
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE



**Tesi di Laurea Specialistica in Medicina Fisica e
Riabilitativa**

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione,
Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-
Infantili (DINOEMI)

**Valutazione del tasso di risposta al TAP test prolungato nei
soggetti affetti da idrocefalo normoteso idiopatico e
validazione del GAITRide come strumento diagnostico.**

Relatore: Prof.ssa Laura Mori

Candidato: Dott.ssa Federica Collino

Anno accademico 2021-2022

INDICE

| | |
|--|---------|
| 1. INTRODUZIONE..... | pag. 2 |
| 1.1 Definizione..... | pag. 2 |
| 1.2 Storia..... | pag. 3 |
| 1.3 Incidenza e Prevalenza..... | pag. 5 |
| 1.4 Eziopatologia..... | pag. 6 |
| 1.5 Fattori di rischio..... | pag. 8 |
| 1.6 Manifestazioni cliniche: Triade Hakim-Adams..... | pag. 9 |
| 1.7 Diagnostica..... | pag. 12 |
| 1.7.1 Valutazione clinica..... | pag. 12 |
| 1.7.2 Diagnostica radiologica..... | pag. 15 |
| 1.7.3 Test diagnostici specializzati invasivi..... | pag. 18 |
| 1.8 Diagnosi differenziale e ruolo comorbidità..... | pag. 20 |
| 1.9 Trattamento..... | pag. 22 |
| 1.10 Scopo del lavoro..... | pag. 25 |
| | |
| 2. . MATERIALI E METODI..... | pag. 27 |
| 2.1 Reclutamento e criteri di inclusione..... | pag. 27 |
| 2.2 Disegno di studio..... | pag. 29 |
| 2.3 Analisi statistica..... | pag. 35 |
| 2.4 Risultati..... | pag. 36 |
| 2.5 Discussione..... | pag. 52 |
| | |
| 3. CONCLUSIONI..... | pag. 57 |
| | |
| 4. BIBLIOGRAFIA..... | pag. 59 |

1. INTRODUZIONE

1.1. DEFINIZIONE

L'idrocefalo idiopatico normoteso è un disturbo neurologico causato dalla progressiva dilatazione dei ventricoli cerebrali osservabile all'imaging radiologica, con pressione del liquido cerebrospinale normale. Clinicamente è caratterizzata da una specifica triade sintomatologica, che include disturbi della deambulazione, decadimento cognitivo e incontinenza urinaria^{1,2}. L'idrocefalo normoteso si sviluppa, generalmente, in età avanzata; è una patologia cronica ad andamento progressivo che non presenta una causa identificabile³.

Per colpa della limitata conoscenza dei meccanismi fisiologici, dei sintomi non specifici e dell'elevata prevalenza di comorbidità, l'idrocefalo normoteso è ampiamente sottodiagnosticato⁴.

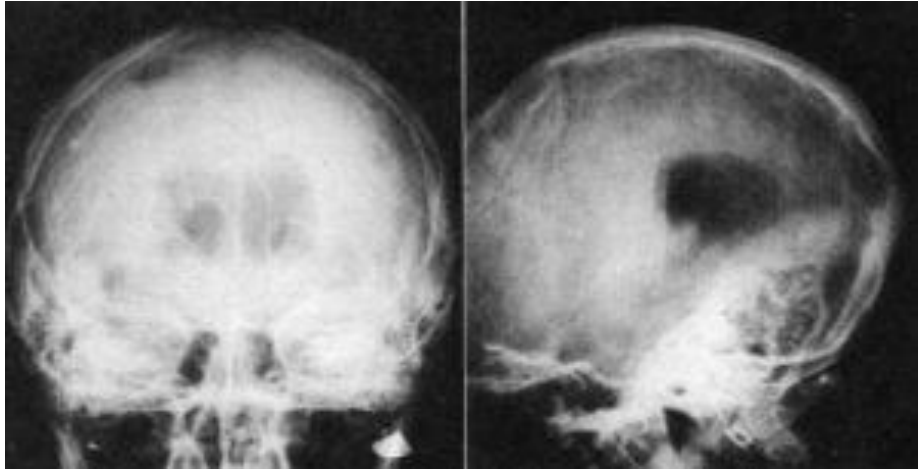
I sintomi sono causati dall'accumulo del liquido cefalorachidiano a livello dei ventricoli⁵; la riduzione di tale liquido, attraverso il posizionamento di una derivazione ventricolo-peritoneale, determina il miglioramento dei sintomi⁶.

Un ampio studio multicentrico riporta miglioramenti dei disturbi motori nel 77% dei pazienti, nel 63% delle alterazioni cognitive, nel 56% dell'equilibrio e nel 66% della incontinenza urinaria, dopo l'intervento di shunt del liquor⁷.

Un gruppo di ricercatori norvegesi ha evidenziato che circa il 5% delle demenze diagnosticate si rilevano in pazienti affetti da idrocefalo normoteso³. Dunque, risulta particolarmente importante, riconoscere precocemente i pazienti affetti da idrocefalo normoteso, perché il trattamento tempestivo permette il miglioramento e la parziale remissione dei sintomi; infatti, l'idrocefalo risulta una delle poche cause di demenza reversibile^{8,9}.

1.2. STORIA

Le radici storiche della scoperta di questa patologia neurologica risalgono al **1957**, quando in Colombia il neurochirurgo **Salomón Hakim** si imbatte in un caso che egli stesso definì “*idrocefalo occulto*”. Si trattava di un idrocefalo caratterizzato da una normale pressione intracranica, insorto a seguito di un trauma cranico severo in un ragazzo di 16 anni¹⁰.



Pneumoencefalogramma del primo paziente di Hakim affetto da idrocefalo normoteso¹⁰.

Il Dottor Hakim sottopose il paziente a punture lombari seriate che portarono ad un miglioramento della sintomatologia neurologica, quindi il neurochirurgo colombiano decise di sottoporre il ragazzo ad una derivazione ventricolo-atriale che permise al paziente un completo recupero dopo circa 3 mesi¹⁰.

