

FACULTATEA DE MEDICINA SI FARMACIE "VICTOR BABES"
TIMISOARA
FACULTATEA DE MEDICINA
DEPARTAMENTUL I: ANATOMIE SI EMBRIOLOGIE

ANDRADA-IASMINA ROȘU



TEZA DOCTORAT

**MODIFICARI STRUCTURALE CEREBRALE SECUNDARE CU
ROL PROGNOSTIC LA PACIENTII CU HIDROCEFALIE,
LEZIUNE TRAUMATICA CEREBRALA SI ACCIDENT
VASCULAR ISCHEMIC**

Coordonator Stiintific

PROF. UNIV. DR. HABIL. BOLINTINEANU SORIN LUCIAN

Timișoara
2026

REZUMAT

Sistemul nervos central (SNC) reprezintă nucleul structural și funcțional al activității neurologice umane. Organizarea sa anatomică reflectă o dispunere ordonată a substanței cenușii și albe, a rețelelor vasculare, a spațiilor ventriculare și a căilor lichidului cefalorahidian (LCR). Înțelegerea acestei organizări este esențială pentru interpretarea modificărilor patologice în neuroimagnostică și pentru diferențierea mecanismelor primare de boală de remodelarea structurală secundară. Această teză de doctorat oferă o perspectivă centrată pe anatomie asupra hidrocefaliei, accidentului vascular cerebral și traumatismului cranio-cerebral, precum și asupra modificărilor structurale și markerilor lor neuroimagistici. Prin această abordare, studiul subliniază importanța interpretării markerilor imagistici nu ca valori numerice izolate, ci ca expresii anatomice ale unor procese structurale și biomecanice mai ample.

Fundamentul anatomic începe cu organizarea macroscopică a creierului. Emisferele cerebrale, cortexul, substanța albă, diencefalul, trunchiul cerebral, cerebelul și sistemul ventricular formează o rețea structurală integrată, în care modificările care afectează o regiune pot induce schimbări secundare în compartimentele adiacente. Acest aspect este deosebit de relevant în afecțiunile asociate cu presiune intracraniană perturbată, complianță modificată sau circulație alterată a LCR. Cortexul cerebral, cu girii și șanțurile sale, prezintă variabilitate regională în grosime și morfologie, în timp ce structurile subcorticale și periventriculare servesc drept repere anatomice stabile pentru măsurătorile bazate pe imagistică. Diencefalul, situat în jurul ventriculului III, este deosebit de vulnerabil la dilatarea și deplasarea ventriculară. De asemenea, relația anatomică strânsă dintre trunchiul cerebral și cerebel cu ventriculul IV face ca fosa posterioară să fie centrală pentru înțelegerea formelor obstructive de hidrocefalie.

Sistemul ventricular, alcătuit din ventriculii laterali pereche, ventriculul III și ventriculul IV, ocupă un loc central în această analiză. Aceste cavități, căptușite de ependim și umplute cu LCR, sunt esențiale pentru protecția mecanică a creierului, menținerea homeostaziei și facilitarea schimburilor metabolice. Tulburările de producție, circulație, absorbție a LCR sau de complianță craniospinală constituie baza mecanistică a hidrocefaliei. Deoarece morfologia ventriculară reflectă aceste dinamici de fond, ea a devenit o țintă majoră a evaluării anatomice bazate pe neuroimagnostică. Dilatarea ventriculilor laterali, lărgirea coarnelor temporale, dilatarea ventriculului III și deformarea unghiurilor ventriculare se numără printre cele mai informative caracteristici imagistice, atât în practica clinică, cât și în cercetare.

Hidrocefalia este definită ca o acumulare anormală de LCR în interiorul sistemului ventricular, care duce la dilatarea ventriculară și la potențiale leziuni ale țesutului

cerebral învecinat. Poate apărea la orice vârstă și poate fi congenitală sau dobândită. Hidrocefalia este, în esență, o tulburare a dinamicii LCR, în care anomaliile de producție, flux, absorbție sau complianță perturbă echilibrul dintre spațiile ventriculare și parenchimul cerebral. Afecțiunea poate fi clasificată, în funcție de circulația LCR, în comunicantă sau necomunicantă; după etiologie, în congenitală sau dobândită; după presiunea intracraniană, în cu presiune crescută sau cu presiune normală; după evoluția clinică, în acută, subacută sau cronică; iar după distribuția anatomică, în hidrocefalie internă, externă sau mixtă.

O atenție specială este acordată hidrocefaliei cu presiune normală (HPN), în special hidrocefaliei idiopatice cu presiune normală (iHPN), din cauza importanței sale clinice și a complexității imagistice. HPN se caracterizează prin dilatare ventriculară în absența unei hipertensiuni intracraniene susținute și este asociată clasic cu triada: tulburare de mers, incontinență urinară și afectare cognitivă. HPN prezintă o dilatare disproporționată a ventriculilor în raport cu atrofia corticală. Mecanismele propuse includ alterarea pulsilității LCR, scăderea complianței craniospinale, afectarea reabsorbției venoase și reducerea clearance-ului metaboliților neurotoxici precum amiloidul- β și tau. Aceste procese contribuie la lezarea țesutului periventricular, disfuncția circuitelor frontale implicate în mers și la caracteristicile imagistice tipic asociate cu HPN, inclusiv dilatarea ventriculară, îngustarea unghiului calos, lărgirea fisurilor Sylvien și relativa conservare a șanțurilor corticale de la convexitatea superioară.

O provocare diagnostică majoră constă în diferențierea hidrocefaliei de ventriculomegalia ex vacuo. În dilatarea ex vacuo, lărgirea ventriculară rezultă din pierdere tisulară și atrofia corticală, nu din acumulare primară de LCR. Această distincție este importantă deoarece dimensiuni ventriculare similare pot reflecta procese patologice foarte diferite. Prin urmare, markerii imagistici trebuie interpretați într-un cadru structural mai larg, care să includă grosimea corticală, lărgirea șanțurilor, integritatea substanței albe și distribuția leziunilor, și nu doar dimensiunea ventriculilor.

Computer tomografia (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) oferă perspective complementare asupra creierului. CT este larg disponibilă, rapidă și eficientă în evaluarea acută, în special pentru aprecierea dimensiunii ventriculare, a hemoragiei și a deformărilor structurale grosiere. RMN oferă un contrast superior pentru țesuturile moi, rezoluție multiplanară și o evaluare detaliată a substanței albe, a structurilor periventriculare și a deformărilor anatomice subtile. Tehnicile RMN avansate, cum ar fi imagistica prin tensori de difuzie și secvențele de înaltă rezoluție sensibile la LCR, extind această analiză prin evidențierea leziunilor microstructurale ale substanței albe și identificarea unor obstrucții subtile la nivelul căilor LCR. Împreună, CT și RMN permit o analiză cantitativă, reproductibilă, in vivo, a modificărilor structurale din diferite afecțiuni neurologice.

Markerii imagistici utilizați pentru evaluarea hidrocefaliei rămân deosebit de importanți datorită caracterului lor practic și reproductibilității. Indicele Evans, definit ca raportul dintre lățimea maximă a coarnelor frontale ale ventriculilor laterali și diametrul intern maxim al craniului la același nivel axial, este unul dintre cei mai utilizați markeri ai ventriculomegaliei. O valoare mai mare de 0,30 este considerată în general sugestivă pentru dilatare ventriculară. Deși simplu și ușor de reprodus, acesta oferă doar o aproximare unidimensională a unei structuri tridimensionale complexe și nu diferențiază independent hidrocefalia de lărgirea ventriculară asociată atrofiei. Lățimea ventriculului III oferă informații complementare despre dilatarea ventriculară centrală și poate fi mai puțin influențată de dimensiunea craniului. Dilatarea coarnelor temporale este considerată un marker precoce și sensibil al expansiunii ventriculare, uneori precedând dilatarea mai generalizată. Unghiul calos, măsurat pe un plan coronal perpendicular pe linia comisură anterioară–comisură posterioară, are o valoare particulară în diferențierea HPN de ventriculomegalia ex vacuo, valorile mai mici favorizând de obicei diagnosticul de hidrocefalie.

