

MUDr. Václav Vybíhal, Ph.D.^{1,2},
RNDr. Miroslava Beňovská, Ph.D.^{3,4},
MUDr. Martin Plevko^{1,2},
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., MBA^{1,2}

¹ Neurochirurgická klinika, LF MU, Brno;

² Neurochirurgická klinika, FN Brno;

³ Katedra laboratorních metod, LF MU, Brno;

⁴ Ústav laboratorní diagnostiky – OKB, FN Brno

Podpořeno MZ ČR – RVO
(FNBr, 65269705)

Likvorový triplet u pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem

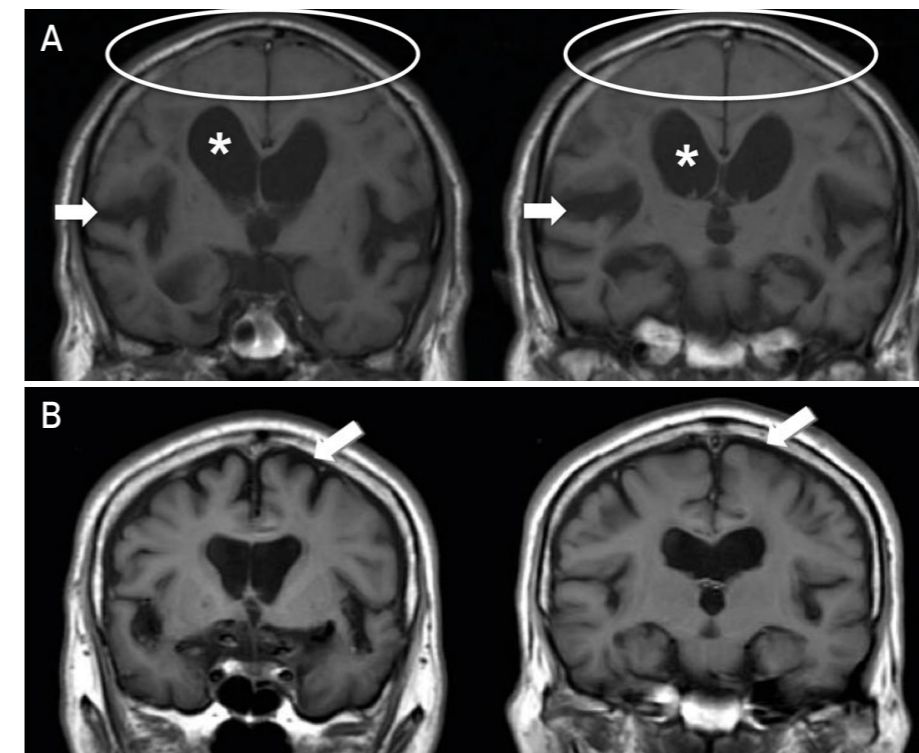
Idiopatický normotenzní hydrocefalus je onemocnění vyskytující se typicky u seniorů. Manifestuje se poruchou chůze, demencí a sfinkterovými potížemi. Zkratová operace může mít terapeutický efekt na všechny příznaky včetně demence, která je u tohoto onemocnění léčitelná. Hlavní roli ve výběru pacientů, u nichž lze předpokládat pozitivní vliv operace, má řádná diferenciální diagnostika a provádění suplementárních testů. Použití likvorového tripletu u těchto pacientů je přínosem v diferenciální diagnostice, pro zjištění koincidence dalších nemocí, sledování efektu zkratové operace a získání dalších poznatků v této oblasti.

případů ale žádný takový faktor známý není a pak je NTH v tomto případě označován jako idiopatický (iNTH).

Kompletní trias bývá ale vyjádřena u necelé poloviny pacientů. Ojemann a Fischer⁴ byli mezi prvními, kteří zdůrazňovali poruchu chůze jako hlavní klinický příznak NTH. Zároveň je typicky prvním symptomem.⁵ Kognitivní profil u pacientů s NTH připomíná subkortikální demenci. Je charakteristický poruchou pozornosti, zpomalením myšlenkového procesu, apatií, netečností, poruchou učení, ztrátou motivace a poruchou paměti.¹ V kognitivním profilu bývá u jednotlivých pacientů poměrně velká variabilita. Porucha kognitivních funkcí je při včasné a adekvátní léčbě reverzibilní. Proto také bývá NTH označován jako léčitelná demence. Inkontinence je nejméně prozkoumaným symptomem z klasické trias. V počátečních stadiích choroby se objevuje zvýšená frekvence a urgencye močení bez inkontinence.¹ Později s progresí se může změnit na močovou inkontinenci intermitentní či trvalou. V pozdní fázi onemocnění se vzácně může objevit i inkontinence stolice.