Il caso venne pubblicato sul *Journal of the Neurological Sciences* nel 1965¹¹; infatti, il concetto di dilatazione endocranica, in assenza di ipertensione intracranica era rivoluzionario per l'epoca.

Un celebre passo del lavoro pionieristico pubblicato nel 1965 insieme ad Adams sul *New England Journal of Medicine*, e che avrebbe per sempre legato il nome di Hakim alla scoperta dell'idrocefalo normoteso, riportava: “*L'importanza di riconoscere questa condizione risiede nell'opportunità di identificare e salvare dall'oblio quella piccola percentuale di pazienti anziani classificati come quadri di demenza senile*”.^{10,11}

Successivamente Hakim condusse un'analisi ampia e dettagliata in collaborazione con il neurochirurgo americano Raymond Delesy Adams su una serie di casi in cui descrissero la

caratteristica triade sintomatologica che caratterizza l'idrocefalo normoteso; documentarono la dilatazione dei ventricoli senza aumento della pressione intracranica e descrissero il miglioramento ottenuto con il posizionamento chirurgico di uno shunt ventricolo-atriale per deviare il liquor^{11,12,13}. Gli autori sottolinearono in particolar modo la reversibilità delle manifestazioni cliniche successive al trattamento¹.

1.3. INCIDENZA e PREVALENZA

La prevalenza del disturbo dell'idrocefalo normoteso non è del tutto chiarita. Da diversi studi epidemiologici, si stima che l'incidenza dell'idrocefalo normoteso idiopatico vari dallo 0,3 al 3 % tra i pazienti di età superiore ai 60 anni¹⁴. All'aumentare dell'età si verifica un aumento dell'incidenza¹⁵: Rabiei¹⁶ individua una prevalenza del 5,9% nei soggetti di età superiore agli 80 anni.

Da una ricerca sulla popolazione giapponese, Hiraoka et al.¹⁷ hanno evidenziato che nella popolazione giapponese c'è un tasso di incidenza del 2,9% nella popolazione con età maggiore di 65 anni.

In generale molti autori considerano l'incidenza dell'idrocefalo normoteso nella popolazione anziana nettamente sottodiagnosticato¹⁵; la causa di ciò è l'aspecificità della sintomatologia rispetto ad altre patologie neurologiche degenerative¹⁸ tipiche dell'età avanzata.

La prevalenza dell'idrocefalo normoteso presenta un picco intorno alla *settima decade*; infatti, si rivela un aumento di 15 volte rispetto alla sesta decade, passando da 3,3 a 49,3 casi/100000¹⁰.

Per riassumere, i dati pubblicati in letteratura riportano¹⁰:

- incidenza idrocefalo

- nella popolazione generale: 3,74 casi/100000/anno
- over 65 anni: 5,8 casi/100000/anno

-prevalenza idrocefalo normoteso

- nella popolazione generale: 21,9 casi/100000
- over 65 anni: 117,9 casi/100000

1.4. EZIOPATOLOGIA

Non è noto con precisione quale sia il meccanismo che porta allo sviluppo dell'idrocefalo normoteso.

Nel 2004 Greit ha sviluppato la teoria dell'idrodinamica, secondo la quale l'idrocefalo è causato dallo squilibrio tra secrezione e riassorbimento del liquido cerebrospinale¹⁹.

Nel 2019 BraHtigam ha condotto una revisione sistematica sulla fisiopatologia dell'idrocefalo idiopatico normoteso, nella quale si evidenzia come la maggior parte degli autori sostenga che la causa dell'idrocefalo è la cronica alterazione della dinamica del liquido cerebrospinale, cioè uno squilibrio tra produzione, cinetica e riassorbimento del liquido cerebrospinale²⁰.

In generale si descrivono svariati fattori vascolari, metabolici, neurodegenerativi ed ereditari che concorrono allo sviluppo della patologia; la somma di tutti questi fattori porta ad un circolo vizioso che si automantiene e si autoalimenta²⁰.

Da un punto di vista genetico, alcune prove hanno suggerito il coinvolgimento di un fattore ereditario nella patogenesi dell'idrocefalo normoteso idiopatico. Anche se raramente sono stati segnalati casi di fratelli affetti entrambi da questa patologia, che si manifesta nei soggetti in questione con caratteristiche simili²¹.

Takahashi Y e al.²² hanno descritto il caso di una famiglia numerosa, nella quale si sono verificati più casi di idrocefalo normoteso idiopatico in 3 differenti generazioni.

Per quanto riguarda l'influenza genetica, Kato ha suggerito che sia la variazione del numero di copie di una specifica regione del genoma, SFMBT1, a svolgere il ruolo di fattore di rischio²³.

Alcuni autori mettono in relazione l'idrocefalo con alcune patologie autoimmuni, quali disturbi sistemici del tessuto connettivo, le vasculiti e la sindrome da stanchezza cronica²⁴.

Alcuni ricercatori hanno descritto l'idrocefalo normoteso idiopatico come una malattia neurodegenerativa potenzialmente reversibile, imputando la ragione del miglioramento successivo al posizionamento dello shunt all'aumento dell'escrezione della proteina beta-amiloide dall'encefalo attraverso il sistema ventricolare, determinando così un miglioramento della funzionalità del sistema nervoso centrale^{1,25}.

A livello encefalico, nei soggetti affetti da idrocefalo sono stati osservati svariati cambiamenti patologici: ispessimento e fibrosi delle leptomeningi e della membrana aracnoidea, infiammazione delle granulazioni aracnoidee, rottura dell'ependima ventricolare, gliosi subependimale, focolai infartuali multipli dovuti ad arteriosclerosi e malattia vascolare ipertensiva, sviluppo di placche senili e grovigli neurofibrillari nei soggetti che presentano anche la malattia di Alzheimer. Inoltre, il reflusso del flusso venoso giugulare può provocare dilatazione ventricolare²⁶.

