal of Neurosurgery*, **67**(4), 535–539. ISSN 0022-3085. doi: 10.3171/jns.1987.67.4.0535.
- CARLSEN, J. F., MUNCH, T. N., HANSEN, A. E., HASSELBALCH, S. G. a RYK-KJE, A. M. (2022). Can preoperative brain imaging features predict shunt response in idiopathic normal pressure hydrocephalus? A PRISMA review. *Neuroradiology*, **64**(11), 2119–2133. ISSN 1432-1920. doi: 10.1007/s00234-022-03021-9.
- CARRERA, E., KIM, D.-J., CASTELLANI, G., ZWEIFEL, C., CZOSNYKA, Z., KASPAROWICZ, M., SMIELEWSKI, P., PICKARD, J. D. a CZOSNYKA, M. (2010). What shapes pulse amplitude of intracranial pressure? *Journal of Neurotrauma*, **27**(2), 317–324. ISSN 1557-9042. doi: 10.1089/neu.2009.0951.
- CARUSO, R., CERVONI, L., VITALE, A. M. a SALVATI, M. (1997). Idiopathic normal-pressure hydrocephalus in adults: result of shunting correlated with clinical findings in 18 patients and review of the literature. *Neurosurgical Review*, **20**(2), 104–107. ISSN 0344-5607. doi: 10.1007/BF01138192.
- CHANG, C.-C., ASADA, H., MIMURA, T. a SUZUKI, S. (2009). A prospective study of cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity to acetazolamide in 162 patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, **111**(3), 610–617. ISSN 1933-0693, 0022-3085. doi: 10.3171/2008.10.17676. URL <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/111/3/article-p610.xml>. Publisher: American Association of Neurological Surgeons Section: Journal of Neurosurgery.
- CHARI, A., CZOSNYKA, M., RICHARDS, H. K., PICKARD, J. D. a CZOSNYKA, Z. H. (2014). Hydrocephalus shunt technology: 20 years of experience from the Cambridge Shunt Evaluation Laboratory. *Journal of Neurosurgery*, **120**(3), 697–707. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2013.11.JNS121895.
- CHARI, A., DASGUPTA, D., SMEDLEY, A., CRAVEN, C., DYSON, E., MAT-LOOB, S., THOMPSON, S., THORNE, L., TOMA, A. K. a WATKINS, L. (2017). Intraparenchymal intracranial pressure monitoring for hydrocephalus and cerebrospinal fluid disorders. *Acta Neurochirurgica*, **159**(10), 1967–1978. ISSN

0942-0940. doi: 10.1007/s00701-017-3281-2. URL <https://doi.org/10.1007/s00701-017-3281-2>.

- CHAUDHRY, P., KHARKAR, S., HEIDLER-GARY, J., HILLIS, A. E., NEWHART, M., KLEINMAN, J. T., DAVIS, C., RIGAMONTI, D., WANG, P., IRANI, D. N. a WILLIAMS, M. A. (2007). Characteristics and reversibility of dementia in Normal Pressure Hydrocephalus. *Behavioural Neurology*, **18**(3), 149–158. ISSN 0953-4180. doi: 10.1155/2007/456281.
- CHEN, C.-H., CHENG, Y.-C., HUANG, C.-Y., CHEN, H.-C., CHEN, W.-H. a CHAI, J.-W. (2022). Accuracy of MRI derived cerebral aqueduct flow parameters in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, **105**, 9–15. ISSN 1532-2653. doi: 10.1016/j.jocn.2022.08.018.
- CHEN, Z., LIU, C., ZHANG, J., RELKIN, N., XING, Y. a LI, Y. (2017). Cerebrospinal fluid A β 42, t-tau, and p-tau levels in the differential diagnosis of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *Fluids and barriers of the CNS*, **14**(1), 13. ISSN 2045-8118. doi: 10.1186/s12987-017-0062-5.
- CHENG, W., HANG-GEN, D., LI-CHUN, Y., MIN, H., GUO-JUN, Z., YONG, T. a BI-LIE, H. (2013). Analysis of related factors affecting prognosis of shunt surgery in patients with secondary normal pressure hydrocephalus. *Chinese Journal of Traumatology*, **16**(4), 221–224. ISSN 1008-1275. doi: 10.3760/cma.j.issn.1008-1275.2013.04.007. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1008127515301310>.
- CHIDIAC, C., SUNDSTRÖM, N., TULLBERG, M., ARVIDSSON, L. a OLIVECRONA, M. (2022). Waiting time for surgery influences the outcome in idiopathic normal pressure hydrocephalus - a population-based study. *Acta Neurochirurgica*, **164**(2), 469–478. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-021-05085-7.
- CHOTAI, S., MEDEL, R., HERIAL, N. A. a MEDHKOUR, A. (2014). External lumbar drain: A pragmatic test for prediction of shunt outcomes in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Surgical Neurology International*, **5**, 12. ISSN 2229-5097. doi: 10.4103/2152-7806.125860. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3942611/>.
- CHOUX, M., GENITORI, L., LANG, D. a LENA, G. (1992). Shunt implantation: reducing the incidence of shunt infection. *Journal of Neurosurgery*, **77**(6), 875–880. ISSN 0022-3085. doi: 10.3171/jns.1992.77.6.0875.
- CHRYSIKOPOULOS, H. (2009). Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Thoughts on etiology and pathophysiology. *Medical Hypotheses*, **73**(5), 718–724. ISSN 03069877. doi: 10.1016/j.mehy.2009.04.044. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306987709003144>.
- CHUNG, J. H., LEE, J. Y., KANG, D. H., HA, U.-S., LEE, S. H., HAM, W. S., CHO, K. S., HAN, J. H., PARK, J., YOO, T. K. a LEE, S. W. (2012). Efficacy and safety of solifenacin to treat overactive bladder symptoms in patients

- with idiopathic normal pressure hydrocephalus: an open-label, multicenter, prospective study. *Neurology and Urodynamics*, **31**(7), 1175–1180. ISSN 1520-6777. doi: 10.1002/nau.22234.
- CHUNG, J.-J., YU, J.-S., KIM, J. H., NAM, S. J. a KIM, M.-J. (2009). Intraabdominal complications secondary to ventriculoperitoneal shunts: CT findings and review of the literature. *AJR. American journal of roentgenology*, **193**(5), 1311–1317. ISSN 1546-3141. doi: 10.2214/AJR.09.2463.
- CHUNYAN, L., RONGRONG, H., YOUPING, W., HONGLIANG, L., QIONG, Y., XING, L. a YAN, X. (2021). Gait characteristics and effects of the cerebrospinal fluid tap test in probable idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **210**, 106952. ISSN 1872-6968. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106952.
- COGSWELL, P. M., GRAFF-RADFORD, J., WURTZ, L. I., GRAFF-RADFORD, N. R., JOHNSON, D. R., HUNT, C. H., GUNTER, J. L., CUTSFORTH-GREGORY, J. K., JONES, D. T., ELDER, B. D., HUSTON III, J. a JACK JR, C. R. (2020). CSF dynamics disorders: Association of brain MRI and nuclear medicine cisternogram findings. *NeuroImage : Clinical*, **28**, 102481. ISSN 2213-1582. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102481. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7658703/>.
- COGSWELL, P. M., MURPHY, M. C., SENJEM, M. L., BOTHA, H., GUNTER, J. L., ELDER, B. D., GRAFF-RADFORD, J., JONES, D. T., CUTSFORTH-GREGORY, J. K., SCHWARZ, C. G., MEYER, F. B., HUSTON, J. a JACK, C. R. (2021). Changes in ventricular and cortical volumes following shunt placement in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *American Journal of Neuroradiology*, **42**(12), 2165–2171. ISSN 0195-6108. doi: 10.3174/ajnr.A7323. URL <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=85121258656&partnerID=8YFLogxK>.
- CORNIPS, E. M. J., OVERVLIET, G. M., WEBER, J. W., POSTMA, A. A., HOEBERIGS, C. M., BALDEWIJNS, M. M. L. L. a VLES, J. S. H. (2010). The clinical spectrum of Blake’s pouch cyst: report of six illustrative cases. *Child’s Nervous System*, **26**(8), 1057–1064. ISSN 1433-0350. doi: 10.1007/s00381-010-1085-2. URL <https://doi.org/10.1007/s00381-010-1085-2>.
- CRAVEN, C. L., TOMA, A. K., MOSTAFA, T., PATEL, N. a WATKINS, L. D. (2016). The predictive value of DESH for shunt responsiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, **34**, 294–298. ISSN 1532-2653. doi: 10.1016/j.jocn.2016.09.004.
- CROOK, J. E., GUNTER, J. L., BALL, C. T., JONES, D. T., GRAFF-RADFORD, J., KNOPMAN, D. S., BOEVE, B. F., PETERSEN, R. C., JACK, C. R. a GRAFF-RADFORD, N. R. (2020). Linear vs volume measures of ventricle size: Relation to present and future gait and cognition. *Neurology*, **94**(5), e549–e556. ISSN 1526-632X. doi: 10.1212/WNL.0000000000008673.

- CZOSNYKA, M. a CZOSNYKA, Z. H. (2017a). Overdrainage of cerebrospinal fluid and hydrocephalus shunts. *Acta Neurochirurgica*, **159**(8), 1387–1388. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-017-3251-8.
- CZOSNYKA, Z., CZOSNYKA, M., RICHARDS, H. K. a PICKARD, J. D. (1998). Posture-related overdrainage: comparison of the performance of 10 hydrocephalus shunts in vitro. *Neurosurgery*, **42**(2), 327–333; discussion 333–334. ISSN 0148-396X. doi: 10.1097/00006123-199802000-00069.
- CZOSNYKA, Z., KEONG, N., KIM, D. J., RADOLOVICH, D., SMIELEWSKI, P., LAVINIO, A., SCHMIDT, E. A., MOMJIAN, S., OWLER, B., PICKARD, J. D. a CZOSNYKA, M. (2008). Pulse amplitude of intracranial pressure waveform in hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, **102**, 137–140. ISSN 0065-1419. doi: 10.1007/978-3-211-85578-2_28.
- CZOSNYKA, Z. a CZOSNYKA, M. (2017b). Long-term monitoring of intracranial pressure in normal pressure hydrocephalus and other CSF disorders. *Acta Neurochirurgica*, **159**(10), 1979–1980. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-017-3282-1. URL <https://doi.org/10.1007/s00701-017-3282-1>.
- CZOSNYKA, Z. H., SINHA, R., MORGAN, J. A. D., WAWRZYNSKI, J. R., PRICE, S. J., GARNETT, M., PICKARD, J. D. a CZOSNYKA, M. (2016). Shunt Testing In Vivo: Observational Study of Problems with Ventricular Catheter. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, **122**, 353–356. ISSN 0065-1419. doi: 10.1007/978-3-319-22533-3_69.
- CZOSNYKA, Z. H., LALOU, A. D., NABBANJA, E., GARNETT, M., KEONG, N. C., SCHMIDT, E. A., KIM, D. J. a CZOSNYKA, M. (2021). Lower Breakpoint of Intracranial Amplitude-Pressure Relationship in Normal Pressure Hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, **131**, 307–309. ISSN 0065-1419. doi: 10.1007/978-3-030-59436-7_57.
- DA ROCHA, S. F. B., KOWACS, P. A., DE SOUZA, R. K. M., PEDRO, M. K. F., RAMINA, R. a TEIVE, H. A. G. (2021). Serial Tap Test of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: impact on cognitive function and its meaning. *Fluids and barriers of the CNS*, **18**(1), 22. ISSN 2045-8118. doi: 10.1186/s12987-021-00254-3.
- DAMASCENO, B. P. (2009). Normal pressure hydrocephalus: Diagnostic and predictive evaluation. *Dementia & Neuropsychologia*, **3**(1), 8–15. ISSN 1980-5764. doi: 10.1590/S1980-57642009DN30100003.
- D’ANTONA, L., BLAMEY, S. C., CRAVEN, C. L., SEWELL, D., MANOHARA, S., LEEMANS, M., WORBY, S., THOMPSON, S. D., GOLAHMADI, A. K., FUNNELL, J. P., THORNE, L., WATKINS, L. D., LUOMA, A. M. V. a TOMA, A. K. (2021). Early Postoperative Outcomes of Normal Pressure Hydrocephalus: Results of a Service Evaluation. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, **33**(3), 247–253. ISSN 1537-1921. doi: 10.1097/ANA.0000000000000668.
- DAOU, B., KLINGE, P., TJOUMAKARIS, S., ROSENWASSER, R. H. a JABBOUR, P. (2016). Revisiting secondary normal pressure hydrocephalus:

- does it exist? A review. *Neurosurgical Focus*, **41**(3), E6. ISSN 1092-0684. doi: 10.3171/2016.6.FOCUS16189. URL <https://thejns.org/focus/view/journals/neurosurg-focus/41/3/article-pE6.xml>. Publisher: American Association of Neurological Surgeons Section: Neurosurgical Focus.
- DEL GAMBA, C., BRUNO, A., FROSINI, D., VOLTERRANI, D., MIGALEDDU, G., BENEDETTO, N., PERRINI, P., PACCHETTI, C., COSOTTINI, M., BONUCELLI, U. a CERAVOLO, R. (2021). Is DAT imaging abnormality in normal pressure hydrocephalus always suggestive of degeneration? *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, **42**(2), 723–726. ISSN 1590-3478. doi: 10.1007/s10072-020-04743-5.
- DEVITO, E. E., PICKARD, J. D., SALMOND, C. H., IDDON, J. L., LOVEDAY, C. a SAHAKIAN, B. J. (2005). The neuropsychology of normal pressure hydrocephalus (NPH). *British Journal of Neurosurgery*, **19**(3), 217–224. ISSN 0268-8697. doi: 10.1080/02688690500201838.
- DIXON, G. R., FRIEDMAN, J. A., LUETMER, P. H., QUAST, L. M., MCCLELLAND, R. L., PETERSEN, R. C., MAHER, C. O. a EBERSOLD, M. J. (2002). Use of cerebrospinal fluid flow rates measured by phase-contrast MR to predict outcome of ventriculoperitoneal shunting for idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Mayo Clinic Proceedings*, **77**(6), 509–514. ISSN 0025-6196. doi: 10.4065/77.6.509.
- DUINKERKE, A., WILLIAMS, M. A., RIGAMONTI, D. a HILLIS, A. E. (2004). Cognitive recovery in idiopathic normal pressure hydrocephalus after shunt. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, **17**(3), 179–184. ISSN 1543-3633. doi: 10.1097/01.wmn.0000124916.16017.6a.
- EIDE, P. K. a HANSSON, H.-A. (2018). Astrogliosis and impaired aquaporin-4 and dystrophin systems in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, **44**(5), 474–490. ISSN 1365-2990. doi: 10.1111/nan.12420.
- EIDE, P. K. a BREAN, A. (2010). Cerebrospinal fluid pulse pressure amplitude during lumbar infusion in idiopathic normal pressure hydrocephalus can predict response to shunting. *Cerebrospinal Fluid Research*, **7**, 5. ISSN 1743-8454. doi: 10.1186/1743-8454-7-5.
- EIDE, P. K. a RINGSTAD, G. (2019). Delayed clearance of cerebrospinal fluid tracer from entorhinal cortex in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A glymphatic magnetic resonance imaging study. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **39**(7), 1355–1368. ISSN 1559-7016. doi: 10.1177/0271678X18760974.
- EIDE, P. K. a STANISIC, M. (2010). Cerebral microdialysis and intracranial pressure monitoring in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: association with clinical response to extended lumbar drainage and shunt

- surgery. *Journal of Neurosurgery*, **112**(2), 414–424. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2009.5.JNS09122.
- EIDE, P. K., MARIUSSEN, E., UGGERUD, H., PRIPP, A. H., LASHKARIVAND, A., HASSEL, B., CHRISTENSEN, H., HOVD, M. H. a RINGSTAD, G. (2021). Clinical application of intrathecal gadobutrol for assessment of cerebrospinal fluid tracer clearance to blood. *JCI insight*, **6**(9), 147063. ISSN 2379-3708. doi: 10.1172/jci.insight.147063.
- EIDE, P. K. a SORTEBERG, W. (2008). Changes in intracranial pulse pressure amplitudes after shunt implantation and adjustment of shunt valve opening pressure in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*, **150**(11), 1141–1147; discussion 1147. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-008-0138-8.
- EIDE, P. K. a SORTEBERG, W. (2010a). Diagnostic intracranial pressure monitoring and surgical management in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a 6-year review of 214 patients. *Neurosurgery*, **66**(1), 80–91. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/01.NEU.0000363408.69856.B8.
- EIDE, P. K. a SORTEBERG, W. (2010b). Simultaneous measurements of intracranial pressure parameters in the epidural space and in brain parenchyma in patients with hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery*, **113**(6), 1317–1325. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2010.7.JNS10483.
- EIDE, P. K., VALNES, L. M., PRIPP, A. H., MARDAL, K.-A. a RINGSTAD, G. (2020). Delayed clearance of cerebrospinal fluid tracer from choroid plexus in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **40**(9), 1849–1858. ISSN 1559-7016. doi: 10.1177/0271678X19874790.
- EIDE, P. K., LASHKARIVAND, A., HAGEN-KERSTEN, A., GJERTSEN, , NEDREGAARD, B., SLETTEBERG, R., LØVLAND, G., VATNEHOL, S. A. S., PRIPP, A. H., VALNES, L. M. a RINGSTAD, G. (2022a). Intrathecal Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cerebrospinal Fluid Dynamics and Glymphatic Enhancement in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Frontiers in Neurology*, **13**, 857328. ISSN 1664-2295. doi: 10.3389/fneur.2022.857328.
- EIDE, P. K., PRIPP, A. H., BERGE, B., HRUBOS-STRØM, H., RINGSTAD, G. a VALNES, L. M. (2022b). Altered glymphatic enhancement of cerebrospinal fluid tracer in individuals with chronic poor sleep quality. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **42**(9), 1676–1692. ISSN 1559-7016. doi: 10.1177/0271678X221090747.
- ELEFThERIOU, A., ULANDER, M. a LUNDIN, F. (2018). Circadian rhythm in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **164**, 72–74. ISSN 1872-6968. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.11.018.
- ENGEL, D. C., PIRPAMER, L., HOFER, E., SCHMIDT, R. a BRENDLE, C. (2021). Incidental findings of typical iNPH imaging signs in asymptomatic

- subjects with subclinical cognitive decline. *Fluids and barriers of the CNS*, **18** (1), 37. ISSN 2045-8118. doi: 10.1186/s12987-021-00268-x.
- EVANS, JR., W. A. (1942). An Encephalographic Ratio for Estimating Ventricular Enlargement and Cerebral Atrophy. *Archives of Neurology & Psychiatry*, **47** (6), 931–937. ISSN 0096-6754. doi: 10.1001/archneurpsyc.1942.02290060069004. URL <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1942.02290060069004>.
- FASANO, A., ESPAY, A. J., TANG-WAI, D. F., WIKKELSÖ, C. a KRAUSS, J. K. (2020). Gaps, Controversies, and Proposed Roadmap for Research in Normal Pressure Hydrocephalus. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, **35**(11), 1945–1954. ISSN 1531-8257. doi: 10.1002/mds.28251.
- FELETTI, A., D'AVELLA, D., WIKKELSØ, C., KLINGE, P., HELLSTRÖM, P., TANS, J., KIEFER, M., MEIER, U., LEMCKE, J., PATERNÒ, V., STIEGLITZ, L., SAMES, M., SAUR, K., KORDÁS, M., VITANOVIC, D., GABARRÓS, A., LLARGA, F., TRIFFAUX, M., TYBERGHIEN, A., JUHLER, M., HASSELBALCH, S., CESARINI, K. a LAURELL, K. (2019). Ventriculoperitoneal Shunt Complications in the European Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Multicenter Study. *Operative Neurosurgery (Hagerstown, Md.)*, **17**(1), 97–102. ISSN 2332-4260. doi: 10.1093/ons/opy232.
- FOLTZ, E. L. a WARD, A. A. (1956). Communicating Hydrocephalus from Subarachnoid Bleeding. *Journal of Neurosurgery*, **13**(6), 546–566. doi: 10.3171/jns.1956.13.6.0546. URL <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/13/6/article-p546.xml>. Publisher: Journal of Neurosurgery Publishing Group Section: Journal of Neurosurgery.
- FRITSCH, M. J., KEHLER, U. a MEIER, U. (2014). *Normal Pressure Hydrocephalus: Pathophysiology-Diagnosis-Treatment*. Thieme. ISBN 3-13-164611-X.
- FURLANETTI, L. L., BALLESTERO, M. F. M. a DE OLIVEIRA, R. S. (2020). Shunt Technology in Pediatric Neurosurgery: Current options and Scientific Evidence. *Archives of Pediatric Neurosurgery*, **2**(2(May-August)), e342020. ISSN 2675-3626. doi: 10.46900/apn.v2i2(May-August).34. URL <http://www.archpedneurosurg.com.br/pkp/index.php/sbnped2019/article/view/34>.
- GAETA, A. M., BENÍTEZ, I. D., JORGE, C., TORRES, G., DAKTERZADA, F., MINGUEZ, O., HUERTO, R., PUJOL, M., CARNES, A., DALMASES, M., GIBERT, A., FARRÉ, R., DE LA TORRES, M. S., BARBÉ, F. a PIÑOL-RIPOLL, G. (2020). Prevalence of obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease patients. *Journal of Neurology*, **267**(4), 1012–1022. ISSN 1432-1459. doi: 10.1007/s00415-019-09668-4.
- GAGO, M. F., FERREIRA, F. a BICHO, E. (2022). Quantitative gait analysis value as a predictor of shunt surgery effectiveness in normal pressure hydrocephalus: A technical note. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **221**, 107405. ISSN 1872-6968. doi: 10.1016/j.clineuro.2022.107405.