Za základní zobrazovací metodu při diagnostice NTH lze považovat magnetickou

rezonanci (MR) (obrázek 1). Oproti výpočetní tomografii (CT) nabízí několik výhod.⁶ Umožňuje jednoznačně se vyjádřit k případné stenóze Sylviova mokovodu, která má podobné klinické příznaky, ale zcela rozdílnou terapii (endoskopické ošetření). Nabízí také potenciál v diferenciální diagnostice a vyšetření komorbidit – cerebrovaskulární choroby, identifikace periventrikulárních změn aj.



> **Obr. 1:** MR obraz pacienta s iNTH (obrázek A) a mozkovou atrofií (obrázek B). Pramen: Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E et al. Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2010; 7(1): 18.

Na horním obrázku (A) typický MR obraz v koronárním řezu na T1-vážené sekvenci u pacienta s iNTH s nálezem dilatovaného komorového systému (*), oploštělé gyri a vymizelé sulky (označeno oválem) a zvětšená Sylviova rýha (označeno šipkou). Na dolních snímcích (B) pacient s difúzním rozšířením subarachnoidálních prostor proporcionálně k ventrikulomegalii s otevřenými subarachnoidálními prostory na konvexitě (označeno šipkou) odpovídající atrofii mozku.

Diferenciální diagnostika (tabulka 1) zahrnuje řadu onemocnění, která mohou určitým způsobem napodobit alespoň některý z příznaků NTH.¹ Je nutno vyloučit, že klinické potíže způsobuje jiné onemocnění. Navíc pacient může trpět jak NTH, tak i dalšími chorobami. Pouhá selekce pacientů na základě klinického vyšetření a nálezů na zobrazovacích metodách nebyla příliš přesná.⁷ Predikce efektu zkratové operace se pohybovala na základě pouze klinických příznaků mezi 27 % až 53 % a v kombinaci s CT vyšetřením dosahovala 58 %. Proto bylo do klinické praxe zavedeno několik suplementárních testů, jejichž účelem bylo zvýšit prediktivní hodnotu efektu zkratové

operace. Mezi nejvíce rozšířené patří tzv. tap test neboli jednorázové (některými autory popřípadě i opakované) odpouštění MM, dále lumbální infuzní test se stanovením tzv. výtokového odporu (test schopnosti vstřebávat MM) a zevní lumbální drenáž (sledování efektu derivace MM na klinický stav pacienta). Poslední dva zmiňované testy jsou v současnosti považovány za nejvíce senzitivní a specifické testy.⁸

Jak vyplývá z tabulky, jedná se o poměrně širokou škálu onemocnění, která mohou mít alespoň jeden z příznaků podobající se klinickému obrazu iNTH. U některých z uvedených nemocí, zejména v počátečních stadiích, může být rozlišení obtížnější. Naopak u jiných nemusí činit diferenciální diagnostika výraznější obtíže. A také nelze opomenout, že jednotlivá onemocnění se pak mohou u některých pacientů vyskytovat současně. Ojedinele je zařazen chorob v tabulce diskutabilní – amyotrofická laterální skleróza.

Biomarkery

Měření biomarkerů v MM odráží neuropatologické změny mozkové tkáně a hraje tak

Diferenciální diagnostika pacientů s idiopatickým normotenzním hydrocefalem

Neurodegenerativní onemocnění
Alzheimerova choroba
Parkinsonova choroba
Huntingtonova choroba
Demence s Lewyho tělísky
Frontotemporální demence
Kortikobazální degenerace
Progresivní supranukleární obrna
Multisystémová atrofie
Spongiformní encefalopatie
Amyotrofická laterální skleróza
Vaskulární demence
Cerebrovaskulární onemocnění
Iktus
Multiinfarktová demence
Binswangerova choroba
Cerebrální autozomálně dominantní arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií (CADASIL)
Vertebrobasilární insuficience
Infekční onemocnění
Borelióza
HIV
Syfilis
Urologická onemocnění
Infekce močových cest
Nádor močového měchýře či prostaty
Benigní hyperplazie prostaty
Další onemocnění
Deficit vitamínu B12
Kolagenózy
Epilepsie
Deprese
Trauma mozku
Spinální stenóza
Chiariho malformace
Wernickeova encefalopatie
Karcinomatóza mening
Tumor míchy
Jiné typy hydrocefalu
Stenóza Sylviova mokovodu
Arestovaný hydrocefalus
LOVA (long-standing overt ventriculomegaly syndrome)
Obstrukční hydrocefalus