Non tutti i pazienti che hanno una sintomatologia compatibile con idrocefalo normoteso presentano cambiamenti patologici dell'anatomia encefalica precedentemente descritti. Infatti, in alcuni casi non si rileva nessuna variazione patologica. Inoltre, non c'è correlazione tra la presenza di alterazioni anatomiche e il risultato dello shunt²⁷.

Per tali ragioni, si continua ad utilizzare il termine "idiopatico" per sottolineare l'eziologia incerta dell'idrocefalo normoteso idiopatico. Considerando che, con la sottrazione del liquor i sintomi neurologici si attenuano, è plausibile che il disturbo dell'idrocefalo sia correlato all'alterazione della circolazione del liquido cerebrospinale; tuttavia la causa dell'alterazione della circolazione liquorale resta non del tutto chiarita.

Considerando tutte le conoscenze che si apprendono dalla letteratura possiamo supporre che si tratti di "un'entità clinica multi eziologica"²⁷.

1.5 FATTORI DI RISCHIO

Alcuni studi caso-controllo indicano come fattori predisponenti all'idrocefalo normoteso idiopatico l'ipertensione, il diabete mellito, i bassi livelli sierici di colesterolo HDL; in generale sembrano favorevoli tutti i fattori che producono alterazioni vascolari¹.

Si segnala anche l'elevata presenza di malattia glaucomatosa nei pazienti affetti da idrocefalo; ciò, secondo Chang²⁸ e al. potrebbe indicare un'origine comune delle due patologie.

Nei soggetti affetti da idrocefalo normoteso è stato dimostrato che, durante la manovra di Valsalva, si presenta una frequenza significativamente maggiore di flusso venoso giugulare retrogrado rispetto ai soggetti sani, suggerendo la presenza di elevata resistenza al deflusso del liquor²⁹.

1.6 MANIFESTAZIONI CLINICHE: TRIADE HAKIM-ADAMS

Dal punto di vista sintomatologico, l'idrocefalo normoteso è caratterizzato dallo sviluppo progressivo della classica triade Hakim-Adams: disturbi dell'andatura, deterioramento cognitivo e incontinenza urinaria o urgenza minzionale. Tuttavia, il quadro classico, descritto nel 1965, è presente come triade solamente nella metà dei casi. Nella maggior parte dei pazienti, il disturbo della deambulazione è il primo sintomo che viene rilevato, poi si sviluppano i disturbi cognitivi e successivamente si uniscono i disturbi urinari.

L'alterazione dell'andatura si caratterizza come disturbo della deambulazione a livello superiore, che, in assenza di deficit sensomotori primari, disfunzione cerebellare o movimenti involontari, determina difficoltà nell'integrare le informazioni sensoriali sulla posizione del corpo nell'ambiente, la gravità e la corretta selezione ed esecuzione di piani motori per l'andatura o i riflessi posturali. Tali problematiche sono sempre bilaterali, se non coesistono problematiche ortopediche³⁰.

Spesso questi pazienti lamentano vertigini, derivanti dalla sensazione di instabilità e di disequilibrio durante il movimento. I disturbi della marcia includono elementi di aprassia; lo schema del cammino è caratterizzato da passi di breve lunghezza, base d'appoggio allargata e ridotta fase di volo. I pazienti spesso presentano difficoltà nei passaggi posturali, soprattutto nel *sit to stand*³¹.

Diversamente del morbo di Parkinson, non si verifica una riduzione dei movimenti pendolari degli arti superiori durante la deambulazione. Con il progredire della malattia, diminuisce la fase di volo in altezza e in durata e, aumentando lo strisciamento dei piedi al suolo durante il cammino, aumenta l'instabilità nei cambi di direzione; tutte queste alterazioni associate causano un aumento del rischio di caduta.

La probabile spiegazione della prevalente sintomatologia agli arti inferiori nei pazienti affetti da idrocefalo normoteso è da attribuire al fatto che le vie motorie che collegano la corteccia cerebrale agli arti inferiori si trovano più medialmente, vicino alle pareti dei ventricoli laterali, mentre le vie che conducono agli arti superiori si trovano più lateralmente, e quindi, più distante dai ventricoli³².

Per quanto riguarda i disturbi cognitivi, i pazienti presentano esordio lento e progressivo, per cui è difficile da individuare l'inizio della sintomatologia; si verificano disorientamento

temporale e spaziale, perdita di memoria, rallentamento psicomotorio, apatia e riduzione della capacità di utilizzare le conoscenze acquisite³³.

Nell'idrocefalo normoteso idiopatico, la compromissione cognitiva, soprattutto all'esordio della malattia, non rappresenta la sintomatologia più rilevante. Infatti, alcuni pazienti presentano solamente un lieve deterioramento cognitivo piuttosto che una vera e propria demenza³¹.

I sintomi cognitivi nell'idrocefalo normoteso idiopatico si sovrappongono a quelli di altre forme di demenza; si elencano difficoltà a gestire le risorse economiche, assumere correttamente i farmaci, guidare e rispettare impegni programmati. Tale sintomatologia mostra il coinvolgimento delle strutture cerebrali prefrontali, similmente alla demenza sottocorticale; ad esempio, si presentano disfunzioni esecutive quali elaborazione lenta, difficoltà nel risolvere i problemi³⁴.

Denominazione compromessa, agnosia, lacune mnesiche a breve termine, allucinazioni e incapacità di riconoscere familiari stretti o amici, delirium non sono sintomi tipici delle manifestazioni dell'idrocefalo, predispongono, invece, alla diagnosi di altre forme di demenza. Ad esempio, le alterazioni della memoria sono più rilevanti nella malattia di Alzheimer³⁵.

Nei soggetti affetti da idrocefalo normoteso, l'alterazione prevalentemente frontale del deterioramento cognitivo sembra essere dovuto all'ampliamento maggiormente significativo del corno anteriore dei ventricoli laterali, che provoca una disfunzione significativa delle sezioni profonde dei lobi frontali e delle parti anteriori del corpo calloso. Si ritiene che la causa dei disturbi cognitivi dei soggetti con idrocefalo sia la compressione dei vasi encefalici determinata da una maggiore pressione idrostatica del fluido sul parenchima; infatti, la PET mostra una diffusa diminuzione del metabolismo di glucosio sia nella corteccia che nelle aree sottocorticali³⁶.