Pe lângă hidrocefalie, studiul ia în considerare accidentul vascular cerebral și traumatismul cranio-cerebral ca modele comparative, deoarece ambele pot produce dilatare ventriculară și remodelare structurală secundară, dar prin mecanisme primare diferite. Accidentul vascular cerebral este fundamental o tulburare a perfuziei cerebrale, care duce la lezare cerebrală ischemică sau hemoragică. Deși diferit de hidrocefalie, accidentul vascular cerebral poate produce modificări ventriculare secundare prin edem, pierdere tisulară, glioză și dilatare ex vacuo. Efectul de masă acut poate comprima ventriculii, în timp ce infarctul cronic sau hemoragia pot duce la expansiunea pasivă a spațiilor cu LCR. Hemoragia intraventriculară sau lezarea periventriculară extinsă pot, de asemenea, perturba circulația LCR și pot cauza hidrocefalie post-accident vascular cerebral (AVC). Astfel, AVC-ul ilustrează modul în care dilatarea ventriculară poate apărea secundar afectării parenchimului, și nu unei disfuncții primare a LCR.

Spre deosebire de hidrocefalie și AVC, traumatismul cranio-cerebral este caracterizat inițial prin deformare mecanică directă a țesutului cerebral, produsă prin impact, forțe rotaționale sau traumatisme penetrante. Manifestările sale anatomice includ contuzii, leziuni axonale difuze, hematoame extraaxiale, hemoragie intraventriculară, edem și pierdere tisulară cronică. În faza acută, compresia ventriculară este adesea cauzată de efectul de masă al hemoragiei sau edemului. În faza cronică, atrofia progresivă poate duce la dilatare ventriculară secundară. Hidrocefalia post-traumatică reprezintă o complicație distinctă, determinată de absorbția deficitară a LCR, inflamație, fibroză sau hemoragie subarahnoidiană. Diferențierea acestui proces de ventriculomegalia ex vacuo este esențială deoarece implicațiile terapeutice diferă substanțial.

O temă centrală a acestei lucrări este că markeri imagistici identici pot reflecta procese patologice diferite în funcție de contextul anatomic. Dilatarea ventriculară simetrică, asociată cu un unghi calos redus și modificări de semnal periventricular, sugerează hidrocefalie, în timp ce lărgirea proporțională a ventriculilor și a șanțurilor corticale susține o dilatare ex vacuo determinată de AVC sau de un traumatism cranio-cerebral (TCC) cronic. În mod similar, dilatarea coarnelor temporale poate indica creșterea presiunii intraventriculare în hidrocefalie, dar poate apărea și în stări neurodegenerative sau atrofici. Aceste suprapuneri demonstrează că markerii imagistici nu pot fi interpretați izolat; ei trebuie contextualizați.

Lucrarea abordează și principiile metodologice care stau la baza măsurării și interpretării biomarkerilor anatomici. Pentru ca un marker neuroimagistic să funcționeze ca un biomarker anatomic fiabil, el trebuie să se bazeze pe repere constante, planuri standardizate de achiziție și tehnici de măsurare reproductibile. Variabilitatea poate apărea din tipul de aparat, grosimea secțiunilor, intensitatea câmpului magnetic, poziționarea pacientului, calitatea imaginii, interpretarea observatorului și deformarea reperelor anatomice prin boală. În ciuda acestor provocări, biomarkerii anatomici derivați din imagistică rămân valoroși deoarece sunt neinvazivi, larg disponibili și adecvați pentru urmărirea longitudinală.

Studiul a fost conceput ca o analiză observațională retrospectivă, monocentrică, desfășurată în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență „Pius Brînzeu” Timișoara, în colaborare cu Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”. Aprobarea etică a fost obținută înainte de colectarea datelor, iar toate procedurile au fost realizate în conformitate cu standardele instituționale și internaționale de cercetare. Au fost incluși în total 186 de pacienți adulți, stratificați în trei grupuri pe baza diagnosticului principal: hidrocefalie ($n = 68$), accident vascular cerebral ($n = 64$) și traumatism cranio-cerebral ($n = 54$). Criteriile de includere au impus vârsta peste 18 ani și existența a cel puțin unei investigații imagistice craniene (tomografie computerizată sau imagistică prin rezonanță magnetică) de calitate suficientă pentru analiza morfometrică exactă. Criteriile de excludere au inclus artefacte severe de mișcare, vizualizare incompletă a structurilor ventriculare sau distorsiuni anatomice postoperatorii extinse care ar fi compromis fiabilitatea măsurătorilor.

Grupul cu hidrocefalie a inclus un spectru heterogen de etiologii, cuprinzând forme posthemoragice, postinfecțioase, tumorale și idiopatice, inclusiv cazuri compatibile cu hidrocefalia cu presiune normală. În cadrul acestui grup, a fost documentată utilizarea dispozitivelor de drenaj, inclusiv prezența drenajului ventricular extern (EVD) și a șuntului ventriculo-peritoneal (VP), permițând evaluarea modificărilor structurale în raport cu intervenția terapeutică. Grupul cu AVC a cuprins atât cazuri ischemice, cât și hemoragice, în timp ce grupul cu TCC a inclus pacienți cu diferite grade de severitate a leziunilor.

Toate investigațiile imagistice au fost revizuite și analizate utilizând protocoale standardizate. Tomografia computerizată a fost efectuată fără substanță de contrast, cu grosimea secțiunilor între 3 și 5 mm, în timp ce imagistica prin rezonanță magnetică a inclus secvențe ponderate T1, T2 și FLAIR, atunci când au fost disponibile. Măsurătorile morfometrice au fost efectuate pe planuri axiale și coronale aliniate după repere anatomice standard, pentru a asigura consistența între pacienți. Indicele Evans a fost calculat ca raportul dintre lățimea maximă a coarnelor frontale și diametrul intern maxim al craniului la același nivel. Lățimea ventriculului III a fost măsurată la dimensiunea sa axială maximă, iar parametrii suplimentari au inclus dilatarea coarnelor temporale și unghiul calos, acesta din urmă fiind măsurat pe reconstrucții coronale perpendiculare pe linia comisură anterioară–comisură posterioară.

Variabilele continue au fost exprimate ca medie $\pm$ deviație standard, iar variabilele categorice ca număr de cazuri și procente. Comparările între grupuri au fost realizate utilizând analiza varianței (ANOVA) pentru variabilele continue și testul chi-pătrat pentru variabilele categorice. Având în vedere prezența unor predictor corelați, în special între indicele Evans și lățimea ventriculului III, modelarea multivariabilă a fost realizată prin regresie logistică penalizată de tip ridge, pentru a reduce supraînvățarea și instabilitatea. Performanța modelelor a fost evaluată utilizând aria de sub curba ROC (AUC), iar validarea internă a fost realizată prin bootstrap pentru obținerea estimărilor corectate pentru optimism.

Studiul a inclus 186 de pacienți (hidrocefalie $n = 68$, AVC $n = 64$, TCC $n = 54$), cu diferențe semnificative între grupuri în ceea ce privește vârsta ($p = 0,005$) și distribuția pe sexe ($p = 0,03$). Pacienții cu AVC au fost cei mai vârstnici ($66,9 \pm 11,1$ ani), în timp ce grupul cu tTCC a prezentat cea mai mare variabilitate a vârstei ($59,2 \pm 19,7$ ani). Grupul cu hidrocefalie a prezentat o distribuție mai omogenă a vârstei ($61,7 \pm 7,6$ ani).

Analiza morfometrică ventriculară a evidențiat valori semnificativ mai mari ale indicelui Evans în hidrocefalie ($0,43 \pm 0,07$) comparativ cu AVC ($0,34 \pm 0,06$) și TCC ($0,33 \pm 0,05$) ($p < 0,001$). Cu toate acestea, analiza categorială a demonstrat suprapuneri, valorile $>0,40$ fiind prezente în 45,6% dintre cazurile de hidrocefalie, dar și în 25,0% dintre pacienții cu AVC și 20,4% dintre cei cu TCC. Lățimea ventriculului III a prezentat o separare discriminatorie mai mare ($22,6 \pm 5,8$ mm față de $9,1 \pm 3,0$ mm și $9,8 \pm 2,7$ mm, $p < 0,001$), deși au persistat suprapuneri parțiale, în special în jurul pragului ≥ 10 mm.