- GALLAGHER, R., MARQUEZ, J. a OSMOTHERLY, P. (2018a). Gait and Balance Measures Can Identify Change From a Cerebrospinal Fluid Tap Test in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, **99**(11), 2244–2250. ISSN 1532-821X. doi: 10.1016/j.apmr.2018.03.018.
- GALLAGHER, R., MARQUEZ, J. a OSMOTHERLY, P. (2019). Clinimetric Properties and Minimal Clinically Important Differences for a Battery of Gait, Balance, and Cognitive Examinations for the Tap Test in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*, **84**(6), E378–E384. ISSN 1524-4040. doi: 10.1093/neuros/nyy286.
- GALLAGHER, R. M., MARQUEZ, J. a OSMOTHERLY, P. (2018b). Cognitive and upper limb symptom changes from a tap test in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **174**, 92–96. ISSN 1872-6968. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.09.015.
- GALLIA, G. L., RIGAMONTI, D. a WILLIAMS, M. A. (2006). The diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Nature Clinical Practice. Neurology*, **2**(7), 375–381. ISSN 1745-834X. doi: 10.1038/ncpneuro0237.
- GALLINA, P., LASTRUCCI, G., CAINI, S., DI LORENZO, N., PORFIRIO, B. a SCOLLATO, A. (2018). Accuracy and safety of 1-day external lumbar drainage of CSF for shunt selection in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery*, pages 1–7. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2018.6.JNS18400.
- GANGEMI, M., MAIURI, F., NADDEO, M., GODANO, U., MASCARI, C., BROGGI, G. a FERROLI, P. (2008). Endoscopic third ventriculostomy in idiopathic normal pressure hydrocephalus: an Italian multicenter study. *Neurosurgery*, **63**(1), 62–67; discussion 67–69. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/01.NEU.0000335071.37943.40.
- GARCIA-ARMENGOL, R., DOMENECH, S., BOTELLA-CAMPOS, C., GONCALVES, F. J., MENÉNDEZ, B., TEIXIDOR, P., MUÑOZ-NARBONA, L. a RIMBAU, J. (2016). 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*, **158**(11), 2207–2213. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-016-2858-5.
- GASSLANDER, J., SUNDSTRÖM, N., EKLUND, A., KOSKINEN, L.-O. D. a MALM, J. (2020). Risk factors for developing subdural hematoma: a registry-based study in 1457 patients with shunted idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery*, pages 1–10. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2019.10.JNS191223.
- GASTALDI, M., TODISCO, M., CARLIN, G., SCARANZIN, S., ZARDINI, E., MINAFRA, B., ZANGAGLIA, R., PICCHIECCHIO, A., REINDL, M., JARIUS, S., PACCHETTI, C. a FRANCIOTTA, D. (2020). AQP4 autoantibodies in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neuroimmunology*, **349**, 577407. ISSN 1872-8421. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577407.

- GBD 2019 DEMENTIA FORECASTING COLLABORATORS (2022). Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet. Public Health*, **7**(2), e105–e125. ISSN 2468-2667. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8.
- GEHLEN, M., EKLUND, A., KURTCUOGLU, V., MALM, J. a SCHMID DANERS, M. (2017). Comparison of anti-siphon devices-how do they affect CSF dynamics in supine and upright posture? *Acta Neurochirurgica*, **159**(8), 1389–1397. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-017-3249-2.
- GHAFFARI-RAFI, A., GORENFLO, R., HU, H., VIERECK, J. a LIOW, K. (2020). Role of psychiatric, cardiovascular, socioeconomic, and demographic risk factors on idiopathic normal pressure hydrocephalus: A retrospective case-control study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **193**, 105836. ISSN 0303-8467. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105836. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303846720301797>.
- GHOSH, S. a LIPPA, C. (2014). Diagnosis and prognosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, **29**(7), 583–589. ISSN 1938-2731. doi: 10.1177/1533317514523485.
- GIANNINI, G., PALANDRI, G., FERRARI, A., OPPI, F., MILLETTI, D., ALBINI-RICCIOLI, L., MANTOVANI, P., MAGNONI, S., CHIARI, L., CORTELLI, P., CEVOLI, S. a BOLOGNA PRO-HYDRO STUDY GROUP (2019). A prospective evaluation of clinical and instrumental features before and after ventriculoperitoneal shunt in patients with idiopathic Normal pressure hydrocephalus: The Bologna PRO-Hydro study. *Parkinsonism & Related Disorders*, **66**, 117–124. ISSN 1873-5126. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.07.021.
- GIANNINI, G., BAIARDI, S., DELLAVALLE, S., ZENESINI, C., CEVOLI, S., DANER, N., JYRKÄNEN, H.-K., ROSSI, M., POLISCHI, B., QUADALTI, C., STEFANINI, C., CORTELLI, P., MILLETTI, D., HERUKKA, S.-K., PALANDRI, G., LEINONEN, V. a PARCHI, P. (2022). In vivo assessment of Lewy body and beta-amyloid copathologies in idiopathic normal pressure hydrocephalus: prevalence and associations with clinical features and surgery outcome. *Fluids and barriers of the CNS*, **19**(1), 71. ISSN 2045-8118. doi: 10.1186/s12987-022-00368-2.
- GIORDAN, E., PALANDRI, G., LANZINO, G., MURAD, M. H. a ELDER, B. D. (2018). Outcomes and complications of different surgical treatments for idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery*, pages 1–13. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2018.5.JNS1875.
- GLEICHGERRCHT, E., CERVIO, A., SALVAT, J., LOFFREDO, A. R., VITA, L., ROCA, M., TORRALVA, T. a MANES, F. (2009). Executive function improvement in normal pressure hydrocephalus following shunt surgery. *Behavioural Neurology*, **21**(3), 181–185. ISSN 1875-8584. doi: 10.3233/BEN-2009-0249.
- GOVERNALE, L. S., FEIN, N., LOGSDON, J. a BLACK, P. M. (2008). Techniques and complications of external lumbar drainage for normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, **63**(4 Suppl 2), 379–384; discussion 384. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/01.NEU.0000327023.18220.88.

- GRAFF-RADFORD, N. R. (2014). Alzheimer CSF biomarkers may be misleading in normal-pressure hydrocephalus. *Neurology*, **83**(17), 1573–1575. ISSN 1526-632X. doi: 10.1212/WNL.0000000000000916.
- GRAFF-RADFORD, N. R. (2016). Is normal pressure hydrocephalus becoming less idiopathic? *Neurology*, **86**(7), 588–589. ISSN 1526-632X. doi: 10.1212/WNL.0000000000002377.
- GRAFF-RADFORD, N. R. a JONES, D. T. (2019). Normal Pressure Hydrocephalus. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, **25**(1), 165–186. ISSN 1538-6899. doi: 10.1212/CON.0000000000000689.
- GRASSO, G., TORREGROSSA, F., LEONE, L., FRISELLA, A. a LANDI, A. (2019). Long-Term Efficacy of Shunt Therapy in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *World Neurosurgery*, **129**, e458–e463. ISSN 1878-8769. doi: 10.1016/j.wneu.2019.05.183.
- GRAZZINI, I., VENEZIA, D. a CUNEO, G. L. (2021). The role of diffusion tensor imaging in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A literature review. *The Neuroradiology Journal*, **34**(2), 55–69. ISSN 2385-1996. doi: 10.1177/1971400920975153.
- GREENBERG, J. O., SHENKIN, H. A. a ADAM, R. (1977). Idiopathic normal pressure hydrocephalus— a report of 73 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **40**(4), 336–341. ISSN 0022-3050. doi: 10.1136/jnnp.40.4.336.
- GREGORY, T. F., RENNELS, M. L., BLAUMANIS, O. R. a FUJIMOTO, K. (1985). A method for microscopic studies of cerebral angioarchitecture and vascular-parenchymal relationships, based on the demonstration of 'paravascular' fluid pathways in the mammalian central nervous system. *Journal of Neuroscience Methods*, **14**(1), 5–14. ISSN 0165-0270. doi: 10.1016/0165-0270(85)90110-4.
- GRIFFA, A., BOMMARITO, G., ASSAL, F., HERRMANN, F. R., VAN DE VILLE, D. a ALLALI, G. (2021). Dynamic functional networks in idiopathic normal pressure hydrocephalus: Alterations and reversibility by CSF tap test. *Human Brain Mapping*, **42**(5), 1485–1502. ISSN 1097-0193. doi: 10.1002/hbm.25308.
- GROENEWALD, E., JOSKA, J. A. a ROTHEMEYER, S. (2016). Normal-pressure hydrocephalus presenting with psychiatric symptoms. *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde*, **106**(2), 162. ISSN 0256-9574. doi: 10.7196/SAMJ.2016.v106i2.10512.
- GUTOWSKI, P., ROT, S., FRITSCH, M., MEIER, U., GÖLZ, L. a LEMCKE, J. (2020). Secondary deterioration in patients with normal pressure hydrocephalus after ventriculoperitoneal shunt placement: a proposed algorithm of treatment. *Fluids and barriers of the CNS*, **17**(1), 18. ISSN 2045-8118. doi: 10.1186/s12987-020-00180-w.
- HAKIM, S. a ADAMS, R. D. (1965). The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure: Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *Journal of the Neurological Sciences*, **2**(4), 307–327. ISSN 0022-510X, 1878-5883. doi: 10.1016/0022-510X(65)

90016-X. URL [https://www.jns-journal.com/article/0022-510X\(65\)90016-X/abstract](https://www.jns-journal.com/article/0022-510X(65)90016-X/abstract). Publisher: Elsevier.

- HALPERIN, J. J., KURLAN, R., SCHWALB, J. M., CUSIMANO, M. D., GRON-
SETH, G. a GLOSS, D. (2015). Practice guideline: Idiopathic normal pressure
hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response: Report of the
Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of
the American Academy of Neurology. *Neurology*, **85**(23), 2063–2071. ISSN
1526-632X. doi: 10.1212/WNL.0000000000002193.
- HAMILTON, R. B., SCALZO, F., BALDWIN, K., DORN, A., VESPA, P., HU, X.
a BERGSNEIDER, M. (2019). Opposing CSF hydrodynamic trends found in the
cerebral aqueduct and prepontine cistern following shunt treatment in patients
with normal pressure hydrocephalus. *Fluids and barriers of the CNS*, **16**(1), 2.
ISSN 2045-8118. doi: 10.1186/s12987-019-0122-0.
- HAMILTON, R., PATEL, S., LEE, E. B., JACKSON, E. M., LOPINTO, J.,
ARNOLD, S. E., CLARK, C. M., BASIL, A., SHAW, L. M., XIE, S. X.,
GRADY, M. S. a TROJANOWSKI, J. Q. (2010). Lack of shunt response in
suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus with Alzheimer disease
pathology. *Annals of Neurology*, **68**(4), 535–540. ISSN 1531-8249. doi: 10.1002/
ana.22015. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.22015>.
_eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ana.22015>.
- HASAN-OLIVE, M. M., ENGER, R., HANSSON, H.-A., NAGELHUS, E. A. a
EIDE, P. K. (2019a). Loss of perivascular aquaporin-4 in idiopathic normal
pressure hydrocephalus. *Glia*, **67**(1), 91–100. ISSN 1098-1136. doi: 10.1002/
glia.23528.
- HASAN-OLIVE, M. M., ENGER, R., HANSSON, H.-A., NAGELHUS, E. A. a
EIDE, P. K. (2019b). Pathological mitochondria in neurons and perivascular ast-
rocytic endfeet of idiopathic normal pressure hydrocephalus patients. *Fluids and
barriers of the CNS*, **16**(1), 39. ISSN 2045-8118. doi: 10.1186/s12987-019-0160-7.
- HASHIMOTO, M., ISHIKAWA, M., MORI, E., KUWANA, N. a STUDY OF INPH
ON NEUROLOGICAL IMPROVEMENT (SINPHONI) (2010). Diagnosis of idio-
pathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a
prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Research*, **7**, 18. ISSN 1743-8454.
doi: 10.1186/1743-8454-7-18.
- HATTINGEN, E., JURCOANE, A., MELBER, J., BLASEL, S., ZANELLA, F. E.,
NEUMANN-HAEFELIN, T. a SINGER, O. C. (2010). Diffusion tensor imaging
in patients with adult chronic idiopathic hydrocephalus. *Neurosurgery*, **66**(5),
917–924. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/01.NEU.0000367801.35654.EC.
- HAUBRICH, C., CZOSNYKA, M., DIEHL, R., SMIELEWSKI, P. a CZOSNYKA,
Z. (2016). Ventricular Volume Load Reveals the Mechanoelastic Impact of
Communicating Hydrocephalus on Dynamic Cerebral Autoregulation. *PloS
One*, **11**(7), e0158506. ISSN 1932-6203. doi: 10.1371/journal.pone.0158506.

- HE, M., QI, Z., SHAO, Y., YAO, H., ZHANG, X., ZHANG, Y., SHI, Y., E, Q., LIU, C., HU, H., LIU, J., SUN, X., WANG, Z. a HUANG, Y. (2021). Quantitative Evaluation of Gait Changes Using APDM Inertial Sensors After the External Lumbar Drain in Patients With Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Frontiers in Neurology*, **12**, 635044. ISSN 1664-2295. doi: 10.3389/fneur.2021.635044.
- HELLSTRÖM, P., EDSBAGGE, M., ARCHER, T., TISELL, M., TULLBERG, M. a WIKKELSØ, C. (2007). The neuropsychology of patients with clinically diagnosed idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, **61**(6), 1219–1226; discussion 1227–1228. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/01.neu.0000306100.83882.81.
- HELLSTRÖM, P., EDSBAGGE, M., BLOMSTERWALL, E., ARCHER, T., TISELL, M., TULLBERG, M. a WIKKELSØ, C. (2008). Neuropsychological effects of shunt treatment in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, **63**(3), 527–535; discussion 535–536. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/01.NEU.0000325258.16934.BB.
- HIRALDO-GONZÁLEZ, L., TRILLO-CONTRERAS, J. L., GARCÍA-MIRANDA, P., PINEDA-SÁNCHEZ, R., RAMÍREZ-LORCA, R., RODRIGO-HERRERO, S., BLANCO, M. O., OLIVER, M., BERNAL, M., FRANCO-MACÍAS, E., VILLADIEGO, J. a ECHEVARRÍA, M. (2021). Evaluation of aquaporins in the cerebrospinal fluid in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *PLoS One*, **16**(10), e0258165. ISSN 1932-6203. doi: 10.1371/journal.pone.0258165.
- HIRAOKA, K., NARITA, W., KIKUCHI, H., BABA, T., KANNO, S., IIZUKA, O., TASHIRO, M., FURUMOTO, S., OKAMURA, N., FURUKAWA, K., ARAI, H., IWATA, R., MORI, E. a YANAI, K. (2015). Amyloid deposits and response to shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Journal of the Neurological Sciences*, **356**(1-2), 124–128. ISSN 1878-5883. doi: 10.1016/j.jns.2015.06.029.
- HOFF, J. a BARBER, R. (1974). Transcerebral mantle pressure in normal pressure hydrocephalus. *Archives of Neurology*, **31**(2), 101–105. ISSN 0003-9942. doi: 10.1001/archneur.1974.00490380049005.
- HONG, Y. J., KIM, M.-J., JEONG, E., KIM, J.-E., HWANG, J., LEE, J.-I., LEE, J.-H. a NA, D. L. (2018). Preoperative biomarkers in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus showing a favorable shunt surgery outcome. *Journal of the Neurological Sciences*, **387**, 21–26. ISSN 1878-5883. doi: 10.1016/j.jns.2018.01.017.
- HORI, M., KAMIYA, K., NAKANISHI, A., FUKUNAGA, I., MIYAJIMA, M., NAKAJIMA, M., SUZUKI, M., SUZUKI, Y., IRIE, R., KAMAGATA, K., ARAI, H. a AOKI, S. (2016). Prospective estimation of mean axon diameter and extra-axonal space of the posterior limb of the internal capsule in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus before and after a lumboperitoneal shunt by using q-space diffusion MRI. *European Radiology*, **26**(9), 2992–2998. ISSN 1432-1084. doi: 10.1007/s00330-015-4162-9.

- HUANG, W., FANG, X., LI, S., MAO, R., YE, C., LIU, W. a LIN, G. (2022). Shunt Surgery Efficacy Is Correlated With Baseline Cerebrum Perfusion in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A 3D Pulsed Arterial-Spin Labeling Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, 797803. ISSN 1663-4365. doi: 10.3389/fnagi.2022.797803.
- HUNG, A. L., VIVAS-BUITRAGO, T., ADAM, A., LU, J., ROBISON, J., ELDER, B. D., GOODWIN, C. R., JUSUÉ-TORRES, I. a RIGAMONTI, D. (2017). Ventriculoatrial versus ventriculoperitoneal shunt complications in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **157**, 1–6. ISSN 1872-6968. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.03.014.
- HUOVINEN, J., KASTINEN, S., KOMULAINEN, S., OINAS, M., AVELLAN, C., FRANTZEN, J., RINNE, J., RONKAINEN, A., KAUPPINEN, M., LÖNNROT, K., PEROLA, M., PYYKKÖ, O. T., KOIVISTO, A. M., REMES, A. M., SOININEN, H., HILTUNEN, M., HELISALMI, S., KURKI, M., JÄÄSKELÄINEN, J. E. a LEINONEN, V. (2016). Familial idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of the Neurological Sciences*, **368**, 11–18. ISSN 1878-5883. doi: 10.1016/j.jns.2016.06.052.
- HUOVINEN, J., HELISALMI, S., PAANANEN, J., LAITERÄ, T., KOJOUKHOVA, M., SUTELA, A., VANNINEN, R., LAITINEN, M., RAURAMAA, T., KOIVISTO, A. M., REMES, A. M., SOININEN, H., KURKI, M., HAAPASALO, A., JÄÄSKELÄINEN, J. E., HILTUNEN, M. a LEINONEN, V. (2017). Alzheimer’s Disease-Related Polymorphisms in Shunt-Responsive Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Journal of Alzheimer’s disease: JAD*, **60**(3), 1077–1085. ISSN 1875-8908. doi: 10.3233/JAD-170583.
- HÜLSER, M., SPIELMANN, H., OERTEL, J. a SIPPL, C. (2022). Motor skills, cognitive impairment, and quality of life in normal pressure hydrocephalus: early effects of shunt placement. *Acta Neurochirurgica*, **164**(7), 1765–1775. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-022-05149-2.
- IDDON, J. L., PICKARD, J. D., CROSS, J. J., GRIFFITHS, P. D., CZOSNYKA, M. a SAHAKIAN, B. J. (1999). Specific patterns of cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer’s disease: a pilot study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **67**(6), 723–732. ISSN 0022-3050. doi: 10.1136/jnnp.67.6.723.
- LIFF, J. J. a NEDERGAARD, M. (2013). Is there a cerebral lymphatic system? *Stroke*, **44**(6 Suppl 1), S93–95. ISSN 1524-4628. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.678698.
- IRIE, R., TSURUTA, K., HORI, M., SUZUKI, M., KAMAGATA, K., NAKANISHI, A., KAMIYA, K., NAKAJIMA, M., MIYAJIMA, M., ARAI, H. a AOKI, S. (2017). Neurite orientation dispersion and density imaging for evaluation of corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Japanese Journal of Radiology*, **35**(1), 25–30. ISSN 1867-108X. doi: 10.1007/s11604-016-0594-7.
- ISAACS, A. M. a HAMILTON, M. (2021). Natural History, Treatment Outcomes and Quality of Life in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (iNPH). *Neurology India*, **69**(8), 561. ISSN 0028-3886. doi: 10.4103/0028-3886.332281. URL

<https://www.neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2021;volume=69;issue=8;spage=561;epage=568;aulast=Isaacs;type=0>.
Company: Medknow Publications and Media Pvt. Ltd. Distributor: Medknow Publications and Media Pvt. Ltd. Institution: Medknow Publications and Media Pvt. Ltd. Label: Medknow Publications and Media Pvt. Ltd. Publisher: Medknow Publications.

ISEKI, C., KAWANAMI, T., NAGASAWA, H., WADA, M., KOYAMA, S., KIKUCHI, K., ARAWAKA, S., KURITA, K., DAIMON, M., MORI, E. a KATO, T. (2009). Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly: a prospective study in a Japanese population. *Journal of the Neurological Sciences*, **277**(1-2), 54–57. ISSN 0022-510X. doi: 10.1016/j.jns.2008.10.004.

ISEKI, C., TAKAHASHI, Y., ADACHI, M., IGARI, R., SATO, H., KOYAMA, S., ISHIZAWA, K., OHTA, Y. a KATO, T. (2022). Prevalence and development of idiopathic normal pressure hydrocephalus: A 16-year longitudinal study in Japan. *Acta Neurologica Scandinavica*, **146**(5), 680–689. ISSN 1600-0404. doi: 10.1111/ane.13710.