Anche nelle prime fasi della malattia, mediante un'accurata anamnesi, si può rilevare un aumento della frequenza di minzione e nicturia; con il progredire della malattia, si manifestano episodi di urgenza minzionale ed episodi di incontinenza, fino a sviluppare insensibilità allo stimolo minzionale. Raramente si registrano anche episodi di incontinenza fecale¹.

In aggiunta alla triade di Hakim-Adams, eseguendo un esame neurologico completo, in alcuni casi, si evidenziano tremori posturali, ipocinesia degli arti inferiori, bradicinesia, paratonia, rigidità dei muscoli assiali e degli arti, spasticità e iperiflessia agli arti inferiori, in rari casi si può presentare una sindrome pseudobulbare¹.

In aggiunta, si osservano sintomi psichiatrici nel 88% dei pazienti³⁷. Apatia e ansia, si segnalano rispettivamente, nel 70% e nel 25% dei pazienti, mentre delirio, instabilità emotiva, depressione e impazienza si segnalano in più del 10%³⁸.

1.7 DIAGNOSTICA

1.7.1 VALUTAZIONE CLINICA

La diagnosi clinica si basa sull'anamnesi, sull'esame clinico-neurologico e sull'imaging cerebrale con TC o RM.

Le linee guida internazionali per idrocefalo idiopatico normoteso^{3,39} e le linee guida giapponesi^{13,27} descrivono i criteri diagnostici per individuare soggetti a rischio.

Le linee guida internazionali suddividono i pazienti in tre categorie in relazione alla probabilità di essere affetti da questa patologia: probabile, possibile e improbabile.

I pazienti della categoria idrocefalo possibile presentano uno o più sintomi della triade di Hakim-Adams insorti nell'arco di 3 mesi o più, immagini RMN o TC che mostrano ventricolomegalia (eventualmente associata ad atrofia), pressione di apertura del liquor compresa tra 5 e 18 mm Hg (o 70-245 mm H₂O); questi pazienti possono essere affetti da altre patologie che contribuiscono al manifestarsi dei sintomi presenti, ma queste diagnosi non sono in grado di spiegare tutti questi sintomi. I pazienti con probabile idrocefalo, oltre alle caratteristiche presentate dalla categoria sopra descritta, manifestano anche positività ai test diagnostici specializzati invasivi (positività al TAP test e al drenaggio prolungato di liquor)³.

Anche le linee guida giapponesi hanno individuato dei criteri diagnostici per idrocefalo normoteso idiopatico: la prima edizione è stata pubblicata nel 2004 ad opera della Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus, in collaborazione con alcuni ministeri giapponesi (Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare), nel 2012 è stata pubblicata la seconda edizione²⁷, infine nel 2021 la terza edizione¹³.

A differenza delle linee guida internazionali di Relkin e Marmarou, nelle linee guida giapponesi vengono identificate tre forme di idrocefalo normoteso idiopatico: definito, probabile e possibile.

La forma possibile e la forma probabile fanno riferimento a quadri preoperatori; diversamente la forma definita indica un paziente che presenta un miglioramento sintomatologico dopo il posizionamento di uno shunt liquorale permanente.

In una forma di idrocefalo possibile devono essere presenti tutte le seguenti caratteristiche:

1. I pazienti che presentano sintomi devono avere almeno 60 anni;
2. Uno o più sintomi della triade di Hakim-Adams;
3. Dilatazione ventricolare obiettivamente radiologicamente;
4. I sintomi presentati non possono essere spiegati in toto da altre diagnosi;
5. Esclusione di cause che possano determinare altri tipi di idrocefalo (ostruttivo secondario, congenito).

Per le forme di probabile idrocefalo devono essere soddisfatte le seguenti caratteristiche:

1. Devono essere soddisfatte tutte le caratteristiche per idrocefalo possibile;
2. La registrazione dei valori di pressione di apertura del liquor determinata da una puntura lombare deve essere pari o inferiore a 200 mmH₂O;
3. Si osserva una risposta positiva ad almeno uno dei test diagnostici specializzati invasivi eseguiti, come il test di sottrazione o il drenaggio lombare continuo.

Il gruppo giapponese specifica che l'indicazione ad effettuare l'intervento chirurgico di derivazione liquorale deve essere riservata esclusivamente ai casi di idrocefalo probabile, mentre le forme di idrocefalo possibile non prevedono l'indicazione chirurgica.

Poiché la diagnosi di idrocefalo normoteso idiopatico richiede l'esclusione di altre diagnosi che spiegherebbero completamente i sintomi del paziente, è necessario eseguire un'anamnesi ampia e dettagliata di ciascuno dei sintomi, il che può essere difficile se il paziente presenta deficit cognitivi; dunque, è necessario eseguire l'intervista insieme al caregiver. La maggior parte dei pazienti avrà sintomi che iniziano insidiosamente e progrediscono lentamente per almeno 3-6 mesi prima della presentazione clinica. Si devono escludere eventuali cause di idrocefalo secondario, soprattutto nei pazienti che hanno subito una procedura neurochirurgica intracranica.

In alcuni casi viene riscontrato in modo incidentale la ventricolomegalia in pazienti che non presentano alcun sintomo; in questi casi non si può fare diagnosi di idrocefalo normoteso idiopatico, ma è necessario sottoporre tali pazienti a rivalutazioni periodiche, perché possono essere a rischio di sviluppare sintomi in futuro.

Come già descritto è necessario valutare la deambulazione e l'equilibrio; secondo le linee guida internazionali devono essere presenti almeno due delle seguenti caratteristiche^{3,39}:

1. Riduzione dell'altezza del passo,
2. Diminuzione della lunghezza del passo,
3. Diminuzione della cadenza,
4. Aumento dell'oscillazione del tronco durante la deambulazione,
5. Base di appoggio allargata,
6. Piedi extraruotati durante la deambulazione,
7. Retropulsione (spontanea o provocata ai test),
8. Cambio di direzione incerto (per compiere un cambio di direzione di 180 gradi sono necessari tre o più step),
9. Alterazione dell'equilibrio durante la deambulazione, evidenziato da due o più incertezze in otto passi durante il test dell'andatura in tandem.