> **Tab. 1:** Zdroj: Relkin N, Marmarou A, Klinge P et al. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2005; 57(Suppl 3): S4-16.

důležitou roli ve stanovení etiologických mechanismů vedoucích k tomuto stavu. Navíc biomarkery mohou upřesnit diagnózu NTH a také odlišit jiná neurologická onemocnění, která mohou napodobovat NTH, ale nelze u nich očekávat efekt zkratové operace. Demence bývá jednou z nejčastěji zvažovaných onemocnění v rámci diferenciální diagnostiky NTH, u kterého porucha chůze zpravidla předchází poruše kognitivních

funkcí. Nejčastěji se vyskytující Alzheimerova demence (AD) je pak první demencí zvažovanou v rámci diferenciální diagnostiky. Přehled srovnání biomarkerů u iNTH a AD je uveden v tabulce 2.⁹

Materiál a metody

Vzorky MM byly získány od pacientů, u kterých byly prováděny suplementární

testy (lumbální infuzní test a zevní lumbální drenáž) na iNTH a/nebo podstoupili zkratovou operaci. Zkratové operace jsou indikovány u pacientů, kteří mají předpoklad zlepšení klinického stavu po operačním výkonu. Nemocní, kteří na základě provedeného testování nemají předpoklad příznivého efektu chirurgické terapie, podstupují pouze zmíněné testy. Všem pacientům byla odebrána důkladně anamnéza, především se zaměřením na onemocnění a poškození centrální nervové soustavy, současně byli řádně klinicky vyšetřeni včetně analýzy videodokumentace pořízené při 10metrovém testu chůze. Kognice byla vyšetřena pomocí Mini-Mental State Examination (MMSE) neboli krátkého testu kognitivních funkcí, Addenbrookského kognitivního testu revidovaného v roce 2010 (ACE-R) a Montrealského kognitivního testu (MoCA). Standardní zobrazovací metodou bylo provedení MR mozku, která je nezbytná pro klasifikaci hydrocefalu a verifikaci, že lze provést suplementární testy (ty nelze provádět v případě obstrukčního hydrocefalu).

Vzorky MM byly odebrány pomocí lumbální punkce a u pacientů se zavedeným shuntem punkcí z rezervoáru nebo komůrky ventilu, které jsou umístěny v podkoží na hlavě a odběr je tak minimálně zatěžující na rozdíl od lumbální punkce. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas schválený Etickou komisí FN Brno. Stanovení β-amyloidu 1-42, celkového tau proteinu i fosforylovaného tau proteinu probíhalo na přístroji firmy Roche **cobas**® 8000 s modulem **e** 801, který využívá elektrochemiluminiscenčního nekompetitivního stanovení pomocí reagentů 2. generace (tabulka 3).

Parametr	Hraniční hodnota
tTau	<300 ng/l
pTau	<27 ng/l
β-amyloid	>1 030 ng/l
tTau/β-amyloid	<0,28
pTau/β-amyloid	<0,023

> **Tab. 3:** Normální hodnoty, jejichž překročení znamená patologii

Přehled biomarkerů u idiopatického normotenzního hydrocefalu a Alzheimerovy demence