Dilatarea coarnelor temporale și edemul periventricular au fost observate în toate grupurile (44,6–56,3% și, respectiv, 40,6–64,7%), limitând specificitatea lor ca markeri izolați. În schimb, deplasarea liniei mediane a prezentat un tipar distinct, fiind mai frecventă în TCC (44,4%) și AVC și mai rară în hidrocefalie (5,9%), ceea ce susține rolul său ca indicator al efectului de masă, și nu al dilatării ventriculare.

Caracteristicile radiologice secundare au evidențiat tipare structurale distincte între grupurile diagnostice. Leziunile hemoragice au fost mult mai frecvente în TCC, incluzând hematom subdural (64,8%), hemoragie intracerebrală (42,6%) și hemoragie subarahnoidiană (33,3%) (toate $p < 0,001$), în timp ce AVC a prezentat o încărcătură hemoragică mai redusă, dar rate mai mari de atrofie cerebrală (43,8%) și boală de vase mici (48,4%). Hidrocefalia a prezentat modificări structurale intermediare, cu atrofie cerebrală prezentă în 39,7% din cazuri și boală de vase mici în 32,4% din cazuri.

În subgrupul cu hidrocefalie, valoarea mediană a unghiului calos a fost de 82° , iar 41,2% dintre pacienți au prezentat valori $<80^\circ$, compatibile cu modificări caracteristice ale configurației ventriculare. Dilatarea triventriculară a fost cel mai frecvent tipar (64,7%), urmată de dilatarea tetraventriculară (23,5%) și biventriculară (11,8%). Din punct de vedere etiologic, hidrocefalia posthemoragică a predominat (35,3%), urmată de cea tumorală (23,5%) și de formele idiopatice (17,6%). Proceduri de derivație a LCR au fost efectuate la 47,1% dintre pacienți, incluzând șunt ventriculo-peritoneal (26,5%) și drenaj ventricular extern (20,6%).

Analiza concordanței CT–RMN a demonstrat o concordanță puternică între modalități. Indicele Evans a prezentat o corelație foarte înaltă ($r = 0,93$), cu bias minim ($-0,01$) și limite înguste de acord, în timp ce lățimea ventriculului III a demonstrat, de asemenea, o corelație puternică ($r = 0,90$), cu un bias pozitiv mic ($+0,6$ mm).

Dintre markerii imagistici binari, exudația transependimară a LCR a prezentat cea mai puternică asociere cu plasarea unui șunt VP (OR 3,33), în timp ce hemoragia, efectul de masă și ștergerea cisternelor bazale au demonstrat valoare predictivă limitată. Utilizarea șuntului VP a crescut progresiv odată cu severitatea indicelui Evans, atingând 50% pentru valori între 0,40–0,49 și 100% pentru valori $\geq 0,50$. Analiza bazată pe praguri a arătat că un indice Evans $\geq 0,40$ a oferit o performanță diagnostică echilibrată (sensibilitate 66,7%, specificitate 65,0%), în timp ce asocierea cu edem transependimar a crescut specificitatea (85,0%) în detrimentul sensibilității.

Analiza subgrupului AVC a evidențiat predominanța accidentului vascular cerebral ischemic (64,1%) și a prezentărilor acute (53,1%), majoritatea leziunilor fiind localizate în teritoriul arterei cerebrale medii. În grupul cu traumă, hematomul subdural (64,8%) și hemoragia intracerebrală (42,6%) au fost cele mai frecvente leziuni, asociate cu rate ridicate de deplasare structurală. Analiza corelațională la nivelul întregii cohorte a evidențiat relații în general slabe între vârstă și măsurătorile ventriculare, în timp ce indicele Evans și lățimea ventriculului III au arătat doar o corelație modestă ($r = 0,20$).

Pentru a evalua suplimentar utilitatea diagnostică a parametrilor morfometrici ventriculari, au fost dezvoltate și comparate trei modele predictive cu complexitate crescândă. Modelul primar a inclus indicele Evans, lățimea ventriculului III, dilatarea coarnelor temporale, edemul periventricular, vârsta și atrofia cerebrală și a demonstrat o

performanță discriminatorie moderată, cu o arie sub curba ROC (ROC AUC) de 0,71 și o calibrare acceptabilă (scor Brier 0,20). La un prag standard de probabilitate de 0,50, modelul a atins o acuratețe globală de 0,68, caracterizată prin specificitate înaltă (0,87), dar sensibilitate limitată (0,34), ceea ce indică o tendință de a exclude corect cazurile non-hidrocefalice, dar de a subdetecta cazurile pozitive reale. Ajustarea pragului de clasificare utilizând indicele Youden (0,41) a dus la o performanță mai echilibrată, sensibilitatea crescând la 0,69, iar specificitatea ajungând la 0,76.

Un model redus, care a inclus doar parametrii morfometrici ventriculari (indicele Evans, lățimea ventriculului III, dilatarea coarnelor temporale și edemul periventricular), a demonstrat o performanță comparabilă, cu un ROC AUC de 0,70.

Pentru a ține cont de efectul potențial de confuzie al distorsiunii structurale produse de hemoragie, efect de masă sau leziuni focale, a fost construit ulterior un model controlat pentru distorsiune. Acest model a inclus variabile suplimentare care reflectă deplasarea structurală intracraniană, inclusiv deviația liniei mediane, prezența leziunilor expansive și o variabilă compozită a încărcăturii hemoragice. Includerea acestor parametri a dus la o îmbunătățire marcată a performanței modelului, cu creșterea ROC AUC la 0,91 și cu o calibrare îmbunătățită (scor Brier 0,11). La un prag de probabilitate de 0,50, modelul a atins o acuratețe de 0,83, cu sensibilitate de 0,69 și specificitate de 0,91. Optimizarea utilizând indicele Youden (0,38) a oferit o sensibilitate și specificitate echilibrate, ambele de 0,84.

Analizele de regresie au demonstrat că indicele Evans se comportă ca un parametru morfometric relativ independent. În regresia liniară multivariabilă, indicele Evans a prezentat o asocierie minimă cu vârsta ($-0,0006$) și nicio relație semnificativă cu deviația liniei mediane sau cu leziunile hemoragice. În regresia logistică pentru predicția necesității derivației LCR, indicele Evans a apărut ca cel mai puternic predictor (coeficient 6,96), în timp ce lățimea ventriculului III și deviația liniei mediane au avut o valoare predictivă limitată.

Analiza prognostică exploratorie a susținut suplimentar relevanța clinică a morfometriei ventriculare. Mortalitatea a survenit la 15,1% dintre pacienți și a fost asociată cu valori mai mari ale indicelui Evans ($0,45 \pm 0,06$ față de $0,37 \pm 0,07$, $p = 0,008$), cu un odds ratio de 1,9 pentru fiecare creștere cu 0,1. În mod similar, lățimea ventriculului III a fost semnificativ mai mare la pacienții decedați comparativ cu supraviețuitorii ($24,1 \pm 6,2$ mm față de $15,8 \pm 6,9$ mm, $p = 0,01$), cu un odds ratio de 1,12 pentru fiecare creștere cu 1 mm.

În concluzie, acest studiu demonstrează că parametrii morfometrici ventriculari derivați din imagistică își păstrează valoarea diagnostică și o valoare prognostică limitată atunci când sunt interpretați contextualizat. Deși markerii individuali prezintă doar o performanță discriminatorie moderată, integrarea lor cu trăsături anatomice precum

simetria ventriculară, unghiul calos și modificările periventriculare le crește semnificativ relevanța clinică. Aceste rezultate susțin utilizarea în continuare a unor indici morfometrici simpli, reproductibili, în neuroimagistică, subliniind totodată necesitatea interpretării lor în contextul mai larg al organizării structurale a creierului.

**VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY FROM
TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT I ANATOMY AND EMBRIOLOGY**

ANDRADA-IASMINA ROȘU



PhD THESIS

**STRUCTURAL SECONDARY BRAIN CHANGES WITH
PROGNOSTIC SIGNIFICANCE IN PATIENTS WITH
HYDROCEPHALUS, TRAUMATIC BRAIN INJURY AND
STROKE**

Scientific Coordinator

PROF. UNIV. DR. HABIL. BOLINTINEANU SORIN LUCIAN

**Timișoara
2026**

ABSTRACT

The central nervous system (CNS) represents the structural and functional core of human neurological activity. Its anatomical organization reflects a highly ordered arrangement of gray and white matter, vascular networks, ventricular spaces, and cerebrospinal fluid (CSF) pathways. An understanding of this organization is essential for interpreting pathological changes on neuroimaging and for distinguishing primary disease mechanisms from secondary structural remodeling. The present work provides an anatomy-centered overview of hydrocephalus, stroke and traumatic brain injury and their structural changes along with neuroimaging markers. Through this approach, the study emphasizes the importance of interpreting imaging markers not as isolated numerical values, but as anatomical expressions of broader structural and biomechanical processes.

The anatomical foundation begins with the macroscopic organization of the brain. The cerebral hemispheres, cortex, white matter, diencephalon, brainstem, cerebellum, and ventricular system form an integrated structural network in which alterations affecting one region may induce secondary changes in adjacent compartments. This is particularly relevant in disorders associated with disturbed intracranial pressure, altered compliance, or impaired CSF circulation. The cerebral cortex, with its gyri and sulci, shows regional variability in thickness and morphology, while subcortical and periventricular structures serve as stable anatomical landmarks for imaging-based measurements. The diencephalon, located around the third ventricle, is especially vulnerable to ventricular enlargement and displacement. Likewise, the close anatomical relationship of the brainstem and cerebellum to the fourth ventricle makes the posterior fossa central to understanding obstructive forms of hydrocephalus.

The ventricular system, consisting of the paired lateral ventricles, third ventricle, and fourth ventricle, occupies a central place in this analysis. These cavities, lined by ependyma and filled with CSF, are essential for cushioning the brain, maintaining homeostasis, and facilitating metabolic exchange. Disturbances in CSF production, circulation, absorption, or craniospinal compliance form the mechanistic basis of hydrocephalus. Because ventricular morphology reflects these underlying dynamics, it has become a major target of neuroimaging-based anatomical assessment. Enlargement of the lateral ventricles, dilation of the temporal horns, widening of the third ventricle, and deformation of ventricular angles are among the most informative imaging features in both clinical practice and research.

Hydrocephalus is defined as an abnormal accumulation of CSF within the ventricular system, resulting in ventricular enlargement and potential injury to surrounding brain tissue. It may occur at any age and may be congenital or acquired. Hydrocephalus is fundamentally a disorder of CSF dynamics, in which disturbances in production, flow, absorption, or compliance disrupt the balance between ventricular spaces and brain parenchyma. The condition may be classified according to CSF circulation as communicating or non-communicating, according to etiology as congenital or acquired, according to intracranial pressure as high-pressure or normal-pressure, according to clinical course as acute, subacute, or chronic, and according to anatomical distribution as internal, external, or mixed hydrocephalus.

Special attention is given to normal pressure hydrocephalus (NPH), particularly idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH), because of its clinical importance and imaging complexity. NPH is characterized by ventricular enlargement in the absence of sustained intracranial hypertension and is classically associated with the triad of gait disturbance, urinary incontinence, and cognitive impairment. NPH demonstrates disproportionate enlargement of the ventricles relative to cortical atrophy. Proposed mechanisms include altered CSF pulsatility, reduced craniospinal compliance, impaired venous reabsorption, and decreased clearance of neurotoxic metabolites such as amyloid- β and tau. These processes contribute to periventricular tissue injury, gait-frontal circuit dysfunction, and the imaging features typically associated with NPH, including ventricular dilation, narrowing of the callosal angle, enlargement of the Sylvian fissures, and relative preservation of cortical sulci at the high convexity.

A major diagnostic challenge lies in differentiating hydrocephalus from ex vacuo ventriculomegaly. In ex vacuo enlargement, ventricular dilation results from tissue loss and cortical atrophy rather than primary CSF accumulation. This distinction is significant because similar ventricular dimensions may reflect very different pathological processes. Therefore, imaging markers must be interpreted within a broader structural framework that includes cortical thickness, sulcal widening, white matter integrity, and lesion distribution rather than relying on ventricular size alone.

Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) provide complementary views of the brain. CT is widely available, fast, and effective in acute assessment, particularly for evaluating ventricular size, hemorrhage, and gross structural distortion. MRI provides superior soft-tissue contrast, multiplanar resolution, and detailed assessment of white matter, periventricular structures, and subtle anatomical deformation. Advanced MRI techniques, such as diffusion tensor imaging and high-resolution CSF-sensitive sequences, extend this analysis by revealing microstructural white matter injury and identifying subtle obstructions within CSF pathways. Together, CT and MRI enable quantitative, reproducible in vivo analysis of structural changes across neurological conditions.

The imaging markers used to assess hydrocephalus remain especially important because of their practicality and reproducibility. The Evans index, defined as the ratio between the maximum width of the frontal horns of the lateral ventricles and the maximum internal cranial diameter at the same axial level, is one of the most widely used markers of ventriculomegaly. A value greater than 0.30 is generally considered suggestive of ventricular enlargement. Although simple and easy to reproduce, it provides only a one-dimensional approximation of a complex three-dimensional structure and does not independently distinguish hydrocephalus from atrophy-related enlargement. The width of the third ventricle offers complementary information about central ventricular dilation and may be less influenced by skull size. Temporal horn dilation is considered an early and sensitive marker of ventricular expansion, sometimes preceding more generalized enlargement. The callosal angle, measured on a coronal plane perpendicular to the anterior–posterior commissure line, has particular value in differentiating NPH from ex vacuo ventriculomegaly, with lower values typically favoring hydrocephalus.

In addition to hydrocephalus, the study considers stroke and TBI as comparative models because both conditions may produce ventricular enlargement and secondary structural remodeling, but through different primary mechanisms. Stroke is fundamentally a disorder of cerebral perfusion, leading to ischemic or hemorrhagic brain injury. Although distinct from hydrocephalus, stroke may produce secondary ventricular changes through edema, tissue loss, gliosis, and ex vacuo enlargement. Acute mass effect may compress the ventricles, while chronic infarction or hemorrhage may lead to passive expansion of CSF spaces. Intraventricular hemorrhage or extensive periventricular injury may also disrupt CSF circulation and cause post-stroke hydrocephalus. Thus, stroke illustrates how ventricular enlargement can arise secondarily to parenchymal damage rather than primary CSF dysfunction.

Unlike hydrocephalus and stroke, TBI is initially characterized by direct mechanical deformation of brain tissue due to impact, rotational forces, or penetrating trauma. Its anatomical manifestations include contusions, diffuse axonal injury, extra-axial hematomas, intraventricular hemorrhage, edema, and chronic tissue loss. In the acute phase, ventricular compression is often caused by mass effect from hemorrhage or edema. In the chronic phase, progressive atrophy may lead to secondary ventricular enlargement. Post-traumatic hydrocephalus represents a distinct complication caused by impaired CSF absorption, inflammation, fibrosis, or subarachnoid hemorrhage. Differentiating this process from ex vacuo ventriculomegaly is essential because treatment implications differ substantially.

A central theme of this work is that identical imaging markers may reflect different pathological processes depending on the anatomical context. Symmetrical ventricular enlargement with reduced callosal angle and periventricular signal change suggests hydrocephalus, whereas proportional widening of ventricles and cortical sulci supports ex

vacuo enlargement due to stroke or chronic TBI. Similarly, temporal horn dilation may indicate increased intraventricular pressure in hydrocephalus, but may also occur in neurodegenerative or atrophic states. These overlaps demonstrate that imaging markers cannot be interpreted in isolation; they must be contextualized.

The work also addresses the methodological principles underlying the measurement and interpretation of anatomical biomarkers. For a neuroimaging marker to function as a reliable anatomical biomarker, it must be based on consistent landmarks, standardized acquisition planes, and reproducible measurement techniques. Variability may arise from scanner type, slice thickness, field strength, patient positioning, image quality, observer interpretation, and disease-related distortion of landmarks. Despite these challenges, imaging-derived anatomical biomarkers remain valuable because they are non-invasive, widely available, and suitable for longitudinal follow-up.