Nella maggior parte degli studi presentati in letteratura, la compromissione della deambulazione viene valutata solamente con l'osservazione da parte del personale clinico, ad occhio nudo e con delle registrazioni, oppure in base alla sensazione di miglioramento del paziente, ma entrambe sono misure soggettive, quindi soggette a bias^{3, 40,41}. Riassumendo, dalle indicazioni provenienti dalla letteratura e dalle linee guida, le variabili dello schema del passo che sono maggiormente indicative nei soggetti con idrocefalo normoteso sono la lunghezza del passo, l'ampiezza della base d'appoggio, la velocità e la cadenza del cammino³.

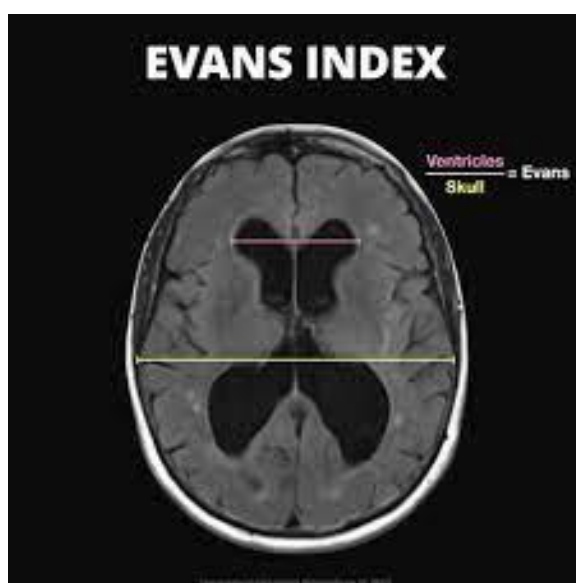
In letteratura, il test clinico più utilizzato è il Timed Up and Go test (TUG)^{42,27}, che indaga principalmente l'equilibrio dinamico, ma non prende in considerazione l'aspetto cognitivo.

Per valutare l'aspetto cognitivo si utilizzano test di screening generici quali Mini-Mental State Examination (MMSE) o Montreal Cognitive Assessment (MoCA), si eseguono delle scale neuropsicologiche sensibili per disturbi frontali (ad esempio, il Frontal Assessment Battery, FAB). Queste valutazioni sono particolarmente utili nell'individuare l'idrocefalo normoteso idiopatico, soprattutto nelle prime fasi di malattia⁴³.

1.7.2 DIAGNOSTICA RADIOLOGICA

Il neuroimaging, con TC o meglio con RMN, è indispensabile per fare diagnosi di idrocefalo normoteso idiopatico. Nelle immagini radiografiche si evidenzia l'ampliamento dei diametri ventricolari.

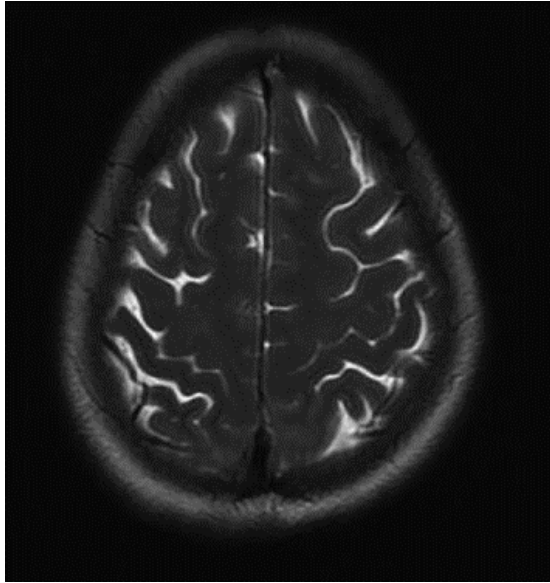
Un test di screening per individuare l'allargamento ventricolare è il rapporto o indice di Evans, che si definisce come il rapporto tra la parte più ampia del corno frontale e il diametro dell'encefalo nel punto maggiore, sulla stessa immagine assiale.



Indice di Evans⁴⁴

Se il rapporto di Evans è superiore a 0,3, indica la presenza di ventricoli ampi; se il rapporto è superiore a 0,33, allora si descrivono ventricoli molto ampi. Tuttavia, il rapporto di Evans non è specifico per l'idrocefalo normoteso idiopatico³¹. Infatti, non è semplice distinguere i ventricoli dilatati a causa dell'atrofia cerebrale, rispetto all'idrocefalo normoteso. L'atrofia focale è spesso indicativa di una demenza degenerativa; in particolare può essere asimmetrica (ad esempio per la demenza frontotemporale), oppure stereotipata, come l'atrofia dell'ippocampo nella demenza di Alzheimer.

In pazienti affetti da idrocefalo normoteso idiopatico, le fessure silviane sono spesso allargate in modo sproporzionato rispetto ai solchi corticali, che risultano appiattiti (convessità "high and tight")⁴⁵.



convessità "high and tight"⁴⁵

Tale presentazione sembra suggerire un blocco del flusso liquorale sulla convessità cerebrale fino alle granulazioni aracnoidee. I ricercatori giapponesi hanno descritto questa presentazione come l'idrocefalo dello spazio subaracnoideo ingrandito (DESH). L'assenza di DESH può essere indicativa di atrofia cerebrale, ma non esclude la possibilità che si tratti di idrocefalo normoteso idiopatico^{27,46}.