Biomarker	iNTH	AD
Aβ42 (amyloid-β-42)	↓	↓
tTau (total tau – celkový tau protein)	↓/-	↑
pTau (phosphorylated tau – fosforylovaný tau protein)	↓/-	↑
NFL (neurofilament light chains – lehké řetězce neurofilament)	↑	není dostupné
MBP (myelin basic protein – myelinový bazický protein)	↑	↑
LRG (Leucine-rich-α2-glycoprotein – α2 glykoprotein bohatý na leucin)	↑	↑
TNF-α (Tumor-necrosis factor α – tumor nekrotizující faktor α)	↑	není dostupné
TGF-β1 (Transforming growth factor β1 – transformující růstový faktor β1)	↑	není dostupné
IL-1β (interleukin-1β)	↑	↑
IL-6 (interleukin-6)	↑	↑
IL-10 (interleukin-10)	↑	↑
TFPI-2 (Tissue factor pathway inhibitor 2 – inhibitor tkáňového faktoru 2)	↑	↑
YKL-40 (Chitinase-3-like protein-1 – protein podobný chitináze 3)	↑	↑
MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1 – monocytární chemotaktický protein 1)	↑	↑
SOM (somatostatin)	↑/↓	není dostupné
VIP (Vasoactive intestinal peptide – vazoaktivní intestinální peptid)	↓	není dostupné
NPY (Neuropeptide Y – neuropeptid Y)	↓	není dostupné
DSIP (Delta-sleep inducing peptide – delta spánek indukující peptid)	↓	není dostupné
NGF (Nerve growth factor – nervový růstový faktor)	↑↑	není dostupné
VEGF (Vascular endothelial growth factor – vaskulární endotelový růstový faktor)	↑	není dostupné
GFAP (Glial fibrillary acidic protein – gliální fibrilární acidický protein)	↑	není dostupné
PGDS (Prostaglandin D synthase – prostaglandin D syntáza)	↓	-

> **Tab. 2:** Biomarkery jsou uvedeny zkratkou, anglickým a českým názvem. Symbol „-“ znamená normální hodnotu, „↓“ sníženou a „↑“ zvýšenou hodnotu. Upraveno podle: Zhang XJ, Guo J, Yang J. Cerebrospinal fluid biomarkers in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neuroimmunol Neuroinflammation 2020; 7:109-119. <http://dx.doi.org/10.20517/2347-8659.2019.018>

Hodnoty biomarkerů u 30 sledovaných pacientů s iNTH (2019–2021)

	Celkem (průměr/medián minimum–maximum)	Před operací (průměr/medián minimum–maximum)	Po operaci (průměr/medián minimum–maximum)	Neoperovaní (průměr/medián minimum–maximum)
Věk (roky)	68,8 / 71,5 (51,0–78,6)	67,9 / 67,9 (51,0–78,4)	67,9 / 67,9 (51,0–78,4)	70,8 / 72,6 (58,1–78,6)
MMSE (body)	25 / 26 (17–29)	25 / 25 (19–29)	26 / 27 (17–29)	25 / 26 (17–29)
β-amyloid (ng / l)	633 / 537 (200–1437)	568 / 487 (228–1434)	606 / 374 (200–1414)	635 / 492 (387–1437)
tTau (ng / l)	194 / 139 (80–1300)	136 / 107 (80–329)	165 / 109 (80–415)	255 / 130 (95–1300)
pTau (ng / l)	13,2 / 10,8 (8,0–33,6)	11,5 / 9,3 (8,0–28,5)	14,1 / 8,5 (8,0–36,5)	11,9 / 9,0 (8,0–24,6)
tTau/β-amyloid (ng / l)	0,31 / 0,28 (0,14–0,90)	0,29 / 0,23 (0,15–0,79)	0,33 / 0,33 (0,14–0,77)	0,32 / 0,25 (0,18–0,90)
pTau/β-amyloid (ng / l)	0,026 / 0,023 (0,014–0,062)	0,024 / 0,020 (0,014–0,062)	0,028 / 0,026 (0,015–0,029)	0,019 / 0,019 (0,015–0,029)

> **Tab. 4:** Přehled výsledků naměřených parametrů v jednotlivých skupinách

Výsledky

Od 1. 1. 2019 do 31. 12. 2021 bylo odebráno celkem 41 vzorků MM u 30 pacientů s iNTH. Průměrný věk pacientů byl 68,9 let, medián 71,5 roku. Nejmladšímu pacientovi bylo 51,0 roku a nejstaršímu 78,6 let. 11 pacientů podstoupilo pouze testování a zkratová operace u nich nebyla indikována. U 19 nemocných byla indikována zkratová operace a u 11 těchto pacientů byly získány vzorky jak před operací, tak i po ní,

průměrně za 9,3 měsíce s minimem 1,9 měsíce a maximem 20,0 měsíce. Výsledky jsou přehledně uvedeny v tabulce 4.