ISHII, K., KANDA, T., HARADA, A., MIYAMOTO, N., KAWAGUCHI, T., SHIMADA, K., OHKAWA, S., UEMURA, T., YOSHIKAWA, T. a MORI, E. (2008). Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *European Radiology*, **18**(11), 2678–2683. ISSN 1432-1084. doi: 10.1007/s00330-008-1044-4. URL <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1044-4>.

ISHII, K., HASHIMOTO, M., HAYASHIDA, K., HASHIKAWA, K., CHANG, C.-C., NAKAGAWARA, J., NAKAYAMA, T., MORI, S. a SAKAKIBARA, R. (2011). A multicenter brain perfusion SPECT study evaluating idiopathic normal-pressure hydrocephalus on neurological improvement. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **32**(1), 1–10. ISSN 1421-9824. doi: 10.1159/000328972.

ISHII, K., SOMA, T., SHIMADA, K., ODA, H., TERASHIMA, A. a KAWASAKI, R. (2013). Automatic volumetry of the cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, **3**(1), 489–496. ISSN 1664-5464. doi: 10.1159/000357329.

ISHII, M., KAWAMATA, T., AKIGUCHI, I., YAGI, H., WATANABE, Y., WATANABE, T. a MASHIMO, H. (2010). Parkinsonian Symptomatology May Correlate with CT Findings before and after Shunting in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Parkinson's Disease*, **2010**. ISSN 2042-0080. doi: 10.4061/2010/201089.

ISHIKAWA, M., OOWAKI, H., TAKEZAWA, M., TAKENAKA, T., YAMADA, S., YAMAMOTO, K. a OKAMOTO, S. (2016). Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus and Its Implication in Pathogenesis. In ANG, B.-T., editor, *Intracranial Pressure and Brain Monitoring XV*, Acta Neurochirurgica Supplement, pages

- 287–290. Springer International Publishing, Cham. ISBN 978-3-319-22533-3. doi: 10.1007/978-3-319-22533-3_57. URL https://doi.org/10.1007/978-3-319-22533-3_57.
- ISHIKAWA, M., YAMADA, S. a YAMAMOTO, K. (2019). Agreement study on gait assessment using a video-assisted rating method in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *PLoS One*, **14**(10), e0224202. ISSN 1932-6203. doi: 10.1371/journal.pone.0224202.
- ISRAELSSON, H., ALLARD, P., EKLUND, A. a MALM, J. (2016). Symptoms of Depression are Common in Patients With Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: The INPH-CRasH Study. *Neurosurgery*, **78**(2), 161–168. ISSN 0148-396X. doi: 10.1227/NEU.0000000000001093. URL https://journals.lww.com/neurosurgery/Citation/2016/02000/Symptoms_of_Depression_are_Common_in_Patients_With.11.aspx.
- ISRAELSSON, H., CARLBERG, B., WIKKELSÖ, C., LAURELL, K., KAHN, B., LEIJON, G., EKLUND, A. a MALM, J. (2017). Vascular risk factors in INPH: A prospective case-control study (the INPH-CRasH study). *Neurology*, **88**(6), 577–585. ISSN 1526-632X. doi: 10.1212/WNL.0000000000003583.
- ISRAELSSON, H., EKLUND, A. a MALM, J. (2020). Cerebrospinal Fluid Shunting Improves Long-Term Quality of Life in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*, **86**(4), 574–582. ISSN 1524-4040. doi: 10.1093/neuros/nyz297.
- JACOBSEN, H. H., SANDELL, T., JØRSTAD, K., MOE, M. C., RINGSTAD, G. a EIDE, P. K. (2020). In Vivo Evidence for Impaired Glymphatic Function in the Visual Pathway of Patients With Normal Pressure Hydrocephalus. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **61**(13), 24. ISSN 1552-5783. doi: 10.1167/iovs.61.13.24.
- JAGUST, W. J., FRIEDLAND, R. P. a BUDINGER, T. F. (1985). Positron emission tomography with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose differentiates normal pressure hydrocephalus from Alzheimer-type dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **48**(11), 1091–1096. ISSN 0022-3050. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1028566/>.
- JARAJ, D., AGERSKOV, S., RABIEI, K., MARLOW, T., JENSEN, C., GUO, X., KERN, S., WIKKELSØ, C. a SKOOG, I. (2016). Vascular factors in suspected normal pressure hydrocephalus. *Neurology*, **86**(7), 592–599. ISSN 0028-3878. doi: 10.1212/WNL.0000000000002369. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4762415/>.
- JARAJ, D., WIKKELSØ, C., RABIEI, K., MARLOW, T., JENSEN, C., ÖSTLING, S. a SKOOG, I. (2017). Mortality and risk of dementia in normal-pressure hydrocephalus: A population study. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, **13**(8), 850–857. ISSN 1552-5279. doi: 10.1016/j.jalz.2017.01.013.
- JEONG, S., YU, H., PARK, J. a KANG, K. (2021). Quantitative gait analysis of idiopathic normal pressure hydrocephalus using deep learning algorithms

- on monocular videos. *Scientific Reports*, **11**(1), 12368. ISSN 2045-2322. doi: 10.1038/s41598-021-90524-9.
- JEPSSON, A., ZETTERBERG, H., BLENNOW, K. a WIKKELSØ, C. (2013). Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: pathophysiology and diagnosis by CSF biomarkers. *Neurology*, **80**(15), 1385–1392. ISSN 1526-632X. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828c2fda.
- JEPSSON, A., WIKKELSÖ, C., BLENNOW, K., ZETTERBERG, H., CONSTANTINESCU, R., REMES, A. M., HERUKKA, S.-K., RAURAMAA, T., NAGGA, K., LEINONEN, V. a TULLBERG, M. (2019). CSF biomarkers distinguish idiopathic normal pressure hydrocephalus from its mimics. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **90**(10), 1117–1123. ISSN 1468-330X. doi: 10.1136/jnnp-2019-320826.
- JI, W., TANG, Z., CHEN, Y., WANG, C., TAN, C., LIAO, J., TONG, L. a XIAO, G. (2022). Ependymal Cilia: Physiology and Role in Hydrocephalus. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **15**, 927479. ISSN 1662-5099. doi: 10.3389/fnmol.2022.927479.
- JINGAMI, N., ASADA-UTSUGI, M., UEMURA, K., NOTO, R., TAKAHASHI, M., OZAKI, A., KIHARA, T., KAGEYAMA, T., TAKAHASHI, R., SHIMOHAMA, S. a KINOSHITA, A. (2015). Idiopathic normal pressure hydrocephalus has a different cerebrospinal fluid biomarker profile from Alzheimer’s disease. *Journal of Alzheimer’s disease: JAD*, **45**(1), 109–115. ISSN 1875-8908. doi: 10.3233/JAD-142622.
- JUNKKARI, A., SINTONEN, H., DANNER, N., JYRKKÄNEN, H. K., RAURAMAA, T., LUIKKU, A. J., KOIVISTO, A. M., ROINE, R. P., VIINAMÄKI, H., SOININEN, H., JÄÄSKELÄINEN, J. E. a LEINONEN, V. (2021). 5-Year health-related quality of life outcome in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurology*, **268**(9), 3283–3293. ISSN 0340-5354. doi: 10.1007/s00415-021-10477-x. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8357651/>.
- KAESTNER, S., BEHREND, R., ROTH, C., GRAF, K. a DEINSBERGER, W. (2020). Treatment for secondary deterioration in idiopathic normal pressure hydrocephalus in the later course of the disease: a retrospective analysis. *Acta Neurochirurgica*, **162**(10), 2431–2439. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-020-04475-7.
- KAGEYAMA, H., MIYAJIMA, M., OGINO, I., NAKAJIMA, M., SHIMOJI, K., FUKAI, R., MIYAKE, N., NISHIYAMA, K., MATSUMOTO, N. a ARAI, H. (2016). Panventriculomegaly with a wide foramen of Magendie and large cisterna magna. *Journal of Neurosurgery*, **124**(6), 1858–1866. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2015.6.JNS15162.
- KAHLON, B., SUNDBÄRG, G. a REHNCRONA, S. (2005). Lumbar infusion test in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurologica Scandinavica*, **111**(6), 379–384. ISSN 0001-6314. doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00417.x.

- KAHLON, B., SJUNNESSON, J. a REHNCRONA, S. (2007). Long-term outcome in patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, **60**(2), 327–332; discussion 332. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/01.NEU.0000249273.41569.6E.
- KAJIMOTO, Y., KAMEDA, M., KAMBARA, A., KURODA, K., TSUJI, S., NIKAIDO, Y., SAURA, R. a WANIBUCHI, M. (2022). Impact of Early Intervention for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus on Long-Term Prognosis in Prodromal Phase. *Frontiers in Neurology*, **13**, 866352. ISSN 1664-2295. doi: 10.3389/fneur.2022.866352.
- KAMBARA, A., KAJIMOTO, Y., YAGI, R., IKEDA, N., FURUSE, M., NONOGUCHI, N., KAWABATA, S., KUROIWA, T., KURODA, K., TSUJI, S., SAURA, R. a WANIBUCHI, M. (2021). Long-Term Prognosis of Cognitive Function in Patients With Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus After Shunt Surgery. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **12**, 617150. ISSN 1663-4365. doi: 10.3389/fnagi.2020.617150. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7854532/>.
- KAMIYA, K., KAMAGATA, K., MIYAJIMA, M., NAKAJIMA, M., HORI, M., TSURUTA, K., MORI, H., KUNIMATSU, A., ARAI, H., AOKI, S. a OH-TOMO, K. (2016). Diffusional Kurtosis Imaging in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Correlation with Severity of Cognitive Impairment. *Magnetic resonance in medical sciences: MRMS: an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine*, **15**(3), 316–323. ISSN 1880-2206. doi: 10.2463/mrms.mp.2015-0093.
- KANAZAWA, R., ISHIHARA, S., SATO, S., TERAMOTO, A. a KUNIYOSHI, N. (2011). Familiarization with lumboperitoneal shunt using some technical resources. *World Neurosurgery*, **76**(3-4), 347–351. ISSN 1878-8769. doi: 10.1016/j.wneu.2011.02.024.
- KARASIN, B., ESKUCHEN, L., HARDINGE, T., WATKINSON, J., GRZELAK, M. a BOYCE, M. (2021). Laparoscopic-Assisted Ventriculoperitoneal Shunt Placement: A Less Invasive Approach to Treating Hydrocephalus. *AORN journal*, **114**(2), 133–146. ISSN 1878-0369. doi: 10.1002/aorn.13467.
- KATZEN, H., RAVDIN, L. D., ASSURAS, S., HEROS, R., KAPLITT, M., SCHWARTZ, T. H., FINK, M., LEVIN, B. E. a RELKIN, N. R. (2011). Postshunt cognitive and functional improvement in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, **68**(2), 416–419. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181ff9d01.
- KAWADA, T. (2019). Obstructive sleep apnea in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Journal of the Neurological Sciences*, **397**, 155. ISSN 1878-5883. doi: 10.1016/j.jns.2019.01.006.
- KAZUI, H., MIYAJIMA, M., MORI, E., ISHIKAWA, M. a SINPHONI-2 INVESTIGATORS (2015). Lumboperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): an open-label randomised trial. *The Lancet. Neurology*, **14**(6), 585–594. ISSN 1474-4465. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00046-0.

- KAZUI, H., KANEMOTO, H., YOSHIYAMA, K., KISHIMA, H., SUZUKI, Y., SATO, S., SUEHIRO, T., AZUMA, S., YOSHIMINE, T. a TANAKA, T. (2016). Association between high biomarker probability of Alzheimer's disease and improvement of clinical outcomes after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of the Neurological Sciences*, **369**, 236–241. ISSN 0022-510X. doi: 10.1016/j.jns.2016.08.040. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X16305317>.
- KEHLER, U., KIEFER, M., EYMANN, R., WAGNER, W., TSCHAN, C. A., LANGER, N., ROHDE, V., LUDWIG, H. C., GLIEMROTH, J., MEIER, U., LEMCKE, J., THOMALE, U.-W., FRITSCH, M., KRAUSS, J. K., MIRZAYAN, M. J., SCHUHMAN, M. a HUTHMANN, A. (2015). PROSAIKA: A prospective multicenter registry with the first programmable gravitational device for hydrocephalus shunting. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **137**, 132–136. ISSN 0303-8467. doi: 10.1016/j.clineuro.2015.07.002. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303846715002498>.
- KEONG, N. C. H., PENA, A., PRICE, S. J., CZOSNYKA, M., CZOSNYKA, Z. a PICKARD, J. D. (2016). Imaging normal pressure hydrocephalus: theories, techniques, and challenges. *Neurosurgical Focus*, **41**(3), E11. ISSN 1092-0684. doi: 10.3171/2016.7.FOCUS16194.
- KHASAWNEH, A. H., GARLING, R. J. a HARRIS, C. A. (2018). Cerebrospinal fluid circulation: What do we know and how do we know it? *Brain Circulation*, **4**(1), 14–18. ISSN 2394-8108. doi: 10.4103/bc.bc_3_18. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6057699/>.
- KIEFER, M. a UNTERBERG, A. (2012). The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus. *Deutsches Arzteblatt International*, **109**(1-2), 15–25; quiz 26. ISSN 1866-0452. doi: 10.3238/arztebl.2012.0015.
- KIEFER, M., MEIER, U. a EYMANN, R. (2010). Does idiopathic normal pressure hydrocephalus always mean a poor prognosis? *Acta Neurochirurgica. Supplement*, **106**, 101–106. ISSN 0065-1419. doi: 10.1007/978-3-211-98811-4_17.
- KIM, D.-J., KIM, H., KIM, Y.-T., YOON, B. C., CZOSNYKA, Z., PARK, K.-W. a CZOSNYKA, M. (2015). Thresholds of resistance to CSF outflow in predicting shunt responsiveness. *Neurological Research*, **37**(4), 332–340. ISSN 1743-1328. doi: 10.1179/1743132814Y.0000000454.
- KIM, M., PARK, S.-W., LEE, J.-Y., KIM, H., RHIM, J. H., PARK, S., LEE, J.-Y., SON, H., KIM, Y. K. a LEE, S. H. (2021). Differences in Brain Morphology between Hydrocephalus Ex Vacuo and Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Psychiatry Investigation*, **18**(7), 628–635. ISSN 1738-3684, 1976-3026. doi: 10.30773/pi.2020.0352. URL <http://www.psychiatryinvestigation.org/journal/view.php?doi=10.30773/pi.2020.0352>. Publisher: Korean Neuropsychiatric Association.
- KIMHIRA, L., ISEKI, C., TAKAHASHI, Y., SATO, H., KATO, H., KAZUI, H., KURIYAMA, N., NAKAJIMA, M., MIYAJIMA, M., ENDO, K., KOBAYASHI, Y., SAEGUSA, T., TAKEDA, Y., SATO, S., TOMOGANE, Y., BABA, T.,

- MIYAKE, H., MATSUMAE, M., ONOZUKA, S., MURAI, H., KAJIMOTO, Y., KIMURA, T., KOBAYASHI, M., YAMAZAKI, M., ARAI, H. a KATO, T. (2020). A multi-center, prospective study on the progression rate of asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on magnetic resonance imaging to idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of the Neurological Sciences*, **419**, 117166. ISSN 1878-5883. doi: 10.1016/j.jns.2020.117166.
- KITAGAKI, H., MORI, E., ISHII, K., YAMAJI, S., HIRONO, N. a IMAMURA, T. (1998). CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. *AJNR. American journal of neuroradiology*, **19**(7), 1277–1284. ISSN 0195-6108.
- KLAUSNER, A. P. a STEERS, W. D. (2011). The neurogenic bladder: an update with management strategies for primary care physicians. *The Medical Clinics of North America*, **95**(1), 111–120. ISSN 1557-9859. doi: 10.1016/j.mcna.2010.08.027.
- KLINGE, P., BERDING, G., BRINKER, T., SCHUHMAN, M., WECKESSER, E., KNAPP, W. H. a SAMII, M. (2002a). The role of cerebral blood flow and cerebrovascular reserve capacity in the diagnosis of chronic hydrocephalus—a PET-study on 60 patients. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, **81**, 39–41. ISSN 0065-1419. doi: 10.1007/978-3-7091-6738-0_10.
- KLINGE, P., BERDING, G., BRINKER, T., WECKESSER, E., KNAPP, W. H. a SAMII, M. (2002b). Regional cerebral blood flow profiles of shunt-responder in idiopathic chronic hydrocephalus—a 15-O-water PET-study. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, **81**, 47–49. ISSN 0065-1419. doi: 10.1007/978-3-7091-6738-0_12.
- KLINGE, P., HELLSTRÖM, P., TANS, J., WIKKELSØ, C. a EUROPEAN INPH MULTICENTRE STUDY GROUP (2012). One-year outcome in the European multicentre study on iNPH. *Acta Neurologica Scandinavica*, **126**(3), 145–153. ISSN 1600-0404. doi: 10.1111/j.1600-0404.2012.01676.x.
- KLINGE, P., MARMAROU, A., BERGSNEIDER, M., RELKIN, N. a BLACK, P. M. (2005). Outcome of shunting in idiopathic normal-pressure hydrocephalus and the value of outcome assessment in shunted patients. *Neurosurgery*, **57**(3 Suppl), S40–52; discussion ii–v. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/01.neu.0000168187.01077.2f.
- KOCKUM, K., LILJA-LUND, O., LARSSON, E.-M., ROSELL, M., SÖDERSTRÖM, L., VIRHAMMAR, J. a LAURELL, K. (2018). The idiopathic normal-pressure hydrocephalus Radscale: a radiological scale for structured evaluation. *European Journal of Neurology*, **25**(3), 569–576. ISSN 1468-1331. doi: 10.1111/ene.13555.
- KOCKUM, K., VIRHAMMAR, J., RIKLUND, K., SÖDERSTRÖM, L., LARSSON, E.-M. a LAURELL, K. (2019). Standardized image evaluation in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: consistency and reproducibility. *Neuroradiology*, **61**(12), 1397–1406. ISSN 1432-1920. doi: 10.1007/s00234-019-02273-2.

- KOGAN, M., AGYEI, J., CUDDAHEE, K. J. a GIBBONS, K. J. (2019). Normal Pressure Hydrocephalus with Primary Presentation of Psychiatric Disturbance: Case Report. *Journal of Neurological Surgery. Part A, Central European Neurosurgery*, **80**(5), 404–408. ISSN 2193-6323. doi: 10.1055/s-0039-1685185.
- KOGAN, M. I., ZACHOVAL, R., OZYURT, C., SCHÄFER, T. a CHRISTENSEN, N. (2014). Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: results of the EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey. *Current Medical Research and Opinion*, **30**(10), 2119–2130. ISSN 1473-4877. doi: 10.1185/03007995.2014.934794.
- KOJOUKHOVA, M., KOIVISTO, A. M., KORHONEN, R., REMES, A. M., VANINEN, R., SOININEN, H., JÄÄSKELÄINEN, J. E., SUTELA, A. a LEINONEN, V. (2015). Feasibility of radiological markers in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*, **157**(10), 1709–1718; discussion 1719. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-015-2503-8.
- KOJOUKHOVA, M., VANHA, K.-I., TIMONEN, M., KOIVISTO, A. M., NERG, O., RUMMUKAINEN, J., RAURAMAA, T., VANNINEN, R., JÄÄSKELÄINEN, J. E., SUTELA, A. a LEINONEN, V. (2017). Associations of intracranial pressure with brain biopsy, radiological findings, and shunt surgery outcome in patients with suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*, **159**(1), 51–61. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-016-3025-8.
- KOKKINOU, M., BEISHON, L. C., SMILAGIC, N., NOEL-STORR, A. H., HYDE, C., UKOUMUNNE, O., WORRALL, R. E., HAYEN, A., DESAI, M., ASHOK, A. H., PAUL, E. J., GEORGOPOULOU, A., CASOLI, T., QUINN, T. J. a RITCHIE, C. W. (2021). Plasma and cerebrospinal fluid ABeta42 for the differential diagnosis of Alzheimer’s disease dementia in participants diagnosed with any dementia subtype in a specialist care setting. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2**, CD010945. ISSN 1469-493X. doi: 10.1002/14651858.CD010945.pub2.
- KONDZIELLA, D., SONNEWALD, U., TULLBERG, M. a WIKKELSO, C. (2008). Brain metabolism in adult chronic hydrocephalus. *Journal of Neurochemistry*, **106**(4), 1515–1524. ISSN 1471-4159. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05422.x.
- KORHONEN, V. E., HELISALMI, S., JOKINEN, A., JOKINEN, I., LEHTOLA, J.-M., OINAS, M., LÖNNROT, K., AVELLAN, C., KOTKANSALO, A., FRANTZEN, J., RINNE, J., RONKAINEN, A., KAUPPINEN, M., JUNKKARI, A., HILTUNEN, M., SOININEN, H., KURKI, M., JÄÄSKELÄINEN, J. E., KOIVISTO, A. M., SATO, H., KATO, T., REMES, A. M., EIDE, P. K. a LEINONEN, V. (2018). Copy number loss in *SFMBT1* is common among Finnish and Norwegian patients with iNPH. *Neurology Genetics*, **4**(6), e291. ISSN 2376-7839. doi: 10.1212/NXG.0000000000000291. URL <http://ng.neurology.org/lookup/doi/10.1212/NXG.0000000000000291>.
- KRAHULIK, D., VAVERKA, M., HRABALEK, L., HAMPL, M., HALAJ, M., JABLONSKY, J. a LANGOVA, K. (2020). Ventriculoperitoneal shunt in treating of idiopathic normal pressure hydrocephalus-single-center study. *Acta Neurochirurgica*, **162**(1), 1–7. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-019-04135-5.