Quasi tutti i pazienti con idrocefalo presentano lesioni della sostanza bianca periventricolare che si possono visualizzare meglio nelle sequenze FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) o T2. Le lesioni della sostanza bianca periventricolare immediatamente adiacenti alla parete ventricolare, sembrano essere causate dal movimento del fluido dai ventricoli al parenchima; invece, le lesioni della sostanza bianca che si trovano più periferiche (come nella corona radiata) o che sono diffuse e confluenti, hanno maggiori probabilità di rappresentare l'esito di un evento ischemico. Estese lesioni della sostanza bianca non sono una controindicazione al posizionamento dello shunt; tuttavia, la presenza di tali lesioni ischemiche della sostanza bianca possono limitare la risposta del paziente allo shunt³¹.

Con la RMN a contrasto di fase è possibile ottenere altri parametri che possono essere di supporto alla diagnosi, come l'alterazione della pulsazione nell'acquedotto cerebrale, lo stroke volum (SV, volume sistolico) e la velocità del liquor nell'acquedotto^{31,47}.

Il volume sistolico (SV) del liquido cerebrospinale acqueduttale valutato con risonanza magnetica a contrasto di fase, misura il volume del liquido cerebrospinale che passa attraverso l'acquedotto silviano durante un ciclo cardiaco⁴⁸. La misurazione dello SV è stata proposta come predittore dell'esito dello shunt del liquido cerebrospinale nei pazienti con

idrocefalo normoteso⁴⁹, anche se con pareri contrastanti^{50,51}. Nei pazienti non sottoposti al posizionamento della DVP, dopo un aumento all'esordio della malattia, l'SV raggiunge un plateau, per poi declinare con il peggioramento del quadro clinico, con il progredire del danno cerebrovascolare⁵². Nei pazienti sottoposti a posizionamento della derivazione, l'SV diminuisce dopo l'intervento chirurgico⁵³. Successivamente si verifica un ulteriore decremento legato all'atrofia cerebrale, che si accompagna alla perdita dei benefici⁵³. Una diminuzione rilevante dei valori SV può indicare una raccolta di fluido intracranico, che è una complicanza correlata al drenaggio eccessivo del liquido cerebrospinale, la quale può essere corretta con la chiusura della valvola^{48,53}.

1.7.3 TEST DIAGNOSTICI SPECIALIZZATI INVASI

Le linee guida internazionali raccomandano di eseguire un test sull'idrodinamica del liquor per verificare se il paziente ha il potenziale per rispondere al posizionamento della DPV. I test principali sono: TAP test, drenaggio lombare esterno e test dell'infusione^{31,39}.

TAP TEST

L'obiettivo di tale esame è di testare la risposta del paziente alla rimozione del CSF, simulando ciò che si ottiene con lo shunt; dunque, se si verifica una risposta significativamente positiva, il posizionamento della DVP può determinare la riduzione dei sintomi.

Prima dell'esecuzione del TAP test è necessario valutare il cammino e le alterazioni cognitive; le stesse analisi devono essere ripetute dopo l'esecuzione del test. Le valutazioni pre-test devono essere effettuate immediatamente prima dell'esame. Il disturbo della deambulazione è quello che subisce il maggiore miglioramento; dunque, risulta particolarmente importante eseguire una valutazione il più possibile standardizzata e precisa, condotta da specialisti in ambito neurologico⁵⁵.

Il volume di liquor rimosso deve essere sufficiente a determinare un miglioramento dell'idrodinamica liquorale. Il drenaggio deve essere eseguito con un ago spinale di calibro 18 o 20 G. I tipici protocolli di TAP test rimuovono da 30 ml a 50 ml di liquor cerebrospinale. L'intervallo tra il drenaggio e l'esame motorio di follow-up è solitamente compreso tra 2 e 4 ore. Solitamente non viene data indicazione al paziente di rimanere supino dopo il drenaggio, anzi si incoraggia il paziente e la famiglia a mantenersi attivi. Si raccomanda di rimanere in posizione supina solamente in caso di effetti collaterali, che sono solitamente rari.³¹

Esiste una variante di questo test: il TAP test prolungato che prevede una rimozione di liquor maggiore, in un tempo più lungo, solitamente 24 ore. In questo caso le prove motorie e cognitive vengono eseguite dopo 1 o due giorni dal termine della sottrazione. Il drenaggio viene eseguito in posizione sdraiata sul fianco e la puntura della cisterna terminale viene effettuata a livello di L3-4.

Se si ottiene una risposta positiva al test, è indicato il posizionamento della valvola ventricolo peritoneale. Tuttavia, una risposta assente o parziale al test non esclude completamente l'indicazione allo shunt perché il TAP test è specifico (intervallo tra il 60% e il 100% in differenti studi), piuttosto che sensibile (intervallo tra il 50% e l'80%)⁵⁶.

TEST DI INFUSIONE

Per la valutazione dell'idrodinamica del liquido cerebrospinale, si utilizza molto meno frequentemente il test dell'infusione rispetto al TAP test; prevede l'infusione di Ringer lattato tramite un ago spinale, registrando simultaneamente la pressione del liquor tramite un secondo ago spinale^{57,58}.

Durante la procedura si possono misurare o calcolare indirettamente diverse variabili: la pressione intracranica (ICP), la resistenza al deflusso (R_{out}), la velocità di formazione del liquor, la curva della pressione del polso⁵⁹ e la pressione venosa. R_{out} , o il suo inverso e la conduttanza del CSF sono misure della resistenza al riassorbimento del liquor nel sistema nervoso centrale⁵⁹. Uno dei risultati ottenuti nei soggetti affetti da idrocefalo normoteso è una maggiore resistenza al deflusso di CSF (R_{out})⁶⁰. Esistono diversi metodi per eseguire questo test da cui dipende l'accuratezza del valore di R_{out} .⁵⁷

I test infusionali richiedono attrezzature specializzate e devo essere condotti da medici con esperienza⁶¹.

DRENAGGIO LOMBARE ESTERNO

Il drenaggio lombare esterno implica un drenaggio continuo del liquido cerebrospinale, solitamente per 72 ore, quindi richiede il ricovero ospedaliero. Un catetere spinale viene inserito tramite un ago di Tuohy, collegato a un sistema sterile e chiuso per il drenaggio controllato del CSF a circa 10 mL/h⁶².