Celkově byla ve skupině těchto pacientů snížena hladina β-amyloidu a hladiny tTau a pTau proteinů byly sníženy. Statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými podskupinami nebyly prokázány. Mírně zvýšený byl poměr tTau/β-amyloidu a také poměr pTau/β-amyloidu kromě podskupiny pacientů pouze testovaných. Dva pacienti

s implantovaným shuntem (10,5% operovaných) nebyli zlepšeni. Oba měly nízkou (podprůměrnou vzhledem k ostatním pacientům ve skupině) hladinu β-amyloidu a výrazněji zvýšené patologické poměry tTau/β-amyloidu a pTau/β-amyloidu. U tří pacientů (10%) byla snížena hladina β-amyloidu a zároveň zvýšená hodnota tTau a pTau proteinu a u osmi (26,7%) pacientů byl nález snížené hladiny β-amyloidu doprovázen patologickými poměry tTau/β-amyloidu a pTau/β-amyloidu.



Diskuse

Porucha resorpce MM vede k jeho patologickému toku do periventriculárních oblastí mozku a indukují tak kaskádu patologických procesů, jako je edém a následné neuronální degenerativní změny.¹⁰ Měření různých biomarkerů v MM tak odráží neuropatologické změny mozkové tkáně a může hrát důležitou roli ve stanovení etiologických mechanismů vedoucích k tomuto stavu. Navíc biomarkery mohou upřesnit diagnózu iNTH a zároveň odlišit jiná neurologická onemocnění, která mohou napodobovat iNTH, ale nelze v nich očekávat efekt zkratové operace.¹¹ Limitujícím faktorem těchto biomarkerů je ale multifaktoriální etiologie iNTH, kdy většina těchto biomarkerů není specifická pro iNTH a výsledky mohou být navíc zkráceny koincencí s řadou dalších neurologických onemocnění. Typickým příkladem je pak například limitace v rozlišení samotného iNTH a jeho koincidence s AD¹² a predikce efektu zkratové operace na kognitivní funkce v tomto případě.¹³ Významné je sledování biomarkerů v čase a jejich změna, typicky před operací a po ní, kdy můžeme sledovat efekt operace a také případnou progresi komorbidit.

Na odstraňování mozkových metabolitů se podílí glymfatický systém mozku, kdy MM a intersticiální tekutina proudí přes perivaskulární prostory do meningeálních a cervikálních lymfatických cév. Glymfatický flux je ovlivňován arteriálními pulzacemi vzniklými během srdečního cyklu a změněnou intrakraniální tlakovou pulzabilitou. Proces očišťování mozkové tkáně probíhá především v době spánku. U pacientů s iNTH se popisuje spánková porucha, respektive obstrukční spánková apnoe až u 90 % pacientů, která způsobuje dysfunkci glymfatického systému a tím zvýšenou agregaci β -amyloidu. Porucha glymfatického systému se vyskytuje jak u AD, tak u iNPH. Kromě toho se setkáváme s dalšími patologickými jevy u obou těchto nemocí – zánětlivými změnami nebo změnami aquaporinu 4.¹⁴ Lze se tak v literatuře setkat i s pojmem AD-NTH syndrom, kde autoři popisují, že porucha likvordynamiky vede ke vzniku těchto onemocnění. U pacientů se sníženou produkcí MM vzniká AD a u pacientů se sníženou resorpcí MM NTH.



Vznik jednoho onemocnění pak potencuje vznik toho druhého.¹⁵

β -amyloid je snížený jak u iNTH, tak i u AD ve srovnání s kontrolní skupinou zdravých pacientů. Tau protein je mikrotubulární protein a je ukazatelem neuronální degenerace.¹⁶ Tau a fosforylovaný tau protein jsou zvýšené u AD, ale u pacientů iNTH a zdravých kontrol jsou normální nebo snížené, což je možné využít k rozlišení pacientů s AD a iNTH. U iNTH se předpokládá, že snížená produkce β -amyloidu vzniká v důsledku sníženého mozkového metabolismu v periventriculárních oblastech^{17,18} a intersticiální depozita β -amyloidu jsou následkem porušené funkce glymfatického systému. Někteří autoři také upozorňují na rostrokaudální dynamiku biomarkerů MM (rostrokaudální – podél dlouhé osy těla, od hlavy sestupně ke konci těla).¹⁹

Výsledky v našem souboru pacientů potvrzují celkově sníženou hladinu β -amyloidu u pacientů s iNTH a snížené hladiny tTau a pTau proteinů. U pacientů s elevovanými hladinami těchto proteinů, popřípadě patologickými hodnotami tTau/ β -amyloidu a pTau/ β -amyloidu, lze předpokládat AD nebo kombinaci iNTH a AD. Limitem našeho souboru je menší množství pacientů a nezanedbatelné individuální rozdíly mezi nimi.