The study was designed as a retrospective, single-center observational analysis conducted at the County Emergency Clinical Hospital “Pius Brînzeu” Timișoara, in collaboration with the “Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy. Ethical approval was obtained prior to data collection, and all procedures were performed in accordance with institutional and international research standards. A total of 186 adult patients were included and stratified into three groups based on primary diagnosis: hydrocephalus (n = 68), stroke (n = 64), and traumatic brain injury (n = 54). Inclusion criteria required patients to be over 18 years of age and to have at least one cranial imaging study (computed tomography or magnetic resonance imaging) of sufficient quality to allow accurate morphometric analysis. Exclusion criteria included severe motion artifacts, incomplete visualization of ventricular structures, or extensive postoperative anatomical distortion that would compromise measurement reliability.

The hydrocephalus group included a heterogeneous spectrum of etiologies, encompassing post-hemorrhagic, post-infectious, tumor-related, and idiopathic forms, including cases consistent with normal pressure hydrocephalus. Within this group, device utilization was documented, including the presence of external ventricular drainage (EVD) and ventriculoperitoneal (VP) shunting, allowing assessment of structural changes in relation to therapeutic intervention. The stroke group comprised both ischemic and hemorrhagic cases, while the TBI group included patients with a range of injury severities.

All imaging studies were reviewed and analyzed using standardized protocols. Computed tomography was performed using non-contrast acquisition with slice thickness between 3 and 5 mm, while magnetic resonance imaging included T1-weighted, T2-weighted, and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences when available. Morphometric measurements were performed on axial and coronal planes aligned to standard anatomical landmarks to ensure consistency across patients. The Evans index was calculated as the ratio between the maximum frontal horn width and the maximum internal

diameter of the skull at the same level. Third ventricle width was measured at its widest axial dimension, while additional parameters included temporal horn dilation and callosal angle, the latter measured on coronal reconstructions perpendicular to the anterior–posterior commissure line.

Continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation, while categorical variables were summarized as counts and percentages. Group comparisons were performed using analysis of variance (ANOVA) for continuous variables and chi-square testing for categorical variables. Given the presence of correlated predictors, multivariable modeling was performed using ridge-penalized logistic regression to reduce overfitting and instability. Model performance was assessed using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC), with internal validation performed using bootstrap resampling to obtain optimism-corrected estimates.

The study included 186 patients (hydrocephalus $n = 68$, stroke $n = 64$, TBI $n = 54$), with significant differences in age ($p = 0.005$) and sex distribution ($p = 0.03$) across groups. Stroke patients were the oldest (66.9 ± 11.1 years), while the trauma group showed the greatest age variability (59.2 ± 19.7 years). The hydrocephalus group demonstrated a more homogeneous age distribution (61.7 ± 7.6 years).

Ventricular morphometric analysis revealed significantly higher Evans index values in hydrocephalus (0.43 ± 0.07) compared with stroke (0.34 ± 0.06) and trauma (0.33 ± 0.05) ($p < 0.001$). However, categorical analysis demonstrated overlap, with values >0.40 present in 45.6% of hydrocephalus cases, but also in 25.0% of stroke and 20.4% of trauma patients. Third ventricle width showed greater discriminatory separation (22.6 ± 5.8 mm vs 9.1 ± 3.0 mm and 9.8 ± 2.7 mm, $p < 0.001$), although partial overlap persisted, particularly around the ≥ 10 mm threshold.

Temporal horn dilation and periventricular edema were observed across all groups (44.6–56.3% and 40.6–64.7%, respectively), limiting their specificity as isolated markers. In contrast, midline shift demonstrated a distinct pattern, being more prevalent in trauma (44.4%) and stroke, and less frequent in hydrocephalus (5.9%), supporting its role as an indicator of mass effect rather than ventricular enlargement.

Secondary radiological features demonstrated distinct structural patterns across diagnostic groups. Hemorrhagic lesions were markedly more prevalent in trauma, including subdural hematoma (64.8%), intracerebral hemorrhage (42.6%), and subarachnoid hemorrhage (33.3%) (all $p < 0.001$), while stroke showed lower hemorrhagic burden but higher rates of cerebral atrophy (43.8%) and small vessel disease (48.4%). Hydrocephalus demonstrated intermediate structural changes, with cerebral atrophy present in 39.7% and small vessel disease in 32.4% of cases.

Within the hydrocephalus subgroup, the median callosal angle was 82° , with 41.2% of patients presenting values $<80^\circ$, consistent with characteristic ventricular configuration changes. Triventricular dilation was the most common pattern (64.7%), followed by tetraventricular (23.5%) and biventricular (11.8%) enlargement. Etiologically, post-hemorrhagic hydrocephalus predominated (35.3%), followed by tumor-related (23.5%) and idiopathic forms (17.6%). Cerebrospinal fluid diversion procedures were performed in 47.1% of patients, with ventriculoperitoneal shunting (26.5%) and external ventricular drainage (20.6%).

CT–MRI agreement analysis demonstrated strong concordance between modalities. Evans index showed very high correlation ($r = 0.93$) with minimal bias (-0.01) and narrow limits of agreement, while third ventricle width also demonstrated strong correlation ($r = 0.90$) with a small positive bias ($+0.6$ mm).

Among binary imaging markers, transependymal CSF exudation showed the strongest association with VP shunt placement (OR 3.33), whereas hemorrhage, mass effect, and cisternal effacement demonstrated limited predictive value. VP shunt utilization increased progressively with Evans index severity, reaching 50% for values between 0.40–0.49 and 100% for ≥ 0.50 . Threshold-based analysis showed that Evans index ≥ 0.40 provided balanced diagnostic performance (sensitivity 66.7%, specificity 65.0%), while combining it with transependymal edema increased specificity (85.0%) at the expense of sensitivity.

Stroke subgroup analysis demonstrated predominance of ischemic stroke (64.1%) and acute presentations (53.1%), with most lesions located in the middle cerebral artery territory. In the trauma group, subdural hematoma (64.8%) and intracerebral hemorrhage (42.6%) were the most frequent findings, with high rates of structural displacement. Correlation analysis across the cohort revealed generally weak relationships between age and ventricular measurements, while Evans index and third ventricle width showed only modest correlation ($r \approx 0.20$).

To further evaluate the diagnostic utility of ventricular morphometric parameters, three predictive models with increasing complexity were developed and compared. The primary model incorporated Evans index, third ventricle width, temporal horn dilation, periventricular edema, age, and cerebral atrophy, and demonstrated moderate discriminative performance, with a receiver operating characteristic area under the curve (ROC AUC) of 0.71 and acceptable calibration (Brier score 0.20). At a standard probability threshold of 0.50, the model achieved an overall accuracy of 0.68, characterized by high specificity (0.87) but limited sensitivity (0.34), indicating a tendency to correctly exclude non-hydrocephalus cases while underdetecting true positives. Adjustment of the classification threshold using the Youden index (0.41) resulted in a more balanced performance, with sensitivity improving to 0.69 and specificity reaching 0.76.

A reduced model including only ventricular morphometric parameters (Evans index, third ventricle width, temporal horn dilation, and periventricular edema) demonstrated comparable performance, with a ROC AUC of 0.70, suggesting that the inclusion of age and cerebral atrophy contributed minimally to overall discrimination.

To account for the potential confounding effect of structural distortion caused by hemorrhage, mass effect, or focal lesions, a distortion-controlled model was subsequently constructed. This model incorporated additional variables reflecting intracranial structural displacement, including midline shift, presence of mass lesions, and a composite hemorrhage burden variable. The inclusion of these parameters resulted in a marked improvement in model performance, with ROC AUC increasing to 0.91 and improved calibration (Brier score 0.11). At a probability threshold of 0.50, the model achieved an accuracy of 0.83, with sensitivity of 0.69 and specificity of 0.91. Optimization using the Youden index (0.38) yielded a balanced sensitivity and specificity of 0.84 each.

Regression analyses demonstrated that Evans index behaves as a relatively independent morphometric parameter. In multivariable linear regression, Evans index showed minimal association with age (-0.0006) and no significant relationship with midline shift or hemorrhagic lesions. In logistic regression predicting cerebrospinal fluid diversion, Evans index emerged as the strongest predictor (coefficient 6.96), whereas third ventricle width and midline shift showed limited predictive value.