Lo schema del passo del paziente deve essere esaminato prima dell'inizio della procedura, rivalutato quotidianamente durante il drenaggio e nuovamente al termine. È possibile eseguire anche dei test neuropsicologici prima e dopo il drenaggio lombare esterno. La maggior parte delle pubblicazioni propone una durata di 72 ore di drenaggio liquorale, anche se alcuni centri eseguono un drenaggio più breve. Il drenaggio lombare esterno è accurato; presenta alto valore predittivo positivo e alto valore predittivo negativo. La complicanza grave più frequente del drenaggio lombare esterno è la meningite batterica, che si osserva nel 2-3% dei pazienti trattati.^{63,64}

A volte, il drenaggio lombare viene utilizzato in caso di risultato dubbio al TAP test³¹.

1.8 DIAGNOSI DIFFERENZIALE e RUOLO COMORBIDITÀ

La diagnosi di idrocefalo normoteso idiopatico è raramente una situazione alternativa, poiché è raro vedere un paziente che presenti solamente idrocefalo "puro".

Per eseguire una corretta diagnosi differenziale si devono eseguire svariate valutazioni, tra queste le analisi del sangue per indagare le varie tipologie di demenza (emocromo completo, profilo biochimico, vitamina B12, folato, TSH, RPR, titoli di Lyme e vitamina D), l'imaging del rachide cervicale e/o lombosacrale. Si deve escludere la polineuropatia, che risulta essere comune negli anziani. Se si trova una causa alternativa, che spiega tutti i sintomi del paziente, è opportuno cercare di trattare prima questa, piuttosto che intraprendere la diagnostica e il trattamento dell'idrocefalo normoteso.

I pazienti con ventricolomegalia, che manifestano solamente compromissione cognitiva o incontinenza, dovrebbero essere indagati per altre patologie prima di considerare l'idrocefalo normoteso idiopatico come causa del quadro patologico. Infatti, nella maggior parte dei casi di idrocefalo normoteso, il primo e più grave sintomo è l'alterazione della deambulazione. Diversamente, per i pazienti con compromissione dell'andatura e della minzione, senza compromissione cognitiva, si devono primariamente escludere i disturbi del midollo spinale. Nei pazienti ricoverati per delirium, nei quali si riscontra incidentalmente ventricolomegalia, si deve prima trovare la causa del delirium, piuttosto che indagare la presenza dell'idrocefalo normoteso.

La diagnosi differenziale al contrario, non è affatto semplice, data la sua graduale insorgenza e progressione sintomatica, nonché per la somiglianza dei sintomi con molte altre patologie tipiche dell'anziano; inoltre, i segni distintivi di disfunzione cognitiva, disturbi dell'andatura e incontinenza urinaria sono più spesso attribuibili a cause aspecifiche nell'anziano. Ai pazienti affetti viene spesso diagnosticata erroneamente la malattia di Alzheimer e altre malattie neurodegenerative, poiché i segni distintivi di neuroimaging dell'idrocefalo sono difficili da distinguere da quelli dell'atrofia cerebrale¹³.

Manifestazioni simili possono verificarsi in una vasta gamma di patologie: idrocefalo occlusivo cronico, morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer, morbo di Binswanger, demenza vascolare, atrofia cerebrale e stenosi spinale a vari livelli^{1,31}.

A volte si evidenzia una correlazione tra la presenza di ipertensione arteriosa nei pazienti con idrocefalo normoteso e la gravità dei sintomi, soprattutto per quanto riguarda i disturbi della deambulazione.

RUOLO DELLE COMORBIDITÀ

L'idrocefalo normoteso idiopatico colpisce gli anziani, molti dei quali hanno altre comorbidity che contribuiscono ai sintomi. Tuttavia, se le comorbidity non sono sufficienti a spiegare i sintomi del paziente, allora si deve indagare l'eventuale presenza dell'idrocefalo. La presenza di comorbidity influenza negativamente l'efficacia dello shunt. I sintomi specifici dell'idrocefalo migliorano con la DVP, l'entità del miglioramento clinico dipenderà dal contributo proporzionale dell'idrocefalo e delle comorbidity alla presentazione clinica del paziente.

Ad esempio, è probabile che un paziente con demenza da malattia di Alzheimer, associata all'idrocefalo, abbia una risposta cognitiva peggiore allo shunt rispetto a un paziente con idrocefalo puro⁶⁵.

Altre malattie che frequentemente si manifestano in comorbidity con NPH sono il diabete mellito e l'alcolismo⁶⁶.

1.9 TRATTAMENTO

I pazienti con presentazione clinica e immagini RMN suggestive di idrocefalo normoteso, vengono sottoposti ai test funzionali, solitamente al TAP test; successivamente, in caso di miglioramento dei sintomi, è indicato il trattamento chirurgico.

Non ci sono indicazioni di trattamento conservativo efficace. Come una misura temporanea per ridurre la produzione di liquor, i pazienti con idrocefalo possono essere trattati con Diacarb® (acetazolamide)⁶⁷.

La base del trattamento è la chirurgia che prevede l'esecuzione di uno shunt per il liquor, che si attua con l'impianto di una valvola che funziona da drenaggio ventricolo-peritoneale o lombo-peritoneali. Questo trattamento ha effetto positivo nel 60-80% dei pazienti; diversamente, nelle fasi avanzate di malattia, quando l'encefalo ha già subito dell'alterazioni irreversibili, l'efficacia dell'intervento sarà meno soddisfacente. Possibili complicanze dell'intervento di shunt sono il drenaggio eccessivo, gli ematomi subdurali, l'insufficiente drenaggio e il malfunzionamento dello shunt; tali complicanze in passato si verificavano nel 20-30% dei pazienti, attualmente, grazie all'utilizzo di valvole regolabili dell'esterno e dei cateteri impregnati con antibiotici o argento, le complicanze sono scese al 5-10%¹.