Závěr

Použití likvorového tripletu je užitečné v diferenciální diagnostice idiopatického normotenzního hydrocefalu vzhledem k přesnějšímu odlišení od Alzheimerovy demence nebo stanovení koincidence těchto dvou onemocnění. Sledování biomarkerů s časovým odstupem dovede zhodnotit efekt operace na biochemické úrovni, lépe porozumět těmto procesům a také potvrdit případný rozvoj Alzheimerovy demence v průběhu času.



MUDr. Václav Vybíhal, Ph.D.

Kontakt:
Václav Vybíhal pracuje jako neurochirurg na Neurochirurgické klinice FN Brno a je odborným asistentem na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity v Brně. Dlouhodobě se věnuje problematice hydrocefalu. Je autorem nebo spoluautorem řady odborných publikací. Je členem České neurochirurgické společnosti ČLS JEP, CENS a EANS.

Literatura

1. Relkin N, Marmarou A, Klinge P et al. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005; 57 (3 Suppl): S4-16; discussion ii-v. doi: 10.1227/01.neu.0000168185.29659.c5.
2. Hakim S. Some observations on CSF pressure. *Hydrocephalus syndrome in adults with 'normal' CSF pressure (Recognition of a new syndrome)* [dissertation]. Bogotá (Colombia): Javeriana University; 1964.
3. Adams RD, Fischer CM, Hakim S et al. Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal-fluid pressure. A treatable syndrome. *N Engl J Med*. 1965; 273: 117-126.
4. Ojemann RG, Fisher CM, Adams RD et al. Further experience with the syndrome of "normal" pressure hydrocephalus. *J Neurosurg* 1969; 31(3): 279-294.
5. Shprecher D, Schwalb J, Kurlan R. Normal pressure hydrocephalus: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8: 371-376.
6. Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E et al. Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2010; 7(1): 18.
7. Vanneste J, Augustijn P, Dirven C et al. Shunting normal-pressure hydrocephalus: do the benefits outweigh the risks? A multicenter study and literature review. *Neurology*. 1992; 42(1): 54-59.
8. Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P et al. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005; 57(Suppl 3): S17-28.
9. Zhang XJ, Guo J, Yang J. Cerebrospinal fluid biomarkers in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neuroimmunol Neuroinflammation* 2020; 7: 109-119. <http://dx.doi.org/10.20517/2347-8659.2019.018>
10. Keong NC, Pena A, Price SJ et al. Imaging normal pressure hydrocephalus: theories, techniques, and challenges. *Neurosurg Focus* 2016;41: E11.
11. Pomeranec IJ, Bond AE, Lopes MB et al. Concurrent Alzheimer's pathology in patients with clinical normal pressure hydrocephalus: correlation of high-volume lumbar puncture results, cortical brain biopsies, and outcomes. *J Neurosurg* 2016; 124: 382-388.
12. Graff-Radford NR. Alzheimer CSF biomarkers may be misleading in normal-pressure hydrocephalus. *Neurology* 2014; 83: 1573-1575.
13. McGovern RA, Nelp TB, Kelly KM et al. Predicting cognitive improvement in normal pressure hydrocephalus patients using preoperative neuropsychological testing and cerebrospinal fluid biomarkers. *Neurosurgery* 2019; 85: E662-669.
14. Reeves BC, Karimy JK, Kundishora AJ et al. Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Trends Mol Med* 2020;26: 285-295.
15. Silverberg GD, Mayo M, Saul T et al. Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *The Lancet Neurology* 2003; 8(2): 506-511, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00487-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00487-3).
16. Gao Y, Tan L, Yu JT. Tau in Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic strategies. *Curr Alzheimer Res* 2018; 15: 283-300.
17. Momjian S, Oowler BK, Czosnyka Z et al. Pattern of white matter regional cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Brain* 2004; 127: 965-972.
18. Jeppsson A, Wikkelso C, Blennow K et al. CSF biomarkers distinguish idiopathic normal pressure hydrocephalus from its mimics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 1117-1123.
19. Tarnaris A, Toma AK, Chapman MD et al. Rostrocaudal dynamics of CSF biomarkers. *Neurochem Res*. 2011; 36(3): 528-322. doi: 10.1007/s11064-010-0374-1.