- KRAUSS, J. K., REGEL, J. P., VACH, W., JÜNGLING, F. D., DROSTE, D. W. a WAKHLOO, A. K. (1997a). Flow void of cerebrospinal fluid in idiopathic normal pressure hydrocephalus of the elderly: can it predict outcome after shunting? *Neurosurgery*, **40**(1), 67–73; discussion 73–74. ISSN 0148-396X. doi: 10.1097/00006123-199701000-00015.
- KRAUSS, J. K., REGEL, J. P., VACH, W., ORSZAGH, M., JÜNGLING, F. D., BOHUS, M. a DROSTE, D. W. (1997b). White matter lesions in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and in an age-matched control group: a comparative study. *Neurosurgery*, **40**(3), 491–495; discussion 495–496. ISSN 0148-396X. doi: 10.1097/00006123-199703000-00011.
- KRHUT, J., ZACHOVAL, R., SMITH, P. P., ROSIER, P. F. W. M., VALANSKÝ, L., MARTAN, A. a ZVARA, P. (2014). Pad weight testing in the evaluation of urinary incontinence. *Neurourology and Urodynamics*, **33**(5), 507–510. ISSN 1520-6777. doi: 10.1002/nau.22436.
- KRZASTEK, S. C., BRUCH, W. M., ROBINSON, S. P., YOUNG, H. F. a KLAUSNER, A. P. (2017a). Characterization of lower urinary tract symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourology and Urodynamics*, **36**(4), 1167–1173. ISSN 1520-6777. doi: 10.1002/nau.23084.
- KRZASTEK, S. C., ROBINSON, S. P., YOUNG, H. F. a KLAUSNER, A. P. (2017b). Improvement in lower urinary tract symptoms across multiple domains following ventriculoperitoneal shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourology and Urodynamics*, **36**(8), 2056–2063. ISSN 1520-6777. doi: 10.1002/nau.23235.
- KURIYAMA, N., TOKUDA, T., YAMADA, K., AKAZAWA, K., HOSODA, M., SAKAI, K., WATANABE, Y. a NAKAGAWA, M. (2011). Flow velocity of the superior sagittal sinus is reduced in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, **21**(4), 365–369. ISSN 1552-6569. doi: 10.1111/j.1552-6569.2011.00592.x.
- LAITERÄ, T., PAANANEN, J., HELISALMI, S., SARAJÄRVI, T., HUOVINEN, J., LAITINEN, M., RAURAMAA, T., ALAFUZOFF, I., REMES, A. M., SOININEN, H., HAAPASALO, A., JÄÄSKELÄINEN, J. E., LEINONEN, V. a HILTUNEN, M. (2017). Effects of Alzheimer’s Disease-Associated Risk Loci on Amyloid- β Accumulation in the Brain of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Patients. *Journal of Alzheimer’s disease: JAD*, **55**(3), 995–1003. ISSN 1875-8908. doi: 10.3233/JAD-160554.
- LALOU, A. D., CZOSNYKA, M., DONNELLY, J., PICKARD, J. D., FMED-SCI, NABBANJA, E., KEONG, N. C., GARNETT, M. a CZOSNYKA, Z. H. (2018). Cerebral autoregulation, cerebrospinal fluid outflow resistance, and outcome following cerebrospinal fluid diversion in normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery*, **130**(1), 154–162. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2017.7.JNS17216.

- LARSSON, A., BERGH, A. C., BILTING, M., ARLIG, A., JACOBSSON, L., STEPHENSEN, H. a WIKKELSÖ, C. (1994). Regional cerebral blood flow in normal pressure hydrocephalus: diagnostic and prognostic aspects. *European Journal of Nuclear Medicine*, **21**(2), 118–123. ISSN 0340-6997. doi: 10.1007/BF00175758.
- LARSSON, J., ISRAELSSON, H., EKLUND, A. a MALM, J. (2018). Epilepsy, headache, and abdominal pain after shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus: the INPH-CRasH study. *Journal of Neurosurgery*, **128**(6), 1674–1683. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2017.3.JNS162453.
- LARSSON, J., ISRAELSSON, H., EKLUND, A., LUNDIN-OLSSON, L. a MALM, J. (2021). Falls and Fear of Falling in Shunted Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus-The Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Comorbidity and Risk Factors Associated With Hydrocephalus Study. *Neurosurgery*, **89**(1), 122–128. ISSN 1524-4040. doi: 10.1093/neuros/nyab094.
- LEE, H.-J., LEE, D. A., SHIN, K. J. a PARK, K. M. (2022). Glymphatic system dysfunction in obstructive sleep apnea evidenced by DTI-ALPS. *Sleep Medicine*, **89**, 176–181. ISSN 1878-5506. doi: 10.1016/j.sleep.2021.12.013.
- LEE, J.-H., PARK, D.-H., BACK, D.-B., LEE, J.-Y., LEE, C.-I., PARK, K.-J., KANG, S.-H., CHO, T.-H. a CHUNG, Y.-G. (2012). Comparison of cerebrospinal fluid biomarkers between idiopathic normal pressure hydrocephalus and subarachnoid hemorrhage-induced chronic hydrocephalus: a pilot study. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, **18**(12), PR19–25. ISSN 1643-3750. doi: 10.12659/msm.883586.
- LEE, L. (2013). Riding the wave of ependymal cilia: genetic susceptibility to hydrocephalus in primary ciliary dyskinesia. *Journal of Neuroscience Research*, **91**(9), 1117–1132. ISSN 1097-4547. doi: 10.1002/jnr.23238.
- LEE, W., LEE, A., LI, H., ONG, N. Y. X., KEONG, N., CHEN, R. a CHAN, L. L. (2021). Callosal angle in idiopathic normal pressure hydrocephalus: small angular mal-rotations of the coronal plane affect measurement reliability. *Neuroradiology*, **63**(10), 1659–1667. ISSN 1432-1920. doi: 10.1007/s00234-021-02658-2.
- LEHNERT, B. E., RAHBAR, H., RELYEA-CHEW, A., LEWIS, D. H., RICHARDSON, M. L. a FINK, J. R. (2011). Detection of ventricular shunt malfunction in the ED: relative utility of radiography, CT, and nuclear imaging. *Emergency Radiology*, **18**(4), 299–305. ISSN 1438-1435. doi: 10.1007/s10140-011-0955-6.
- LEINONEN, V., KOIVISTO, A. M., ALAFUZOFF, I., PYYKKÖ, O. T., RUMMUKAINEN, J., VON UND ZU FRAUNBERG, M., JÄÄSKELÄINEN, J. E., SOININEN, H., RINNE, J. a SAVOLAINEN, S. (2012). Cortical brain biopsy in long-term prognostication of 468 patients with possible normal pressure hydrocephalus. *Neuro-Degenerative Diseases*, **10**(1-4), 166–169. ISSN 1660-2862. doi: 10.1159/000335155.

- LEMCKE, J. a MEIER, U. (2010). Improved outcome in shunted iNPH with a combination of a Codman Hakim programmable valve and an Aesculap-Miethke ShuntAssistant. *Central European Neurosurgery*, **71**(3), 113–116. ISSN 1868-4912. doi: 10.1055/s-0029-1241179.
- LEMCKE, J. a MEIER, U. (2012). Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) and co-morbidity: an outcome analysis of 134 patients. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, **114**, 255–259. ISSN 0065-1419. doi: 10.1007/978-3-7091-0956-4_50.
- LEMCKE, J., MEIER, U., MÜLLER, C., FRITSCH, M. J., KEHLER, U., LANGER, N., KIEFER, M., EYMANN, R., SCHUHMAN, M. U., SPEIL, A., WEBER, F., REMENEZ, V., ROHDE, V., LUDWIG, H.-C. a STENGEL, D. (2013). Safety and efficacy of gravitational shunt valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a pragmatic, randomised, open label, multicentre trial (SVASONA). *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **84**(8), 850–857. ISSN 0022-3050. doi: 10.1136/jnnp-2012-303936. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3717598/>.
- LENFELDT, N., LARSSON, A., NYBERG, L., BIRGANDER, R., EKLUND, A. a MALM, J. (2011). Diffusion tensor imaging reveals supplementary lesions to frontal white matter in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, **68**(6), 1586–1593; discussion 1593. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/NEU.0b013e31820f3401.
- LI, X., MIYAJIMA, M., MINEKI, R., TAKA, H., MURAYAMA, K. a ARAI, H. (2006). Analysis of potential diagnostic biomarkers in cerebrospinal fluid of idiopathic normal pressure hydrocephalus by proteomics. *Acta Neurochirurgica*, **148**(8), 859–864; discussion 864. ISSN 0001-6268. doi: 10.1007/s00701-006-0787-4.
- LIEBERSON, R. E., ECKERMANN, J., MEYER, W. a TRANG, T. (2017). An Automated, Gravity-driven CSF Drainage System Decreases Complications and Lowers Costs. *Cureus*, **9**(2), e1009. ISSN 2168-8184. doi: 10.7759/cureus.1009.
- LILJA-LUND, O., NYBERG, L., MARIPUU, M. a LAURELL, K. (2022). Dual-Task Performance in Older Adults With and Without Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, 904194. ISSN 1663-4365. doi: 10.3389/fnagi.2022.904194. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9190777/>.
- LIM, Y.-H., KO, P.-W., PARK, K.-S., HWANG, S. K., KIM, S.-H., HAN, J., YOON, U., LEE, H.-W. a KANG, K. (2019). Quantitative Gait Analysis and Cerebrospinal Fluid Tap Test for Idiopathic Normal-pressure Hydrocephalus. *Scientific Reports*, **9**(1), 16255. ISSN 2045-2322. doi: 10.1038/s41598-019-52448-3.
- LINDSTRØM, E. K., RINGSTAD, G., MARDAL, K.-A. a EIDE, P. K. (2018). Cerebrospinal fluid volumetric net flow rate and direction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *NeuroImage. Clinical*, **20**, 731–741. ISSN 2213-1582. doi: 10.1016/j.nicl.2018.09.006.

- LIOUTA, E., GATZONIS, S., KALAMATIANNOS, T., KALYVAS, A., KOUTSARNAKIS, C., LIAKOS, F., ANAGNOSTOPOULOS, C., KOMAITIS, S., GIAKOUMETTIS, D. a STRANJALIS, G. (2017). Finger tapping and verbal fluency post-tap test improvement in INPH: its value in differential diagnosis and shunt-treatment outcomes prognosis. *Acta Neurochirurgica*, **159**(12), 2301–2307. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-017-3301-2.
- LIU, A., SANKEY, E. W., JUSUÉ-TORRES, I., PATEL, M. A., ELDER, B. D., GOODWIN, C. R., HOFFBERGER, J., LU, J. a RIGAMONTI, D. (2016). Clinical outcomes after ventriculoatrial shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **143**, 34–38. ISSN 1872-6968. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.02.013.
- LUETMER, P. H., HUSTON, J., FRIEDMAN, J. A., DIXON, G. R., PETERSEN, R. C., JACK, C. R., MCCLELLAND, R. L. a EBERSOLD, M. J. (2002). Measurement of cerebrospinal fluid flow at the cerebral aqueduct by use of phase-contrast magnetic resonance imaging: technique validation and utility in diagnosing idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, **50**(3), 534–543; discussion 543–544. ISSN 0148-396X. doi: 10.1097/00006123-200203000-00020.
- LUIKKU, A. J., HALL, A., NERG, O., KOIVISTO, A. M., HILTUNEN, M., HELISALMI, S., HERUKKA, S.-K., SUTELA, A., KOJOUKHOVA, M., MATTILA, J., LÖTJÖNEN, J., RUMMUKAINEN, J., ALAFUZOFF, I., JÄÄSKELÄINEN, J. E., REMES, A. M., SOININEN, H. a LEINONEN, V. (2016). Multimodal analysis to predict shunt surgery outcome of 284 patients with suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*, **158**(12), 2311–2319. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-016-2980-4.
- LUIKKU, A. J., HALL, A., NERG, O., KOIVISTO, A. M., HILTUNEN, M., HELISALMI, S., HERUKKA, S.-K., JUNKKARI, A., SUTELA, A., KOJOUKHOVA, M., KORHONEN, V., MATTILA, J., LÖTJÖNEN, J., RUMMUKAINEN, J., ALAFUZOFF, I., JÄÄSKELÄINEN, J. E., REMES, A. M., SOLOMON, A., KIVIPELTO, M., SOININEN, H., RAURAMAA, T. a LEINONEN, V. (2019). Predicting Development of Alzheimer’s Disease in Patients with Shunted Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Journal of Alzheimer’s disease: JAD*, **71**(4), 1233–1243. ISSN 1875-8908. doi: 10.3233/JAD-190334.
- MACKI, M., MAHAJAN, A., SHATZ, R., AIR, E. L., NOVIKOVA, M., FAKIH, M., ELMENINI, J., KAUR, M., BOUCHARD, K. R., FUNK, B. A. a SCHWALB, J. M. (2020). Prevalence of Alternative Diagnoses and Implications for Management in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Patients. *Neurosurgery*, **87**(5), 999–1007. ISSN 1524-4040. doi: 10.1093/neuros/nyaa199.
- MAHR, C. V., DENGL, M., NESTLER, U., REISS-ZIMMERMANN, M., EICHNER, G., PREUSS, M. a MEIXENSBERGER, J. (2016). Idiopathic normal pressure hydrocephalus: diagnostic and predictive value of clinical testing, lumbar drainage, and CSF dynamics. *Journal of Neurosurgery*, **125**(3), 591–597. ISSN 1933-0693, 0022-3085. doi: 10.3171/2015.8.JNS151112. URL <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/125/3/article-p591.xml>. Publisher: American Association of Neurological Surgeons Section: Journal of Neurosurgery.

- MALM, J., GRAFF-RADFORD, N. R., ISHIKAWA, M., KRISTENSEN, B., LEINONEN, V., MORI, E., OWLER, B. K., TULLBERG, M., WILLIAMS, M. A. a RELKIN, N. R. (2013). Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus - research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. *Fluids and barriers of the CNS*, **10**(1), 22. ISSN 2045-8118. doi: 10.1186/2045-8118-10-22.
- MANNICHE, C., HEJL, A.-M., HASSELBALCH, S. G. a SIMONSEN, A. H. (2019). Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus versus Alzheimer’s Disease and Subcortical Ischemic Vascular Disease: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer’s disease: JAD*, **68**(1), 267–279. ISSN 1875-8908. doi: 10.3233/JAD-180816.
- MARIN, R. S., BIEDRZYCKI, R. C. a FIRINCIOGULLARI, S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Research*, **38**(2), 143–162. ISSN 0165-1781. doi: 10.1016/0165-1781(91)90040-v.
- MARMAROU, A., FODA, M. A., BANDO, K., YOSHIHARA, M., YAMAMOTO, T., TSUJI, O., ZASLER, N., WARD, J. D. a YOUNG, H. F. (1996). Post-traumatic ventriculomegaly: hydrocephalus or atrophy? A new approach for diagnosis using CSF dynamics. *Journal of Neurosurgery*, **85**(6), 1026–1035. ISSN 0022-3085. doi: 10.3171/jns.1996.85.6.1026.
- MARMAROU, A., BERGSNEIDER, M., KLINGE, P., RELKIN, N. a BLACK, P. M. (2005a). The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, **57**(3 Suppl), S17–28; discussion ii–v. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/01.neu.0000168184.01002.60.
- MARMAROU, A., BERGSNEIDER, M., RELKIN, N., KLINGE, P. a BLACK, P. M. (2005b). Development of guidelines for idiopathic normal-pressure hydrocephalus: introduction. *Neurosurgery*, **57**(3 Suppl), S1–3; discussion ii–v. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/01.neu.0000168188.25559.0e.
- MARTÍN-LÁEZ, R., CABALLERO-ARZAPALO, H., LÓPEZ-MENÉNDEZ, L. , ARANGO-LASPRILLA, J. C. a VÁZQUEZ-BARQUERO, A. (2015). Epidemiology of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Systematic Review of the Literature. *World Neurosurgery*, **84**(6), 2002–2009. ISSN 1878-8769. doi: 10.1016/j.wneu.2015.07.005.
- MASCAGNI, P. a SANCTIUS, C. (1787). *Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et ichnographia*. Ex typographia Pazzini Carli.
- MASCALCHI, M., ARNETOLI, G., INZITARI, D., DAL POZZO, G., LOLLI, F., CAMELLA, D. a BARTOLOZZI, C. (1993). Cine-MR imaging of aqueductal CSF flow in normal pressure hydrocephalus syndrome before and after CSF shunt. *Acta Radiologica (Stockholm, Sweden: 1987)*, **34**(6), 586–592. ISSN 0284-1851.
- MASE, M., YAMADA, K., BANNO, T., MIYACHI, T., OHARA, S. a MATSUMOTO, T. (1998). Quantitative analysis of CSF flow dynamics using MRI in normal

- pressure hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, **71**, 350–353. ISSN 0065-1419. doi: 10.1007/978-3-7091-6475-4_101.
- MATARÍN, M. D. M., PUEYO, R., POCA, M. A., FALCÓN, C., MATARÓ, M., BARGALLÓ, N., SAHUQUILLO, J. a JUNQUÉ, C. (2007). Post-surgical changes in brain metabolism detected by magnetic resonance spectroscopy in normal pressure hydrocephalus: results of a pilot study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **78**(7), 760–763. ISSN 0022-3050, 1468-330X. doi: 10.1136/jnnp.2006.088450. URL <https://jnnp.bmj.com/content/78/7/760>. Publisher: BMJ Publishing Group Ltd Section: Short report.
- MATARÓ, M., POCA, M. A., DEL MAR MATARÍN, M., CATALAN, R., SAHUQUILLO, J. a GALARD, R. (2003a). CSF galanin and cognition after shunt surgery in normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **74**(9), 1272–1277. ISSN 0022-3050. doi: 10.1136/jnnp.74.9.1272.
- MATARÓ, M., POCA, M. A., SALGADO-PINEDA, P., CASTELL-CONESA, J., SAHUQUILLO, J., DÍEZ-CASTRO, M. J., AGUADÉ-BRUIX, S., VENDRELL, P., DEL MAR MATARÍN, M. a JUNQUÉ, C. (2003b). Postsurgical cerebral perfusion changes in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a statistical parametric mapping study of SPECT images. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, **44**(12), 1884–1889. ISSN 0161-5505.
- MATARÓ, M., MATARÍN, M., POCA, M. A., PUEYO, R., SAHUQUILLO, J., BARRIOS, M. a JUNQUÉ, C. (2007). Functional and magnetic resonance imaging correlates of corpus callosum in normal pressure hydrocephalus before and after shunting. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **78** (4), 395–398. ISSN 0022-3050. doi: 10.1136/jnnp.2006.096164. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2077766/>.
- MATSUOKA, T., KAWANO, S., FUJIMOTO, K., KAWAHARA, M. a HASHIMOTO, H. (2019). Characteristics of cognitive function evaluation using the Montreal cognitive assessment in a cerebrospinal fluid tap test in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **186**, 105524. ISSN 1872-6968. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105524.
- MATTOLI, M. V., TREGLIA, G., CALCAGNI, M. L., MANGIOLA, A., ANILE, C. a TREVISI, G. (2020). Usefulness of Brain Positron Emission Tomography with Different Tracers in the Evaluation of Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**(18), E6523. ISSN 1422-0067. doi: 10.3390/ijms21186523.
- MCGIRR, A. a CUSIMANO, M. D. (2012). Familial aggregation of idiopathic normal pressure hydrocephalus: novel familial case and a family study of the NPH triad in an iNPH patient cohort. *Journal of the Neurological Sciences*, **321**(1-2), 82–88. ISSN 1878-5883. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.062.
- MCGOVERN, R. A., KELLY, K. M., CHAN, A. K., MORRISSEY, N. J. a MCKHANN, G. M. (2014). Should ventriculoatrial shunting be the procedure of choice for normal-pressure hydrocephalus? *Journal of Neurosurgery*, **120**(6), 1458–1464. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2014.1.JNS131808.