Exploratory prognostic analysis further supported the clinical relevance of ventricular morphometry. Mortality occurred in 15.1% of patients and was associated with higher Evans index values (0.45 ± 0.06 vs 0.37 ± 0.07 , $p = 0.008$), with an odds ratio of 1.9 per 0.1 increase. Similarly, third ventricle width was significantly greater in non-survivors (24.1 ± 6.2 mm vs 15.8 ± 6.9 mm, $p = 0.01$), with an odds ratio of 1.12 per 1 mm increase.

In conclusion, this study demonstrates that imaging-derived ventricular morphometric parameters retain diagnostic and limited prognostic value when interpreted. While individual markers show only moderate discriminative performance, their integration with anatomical features such as ventricular symmetry, callosal angle, and periventricular changes significantly enhances their clinical relevance. These findings support the continued use of simple, reproducible morphometric indices in neuroimaging, while emphasizing the necessity of contextual interpretation within the broader structural organization of the brain.

REZUMAT

Sistemul nervos central (SNC) reprezintă nucleul structural și funcțional al activității neurologice umane. Organizarea sa anatomică reflectă o dispunere ordonată a substanței cenușii și albe, a rețelelor vasculare, a spațiilor ventriculare și a căilor lichidului cefalorahidian (LCR). Înțelegerea acestei organizări este esențială pentru interpretarea modificărilor patologice în neuroimagnostică și pentru diferențierea mecanismelor primare de boală de remodelarea structurală secundară. Această teză de doctorat oferă o perspectivă centrată pe anatomie asupra hidrocefaliei, accidentului vascular cerebral și traumatismului cranio-cerebral, precum și asupra modificărilor structurale și markerilor lor neuroimagingici. Prin această abordare, studiul subliniază importanța interpretării markerilor imagingici nu ca valori numerice izolate, ci ca expresii anatomice ale unor procese structurale și biomecanice mai ample.

Fundamentul anatomic începe cu organizarea macroscopică a creierului. Emisferele cerebrale, cortexul, substanța albă, diencefalul, trunchiul cerebral, cerebelul și sistemul ventricular formează o rețea structurală integrată, în care modificările care afectează o regiune pot induce schimbări secundare în compartimentele adiacente. Acest aspect este deosebit de relevant în afecțiunile asociate cu presiune intracraniană perturbată, complianță modificată sau circulație alterată a LCR. Cortexul cerebral, cu girii și șanțurile sale, prezintă variabilitate regională în grosime și morfologie, în timp ce structurile subcorticale și periventriculare servesc drept repere anatomice stabile pentru măsurătorile bazate pe imagistică. Diencefalul, situat în jurul ventriculului III, este deosebit de vulnerabil la dilatarea și deplasarea ventriculară. De asemenea, relația anatomică strânsă dintre trunchiul cerebral și cerebel cu ventriculul IV face ca fosa posterioară să fie centrală pentru înțelegerea formelor obstructive de hidrocefalie.

Sistemul ventricular, alcătuit din ventriculii laterali pereche, ventriculul III și ventriculul IV, ocupă un loc central în această analiză. Aceste cavități, căptușite de ependim și umplute cu LCR, sunt esențiale pentru protecția mecanică a creierului, menținerea homeostaziei și facilitarea schimburilor metabolice. Tulburările de producție, circulație, absorbție a LCR sau de complianță craniospinală constituie baza mecanistică a hidrocefaliei. Deoarece morfologia ventriculară reflectă aceste dinamici de fond, ea a devenit o țintă majoră a evaluării anatomice bazate pe neuroimagnostică. Dilatarea ventriculilor laterali, lărgirea coarnelor temporale, dilatarea ventriculului III și deformarea unghiurilor ventriculare se numără printre cele mai informative caracteristici imagingice, atât în practica clinică, cât și în cercetare.

Hidrocefalia este definită ca o acumulare anormală de LCR în interiorul sistemului ventricular, care duce la dilatarea ventriculară și la potențiale leziuni ale țesutului cerebral învecinat. Poate apărea la orice vârstă și poate fi congenitală sau dobândită. Hidrocefalia este, în esență, o tulburare a dinamicii LCR, în care anomaliiile de producție, flux, absorbție sau complianță perturbă echilibrul dintre spațiile ventriculare și parenchimul cerebral. Afecțiunea poate fi clasificată, în funcție de circulația LCR, în comunicantă sau necomunicantă; după etiologie, în congenitală sau dobândită; după presiunea intracraniană, în cu presiune crescută sau cu presiune normală; după evoluția clinică, în acută, subacută sau cronică; iar după distribuția anatomică, în hidrocefalie internă, externă sau mixtă.

O atenție specială este acordată hidrocefaliei cu presiune normală (HPN), în special hidrocefaliei idiopatice cu presiune normală (iHPN), din cauza importanței sale clinice și a complexității imagistice. HPN se caracterizează prin dilatare ventriculară în absența unei hipertensiuni intracraniene susținute și este asociată clasic cu triada: tulburare de mers, incontinență urinară și afectare cognitivă. HPN prezintă o dilatare disproporționată a ventriculilor în raport cu atrofia corticală. Mecanismele propuse includ alterarea pulsilității LCR, scăderea complianței craniospinale, afectarea reabsorbției venoase și reducerea clearance-ului metaboliților neurotoxici precum amiloidul- β și tau. Aceste procese contribuie la lezarea țesutului periventricular, disfuncția circuitelor frontale implicate în mers și la caracteristicile imagistice tipic asociate cu HPN, inclusiv dilatarea ventriculară, îngustarea unghiului calos, lărgirea fisurilor Sylviane și relativa conservare a șanțurilor corticale de la convexitatea superioară.

O provocare diagnostică majoră constă în diferențierea hidrocefaliei de ventriculomegalia ex vacuo. În dilatarea ex vacuo, lărgirea ventriculară rezultă din pierdere tisulară și atrofie corticală, nu din acumulare primară de LCR. Această distincție este importantă deoarece dimensiuni ventriculare similare pot reflecta procese patologice foarte diferite. Prin urmare, markerii imagistici trebuie interpretați într-un cadru structural mai larg, care să includă grosimea corticală, lărgirea șanțurilor, integritatea substanței albe și distribuția leziunilor, și nu doar dimensiunea ventriculilor.

Computer tomografia (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) oferă perspective complementare asupra creierului. CT este larg disponibilă, rapidă și eficientă în evaluarea acută, în special pentru aprecierea dimensiunii ventriculare, a hemoragiei și a deformărilor structurale grosiere. RMN oferă un contrast superior pentru țesuturile moi, rezoluție multiplanară și o evaluare detaliată a substanței albe, a structurilor periventriculare și a deformărilor anatomice subtile. Tehnicile RMN avansate, cum ar fi imagistica prin tensori de difuzie și secvențele de înaltă rezoluție sensibile la LCR, extind această analiză prin evidențierea leziunilor microstructurale ale substanței albe și identificarea unor obstrucții subtile la nivelul căilor LCR. Împreună, CT și RMN permit o

analiză cantitativă, reproductibilă, in vivo, a modificărilor structurale din diferite afecțiuni neurologice.

Markerii imagistici utilizați pentru evaluarea hidrocefaliei rămân deosebit de importanți datorită caracterului lor practic și reproductibilității. Indicele Evans, definit ca raportul dintre lățimea maximă a coarnelor frontale ale ventriculilor laterali și diametrul intern maxim al craniului la același nivel axial, este unul dintre cei mai utilizați markeri ai ventriculomegaliei. O valoare mai mare de 0,30 este considerată în general sugestivă pentru dilatare ventriculară. Deși simplu și ușor de reprodus, acesta oferă doar o aproximare unidimensională a unei structuri tridimensionale complexe și nu diferențiază independent hidrocefalia de lărgirea ventriculară asociată atrofiei. Lățimea ventriculului III oferă informații complementare despre dilatarea ventriculară centrală și poate fi mai puțin influențată de dimensiunea craniului. Dilatarea coarnelor temporale este considerată un marker precoce și sensibil al expansiunii ventriculare, uneori precedând dilatarea mai generalizată. Unghiul calos, măsurat pe un plan coronal perpendicular pe linia comisură anterioară–comisură posterioară, are o valoare particulară în diferențierea HPN de ventriculomegalia ex vacuo, valorile mai mici favorizând de obicei diagnosticul de hidrocefalie.