- MEGA, M. S. a CUMMINGS, J. L. (1994). Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, **6**(4), 358–370. ISSN 0895-0172. doi: 10.1176/jnp.6.4.358.
- MEIER, U. (2002). The grading of normal pressure hydrocephalus. *Biomedizinische Technik. Biomedical Engineering*, **47**(3), 54–58. ISSN 0013-5585. doi: 10.1515/bmte.2002.47.3.54.
- MEIER, U., PARIS, S., GRÄWE, A., STOCKHEIM, D., HAJDUKOVA, A. a MUTZE, S. (2003). Is decreased ventricular volume a correlate of positive clinical outcome following shunt placement in cases of normal pressure hydrocephalus? *Acta Neurochirurgica. Supplement*, **86**, 533–537. ISSN 0065-1419. doi: 10.1007/978-3-7091-0651-8_109.
- MEIER, U. a BARTELS, P. (2001). The Importance of the Intrathecal Infusion Test in the Diagnostic of Normal-Pressure Hydrocephalus. *European Neurology*, **46** (4), 178–186. ISSN 0014-3022, 1421-9913. doi: 10.1159/000050801. URL <https://www.karger.com/Article/FullText/50801>. Publisher: Karger Publishers.
- MEIER, U. a MUTZE, S. (2004). Correlation between decreased ventricular size and positive clinical outcome following shunt placement in patients with normal-pressure hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery*, **100**(6), 1036–1040. ISSN 0022-3085. doi: 10.3171/jns.2004.100.6.1036.
- MIHALJ, M., DOLIĆ, K., KOLIĆ, K. a LEDENKO, V. (2016). CSF tap test - Obsolete or appropriate test for predicting shunt responsiveness? A systemic review. *Journal of the Neurological Sciences*, **362**, 78–84. ISSN 1878-5883. doi: 10.1016/j.jns.2016.01.028.
- MIRZAYAN, M. J., LUETJENS, G., BORREMANS, J. J., REGEL, J. P. a KRAUSS, J. K. (2010). Extended long-term (> 5 years) outcome of cerebrospinal fluid shunting in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, **67**(2), 295–301. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/01.NEU.0000371972.74630.EC.
- MISHRA, B. R., SARKAR, S., MISHRA, S., PRAHARAJ, S. K., MAHAPATRA, P. a SINHA, V. K. (2011). Antipsychotic sensitivity in normal pressure hydrocephalus. *General Hospital Psychiatry*, **33**(1), 83.e11–13. ISSN 1873-7714. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2010.09.014.
- MISKIN, N., PATEL, H., FRANCESCHI, A. M., ADES-ARON, B., LE, A., DAMADIAN, B. E., STANTON, C., SERULLE, Y., GOLOMB, J., GONEN, O., RUSINEK, H., GEORGE, A. E. a ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE (2017). Diagnosis of Normal-Pressure Hydrocephalus: Use of Traditional Measures in the Era of Volumetric MR Imaging. *Radiology*, **285**(1), 197–205. ISSN 1527-1315. doi: 10.1148/radiol.2017161216.
- MITCHELL, P. a MATHEW, B. (1999). Third ventriculostomy in normal pressure hydrocephalus. *British Journal of Neurosurgery*, **13**(4), 382–385. ISSN 0268-8697. doi: 10.1080/02688699943484.

- MIYAJIMA, M., KAZUI, H., MORI, E., ISHIKAWA, M. a , ON BEHALF OF THE SINPHONI-2 INVESTIGATORS (2016). One-year outcome in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: comparison of lumboperitoneal shunt to ventriculoperitoneal shunt. *Journal of Neurosurgery*, **125**(6), 1483–1492. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2015.10.JNS151894.
- MIYAKE, H. (2016). Shunt Devices for the Treatment of Adult Hydrocephalus: Recent Progress and Characteristics. *Neurologia Medico-Chirurgica*, **56**(5), 274–283. ISSN 1349-8029. doi: 10.2176/nmc.ra.2015-0282.
- MIYAZAKI, K., ISHII, K., HANAOKA, K., KAIDA, H. a NAKAJIMA, K. (2019). The Tight Medial and High Convexity Subarachnoid Spaces Is the First Finding of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus at the Preclinical Stage. *Neurologia Medico-Chirurgica*, **59**(11), 436–443. ISSN 1349-8029. doi: 10.2176/nmc.oa.2019-0133.
- MIYOSHI, N., KAZUI, H., OGINO, A., ISHIKAWA, M., MIYAKE, H., TOKUNAGA, H., IKEJIRI, Y. a TAKEDA, M. (2005). Association between cognitive impairment and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **20**(2-3), 71–76. ISSN 1420-8008. doi: 10.1159/000085858.
- MLÁDEK, A., GERLA, V., SKALICKÝ, P., VLASÁK, A., ZAZAY, A., LHOTSKÁ, L., BENEŠ, V., BENEŠ, V. a BRADÁČ, O. (2022). Prediction of Shunt Responsiveness in Suspected Patients With Normal Pressure Hydrocephalus Using the Lumbar Infusion Test: A Machine Learning Approach. *Neurosurgery*, **90**(4), 407–418. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/NEU.0000000000001838.
- MOMJIAN, S., OWLER, B. K., CZOSNYKA, Z., CZOSNYKA, M., PENA, A. a PICKARD, J. D. (2004). Pattern of white matter regional cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Brain: A Journal of Neurology*, **127**(Pt 5), 965–972. ISSN 0006-8950. doi: 10.1093/brain/awh131.
- MOREL, E., ARMAND, S., ASSAL, F. a ALLALI, G. (2019a). Deconstructing or reestablishing frontal gait in normal pressure hydrocephalus? *Journal of the Neurological Sciences*, **404**, 66–67. ISSN 1878-5883. doi: 10.1016/j.jns.2019.07.006.
- MOREL, E., ARMAND, S., ASSAL, F. a ALLALI, G. (2019b). Is frontal gait a myth in normal pressure hydrocephalus? *Journal of the Neurological Sciences*, **402**, 175–179. ISSN 1878-5883. doi: 10.1016/j.jns.2019.05.029.
- MOREL, E., ARMAND, S., ASSAL, F. a ALLALI, G. (2021). Normal pressure hydrocephalus and CSF tap test response: the gait phenotype matters. *Journal of Neural Transmission*, **128**(1), 121–125. ISSN 1435-1463. doi: 10.1007/s00702-020-02270-3. URL <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02270-3>.
- MORI, K. (2001). Management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a multiinstitutional study conducted in Japan. *Journal of Neurosurgery*, **95**(6), 970–973. ISSN 0022-3085. doi: 10.3171/jns.2001.95.6.0970.

- MORI, K., MAEDA, M., ASEGAWA, S. a IWATA, J. (2002). Quantitative local cerebral blood flow change after cerebrospinal fluid removal in patients with normal pressure hydrocephalus measured by a double injection method with N-isopropyl-p-[(123)I] iodoamphetamine. *Acta Neurochirurgica*, **144**(3), 255–262; discussion 262–263. ISSN 0001-6268. doi: 10.1007/s007010200033.
- MORIMOTO, Y., YOSHIDA, S., KINOSHITA, A., SATOH, C., MISHIMA, H., YAMAGUCHI, N., MATSUDA, K., SAKAGUCHI, M., TANAKA, T., KOMOHARA, Y., IMAMURA, A., OZAWA, H., NAKASHIMA, M., KUROTAKI, N., KISHINO, T., YOSHIURA, K.-I. a ONO, S. (2019). Nonsense mutation in CFAP43 causes normal-pressure hydrocephalus with ciliary abnormalities. *Neurology*, **92**(20), e2364–e2374. ISSN 1526-632X. doi: 10.1212/WNL.00000000000007505.
- MURPHY, M. C., COGSWELL, P. M., TRZASKO, J. D., MANDUCA, A., SENJEM, M. L., MEYER, F. B., EHMAN, R. L. a HUSTON, J. (2020). Identification of Normal Pressure Hydrocephalus by Disease-Specific Patterns of Brain Stiffness and Damping Ratio. *Investigative Radiology*, **55**(4), 200–208. ISSN 1536-0210. doi: 10.1097/RLI.0000000000000630.
- MÅNSSON, P. K., HANSEN, T. S. a JUHLER, M. (2018). The applicability of fixed and adjustable gravitational shunt valves in two different clinical settings. *Acta Neurochirurgica*, **160**(7), 1415–1423. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-018-3568-y.
- MÜLLER-SCHMITZ, K., KRASAVINA-LOKA, N., YARDIMCI, T., LIPKA, T., KOLMAN, A. G. J., ROBBERS, S., MENGE, T., KUJOVIC, M. a SEITZ, R. J. (2020). Normal Pressure Hydrocephalus Associated with Alzheimer’s Disease. *Annals of Neurology*, **88**(4), 703–711. ISSN 1531-8249. doi: 10.1002/ana.25847.
- NABBANJA, E., CZOSNYKA, M., KEONG, N. C., GARNETT, M., PICKARD, J. D., LALOU, D. A. a CZOSNYKA, Z. (2018). Is There a Link Between ICP-Derived Infusion Test Parameters and Outcome After Shunting in Normal Pressure Hydrocephalus? *Acta Neurochirurgica. Supplement*, **126**, 229–232. ISSN 0065-1419. doi: 10.1007/978-3-319-65798-1_46.
- NADEL, J. L., WILKINSON, D. A., LINZEY, J. R., MAHER, C. O., KOTAGAL, V. a HETH, J. A. (2020). Thirty-Day Hospital Readmission and Surgical Complication Rates for Shunting in Normal Pressure Hydrocephalus: A Large National Database Analysis. *Neurosurgery*, **86**(6), 843–850. ISSN 1524-4040. doi: 10.1093/neuros/nyz299.
- NAGANAWA, S. a TAOKA, T. (2020). The Glymphatic System: A Review of the Challenges in Visualizing its Structure and Function with MR Imaging. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, **21**(1), 182–194. ISSN 1347-3182. doi: 10.2463/mrms.rev.2020-0122. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9199971/>.
- NAKAJIMA, M., MIYAJIMA, M., OGINO, I., WATANABE, M., MIYATA, H., KARAGIOZOV, K. L., ARAI, H., HAGIWARA, Y., SEGAWA, T., KOBAYASHI, K. a HASHIMOTO, Y. (2011). Leucine-rich α -2-glycoprotein is a marker for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*, **153**(6),

- 1339–1346. ISSN 0001-6268. doi: 10.1007/s00701-011-0963-z. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3098968/>.
- NAKAJIMA, M., MIYAJIMA, M., OGINO, I., SUGANO, H., AKIBA, C., DOMON, N., KARAGIOZOV, K. L. a ARAI, H. (2015). Use of External Lumbar Cerebrospinal Fluid Drainage and Lumboperitoneal Shunts with Strata NSC Valves in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Single-Center Experience. *World Neurosurgery*, **83**(3), 387–393. ISSN 1878-8750. doi: 10.1016/j.wneu.2014.08.004. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878875014007074>.
- NAKAJIMA, M., MIYAJIMA, M., OGINO, I., AKIBA, C., KAWAMURA, K., KUROSAWA, M., KURIYAMA, N., WATANABE, Y., FUKUSHIMA, W., MORI, E., KATO, T., SUGANO, H., KARAGIOZOV, K. a ARAI, H. (2018). Shunt Intervention for Possible Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Improves Patient Outcomes: A Nationwide Hospital-Based Survey in Japan. *Frontiers in Neurology*, **9**, 421. ISSN 1664-2295. doi: 10.3389/fneur.2018.00421.
- NAKAJIMA, M., KURIYAMA, N., MIYAJIMA, M., OGINO, I., AKIBA, C., KAWAMURA, K., KUROSAWA, M., WATANABE, Y., FUKUSHIMA, W., MORI, E., KATO, T., SUGANO, H., TANGE, Y., KARAGIOZOV, K. a ARAI, H. (2019). Background Risk Factors Associated with Shunt Intervention for Possible Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Nationwide Hospital-Based Survey in Japan. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, **68**(2), 735–744. ISSN 1875-8908. doi: 10.3233/JAD-180955.
- NAKAJIMA, M., KAWAMURA, K., AKIBA, C., SAKAMOTO, K., XU, H., KAMOHARA, C., OGINO, I., KARAGIOZOV, K., TANGE, Y., SHIMOJI, K., YAMADA, S., KONDO, A., ARAI, H. a MIYAJIMA, M. (2021). Differentiating comorbidities and predicting prognosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus using cerebrospinal fluid biomarkers: a review. *Croatian Medical Journal*, **62** (4), 387–398. ISSN 1332-8166.
- NAKANISHI, A., FUKUNAGA, I., HORI, M., MASUTANI, Y., TAKAAKI, H., MIYAJIMA, M. a AOKI, S. (2013). Microstructural changes of the corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a comparison of diffusion tensor and diffusional kurtosis imaging. *Neuroradiology*, **55**(8), 971–976. ISSN 1432-1920. doi: 10.1007/s00234-013-1201-6.
- NASIRAEI-MOGHADDAM, A., BEHRENS, G., FATOURAEE, N., AGARWAL, R., CHOI, E. T. a AMINI, A. A. (2004). Factors affecting the accuracy of pressure measurements in vascular stenoses from phase-contrast MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, **52**(2), 300–309. ISSN 0740-3194. doi: 10.1002/mrm.20152.
- NEDERGAARD, M. (2013). Garbage Truck of the Brain. *Science (New York, N.Y.)*, **340**(6140), 1529–1530. ISSN 0036-8075. doi: 10.1126/science.1240514. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3749839/>.
- NEDERGAARD, M. a GOLDMAN, S. A. (2020). Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science (New York, N.Y.)*, **370**(6512), 50–56. ISSN 1095-9203. doi: 10.1126/science.abb8739.

- NELSON, J. R. a GOODMAN, S. J. (1971). An evaluation of the cerebrospinal fluid infusion test for hydrocephalus. *Neurology*, **21**(10), 1037–1053. ISSN 0028-3878. doi: 10.1212/wnl.21.10.1037.
- NIKAIDO, Y., AKISUE, T., KAJIMOTO, Y., TUCKER, A., KAWAMI, Y., URAKAMI, H., IWAI, Y., SATO, H., NISHIGUCHI, T., HINOSHITA, T., KURODA, K., OHNO, H. a SAURA, R. (2018). Postural instability differences between idiopathic normal pressure hydrocephalus and Parkinson’s disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **165**, 103–107. ISSN 1872-6968. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.01.012.
- NIKAIDO, Y., URAKAMI, H., AKISUE, T., OKADA, Y., KATSUTA, N., KAWAMI, Y., IKEJI, T., KURODA, K., HINOSHITA, T., OHNO, H., KAJIMOTO, Y. a SAURA, R. (2019). Associations among falls, gait variability, and balance function in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **183**, 105385. ISSN 1872-6968. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105385.
- NIKAIDO, Y., URAKAMI, H., OKADA, Y., AKISUE, T., KAWAMI, Y., ISHIDA, N., KAJIMOTO, Y. a SAURA, R. (2022). Rehabilitation effects in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a randomized controlled trial. *Journal of Neurology*. ISSN 1432-1459. doi: 10.1007/s00415-022-11362-x.
- NORAGER, N. H., OLSEN, M. H., PEDERSEN, S. H., RIEDEL, C. S., CZOSNYKA, M. a JUHLER, M. (2021). Reference values for intracranial pressure and lumbar cerebrospinal fluid pressure: a systematic review. *Fluids and Barriers of the CNS*, **18**(1), 19. ISSN 2045-8118. doi: 10.1186/s12987-021-00253-4. URL <https://doi.org/10.1186/s12987-021-00253-4>.
- NOWAK, D. A. a TOPKA, H. R. (2006). Broadening a classic clinical triad: The hypokinetic motor disorder of normal pressure hydrocephalus also affects the hand. *Experimental Neurology*, **198**(1), 81–87. ISSN 0014-4886. doi: 10.1016/j.expneurol.2005.11.003.
- NOWAK, D. A., GUMPRECHT, H. a TOPKA, H. (2006). CSF drainage ameliorates the motor deficit in normal pressure hydrocephalus: evidence from the analysis of grasping movements. *Journal of Neurology*, **253**(5), 640–647. ISSN 0340-5354. doi: 10.1007/s00415-006-0086-2.
- ODAGIRI, H., BABA, T., NISHIO, Y., IIZUKA, O., NARITA, W., MATSUDA, M. a MORI, E. (2015). Clinical characteristics of idiopathic normal pressure hydrocephalus with Lewy body diseases. *Journal of the Neurological Sciences*, **359**(1), 309–311. ISSN 0022-510X, 1878-5883. doi: 10.1016/j.jns.2015.10.044. URL [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(15\)02536-8/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(15)02536-8/fulltext). Publisher: Elsevier.
- OERNBO, E. K., STEFFENSEN, A. B., GREDAL, H., POULSEN, H. H., ROSTGAARD, N., RASMUSSEN, C. H., MØLLER-NISSEN, M., SIMONSEN, A. H., HASSELBALCH, S. G., JUHLER, M. a MACAULAY, N. (2022). Cerebrospinal fluid osmolality cannot predict development or surgical outcome of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids and barriers of the CNS*, **19**(1), 52. ISSN 2045-8118. doi: 10.1186/s12987-022-00349-5.

- OGINO, A., KAZUI, H., MIYOSHI, N., HASHIMOTO, M., OHKAWA, S., TOKUNAGA, H., IKEJIRI, Y. a TAKEDA, M. (2006). Cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **21**(2), 113–119. ISSN 1420-8008. doi: 10.1159/000090510.
- OI, S., SHIMODA, M., SHIBATA, M., HONDA, Y., TOGO, K., SHINODA, M., TSUGANE, R. a SATO, O. (2000). Pathophysiology of long-standing overt ventriculomegaly in adults. *Journal of Neurosurgery*, **92**(6), 933–940. ISSN 0022-3085. doi: 10.3171/jns.2000.92.6.0933.
- OI, S. (2010). Hydrocephalus research update—controversies in definition and classification of hydrocephalus. *Neurologia Medico-Chirurgica*, **50**(9), 859–869. ISSN 1349-8029. doi: 10.2176/nmc.50.859.
- OIKE, R., INOUE, Y., MATSUZAWA, K. a SORIMACHI, T. (2021). Screening for idiopathic normal pressure hydrocephalus in the elderly after falls. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **205**, 106635. ISSN 1872-6968. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106635.
- OLIVEIRA, M. F., OLIVEIRA, J. R. M., ROTTA, J. M. a PINTO, F. C. G. (2014). Psychiatric symptoms are present in most of the patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, **72**(6), 435–438. ISSN 1678-4227. doi: 10.1590/0004-282x20140047.
- OLIVEIRA, M. F., NACIF, S. R., CASTELLANO, O., SOUSA, U. O., ROTTA, J. M. a PINTO, F. C. G. (2015). Improvement of Central Sleep Apneas Following Ventricular Shunt for Normal Pressure Hydrocephalus. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, **27**(3), e206–208. ISSN 1545-7222. doi: 10.1176/appi.neuropsych.14120375.
- ONDER, H. (2020). Normal Pressure Hydrocephalus with Primary Presentation of Psychiatric Disturbance? *Journal of Neurological Surgery. Part A, Central European Neurosurgery*, **81**(4), 377–378. ISSN 2193-6323. doi: 10.1055/s-0039-3402772.
- OSAWA, T., OHNO, N., MASE, M., MIYATI, T., OMASA, R., ISHIDA, S., KAN, H., ARAI, N., KASAI, H., SHIBAMOTO, Y., KOBAYASHI, S. a GABATA, T. (2021). Changes in Apparent Diffusion Coefficient (ADC) during Cardiac Cycle of the Brain in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Before and After Cerebrospinal Fluid Drainage. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, **53**(4), 1200–1207. ISSN 1522-2586. doi: 10.1002/jmri.27412.
- OTERO-RODRÍGUEZ, A., SOUSA-CASASNOVAS, P., CRUZ-TERRÓN, H., ARANDIA-GUZMÁN, D. A., GARCÍA-MARTÍN, A., PASCUAL-ARGENTE, D. a MUÑOZ-MARTÍN, M. C. (2019). Utility of Radiologic Variables to Predict the Result of Lumbar Infusion Test in the Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *World Neurosurgery*, **127**, e957–e964. ISSN 1878-8769. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.009.
- OWLER, B. K., PENA, A., MOMJIAN, S., CZOSNYKA, Z., CZOSNYKA, M., HARRIS, N. G., SMIELEWSKI, P., FRYER, T., DONVAN, T., CARPENTER, A.

- a PICKARD, J. D. (2004). Changes in cerebral blood flow during cerebrospinal fluid pressure manipulation in patients with normal pressure hydrocephalus: a methodological study. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **24**(5), 579–587. ISSN 0271-678X. doi: 10.1097/00004647-200405000-00012.
- PACHATOURIDIS, D., ALEXIOU, G. A., MIHOS, E., FOTAKOPOULOS, G. a VOULGARIS, S. (2013). The Value of Programmable Shunt Valves for the Management of Subdural Collections in Patients with Hydrocephalus. *The Scientific World Journal*, **2013**, 461896. ISSN 2356-6140. doi: 10.1155/2013/461896. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3885268/>.
- PALANDRI, G., CARRETTA, A., LA CORTE, E., MAZZATENTA, D. a CONTI, A. (2021). Longstanding overt ventriculomegaly in adults (LOVA) with patent aqueduct: surgical outcome and etiopathogenesis of a possibly distinct form of chronic hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*, **163**(12), 3343–3352. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-021-04983-0. URL <https://doi.org/10.1007/s00701-021-04983-0>.
- PALM, W. M., WALCHENBACH, R., BRUINSMA, B., ADMIRAAL-BEHOUL, F., MIDDELKOOP, H. A. M., LAUNER, L. J., VAN DER GROND, J. a VAN BUCHEM, M. A. (2006). Intracranial compartment volumes in normal pressure hydrocephalus: volumetric assessment versus outcome. *AJNR. American journal of neuroradiology*, **27**(1), 76–79. ISSN 0195-6108.
- PANCIANI, P. P., MIGLIORATI, K., MURATORI, A., GELMINI, M., PADOVANI, A. a FONTANELLA, M. (2018). Computerized gait analysis with inertial sensor in the management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, **54**(5), 724–729. ISSN 1973-9095. doi: 10.23736/S1973-9087.18.04949-3.
- PANMAN, J. L., TO, Y. Y., VAN DER ENDE, E. L., POOS, J. M., JISKOOT, L. C., MEETER, L. H. H., DOPPER, E. G. P., BOUTS, M. J. R. J., VAN OSCH, M. J. P., ROMBOUTS, S. A. R. B., VAN SWIETEN, J. C., VAN DER GROND, J., PAPMA, J. M. a HAFKEMEIJER, A. (2019). Bias Introduced by Multiple Head Coils in MRI Research: An 8 Channel and 32 Channel Coil Comparison. *Frontiers in Neuroscience*, **13**, 729. ISSN 1662-4548. doi: 10.3389/fnins.2019.00729.
- PAPPENHEIMER, J. R., HEISEY, S. R., JORDAN, E. F. a DOWNER, J. D. (1962). Perfusion of the cerebral ventricular system in unanesthetized goats. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, **203**(5), 763–774. ISSN 0002-9513. doi: 10.1152/ajplegacy.1962.203.5.763. URL <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajplegacy.1962.203.5.763>.
- PAPPENHEIMER, J. R., MILLER, T. B. a GOODRICH, C. A. (1967). Sleep-promoting effects of cerebrospinal fluid from sleep-deprived goats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **58**(2), 513–517. ISSN 0027-8424, 1091-6490. doi: 10.1073/pnas.58.2.513. URL <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.58.2.513>.

- PARK, H. Y., KIM, M., SUH, C. H., LEE, D. H., SHIM, W. H. a KIM, S. J. (2021). Diagnostic performance and interobserver agreement of the callosal angle and Evans' index in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *European Radiology*, **31**(7), 5300–5311. ISSN 1432-1084. doi: 10.1007/s00330-020-07555-5.
- PARKKOLA, R. K., KOMU, M. E., KOTILAINEN, E. M., VALTONEN, S. O., THOMSEN, C. a GIDEON, P. (2000). Cerebrospinal fluid flow in patients with dilated ventricles studied with MR imaging. *European Radiology*, **10**(9), 1442–1446. ISSN 0938-7994. doi: 10.1007/s003300000376.
- PERRY, A., GRAFFEO, C. S., FATTAHI, N., ELSHEIKH, M. M., CRAY, N., ARANI, A., EHMAN, R. L., GLASER, K. J., MANDUCA, A., MEYER, F. B. a HUSTON, J. (2017). Clinical Correlation of Abnormal Findings on Magnetic Resonance Elastography in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *World Neurosurgery*, **99**, 695–700.e1. ISSN 1878-8769. doi: 10.1016/j.wneu.2016.12.121.
- PETERSON, K. A., HOUSDEN, C. R., KILLIKELLY, C., DEVITO, E. E., KEONG, N. C., SAVULICH, G., CZOSNYKA, Z., PICKARD, J. D. a SAHAKIAN, B. J. (2016a). Apathy, ventriculomegaly and neurocognitive improvement following shunt surgery in normal pressure hydrocephalus. *British Journal of Neurosurgery*, **30**(1), 38–42. ISSN 1360-046X. doi: 10.3109/02688697.2015.1029429.
- PETERSON, K. A., SAVULICH, G., JACKSON, D., KILLIKELLY, C., PICKARD, J. D. a SAHAKIAN, B. J. (2016b). The effect of shunt surgery on neuropsychological performance in normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, **263**(8), 1669–1677. ISSN 1432-1459. doi: 10.1007/s00415-016-8097-0.
- PETERSON, K. A., MOLE, T. B., KEONG, N. C. H., DEVITO, E. E., SAVULICH, G., PICKARD, J. D. a SAHAKIAN, B. J. (2019). Structural correlates of cognitive impairment in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurologica Scandinavica*, **139**(3), 305–312. ISSN 1600-0404. doi: 10.1111/ane.13052.
- PETRELLA, G., CZOSNYKA, M., KEONG, N., PICKARD, J. D. a CZOSNYKA, Z. (2008). How does CSF dynamics change after shunting? *Acta Neurologica Scandinavica*, **118**(3), 182–188. ISSN 1600-0404. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01041.x.
- PFANNER, T., HENRI-BHARGAVA, A. a BORCHERT, S. (2018). Cerebrospinal Fluid Biomarkers as Predictors of Shunt Response in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Systematic Review. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, **45**(1), 3–10. ISSN 0317-1671. doi: 10.1017/cjn.2017.251.
- PICASCIA, M., POZZI, N. G., TODISCO, M., MINAFRA, B., SINFORIANI, E., ZANGAGLIA, R., CERAVOLO, R. a PACCHETTI, C. (2019). Cognitive disorders in normal pressure hydrocephalus with initial parkinsonism in comparison with de novo Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, **26**(1), 74–79. ISSN 1468-1331. doi: 10.1111/ene.13766.

- PILLAI, S. V. (2021). Techniques and Nuances in Ventriculoperitoneal Shunt Surgery. *Neurology India*, **69**(Supplement), S471–S475. ISSN 1998-4022. doi: 10.4103/0028-3886.332261.
- PIROUZMAND, F., TATOR, C. H. a RUTKA, J. (2001). Management of hydrocephalus associated with vestibular schwannoma and other cerebellopontine angle tumors. *Neurosurgery*, **48**(6), 1246–1253; discussion 1253–1254. ISSN 0148-396X. doi: 10.1097/00006123-200106000-00010.
- PISANI, R., MAZZONE, P. a COCITO, L. (1998). Continuous lumbar cerebrospinal fluid pressure monitoring in idiopathic normal-pressure hydrocephalus: predictive value in the selection for shunt surgery. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **100**(2), 160–162. ISSN 0303-8467. doi: 10.1016/s0303-8467(98)00008-0.
- POCA, M. A., MATARÓ, M., SAHUQUILLO, J., CATALÁN, R., IBAÑEZ, J. a GALARD, R. (2001). Shunt related changes in somatostatin, neuropeptide Y, and corticotropin releasing factor concentrations in patients with normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **70**(3), 298–304. ISSN 0022-3050. doi: 10.1136/jnnp.70.3.298.
- POCA, M. A., SAHUQUILLO, J., BUSTO, M., ROVIRA, A., CAPELLADES, J., MATARÓ, M. a RUBIO, E. (2002). 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*, **81**, 7–10. ISSN 0065-1419. doi: 10.1007/978-3-7091-6738-0_2.
- POCA, M. A., MATARÓ, M., MATARÍN, M., ARIKAN, F., JUNQUÉ, C. a SAHUQUILLO, J. (2005). Good outcome in patients with normal-pressure hydrocephalus and factors indicating poor prognosis. *Journal of Neurosurgery*, **103**(3), 455–463. ISSN 0022-3085. doi: 10.3171/jns.2005.103.3.0455.
- POCA, M. A., SOLANA, E., MARTÍNEZ-RICARTE, F. R., ROMERO, M., GÁNDARA, D. a SAHUQUILLO, J. (2012). Idiopathic normal pressure hydrocephalus: results of a prospective cohort of 236 shunted patients. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, **114**, 247–253. ISSN 0065-1419. doi: 10.1007/978-3-7091-0956-4_49.
- POMERANIEC, I. J., BOND, A. E., LOPES, M. B. a JANE, J. A. (2016). Concurrent Alzheimer’s pathology in patients with clinical normal pressure hydrocephalus: correlation of high-volume lumbar puncture results, cortical brain biopsies, and outcomes. *Journal of Neurosurgery*, **124**(2), 382–388. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2015.2.JNS142318.
- PORTENOY, R. K., BERGER, A. a GROSS, E. (1984). Familial Occurrence of Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus. *Archives of Neurology*, **41**(3), 335–337. ISSN 0003-9942. doi: 10.1001/archneur.1984.04050150117029. URL <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=582895>.
- PREUSS, M., HOFFMANN, K.-T., REISS-ZIMMERMANN, M., HIRSCH, W., MERKENSCHLAGER, A., MEIXENSBERGER, J. a DENGL, M. (2013). Updated physiology and pathophysiology of CSF circulation—the pulsatile vector theory.

Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery, **29**(10), 1811–1825. ISSN 1433-0350. doi: 10.1007/s00381-013-2219-0.

- PRIVITERA, G. P., COSTA, A. L., BRUSAFERRO, S., CHIRLETTI, P., CRO-
SASSO, P., MASSIMETTI, G., NESPOLI, A., PETROSILLO, N., PITTIRUTI,
M., SCOPPETTUOLO, G., TUMIETTO, F. a VIALE, P. (2017). Skin antisepsis
with chlorhexidine versus iodine for the prevention of surgical site infection: A
systematic review and meta-analysis. *American Journal of Infection Control*,
45(2), 180–189. ISSN 1527-3296. doi: 10.1016/j.ajic.2016.09.017.
- PUJARI, S., KHARKAR, S., METELLUS, P., SHUCK, J., WILLIAMS, M. A. a
RIGAMONTI, D. (2008). Normal pressure hydrocephalus: long-term outcome
after shunt surgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **79**
(11), 1282–1286. ISSN 1468-330X. doi: 10.1136/jnnp.2007.123620.
- QUATTRONE, A., SARICA, A., LA TORRE, D., MORELLI, M., VESCIO, B.,
NIGRO, S., BARBAGALLO, G., NISTICÒ, R., SALSONE, M., ARCURI, P. P.,
NOVELLINO, F., BIANCO, M. G., ARABIA, G., CASCINI, G. a QUATTRONE,
A. (2020). Magnetic Resonance Imaging Biomarkers Distinguish Normal Pres-
sure Hydrocephalus From Progressive Supranuclear Palsy. *Movement Disorders:
Official Journal of the Movement Disorder Society*, **35**(8), 1406–1415. ISSN
1531-8257. doi: 10.1002/mds.28087.
- QVARLANDER, S., AMBARKI, K., WÅHLIN, A., JACOBSSON, J., BIRGAN-
DER, R., MALM, J. a EKLUND, A. (2017). Cerebrospinal fluid and blood
flow patterns in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurologica
Scandinavica*, **135**(5), 576–584. ISSN 1600-0404. doi: 10.1111/ane.12636.
- RAFTOPOULOS, C., DELEVAL, J., CHASKIS, C., LEONARD, A., CANTRAINED,
F., DESMYTTERE, F., CLARYSSE, S. a BROTCHE, J. (1994). Cognitive
recovery in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a prospective study.
Neurosurgery, **35**(3), 397–404; discussion 404–405. ISSN 0148-396X. doi:
10.1227/00006123-199409000-00006.
- RAIMONDI, A. J. (1994). A unifying theory for the definition and classification
of hydrocephalus. *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the
International Society for Pediatric Neurosurgery*, **10**(1), 2–12. ISSN 0256-7040.
doi: 10.1007/BF00313578.
- RAMASWAMY, S., RANGASAMI, R., SURESH, S. a SURESH, I. (2013). Spon-
taneous resolution of Blake's pouch cyst. *Radiology Case Reports*, **8**(4), 877.
ISSN 1930-0433. doi: 10.2484/rcr.v8i4.877.
- RANERI, F., ZELLA, M. A. S., DI CRISTOFORI, A., ZARINO, B., PLUDERI, M.
a SPAGNOLI, D. (2017). Supplementary Tests in Idiopathic Normal Pressure
Hydrocephalus: A Single-Center Experience with a Combined Lumbar Infusion
Test and Tap Test. *World Neurosurgery*, **100**, 567–574. ISSN 1878-8769. doi:
10.1016/j.wneu.2017.01.003.

- RASMUSSEN, M. K., MESTRE, H. a NEDERGAARD, M. (2018). The glymphatic pathway in neurological disorders. *The Lancet. Neurology*, **17**(11), 1016–1024. ISSN 1474-4465. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1.
- RAVDIN, L. D., KATZEN, H. L., JACKSON, A. E., TSAKANIKAS, D., ASSURAS, S. a RELKIN, N. R. (2008). Features of gait most responsive to tap test in normal pressure hydrocephalus. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **110**(5), 455–461. ISSN 0303-8467. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.02.003.
- REDDY, G. K., BOLLAM, P. a CALDITO, G. (2014). Long-term outcomes of ventriculoperitoneal shunt surgery in patients with hydrocephalus. *World Neurosurgery*, **81**(2), 404–410. ISSN 1878-8769. doi: 10.1016/j.wneu.2013.01.096.
- REEVES, B. C., KARIMY, J. K., KUNDISHORA, A. J., MESTRE, H., CERCI, H. M., MATOUK, C., ALPER, S. L., LUNDGAARD, I., NEDERGAARD, M. a KAHLE, K. T. (2020). Glymphatic System Impairment in Alzheimer’s Disease and Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Trends in Molecular Medicine*, **26**(3), 285–295. ISSN 1471-499X. doi: 10.1016/j.molmed.2019.11.008.
- REKATE, H. L. (2007). Longstanding overt ventriculomegaly in adults: pitfalls in treatment with endoscopic third ventriculostomy. *Neurosurgical Focus*, **22**(4), E6. ISSN 1092-0684.
- REKATE, H. L. (2009). A contemporary definition and classification of hydrocephalus. *Seminars in Pediatric Neurology*, **16**(1), 9–15. ISSN 1558-0776. doi: 10.1016/j.spen.2009.01.002.
- REKATE, H. L. (2011). A consensus on the classification of hydrocephalus: its utility in the assessment of abnormalities of cerebrospinal fluid dynamics. *Child’s Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, **27**(10), 1535–1541. ISSN 1433-0350. doi: 10.1007/s00381-011-1558-y.
- RELKIN, N., MARMAROU, A., KLINGE, P., BERGSNEIDER, M. a BLACK, P. M. (2005). Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, **57**(3 Suppl), S4–16; discussion ii–v. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/01.neu.0000168185.29659.c5.
- RENNELS, M. L., GREGORY, T. F., BLAUMANIS, O. R., FUJIMOTO, K. a GRADY, P. A. (1985). Evidence for a ‘paravascular’ fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. *Brain Research*, **326**(1), 47–63. ISSN 0006-8993. doi: 10.1016/0006-8993(85)91383-6.
- RIEDEL, C. S., MILAN, J. B., JUHLER, M. a JENNUM, P. (2022). Sleep-disordered breathing is frequently associated with idiopathic normal pressure hydrocephalus but not other types of hydrocephalus. *Sleep*, **45**(3), zsab265. ISSN 1550-9109. doi: 10.1093/sleep/zsab265.
- RIGAMONTI, D. (2014). *Adult Hydrocephalus*. Cambridge University Press. ISBN 978-1-107-03177-7. Google-Books-ID: XRaTAgAAQBAJ.

- RINGSTAD, G., EMBLEM, K. E. a EIDE, P. K. (2016). Phase-contrast magnetic resonance imaging reveals net retrograde aqueductal flow in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery*, **124**(6), 1850–1857. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2015.6.JNS15496.
- RINGSTAD, G., VATNEHOL, S. A. S. a EIDE, P. K. (2017). Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain: A Journal of Neurology*, **140**(10), 2691–2705. ISSN 1460-2156. doi: 10.1093/brain/awx191.
- RINNE, J. O., WONG, D. F., WOLK, D. A., LEINONEN, V., ARNOLD, S. E., BUCKLEY, C., SMITH, A., MCLAIN, R., SHERWIN, P. F., FARRAR, G., KALLAJÄRVI, M. a GRACHEV, I. D. (2012). [18F]Flutemetamol PET imaging and cortical biopsy histopathology for fibrillar amyloid β detection in living subjects with normal pressure hydrocephalus: pooled analysis of four studies. *Acta Neuropathologica*, **124**(6), 833–845. ISSN 1432-0533. doi: 10.1007/s00401-012-1051-z. URL <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1051-z>.
- RINNE, J. O., SUOTUNEN, T., RUMMUKAINEN, J., HERUKKA, S.-K., NERG, O., KOIVISTO, A. M., RAURAMAA, T., NÄGREN, K., HILTUNEN, M., ALAFUZOFF, I., RINNE, J., JÄÄSKELÄINEN, J. E., SOININEN, H. a LEINONEN, V. (2019). [11C]PIB PET Is Associated with the Brain Biopsy Amyloid- β Load in Subjects Examined for Normal Pressure Hydrocephalus. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, **67**(4), 1343–1351. ISSN 1875-8908. doi: 10.3233/JAD-180645.
- ROMÁN, G. C., VERMA, A. K., ZHANG, Y. J. a FUNG, S. H. (2018). Idiopathic normal-pressure hydrocephalus and obstructive sleep apnea are frequently associated: A prospective cohort study. *Journal of the Neurological Sciences*, **395**, 164–168. ISSN 1878-5883. doi: 10.1016/j.jns.2018.10.005.
- ROMÁN, G. C., JACKSON, R. E., FUNG, S. H., ZHANG, Y. J. a VERMA, A. K. (2019). Sleep-Disordered Breathing and Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus: Recent Pathophysiological Advances. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **19**(7), 39. ISSN 1534-6293. doi: 10.1007/s11910-019-0952-9.
- RYDJA, J., KOLLÉN, L., HELLSTRÖM, P., OWEN, K., LUNDGREN NILSSON, , WIKKELSØ, C., TULLBERG, M. a LUNDIN, F. (2021). Physical exercise and goal attainment after shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a randomised clinical trial. *Fluids and barriers of the CNS*, **18**(1), 51. ISSN 2045-8118. doi: 10.1186/s12987-021-00287-8.
- SAHUQUILLO, J., RUBIO, E., CODINA, A., MOLINS, A., GUITART, J. M., POCA, M. A. a CHASAMPI, A. (1991). Reappraisal of the intracranial pressure and cerebrospinal fluid dynamics in patients with the so-called "normal pressure hydrocephalus" syndrome. *Acta Neurochirurgica*, **112**(1-2), 50–61. ISSN 0001-6268. doi: 10.1007/BF01402454.
- SAITO, A., KAMAGATA, K., UEDA, R., NAKAZAWA, M., ANDICA, C., IRIE, R., NAKAJIMA, M., MIYAJIMA, M., HORI, M., TANAKA, F., ARAI, H. a AOKI, S. (2020). Ventricular volumetry and free-water corrected diffusion tensor imaging of the anterior thalamic radiation in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neuroradiology = Journal De Neuroradiologie*, **47**(4), 312–317. ISSN 0150-9861. doi: 10.1016/j.neurad.2019.04.003.

- SAITO, M., NISHIO, Y., KANNO, S., UCHIYAMA, M., HAYASHI, A., TAKAGI, M., KIKUCHI, H., YAMASAKI, H., SHIMOMURA, T., IZUKA, O. a MORI, E. (2011). Cognitive profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, **1**(1), 202–211. ISSN 1664-5464. doi: 10.1159/000328924.
- SAKAKIBARA, R., KANDA, T., SEKIDO, T., UCHIYAMA, T., AWA, Y., ITO, T., LIU, Z., YAMAMOTO, T., YAMANISHI, T., YUASA, T., SHIRAI, K. a HATTORI, T. (2008). Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourology and Urodynamics*, **27**(6), 507–510. ISSN 1520-6777. doi: 10.1002/nau.20547.
- SAKAKIBARA, R., UCHIDA, Y., ISHII, K., HASHIMOTO, M., ISHIKAWA, M., KAZUI, H., YAMAMOTO, T., UCHIYAMA, T., TATENO, F., KISHI, M., TSUYUSAKI, Y., AIBA, Y., TATENO, H., NAGAO, T., TERADA, H., INAOKA, T. a MEMBERS OF SINPHONI (STUDY OF IDIOPATHIC NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS ON NEUROLOGICAL IMPROVEMENT) (2016). Bladder recovery relates with increased mid-cingulate perfusion after shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a single-photon emission tomography study. *International Urology and Nephrology*, **48**(2), 169–174. ISSN 1573-2584. doi: 10.1007/s11255-015-1162-2.
- SALEH ALSUHIBANI, S., HAMAD ALABDULWAHHAB, A. a AMMAR, A. (2017). Radiological Diagnosis of Hydrocephalus. In AMMAR, A., editor, *Hydrocephalus: What do we know? And what do we still not know?*, pages 127–141. Springer International Publishing, Cham. ISBN 978-3-319-61304-8. doi: 10.1007/978-3-319-61304-8_9. URL https://doi.org/10.1007/978-3-319-61304-8_9.
- SANTAMARTA, D., GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, E., FERNÁNDEZ, J. a MOSTAZA, A. (2016). The Prediction of Shunt Response in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Based on Intracranial Pressure Monitoring and Lumbar Infusion. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, **122**, 267–274. ISSN 0065-1419. doi: 10.1007/978-3-319-22533-3_53.
- SASAKI, H., ISHII, K., KONO, A. K., MIYAMOTO, N., FUKUDA, T., SHIMADA, K., OHKAWA, S., KAWAGUCHI, T. a MORI, E. (2007). Cerebral perfusion pattern of idiopathic normal pressure hydrocephalus studied by SPECT and statistical brain mapping. *Annals of Nuclear Medicine*, **21**(1), 39–45. ISSN 1864-6433. doi: 10.1007/BF03033998. URL <https://doi.org/10.1007/BF03033998>.
- SATO, H., TAKAHASHI, Y., KIMIHIRA, L., ISEKI, C., KATO, H., SUZUKI, Y., IGARI, R., SATO, H., KOYAMA, S., ARAWAKA, S., KAWANAMI, T., MIYAJIMA, M., SAMEJIMA, N., SATO, S., KAMEDA, M., YAMADA, S., KITA, D., KAIJIMA, M., DATE, I., SONODA, Y., KAYAMA, T., KUWANA, N., ARAI, H. a KATO, T. (2016). A Segmental Copy Number Loss of the SFMBT1 Gene Is a Genetic Risk for Shunt-Responsive, Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (iNPH): A Case-Control Study. *PLOS ONE*, **11**(11), e0166615. ISSN 1932-6203. doi: 10.1371/journal.pone.0166615. URL <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0166615>.