Pe lângă hidrocefalie, studiul ia în considerare accidentul vascular cerebral și traumatismul cranio-cerebral ca modele comparative, deoarece ambele pot produce dilatare ventriculară și remodelare structurală secundară, dar prin mecanisme primare diferite. Accidentul vascular cerebral este fundamental o tulburare a perfuziei cerebrale, care duce la lezare cerebrală ischemică sau hemoragică. Deși diferit de hidrocefalie, accidentul vascular cerebral poate produce modificări ventriculare secundare prin edem, pierdere tisulară, glioză și dilatare ex vacuo. Efectul de masă acut poate comprima ventriculii, în timp ce infarctul cronic sau hemoragia pot duce la expansiunea pasivă a spațiilor cu LCR. Hemoragia intraventriculară sau lezarea periventriculară extinsă pot, de asemenea, perturba circulația LCR și pot cauza hidrocefalie post-accident vascular cerebral (AVC). Astfel, AVC-ul ilustrează modul în care dilatarea ventriculară poate apărea secundar afectării parenchimului, și nu unei disfuncții primare a LCR.

Spre deosebire de hidrocefalie și AVC, traumatismul cranio-cerebral este caracterizat inițial prin deformare mecanică directă a țesutului cerebral, produsă prin impact, forțe rotaționale sau traumatisme penetrante. Manifestările sale anatomice includ contuzii, leziuni axonale difuze, hematoame extraaxiale, hemoragie intraventriculară, edem și pierdere tisulară cronică. În faza acută, compresia ventriculară este adesea cauzată de efectul de masă al hemoragiei sau edemului. În faza cronică, atrofia progresivă poate duce la dilatare ventriculară secundară. Hidrocefalia post-traumatică reprezintă o complicație distinctă, determinată de absorbția deficitară a LCR, inflamație, fibroză sau hemoragie subarahnoidiană. Diferențierea acestui proces de ventriculomegalia ex vacuo este esențială deoarece implicațiile terapeutice diferă substanțial.

O temă centrală a acestei lucrări este că markeri imagistici identici pot reflecta procese patologice diferite în funcție de contextul anatomic. Dilatarea ventriculară simetrică, asociată cu un unghi calos redus și modificări de semnal periventricular, sugerează hidrocefalie, în timp ce lărgirea proporțională a ventriculilor și a șanțurilor corticale susține o dilatare ex vacuo determinată de AVC sau de un traumatism cranio-cerebral (TCC) cronic. În mod similar, dilatarea coarnelor temporale poate indica creșterea presiunii intraventriculare în hidrocefalie, dar poate apărea și în stări neurodegenerative sau atrofile. Aceste suprapuneri demonstrează că markerii imagistici nu pot fi interpretați izolat; ei trebuie contextualizați.

Lucrarea abordează și principiile metodologice care stau la baza măsurării și interpretării biomarkerilor anatomici. Pentru ca un marker neuroimagistic să funcționeze ca un biomarker anatomic fiabil, el trebuie să se bazeze pe repere constante, planuri standardizate de achiziție și tehnici de măsurare reproductibile. Variabilitatea poate apărea din tipul de aparat, grosimea secțiunilor, intensitatea câmpului magnetic, poziționarea pacientului, calitatea imaginii, interpretarea observatorului și deformarea reperelor anatomice prin boală. În ciuda acestor provocări, biomarkerii anatomici derivați din imagistică rămân valoroși deoarece sunt neinvazivi, larg disponibili și adecvați pentru urmărirea longitudinală.

Studiul a fost conceput ca o analiză observațională retrospectivă, monocentrică, desfășurată în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență „Pius Brînzeu” Timișoara, în colaborare cu Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”. Aprobarea etică a fost obținută înainte de colectarea datelor, iar toate procedurile au fost realizate în conformitate cu standardele instituționale și internaționale de cercetare. Au fost incluși în total 186 de pacienți adulți, stratificați în trei grupuri pe baza diagnosticului principal: hidrocefalie (n = 68), accident vascular cerebral (n = 64) și traumatism cranio-cerebral (n = 54). Criteriile de includere au impus vârsta peste 18 ani și existența a cel puțin unei investigații imagistice craniene (tomografie computerizată sau imagistică prin rezonanță magnetică) de calitate suficientă pentru analiza morfometrică exactă. Criteriile de excludere au inclus artefacte severe de mișcare, vizualizare incompletă a structurilor ventriculare sau distorsiuni anatomice postoperatorii extinse care ar fi compromis fiabilitatea măsurătorilor.

Grupul cu hidrocefalie a inclus un spectru heterogen de etiologii, cuprinzând forme posthemoragice, postinfecțioase, tumorale și idiopatice, inclusiv cazuri compatibile cu hidrocefalia cu presiune normală. În cadrul acestui grup, a fost documentată utilizarea dispozitivelor de drenaj, inclusiv prezența drenajului ventricular extern (EVD) și a șuntului ventriculo-peritoneal (VP), permițând evaluarea modificărilor structurale în raport cu intervenția terapeutică. Grupul cu AVC a cuprins atât cazuri ischemice, cât și hemoragice, în timp ce grupul cu TCC a inclus pacienți cu diferite grade de severitate a leziunilor.

Toate investigațiile imagistice au fost revizuite și analizate utilizând protocoale standardizate. Tomografia computerizată a fost efectuată fără substanță de contrast, cu grosimea secțiunilor între 3 și 5 mm, în timp ce imagistica prin rezonanță magnetică a inclus secvențe ponderate T1, T2 și FLAIR, atunci când au fost disponibile. Măsurătorile morfometrice au fost efectuate pe planuri axiale și coronale aliniate după repere anatomice standard, pentru a asigura consistența între pacienți. Indicele Evans a fost calculat ca raportul dintre lățimea maximă a coarnelor frontale și diametrul intern maxim al craniului la același nivel. Lățimea ventriculului III a fost măsurată la dimensiunea sa axială maximă, iar parametrii suplimentari au inclus dilatarea coarnelor temporale și unghiul calos, acesta din urmă fiind măsurat pe reconstrucții coronale perpendiculare pe linia comisură anterioară–comisură posterioară.

Variabilele continue au fost exprimate ca medie $\pm$ deviație standard, iar variabilele categorice ca număr de cazuri și procente. Comparările între grupuri au fost realizate utilizând analiza varianței (ANOVA) pentru variabilele continue și testul chi-pătrat pentru variabilele categorice. Având în vedere prezența unor predictor corelați, în special între indicele Evans și lățimea ventriculului III, modelarea multivariabilă a fost realizată prin regresie logistică penalizată de tip ridge, pentru a reduce supraînvățarea și instabilitatea. Performanța modelelor a fost evaluată utilizând aria de sub curba ROC (AUC), iar validarea internă a fost realizată prin bootstrap pentru obținerea estimărilor corectate pentru optimism.

Studiul a inclus 186 de pacienți (hidrocefalie $n = 68$, AVC $n = 64$, TCC $n = 54$), cu diferențe semnificative între grupuri în ceea ce privește vârsta ($p = 0,005$) și distribuția pe sexe ($p = 0,03$). Pacienții cu AVC au fost cei mai vârstnici ($66,9 \pm 11,1$ ani), în timp ce grupul cu tTCC a prezentat cea mai mare variabilitate a vârstei ($59,2 \pm 19,7$ ani). Grupul cu hidrocefalie a prezentat o distribuție mai omogenă a vârstei ($61,7 \pm 7,6$ ani).