- SATO, O., TAKEI, F. a YAMADA, S. (1994). Hydrocephalus: is impaired cerebrospinal fluid circulation only one problem involved? *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, **10**(3), 151–155. ISSN 0256-7040. doi: 10.1007/BF00301080.
- SATOW, T., ASO, T., NISHIDA, S., KOMURO, T., UENO, T., OISHI, N., NAKAGAMI, Y., ODAGIRI, M., KIKUCHI, T., YOSHIDA, K., UEDA, K., KUNIEDA, T., MURAI, T., MIYAMOTO, S. a FUKUYAMA, H. (2017). Alteration of Venous Drainage Route in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Normal Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **9**, 387. ISSN 1663-4365. doi: 10.3389/fnagi.2017.00387.
- SAVOLAINEN, S., HURSKAINEN, H., PALJÄRVI, L., ALAFUZOFF, I. a VAPALAHTI, M. (2002). Five-year outcome of normal pressure hydrocephalus with or without a shunt: predictive value of the clinical signs, neuropsychological evaluation and infusion test. *Acta Neurochirurgica*, **144**(6), 515–523; discussion 523. ISSN 0001-6268. doi: 10.1007/s00701-002-0936-3.
- SCHEFFLER, P., OERTEL, M. F. a STIEGLITZ, L. H. (2021). Comparison Between Flow-Regulated and Gravitational Shunt Valves in the Treatment of Normal Pressure Hydrocephalus: Flow-Grav Study. *Neurosurgery*, **89**(3), 413–419. ISSN 1524-4040. doi: 10.1093/neuros/nyab176.
- SCHENKER, P., STIEGLITZ, L. H., SICK, B., STIENEN, M. N., REGLI, L. a SARNTHEIN, J. (2018). Patients with a Normal Pressure Hydrocephalus Shunt Have Fewer Complications than Do Patients with Other Shunts. *World Neurosurgery*, **110**, e249–e257. ISSN 1878-8769. doi: 10.1016/j.wneu.2017.10.151.
- SCHIRINZI, T., SANCESARIO, G. M., IALONGO, C., IMBRIANI, P., MADEO, G., TONIOLO, S., MARTORANA, A. a PISANI, A. (2015). A Clinical and Biochemical Analysis in the Differential Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Frontiers in Neurology*, **6**. ISSN 1664-2295. URL <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2015.00086>.
- SCHIRINZI, T., SANCESARIO, G. M., DI LAZZARO, G., D'ELIA, A., IMBRIANI, P., SCALISE, S. a PISANI, A. (2018). Cerebrospinal fluid biomarkers profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neural Transmission*, **125**(4), 673–679. ISSN 1435-1463. doi: 10.1007/s00702-018-1842-z. URL <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1842-z>.
- SCHNIEPP, R., TRABOLD, R., ROMAGNA, A., AKRAMI, F., HESSELBARTH, K., WUEHR, M., PERAUD, A., BRANDT, T., DIETERICH, M. a JAHN, K. (2017). Walking assessment after lumbar puncture in normal-pressure hydrocephalus: a delayed improvement over 3 days. *Journal of Neurosurgery*, **126**(1), 148–157. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2015.12.JNS151663.
- SCHWARZINGER, M. a DUFOUIL, C. (2022). Forecasting the prevalence of dementia. *The Lancet Public Health*, **7**(2), e94–e95. ISSN 2468-2667. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00277-2. URL [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(21\)00277-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(21)00277-2/fulltext). Publisher: Elsevier.

- SEGURA-HERNÁNDEZ, A., HAKIM, F., RAMÓN, J. F., JIMÉNEZ-HAKIM, E., MEJÍA-CORDOVEZ, J. A., QUINTERO-RUEDA, D., ARAQUE-PUELLO, Y., PEDRAZA-CIRO, C., LEAL-ISAZA, J. P., MENDOZA-MANTILLA, J., ROBLES, V., GONZALEZ, M., JARAMILLO-VELÁSQUEZ, D. a GÓMEZ, D. F. (2021). Ventriculo-atrial shunt. Comparison of an ultrasound-guided peel-away technique versus conventional technique in the management of normal pressure hydrocephalus: A retrospective cohort. *Surgical Neurology International*, **12**, 531. ISSN 2229-5097. doi: 10.25259/SNI_613_2021.
- SELGE, C., SCHOEBERL, F., ZWERGAL, A., NUEBLING, G., BRANDT, T., DIETERICH, M., SCHNIEPP, R. a JAHN, K. (2018). Gait analysis in PSP and NPH: Dual-task conditions make the difference. *Neurology*, **90**(12), e1021–e1028. ISSN 1526-632X. doi: 10.1212/WNL.0000000000005168.
- SHANKS, J., MARKENROTH BLOCH, K., LAURELL, K., CESARINI, K. G., FAHLSTRÖM, M., LARSSON, E.-M. a VIRHAMMAR, J. (2019). Aqueductal CSF Stroke Volume Is Increased in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Decreases after Shunt Surgery. *AJNR. American journal of neuroradiology*, **40**(3), 453–459. ISSN 1936-959X. doi: 10.3174/ajnr.A5972.
- SHAW, R., EVERINGHAM, E., MAHANT, N., JACOBSON, E. a OWLER, B. (2016). Clinical outcomes in the surgical treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, **29**, 81–86. ISSN 1532-2653. doi: 10.1016/j.jocn.2015.10.044.
- SHINODA, N., HIRAI, O., HORI, S., MIKAMI, K., BANDO, T., SHIMO, D., KUROYAMA, T., KURAMOTO, Y., MATSUMOTO, M. a UENO, Y. (2017). Utility of MRI-based disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus scoring for predicting prognosis after surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus: clinical research. *Journal of Neurosurgery*, **127**(6), 1436–1442. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2016.9.JNS161080.
- SIASIOS, I., KAPSALAKI, E. Z., FOUNTAS, K. N., FOTIADOU, A., DORSCH, A., VAKHARIA, K., POLLINA, J. a DIMOPOULOS, V. (2016). The role of diffusion tensor imaging and fractional anisotropy in the evaluation of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a literature review. *Neurosurgical Focus*, **41**(3), E12. ISSN 1092-0684. doi: 10.3171/2016.6.FOCUS16192.
- SINHA, M., BAJAJ, J., KUMAR, A., HEDAOO, K., SHARMA, S., KONCHADA, K., RATRE, S., PARIHAR, V. S., SWAMY, N. M. a YADAV, Y. R. (2021). Lumboperitoneal Shunts - Patient Selection, Technique, and Complication Avoidance: An Experience of 426 Cases. *Neurology India*, **69**(Supplement), S481–S487. ISSN 1998-4022. doi: 10.4103/0028-3886.332265.
- SIRKKA, J., SÄISÄNEN, L., JULKUNEN, P., KÖNÖNEN, M., KALLIONIEMI, E., LEINONEN, V. a DANNER, N. (2020). Corticospinal excitability in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a transcranial magnetic stimulation study. *Fluids and barriers of the CNS*, **17**(1), 6. ISSN 2045-8118. doi: 10.1186/s12987-020-0167-0.

- SIRKKA, J., PARVIAINEN, M., JYRKÄNEN, H.-K., KOIVISTO, A. M., SÄISÄNEN, L., RAURAMAA, T., LEINONEN, V. a DANNER, N. (2021). Upper limb dysfunction and activities in daily living in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*, **163**(10), 2675–2683. ISSN 0001-6268. doi: 10.1007/s00701-021-04909-w. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8437908/>.
- SIYAHHAN, B., KNOBLOCH, V., DE ZÉLICOURT, D., ASGARI, M., SCHMID DANNERS, M., POULIKAKOS, D. a KURTCUOGLU, V. (2014). Flow induced by ependymal cilia dominates near-wall cerebrospinal fluid dynamics in the lateral ventricles. *Journal of the Royal Society, Interface*, **11**(94), 20131189. ISSN 1742-5662. doi: 10.1098/rsif.2013.1189.
- SKALICKÝ, P., MLÁDEK, A., VLASÁK, A., DE LACY, P., BENEŠ, V. a BRADÁČ, O. (2020). Normal pressure hydrocephalus-an overview of pathophysiological mechanisms and diagnostic procedures. *Neurosurgical Review*, **43**(6), 1451–1464. ISSN 1437-2320. doi: 10.1007/s10143-019-01201-5.
- SKALICKÝ, P., MLÁDEK, A. a BRADÁČ, O. (2021a). Normal pressure hydrocephalus. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, **84/117**(6). ISSN 12107859, 18024041. doi: 10.48095/cccsnn2021512. URL <https://www.csnn.eu/en/journals/czech-and-slovak-neurology-and-neurosurgery/2021-6-7/normal-pressure-hydrocephalus-129372>.
- SKALICKÝ, P., VLASÁK, A., MLÁDEK, A., VRÁNA, J., BAJAČEK, M., WHITLEY, H., BENEŠ, V. a BRADÁČ, O. (2021b). Role of DESH, callosal angle and cingulate sulcus sign in prediction of gait responsiveness after shunting in iNPH patients. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, **83**, 99–107. ISSN 1532-2653. doi: 10.1016/j.jocn.2020.11.020.
- SKALICKÝ, P., MLÁDEK, A., VLASÁK, A., WHITLEY, H. a BRADÁČ, O. (2022). First experiences with Miethke M.blue® valve in iNPH patients. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, **98**, 127–132. ISSN 1532-2653. doi: 10.1016/j.jocn.2022.02.004.
- SNÖBOHM, C., MALMBERG, F., FREYHULT, E., KULTIMA, K., FÄLLMAR, D. a VIRHAMMAR, J. (2022). White matter changes should not exclude patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus from shunt surgery. *Fluids and barriers of the CNS*, **19**(1), 35. ISSN 2045-8118. doi: 10.1186/s12987-022-00338-8.
- SOLAMEN, L. M., MCGARRY, M. D. J., FRIED, J., WEAVER, J. B., LOLLIS, S. S. a PAULSEN, K. D. (2021). Poroelastic Mechanical Properties of the Brain Tissue of Normal Pressure Hydrocephalus Patients During Lumbar Drain Treatment Using Intrinsic Actuation MR Elastography. *Academic Radiology*, **28**(4), 457–466. ISSN 1878-4046. doi: 10.1016/j.acra.2020.03.009.
- SOLANA, E., SAHUQUILLO, J., JUNQUÉ, C., QUINTANA, M. a POCA, M. A. (2012). Cognitive disturbances and neuropsychological changes after surgical treatment in a cohort of 185 patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the*

- National Academy of Neuropsychologists*, **27**(3), 304–317. ISSN 1873-5843. doi: 10.1093/arclin/acs002.
- SOLDOZY, S., YAĞMURLU, K., KUMAR, J., ELARJANI, T., BURKS, J., JAMSHIDI, A., LUTHER, E., LIU, K. C., BENJAMIN, C. G., STARKE, R. M., PARK, M. S., SYED, H. R., SHAFFREY, M. E. a KOMOTAR, R. J. (2022). Interplay between vascular hemodynamics and the glymphatic system in the pathogenesis of idiopathic normal pressure hydrocephalus, exploring novel neuroimaging diagnostics. *Neurosurgical Review*, **45**(2), 1255–1261. ISSN 1437-2320. doi: 10.1007/s10143-021-01690-3.
- SOON, S. X. Y., KUMAR, A. A., TAN, A. J. L., LO, Y. T., LOCK, C., KUMAR, S., KWOK, J. a KEONG, N. C. (2021). The Impact of Multimorbidity Burden, Frailty Risk Scoring, and 3-Directional Morphological Indices vs. Testing for CSF Responsiveness in Normal Pressure Hydrocephalus. *Frontiers in Neuroscience*, **15**, 751145. ISSN 1662-4548. doi: 10.3389/fnins.2021.751145.
- SOSVOROVA, L., HILL, M., MOHAPL, M., VITKU, J. a HAMPL, R. (2015). Steroid hormones in prediction of normal pressure hydrocephalus. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **152**, 124–132. ISSN 1879-1220. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.05.004.
- SOUZA, R. K. M. D., ROCHA, S. F. B. D., MARTINS, R. T., KOWACS, P. A. a RAMINA, R. (2018). Gait in normal pressure hydrocephalus: characteristics and effects of the CSF tap test. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, **76**(5), 324–331. ISSN 1678-4227. doi: 10.1590/0004-282X20180037.
- SPAGNOLI, D., INNOCENTI, L., BELLO, L., PLUDERI, M., BACIGALUPPI, S., TOMEI, G. a GAINI, S. M. (2006). Impact of cerebrovascular disease on the surgical treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, **59**(3), 545–552; discussion 545–552. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/01.NEU.0000230259.49167.95.
- STOLZE, H., KUHTZ-BUSCHBECK, J. P., DRÜCKE, H., JÖHNK, K., ILLERT, M. a DEUSCHL, G. (2001). Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **70**(3), 289–297. ISSN 0022-3050. doi: 10.1136/jnnp.70.3.289.
- SUCHORSKA, B., KUNZ, M., SCHNIEPP, R., JAHN, K., GOETZ, C., TONN, J. C. a PERAUD, A. (2015). Optimized surgical treatment for normal pressure hydrocephalus: comparison between gravitational and differential pressure valves. *Acta Neurochirurgica*, **157**(4), 703–709. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-015-2345-4.
- SUNDSTRÖM, N., MALM, J., LAURELL, K., LUNDIN, F., KAHN, B., CESARINI, K. G., LEIJON, G. a WIKKELSÖ, C. (2017). Incidence and outcome of surgery for adult hydrocephalus patients in Sweden. *British Journal of Neurosurgery*, **31**(1), 21–27. ISSN 1360-046X. doi: 10.1080/02688697.2016.1229749.

- SUNDSTRÖM, N., LAGEBRANT, M., EKLUND, A., KOSKINEN, L.-O. D. a MALM, J. (2018). Subdural hematomas in 1846 patients with shunted idiopathic normal pressure hydrocephalus: treatment and long-term survival. *Journal of Neurosurgery*, **129**(3), 797–804. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2017.5.JNS17481.
- SUNDSTRÖM, N., RYDJA, J., VIRHAMMAR, J., KOLLÉN, L., LUNDIN, F. a TULLBERG, M. (2022). The timed up and go test in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a Nationwide Study of 1300 patients. *Fluids and barriers of the CNS*, **19**(1), 4. ISSN 2045-8118. doi: 10.1186/s12987-021-00298-5.
- TAKAHASHI, Y., KAWANAMI, T., NAGASAWA, H., ISEKI, C., HANYU, H. a KATO, T. (2011). Familial normal pressure hydrocephalus (NPH) with an autosomal-dominant inheritance: a novel subgroup of NPH. *Journal of the Neurological Sciences*, **308**(1-2), 149–151. ISSN 1878-5883. doi: 10.1016/j.jns.2011.06.018.
- TAKESHIGE, N., UCHIKADO, H., YOSHITAKE, H., NEGOTO, T., YOSHITOMI, M., SAKATA, K. a MORIOKA, M. (2021). Long-term outcomes of endoscopic third ventriculostomy for Blake’s pouch cyst in adults. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **200**, 106357. ISSN 1872-6968. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106357.
- TAKEUCHI, T. a YAJIMA, K. (2019). Long-term 4 Years Follow-up Study of 482 Patients Who Underwent Shunting for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus -Course of Symptoms and Shunt Efficacy Rates Compared by Age Group. *Neurologia Medico-Chirurgica*, **59**(7), 281–286. ISSN 1349-8029. doi: 10.2176/nmc.oa.2018-0318.
- TAN, C., WANG, X., WANG, Y., WANG, C., TANG, Z., ZHANG, Z., LIU, J. a XIAO, G. (2021). The Pathogenesis Based on the Glymphatic System, Diagnosis, and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Clinical Interventions in Aging*, **16**, 139–153. ISSN 1178-1998. doi: 10.2147/CIA.S290709.
- TANAKA, N., YAMAGUCHI, S., ISHIKAWA, H., ISHII, H. a MEGURO, K. (2009). Prevalence of possible idiopathic normal-pressure hydrocephalus in Japan: the Osaki-Tajiri project. *Neuroepidemiology*, **32**(3), 171–175. ISSN 1423-0208. doi: 10.1159/000186501.
- TANG, Y.-M., YAO, Y., XU, S., LI, X., HU, F., WANG, H., DING, J. a WANG, X. (2021). White Matter Microstructural Damage Associated With Gait Abnormalities in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, 660621. ISSN 1663-4365. doi: 10.3389/fnagi.2021.660621.
- TAOKA, T. a NAGANAWA, S. (2020). Glymphatic imaging using MRI. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, **51**(1), 11–24. ISSN 1522-2586. doi: 10.1002/jmri.26892.
- TASIOU, A., BROTI, A. G., ESPOSITO, F. a PATERAKIS, K. N. (2016). Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a review study. *Neurosurgical Review*, **39**(4), 557–563. ISSN 1437-2320. doi: 10.1007/s10143-015-0685-4.

- THAKUR, S. K., SERULLE, Y., MISKIN, N. P., RUSINEK, H., GOLOMB, J. a GEORGE, A. E. (2017). Lumbar Puncture Test in Normal Pressure Hydrocephalus: Does the Volume of CSF Removed Affect the Response to Tap? *AJNR. American journal of neuroradiology*, **38**(7), 1456–1460. ISSN 1936-959X. doi: 10.3174/ajnr.A5187.
- THAVARAJASINGAM, S. G., EL-KHATIB, M., REA, M., RUSSO, S., LEMCKE, J., AL-NUSAIR, L. a VAJKOCZY, P. (2021). Clinical predictors of shunt response in the diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochirurgica*, **163**(10), 2641–2672. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-021-04922-z. URL <https://doi.org/10.1007/s00701-021-04922-z>.
- THAVARAJASINGAM, S. G., EL-KHATIB, M., VEMULAPALLI, K. V., IRADUKUNDA, H. A. S., LALEYE, J., RUSSO, S., EICHHORN, C. a EIDE, P. K. (2022). Cerebrospinal fluid and venous biomarkers of shunt-responsive idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochirurgica*, **164**(7), 1719–1746. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-022-05154-5.
- THOMAS, G., MCGIRT, M. J., WOODWORTH, G., HEIDLER, J., RIGAMONTI, D., HILLIS, A. E. a WILLIAMS, M. A. (2005). Baseline neuropsychological profile and cognitive response to cerebrospinal fluid shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **20**(2-3), 163–168. ISSN 1420-8008. doi: 10.1159/000087092.
- TODISCO, M., PICASCIA, M., PISANO, P., ZANGAGLIA, R., MINAFRA, B., VITALI, P., ROGNONE, E., PICHIECCHIO, A., CERAVOLO, R., VANACORE, N., FASANO, A. a PACCHETTI, C. (2020). Lumboperitoneal shunt in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a prospective controlled study. *Journal of Neurology*, **267**(9), 2556–2566. ISSN 1432-1459. doi: 10.1007/s00415-020-09844-x.
- TOMA, A. K., HOLL, E., KITCHEN, N. D. a WATKINS, L. D. (2011). Evans' index revisited: the need for an alternative in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, **68**(4), 939–944. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/NEU.0b013e318208f5e0.
- TORRETTA, E., AROSIO, B., BARBACINI, P., CASATI, M., CAPITANIO, D., MANCUSO, R., MARI, D., CESARI, M., CLERICI, M. a GELFI, C. (2018). Particular CSF sphingolipid patterns identify iNPH and AD patients. *Scientific Reports*, **8**(1), 13639. ISSN 2045-2322. doi: 10.1038/s41598-018-31756-0.
- TORRETTA, E., AROSIO, B., BARBACINI, P., CAPITANIO, D., ROSSI, P. D., MORIGGI, M., CLERICI, M., MARI, D., CESARI, M. a GELFI, C. (2021). Novel Insight in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (iNPH) Biomarker Discovery in CSF. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**(15), 8034. ISSN 1422-0067. doi: 10.3390/ijms22158034.
- TORTORI-DONATI, P., FONDELLI, M. P., ROSSI, A. a CARINI, S. (1996). Cystic malformations of the posterior cranial fossa originating from a defect of the posterior membranous area. *Child's Nervous System*, **12**(6), 303–308.

ISSN 1433-0350. doi: 10.1007/BF00301017. URL <https://doi.org/10.1007/BF00301017>.

- TRUNGU, S., SCOLLATO, A., RICCIARDI, L., FORCATO, S., POLLI, F. M., MIS-CUSI, M. a RACO, A. (2022). Clinical Outcomes of Shunting in Normal Pressure Hydrocephalus: A Multicenter Prospective Observational Study. *Journal of Clinical Medicine*, **11**(5), 1286. ISSN 2077-0383. doi: 10.3390/jcm11051286.
- TSAKANIKAS, D., KATZEN, H., RAVDIN, L. D. a RELKIN, N. R. (2009). Upper extremity motor measures of Tap Test response in Normal Pressure Hydrocephalus. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **111**(9), 752–757. ISSN 1872-6968. doi: 10.1016/j.clineuro.2009.07.017.
- TUDOR, K. I., TUDOR, M., MCCLEERY, J. a CAR, J. (2015). Endoscopic third ventriculostomy (ETV) for idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7), CD010033. ISSN 1469-493X. doi: 10.1002/14651858.CD010033.pub2.
- TULLBERG, M., JENSEN, C., EKHOLM, S. a WIKKELSØ, C. (2001). Normal pressure hydrocephalus: vascular white matter changes on MR images must not exclude patients from shunt surgery. *AJNR. American journal of neuroradiology*, **22**(9), 1665–1673. ISSN 0195-6108.
- TULLBERG, M., PERSSON, J., PETERSEN, J., HELLSTRÖM, P., WIKKELSØ, C. a LUNGGREN-NILSSON, (2018). Shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus is cost-effective—a cost utility analysis. *Acta Neurochirurgica*, **160**(3), 509–518. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-017-3394-7.
- UMEMORI, T., HIGUCHI, T., NAKAMURA, T., NAKAYAMA, Y., FUJITA, G., OKUYAMA, Y., KOBAYASHI, K. a ABO, M. (2022). A new screening test for idiopathic normal pressure hydrocephalus using bimanual coordination: A preliminary study. *NeuroRehabilitation*, **51**(2), 333–339. ISSN 1053-8135. doi: 10.3233/NRE-220010. URL <https://content.iospress.com/articles/neurorehabilitation/nre220010>. Publisher: IOS Press.
- VANHALA, V., JUNKKARI, A., KORHONEN, V. E., KURKI, M. I., HILTUNEN, M., RAURAMAA, T., NERG, O., KOIVISTO, A. M., REMES, A. M., PERÄLÄ, J., SUVISAARI, J., LEHTO, S. M., VIINAMÄKI, H., SOININEN, H., JÄÄSKELÄINEN, J. E. a LEINONEN, V. (2019). Prevalence of Schizophrenia in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*, **84**(4), 883–889. ISSN 0148-396X. doi: 10.1093/neuros/nyy147. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6417909/>.
- VERNET, O. a RILLIET, B. (2001). Late complications of ventriculoatrial or ventriculoperitoneal shunts. *Lancet (London, England)*, **358**(9293), 1569–1570. ISSN 0140-6736. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06670-3.
- VIRHAMMAR, J., LAURELL, K., CESARINI, K. G. a LARSSON, E.-M. (2014a). Preoperative prognostic value of MRI findings in 108 patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *AJNR. American journal of neuroradiology*, **35**(12), 2311–2318. ISSN 1936-959X. doi: 10.3174/ajnr.A4046.

- VIRHAMMAR, J., LAURELL, K., AHLGREN, A. a LARSSON, E.-M. (2017). Arterial Spin-Labeling Perfusion MR Imaging Demonstrates Regional CBF Decrease in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR. American journal of neuroradiology*, **38**(11), 2081–2088. ISSN 1936-959X. doi: 10.3174/ajnr.A5347.
- VIRHAMMAR, J., LAURELL, K., AHLGREN, A., CESARINI, K. G. a LARSSON, E.-M. (2014b). Idiopathic normal pressure hydrocephalus: cerebral perfusion measured with pCASL before and repeatedly after CSF removal. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **34**(11), 1771–1778. ISSN 1559-7016. doi: 10.1038/jcbfm.2014.138.
- VIRHAMMAR, J., LAURELL, K., CESARINI, K. G. a LARSSON, E.-M. (2014c). The callosal angle measured on MRI as a predictor of outcome in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery*, **120**(1), 178–184. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2013.8.JNS13575.
- VIRHAMMAR, J., LAURELL, K., CESARINI, K. G. a LARSSON, E.-M. (2018). Increase in callosal angle and decrease in ventricular volume after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery*, **130**(1), 130–135. ISSN 1933-0693. doi: 10.3171/2017.8.JNS17547.
- VIRHAMMAR, J., AHLGREN, A., CESARINI, K. G., LAURELL, K. a LARSSON, E.-M. (2020). Cerebral Perfusion Does Not Increase after Shunt Surgery for Normal Pressure Hydrocephalus. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, **30**(3), 303–307. ISSN 1552-6569. doi: 10.1111/jon.12702.
- VLASÁK, A., SKALICKÝ, P., MLÁDEK, A., VRÁNA, J., BENEŠ, V. a BRADÁČ, O. (2021). Structural volumetry in NPH diagnostics and treatment-future or dead end? *Neurosurgical Review*, **44**(1), 503–514. ISSN 1437-2320. doi: 10.1007/s10143-020-01245-y.
- VLASÁK, A., GERLA, V., SKALICKÝ, P., MLÁDEK, A., SEDLÁK, V., VRÁNA, J., WHITLEY, H., LHOTSKÁ, L., BENEŠ, V., BENEŠ, V. a BRADÁČ, O. (2022). Boosting phase-contrast MRI performance in idiopathic normal pressure hydrocephalus diagnostics by means of machine learning approach. *Neurosurgical Focus*, **52**(4), E6. ISSN 1092-0684. doi: 10.3171/2022.1.FOCUS21733.
- VOERMANS, N. C., SCHUTTE, P. J. a BLOEM, B. R. (2007). Hydrocephalus induced chorea. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **78**(11), 1284–1285. ISSN 0022-3050, 1468-330X. doi: 10.1136/jnnp.2006.112128. URL <https://jnnp.bmj.com/content/78/11/1284>. Publisher: BMJ Publishing Group Ltd Section: Letter.
- VONHOFF, C. R., WALLIS, T. a JAEGER, M. (2020). Complications of elective intracranial pressure monitoring in adult hydrocephalus. *Journal of Clinical Neuroscience*, **79**, 67–70. ISSN 0967-5868, 1532-2653. doi: 10.1016/j.jocn.2020.07.030. URL [https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868\(20\)31368-0/fulltext](https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868(20)31368-0/fulltext). Publisher: Elsevier.

- WALDEMAR, G., SCHMIDT, J. F., DELECLUSE, F., ANDERSEN, A. R., GJERRIS, F. a PAULSON, O. B. (1993). High resolution SPECT with [99mTc]-d,l-HMPAO in normal pressure hydrocephalus before and after shunt operation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **56**(6), 655–664. ISSN 0022-3050. doi: 10.1136/jnnp.56.6.655.
- WALLENSTEIN, M. B. a MCKHANN, G. M. (2010). Salomón Hakim and the discovery of normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, **67**(1), 155–159; discussion 159. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/01.neu.0000370058.12120.0e.
- WANG, V. Y., BARBARO, N. M., LAWTON, M. T., PITTS, L., KUNWAR, S., PARSIA, A. T., GUPTA, N. a MCDERMOTT, M. W. (2007). Complications of lumboperitoneal shunts. *Neurosurgery*, **60**(6), 1045–1048; discussion 1049. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/01.NEU.0000255469.68129.81.
- WANG, Z., ZHANG, Y., HU, F., DING, J. a WANG, X. (2020). Pathogenesis and pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *CNS neuroscience & therapeutics*, **26**(12), 1230–1240. ISSN 1755-5949. doi: 10.1111/cns.13526.
- WEED, L. H. (1914). Studies on Cerebro-Spinal Fluid. No. III : The pathways of escape from the Subarachnoid Spaces with particular reference to the Arachnoid Villi. *The Journal of Medical Research*, **31**(1), 51–91. ISSN 0097-3599.
- WEERAKKODY, R. A., CZOSNYKA, M., SCHUHMAN, M. U., SCHMIDT, E., KEONG, N., SANTARIUS, T., PICKARD, J. D. a CZOSNYKA, Z. (2011). Clinical assessment of cerebrospinal fluid dynamics in hydrocephalus. Guide to interpretation based on observational study. *Acta Neurologica Scandinavica*, **124**(2), 85–98. ISSN 1600-0404. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01467.x.
- WEN, L., WAN, S., ZHAN, R. Y., LI, G., GONG, J. B., LIU, W. G. a YANG, X. F. (2009). Shunt implantation in a special sub-group of post-traumatic hydrocephalus–patients have normal intracranial pressure without clinical representations of hydrocephalus. *Brain Injury*, **23**(1), 61–64. ISSN 1362-301X. doi: 10.1080/02699050802635265.
- WIKKELSÖ, C., ANDERSSON, H., BLOMSTRAND, C., LINDQVIST, G. a SVENDSEN, P. (1986). Normal pressure hydrocephalus. Predictive value of the cerebrospinal fluid tap-test. *Acta Neurologica Scandinavica*, **73**(6), 566–573. ISSN 0001-6314. doi: 10.1111/j.1600-0404.1986.tb04601.x.
- WIKKELSØ, C., HELLSTRÖM, P., KLINGE, P. M., TANS, J. T. J. a 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. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **84**(5), 562–568. ISSN 1468-330X. doi: 10.1136/jnnp-2012-303314.
- WILLIAMS, M. A. a MALM, J. (2016). Diagnosis and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, **22**(2 Dementia), 579–599. ISSN 1538-6899. doi: 10.1212/CON.0000000000000305.

- WILLIAMS, M. A., THOMAS, G., DE LATEUR, B., IMTEYAZ, H., ROSE, J. G., SHORE, W. S., KHARKAR, S. a RIGAMONTI, D. (2008). Objective assessment of gait in normal-pressure hydrocephalus. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, **87**(1), 39–45. ISSN 0894-9115. doi: 10.1097/PHM.0b013e31815b6461.
- WILSON, R. K. a WILLIAMS, M. A. (2010). The role of the neurologist in the longitudinal management of normal pressure hydrocephalus. *The Neurologist*, **16**(4), 238–248. ISSN 2331-2637. doi: 10.1097/NRL.0b013e3181de4907.
- WU, E. M., EL AHMADIEH, T. Y., KAFKA, B., CARUSO, J., AOUN, S. G., PLITT, A. R., NEELEY, O., OLSON, D. M., RUCHINSKAS, R. A., CULLUM, M., BATJER, H. a WHITE, J. A. (2019). Ventriculoperitoneal Shunt Outcomes of Normal Pressure Hydrocephalus: A Case Series of 116 Patients. *Cureus*, **11** (3), e4170. ISSN 2168-8184. doi: 10.7759/cureus.4170.
- XIAO, H., HU, F., DING, J. a YE, Z. (2022). Cognitive Impairment in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neuroscience Bulletin*, **38**(9), 1085–1096. ISSN 1995-8218. doi: 10.1007/s12264-022-00873-2. URL <https://doi.org/10.1007/s12264-022-00873-2>.
- XIE, L., KANG, H., XU, Q., CHEN, M. J., LIAO, Y., THIYAGARAJAN, M., O'DONNELL, J., CHRISTENSEN, D. J., NICHOLSON, C., ILIFF, J. J., TAKANO, T., DEANE, R. a NEDERGAARD, M. (2013). Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science (New York, N.Y.)*, **342**(6156), 373–377. ISSN 1095-9203. doi: 10.1126/science.1241224.
- YAMADA, S., ISHIKAWA, M. a YAMAMOTO, K. (2015). Optimal Diagnostic Indices for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Based on the 3D Quantitative Volumetric Analysis for the Cerebral Ventricle and Subarachnoid Space. *AJNR. American journal of neuroradiology*, **36**(12), 2262–2269. ISSN 1936-959X. doi: 10.3174/ajnr.A4440.
- YAMADA, S., ISHIKAWA, M. a YAMAMOTO, K. (2016). Comparison of CSF Distribution between Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Alzheimer Disease. *AJNR. American journal of neuroradiology*, **37**(7), 1249–1255. ISSN 1936-959X. doi: 10.3174/ajnr.A4695.
- YAMADA, S., ISHIKAWA, M., MIYAJIMA, M., ATSUCHI, M., KIMURA, T., KAZUI, H., MORI, E. a SINPHONI-2 INVESTIGATORS (APPENDIX) (2017a). Disease duration: the key to accurate CSF tap test in iNPH. *Acta Neurologica Scandinavica*, **135**(2), 189–196. ISSN 1600-0404. doi: 10.1111/ane.12580.
- YAMADA, S., ITO, H., ISHIKAWA, M., YAMAMOTO, K., YAMAGUCHI, M., OSHIMA, M. a NOZAKI, K. (2021a). Quantification of Oscillatory Shear Stress from Reciprocating CSF Motion on 4D Flow Imaging. *AJNR. American journal of neuroradiology*, **42**(3), 479–486. ISSN 1936-959X. doi: 10.3174/ajnr.A6941.
- YAMADA, S., ISHIKAWA, M., MIYAJIMA, M., NAKAJIMA, M., ATSUCHI, M., KIMURA, T., TOKUDA, T., KAZUI, H. a MORI, E. (2017b). Timed up and go test at tap test and shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus.

- Neurology. Clinical Practice*, **7**(2), 98–108. ISSN 2163-0402. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000334.
- YAMADA, S., ISHIKAWA, M., YAMAGUCHI, M. a YAMAMOTO, K. (2019). Longitudinal morphological changes during recovery from brain deformation due to idiopathic normal pressure hydrocephalus after ventriculoperitoneal shunt surgery. *Scientific Reports*, **9**(1), 17318. ISSN 2045-2322. doi: 10.1038/s41598-019-53888-7.
- YAMADA, S., ISHIKAWA, M. a NOZAKI, K. (2021b). Exploring mechanisms of ventricular enlargement in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a role of cerebrospinal fluid dynamics and motile cilia. *Fluids and barriers of the CNS*, **18**(1), 20. ISSN 2045-8118. doi: 10.1186/s12987-021-00243-6.
- YAMAMOTO, D., KAZUI, H., WADA, T., NOMURA, K., SUGIYAMA, H., SHIMIZU, Y., YOSHIYAMA, K., YOSHIDA, T., KISHIMA, H., YAMASHITA, F., YOSHIMINE, T. a TAKEDA, M. (2013). Association between milder brain deformation before a shunt operation and improvement in cognition and gait in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **35**(3-4), 197–207. ISSN 1421-9824. doi: 10.1159/000347147.
- YANG, H. W., LEE, S., YANG, D., DAI, H., ZHANG, Y., HAN, L., ZHAO, S., ZHANG, S., MA, Y., JOHNSON, M. F., RATTRAY, A. K., JOHNSON, T. A., WANG, G., ZHENG, S., CARROLL, R. S., PARK, P. J. a JOHNSON, M. D. (2021). Deletions in CWH43 cause idiopathic normal pressure hydrocephalus. *EMBO molecular medicine*, **13**(3), e13249. ISSN 1757-4684. doi: 10.15252/emmm.202013249.
- YANG, T.-H., CHANG, C.-S., SUNG, W.-W. a LIU, J.-T. (2019). Lumboperitoneal Shunt: A New Modified Surgical Technique and a Comparison of the Complications with Ventriculoperitoneal Shunt in a Single Center. *Medicina*, **55**(10). ISSN 1010-660X. doi: 10.3390/medicina55100643. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6843463/>.
- YATSUSHIRO, S., SUNOHARA, S., HAYASHI, N., HIRAYAMA, A., MATSUMAE, M., ATSUMI, H. a KURODA, K. (2018). Cardiac-driven Pulsatile Motion of Intracranial Cerebrospinal Fluid Visualized Based on a Correlation Mapping Technique. *Magnetic resonance in medical sciences: MRMS: an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine*, **17**(2), 151–160. ISSN 1880-2206. doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0014.
- YEO, D.-K., PARK, J. E. a KWON, K.-Y. (2018). A case of normal pressure hydrocephalus presenting as ventriculoperitoneal shunt-responsive dementia and choreodystonia. *Neurological Sciences*, **39**(9), 1643–1646. ISSN 1590-3478. doi: 10.1007/s10072-018-3451-x. URL <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3451-x>.
- YILMAZ, C., KARALI, K., FODELIANAKI, G., GRAVANIS, A., CHAVAKIS, T., CHARALAMPOPOULOS, I. a ALEXAKI, V. I. (2019). Neurosteroids as regulators of neuroinflammation. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **55**, 100788. ISSN 0091-3022. doi: 10.1016/j.yfrne.2019.100788. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091302219300500>.

- YIN, R., WEN, J. a WEI, J. (2021). Progression in Neuroimaging of Normal Pressure Hydrocephalus. *Frontiers in Neurology*, **12**. ISSN 1664-2295. URL <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.700269>.
- YOSHINO, Y., YOSHIDA, T., MORI, T., HIROTA, S., IGA, J. a UENO, S.-I. (2016). Risk of idiopathic normal pressure hydrocephalus in older inpatients with schizophrenia. *International Psychogeriatrics*, **28**(5), 863–868. ISSN 1041-6102, 1741-203X. doi: 10.1017/S1041610215001763. Publisher: Cambridge University Press.
- ZACCARIA, V., BACIGALUPO, I., GERVASI, G., CANEVELLI, M., CORBO, M., VANACORE, N. a LACORTE, E. (2020). A systematic review on the epidemiology of normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurologica Scandinavica*, **141**(2), 101–114. ISSN 1600-0404. doi: 10.1111/ane.13182.
- ZHANG, H., WANG, Y., LYU, D., LI, Y., LI, W., WANG, Q., LI, Y., QIN, Q., WANG, X., GONG, M., JIAO, H., LIU, W. a JIA, J. (2021). Cerebral blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, **71**, 101450. ISSN 1872-9649. doi: 10.1016/j.arr.2021.101450.
- ZHOU, X. a XIA, J. (2021). Application of Evans Index in Normal Pressure Hydrocephalus Patients: A Mini Review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, 783092. ISSN 1663-4365. doi: 10.3389/fnagi.2021.783092.
- ZIEBELL, M., WETTERSLEV, J., TISELL, M., GLUUD, C. a JUHLER, M. (2013). Flow-regulated versus differential pressure-regulated shunt valves for adult patients with normal pressure hydrocephalus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5), CD009706. ISSN 1469-493X. doi: 10.1002/14651858.CD009706.pub2.
- ZIEGELITZ, D., ARVIDSSON, J., HELLSTRÖM, P., TULLBERG, M., WIKKELSØ, C. a STARCK, G. (2016). Pre-and postoperative cerebral blood flow changes in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus measured by computed tomography (CT)-perfusion. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **36**(10), 1755–1766. ISSN 1559-7016. doi: 10.1177/0271678X15608521.

9. Seznam publikací

9.1 Publikace, které jsou podkladem práce

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

Skalický P., Vlasák A., Mládek A., Vrána J., Bajaček M., Whitley H., Beneš V., Bradáč O. Role of DESH, callosal angle and cingulate sulcus sign in prediction of gait responsiveness after shunting in iNPH patients. *J.Clin.Neurosci.* 83, 99–107 (2021). (IF 2.12)

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

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

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

Vlasák A., **Skalický P.**, Mládek A., Vrána J., Beneš V., Bradáč O. Structural volumetry in NPH diagnostics and treatment-future or dead end? *Neurosurg.Rev.* 44(1), 503–514 (2021). (IF 2.80)

Skalický P., Mládek A., Vlasák A., De Lacy P., Beneš V., Bradáč O. Normal pressure hydrocephalus - an overview of pathophysiological mechanisms and diagnostic procedures. *Neurosurg.Rev.* 43(6), 1451–1464 (2020). (IF 3.04)

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

9.3 Publikace bez vztahu k tématu disertační práce

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

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

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

(2022). (IF 13.65)

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

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

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

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

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

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

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

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

9.4 Kapitoly v odborných monografiích

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

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

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

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

10. Přílohy

10.1 Seznam obrázků

1.1	Dělení NPH	8
1.2	Patofyziologické jevy v rozvoji iNPH	12
1.3	Evansův index	22
1.4	Z-Evansův index	23
1.5	Úhel corpus callosum	26
1.6	Lumbální infuzní test	33
1.7	Výběr chirurgických kandidátů	40
1.8	Pooperační CT mozku po zavedení VP zkratu	42
1.9	SD efuze	50
3.1	Model polohy ventilu	59
4.1	ELD a chůze	62
4.2	NPH a vývoj chůze	63
4.3	CA u NPH	64
4.4	DESH, úhel corpus callosum a Evansův index	65
4.5	ROC křivky pro DESH a CA	66
5.1	Poloha ventilu	76

10.2 Seznam tabulek

1.1	Shrnutí statistických hodnot pro LIT, TT and ELD	34
1.2	Diferenciální diagnóza NPH	38
1.3	Zkratová zařízení	44
3.1	DESH skóre	56
4.1	Shrnutí výsledků MRI parametrů	65
4.2	Příznak cingulárního sulku	66
4.3	Výsledky M.blue® celkem	68
4.4	Výsledky M.blue® u pacientů s ≤ 1 nastavením	69
4.5	Výsledky M.blue® u pacientů s > 1 nastavením	70
4.6	Proměnné dle nastavení u M.blue®	71