Analiza morfometrică ventriculară a evidențiat valori semnificativ mai mari ale indicelui Evans în hidrocefalie ($0,43 \pm 0,07$) comparativ cu AVC ($0,34 \pm 0,06$) și TCC ($0,33 \pm 0,05$) ($p < 0,001$). Cu toate acestea, analiza categorială a demonstrat suprapuneri, valorile $>0,40$ fiind prezente în 45,6% dintre cazurile de hidrocefalie, dar și în 25,0% dintre pacienții cu AVC și 20,4% dintre cei cu TCC. Lățimea ventriculului III a prezentat o separare discriminatorie mai mare ($22,6 \pm 5,8$ mm față de $9,1 \pm 3,0$ mm și $9,8 \pm 2,7$ mm, $p < 0,001$), deși au persistat suprapuneri parțiale, în special în jurul pragului ≥ 10 mm.

Dilatarea coarnelor temporale și edemul periventricular au fost observate în toate grupurile (44,6–56,3% și, respectiv, 40,6–64,7%), limitând specificitatea lor ca markeri izolați. În schimb, deplasarea liniei mediane a prezentat un tipar distinct, fiind mai frecventă în TCC (44,4%) și AVC și mai rară în hidrocefalie (5,9%), ceea ce susține rolul său ca indicator al efectului de masă, și nu al dilatării ventriculare.

Caracteristicile radiologice secundare au evidențiat tipare structurale distincte între grupurile diagnostice. Leziunile hemoragice au fost mult mai frecvente în TCC, incluzând hematom subdural (64,8%), hemoragie intracerebrală (42,6%) și hemoragie subarahnoidiană (33,3%) (toate $p < 0,001$), în timp ce AVC a prezentat o încărcătură hemoragică mai redusă, dar rate mai mari de atrofie cerebrală (43,8%) și boală de vase mici (48,4%). Hidrocefalia a prezentat modificări structurale intermediare, cu atrofie cerebrală prezentă în 39,7% din cazuri și boală de vase mici în 32,4% din cazuri.

În subgrupul cu hidrocefalie, valoarea mediană a unghiului calos a fost de 82° , iar 41,2% dintre pacienți au prezentat valori $<80^\circ$, compatibile cu modificări caracteristice ale configurației ventriculare. Dilatarea triventriculară a fost cel mai frecvent tipar (64,7%), urmată de dilatarea tetraventriculară (23,5%) și biventriculară (11,8%). Din punct de vedere etiologic, hidrocefalia posthemoragică a predominat (35,3%), urmată de cea tumorală (23,5%) și de formele idiopatice (17,6%). Proceduri de derivație a LCR au fost efectuate la 47,1% dintre pacienți, incluzând șunt ventriculo-peritoneal (26,5%) și drenaj ventricular extern (20,6%).

Analiza concordanței CT–RMN a demonstrat o concordanță puternică între modalități. Indicele Evans a prezentat o corelație foarte înaltă ($r = 0,93$), cu bias minim ($-0,01$) și limite înguste de acord, în timp ce lățimea ventriculului III a demonstrat, de asemenea, o corelație puternică ($r = 0,90$), cu un bias pozitiv mic ($+0,6$ mm).

Dintre markerii imagistici binari, exudația transependimară a LCR a prezentat cea mai puternică asociere cu plasarea unui șunt VP (OR 3,33), în timp ce hemoragia, efectul de masă și ștergerea cisternelor bazale au demonstrat valoare predictivă limitată. Utilizarea șuntului VP a crescut progresiv odată cu severitatea indicelui Evans, atingând 50% pentru valori între 0,40–0,49 și 100% pentru valori $\geq 0,50$. Analiza bazată pe praguri a arătat că un indice Evans $\geq 0,40$ a oferit o performanță diagnostică echilibrată (sensibilitate 66,7%, specificitate 65,0%), în timp ce asocierea cu edem transependimar a crescut specificitatea (85,0%) în detrimentul sensibilității.

Analiza subgrupului AVC a evidențiat predominanța accidentului vascular cerebral ischemic (64,1%) și a prezentărilor acute (53,1%), majoritatea leziunilor fiind localizate în teritoriul arterei cerebrale medii. În grupul cu traumă, hematomul subdural (64,8%) și hemoragia intracerebrală (42,6%) au fost cele mai frecvente leziuni, asociate cu rate ridicate de deplasare structurală. Analiza corelațională la nivelul întregii cohorte a evidențiat relații în general slabe între vârstă și măsurătorile ventriculare, în timp ce indicele Evans și lățimea ventriculului III au arătat doar o corelație modestă ($r = 0,20$).

Pentru a evalua suplimentar utilitatea diagnostică a parametrilor morfometrici ventriculari, au fost dezvoltate și comparate trei modele predictive cu complexitate crescândă. Modelul primar a inclus indicele Evans, lățimea ventriculului III, dilatarea coarnelor temporale, edemul periventricular, vârsta și atrofia cerebrală și a demonstrat o

performanță discriminatorie moderată, cu o arie sub curba ROC (ROC AUC) de 0,71 și o calibrare acceptabilă (scor Brier 0,20). La un prag standard de probabilitate de 0,50, modelul a atins o acuratețe globală de 0,68, caracterizată prin specificitate înaltă (0,87), dar sensibilitate limitată (0,34), ceea ce indică o tendință de a exclude corect cazurile non-hidrocefalice, dar de a subdetecta cazurile pozitive reale. Ajustarea pragului de clasificare utilizând indicele Youden (0,41) a dus la o performanță mai echilibrată, sensibilitatea crescând la 0,69, iar specificitatea ajungând la 0,76.

Un model redus, care a inclus doar parametrii morfometrici ventriculari (indicele Evans, lățimea ventriculului III, dilatarea coarnelor temporale și edemul periventricular), a demonstrat o performanță comparabilă, cu un ROC AUC de 0,70.

Pentru a ține cont de efectul potențial de confuzie al distorsiunii structurale produse de hemoragie, efect de masă sau leziuni focale, a fost construit ulterior un model controlat pentru distorsiune. Acest model a inclus variabile suplimentare care reflectă deplasarea structurală intracraniană, inclusiv deviația liniei mediane, prezența leziunilor expansive și o variabilă compozită a încărcăturii hemoragice. Includerea acestor parametri a dus la o îmbunătățire marcată a performanței modelului, cu creșterea ROC AUC la 0,91 și cu o calibrare îmbunătățită (scor Brier 0,11). La un prag de probabilitate de 0,50, modelul a atins o acuratețe de 0,83, cu sensibilitate de 0,69 și specificitate de 0,91. Optimizarea utilizând indicele Youden (0,38) a oferit o sensibilitate și specificitate echilibrate, ambele de 0,84.

Analizele de regresie au demonstrat că indicele Evans se comportă ca un parametru morfometric relativ independent. În regresia liniară multivariabilă, indicele Evans a prezentat o asociere minimă cu vârsta ($-0,0006$) și nicio relație semnificativă cu deviația liniei mediane sau cu leziunile hemoragice. În regresia logistică pentru predicția necesității derivației LCR, indicele Evans a apărut ca cel mai puternic predictor (coeficient 6,96), în timp ce lățimea ventriculului III și deviația liniei mediane au avut o valoare predictivă limitată.

Analiza prognostică exploratorie a susținut suplimentar relevanța clinică a morfometriei ventriculare. Mortalitatea a survenit la 15,1% dintre pacienți și a fost asociată cu valori mai mari ale indicelui Evans ($0,45 \pm 0,06$ față de $0,37 \pm 0,07$, $p = 0,008$), cu un odds ratio de 1,9 pentru fiecare creștere cu 0,1. În mod similar, lățimea ventriculului III a fost semnificativ mai mare la pacienții decedați comparativ cu supraviețuitorii ($24,1 \pm 6,2$ mm față de $15,8 \pm 6,9$ mm, $p = 0,01$), cu un odds ratio de 1,12 pentru fiecare creștere cu 1 mm.

În concluzie, acest studiu demonstrează că parametrii morfometrici ventriculari derivați din imagistică își păstrează valoarea diagnostică și o valoare prognostică limitată atunci când sunt interpretați contextualizat. Deși markerii individuali prezintă doar o performanță discriminatorie moderată, integrarea lor cu trăsături anatomice precum simetria

ventriculară, unghiul calos și modificările periventriculare le crește semnificativ relevanța clinică. Aceste rezultate susțin utilizarea în continuare a unor indici morfometrici simpli, reproductibili, în neuroimagistică, subliniind totodată necesitatea interpretării lor în contextul mai larg al organizării structurale a creierului.