Lo scopo di uno shunt è veicolare il liquor dallo spazio craniospinale a un altro spazio anatomico in cui esso possa essere riassorbito. La tipologia più comune è uno shunt VP (ventricolo peritoneale). Lo shunt VP è composto da tre parti: un catetere prossimale, solitamente inserito nel ventricolo laterale destro; un catetere distale con la punta nella cavità peritoneale, e una valvola di derivazione tra i cateteri prossimale e distale. La valvola è costituita da un meccanismo che si apre quando la differenza di pressione attraverso la valvola (cioè tra il ventricolo e la cavità peritoneale) supera la pressione richiesta per aprire tale meccanismo. Una volta aperta la valvola, il CSF scorre attraverso il tubo¹.

Una configurazione alternativa è uno shunt lomboperitoneale, in cui il catetere prossimale è posizionato nello spazio liquorale lombare¹.

Comunemente sono utilizzati due tipi di valvole di derivazione: derivazioni con una pressione di apertura della valvola fissa e derivazioni programmabili, con pressione di apertura della valvola variabile, che può essere modificata tramite un dispositivo di programmazione magnetico esterno. Sono disponibili diverse marche e modelli di derivatori regolabili, e dispositivi per la loro regolazione. Il flusso attraverso le valvole di derivazione è

unidirezionale, per impedire che si verifichi il reflusso nei ventricoli. Alcuni shunt hanno anche un dispositivo antisifone, che ha una maggiore resistenza in posizione verticale, per prevenire l'eccessivo drenaggio del liquido cerebrospinale quando i pazienti sono in posizione eretta, causando sintomi di bassa pressione o, in circostanze gravi, raccolte di liquido subdurale o ematomi.

La scelta della valvola shunt e della configurazione dipende dalla raccomandazione del neurochirurgo; nessuna evidenza supporta l'uso di una specifica marca o modello di shunt rispetto ad un altro, ma attualmente vengono utilizzati quasi esclusivamente shunt con impostazioni regolabili esternamente. Le valvole regolabili offrono il vantaggio di poter variare l'impostazione della pressione, in modo da incrementarla fino a quando i sintomi non migliorano o di ridurre l'impostazione della pressione, se emergono sintomi di bassa pressione endocranica o complicanze. L'introduzione di valvole regolabili ha drasticamente ridotto la necessità di revisioni dello shunt e la maggior parte delle complicazioni può essere gestita modificando l'impostazione del drenaggio^{1,68}.



Intervento di derivazione liquorale¹⁰

FOLLOW-UP LONGITUDINALE DOPO L'INTERVENTO DI SHUNT

I pazienti che hanno subito un intervento chirurgico di shunt devono sottoporsi a visite periodiche di follow-up, che prevedono la raccolta di dati dell'intervallo tra le visite, ricercando alterazioni dell'andatura, incontinenza e disturbi cognitivi. La visita periodica di

follow-up deve includere lo screening cognitivo (p. es., MMSE o MoCA), la valutazione dell'andatura e un esame neurologico generale.

Si raccomanda l'imaging cerebrale periodico per cercare segni di sovradrenaggio, come versamento subdurale o ematoma, in particolare nei primi 6-12 mesi dopo l'intervento chirurgico dello shunt o fino alla stazionarietà del quadro clinico. Nella maggior parte dei casi è sufficiente una TC senza mezzo di contrasto^{1,31}.

Il drenaggio eccessivo può essere causato da un'impostazione dello shunt troppo bassa. Il sintomo principale dell'eccessivo drenaggio è il mal di testa che peggiora in posizione seduta o in verticalità e migliora in posizione supina. I pazienti possono anche riferire alterazioni dell'udito, che tipicamente risulta ovattato⁶⁹. Un versamento subdurale (igroma) o un ematoma può essere visto alla TC o alla RM.

I pazienti sintomatici possono trarre beneficio dall'innalzamento dell'impostazione dello shunt. I versamenti subdurali sottili (da 2 mm a 5 mm) in pazienti asintomatici di solito non sono un'indicazione per aumentare l'impostazione dello shunt³¹.

A seconda del grado di recupero sintomatico e della presenza o assenza di segni e sintomi di bassa pressione, l'impostazione dello shunt può essere alzata o abbassata con piccoli incrementi oppure rimane invariata. Se l'impostazione viene modificata, viene indicato il follow-up a 2 o 3 mesi per valutare la risposta al cambiamento. Una volta che i pazienti hanno raggiunto un grado stabile di recupero senza sintomi di bassa pressione, l'intervallo tra le visite può essere esteso a 6-12 mesi³¹.

Durante le visite di follow up si devono ricercare alterazioni dello shunt, anche a livello addominale; si valutano dolori addominali, si ispeziona e palpa lo shunt, per ricercare un'eventuale scarsa guarigione della ferita o presenza di deiscenza, che richiede l'immediato ricovero in ospedale e la consultazione neurochirurgica a causa del rischio di infezione dello shunt.

Il graduale peggioramento dei sintomi nel corso di settimane o mesi può indicare un malfunzionamento dello shunt o l'insorgere di una patologia concomitante.

1.10 SCOPO DEL LAVORO

L'idrocefalo normoteso idiopatico è un disturbo neurologico caratterizzato da dilatazione ventricolare visibile all'imaging cerebrale e da pressione normale del liquido cerebrospinale (CSF) individuato durante la puntura lombare. Clinicamente è caratterizzato da una specifica triade di sintomi che include disturbi dell'andatura, alterazioni cognitive e incontinenza urinaria¹.

L'idrocefalo normoteso è una patologia neurologica cronica ad andamento progressivo, privo di causa nota, che si manifesta con sintomi estremamente aspecifici, soprattutto per la popolazione di età avanzata, fascia in cui si riscontra un importante tasso di incidenza. A causa della conoscenza limitata dei meccanismi fisiopatologici, dei sintomi non specifici e dell'elevata prevalenza di comorbidità, l'idrocefalo è ampiamente sottodiagnosticato⁴. Un gruppo di ricercatori norvegesi ha evidenziato che circa il 5% delle diagnosi di demenza sono state causate da idrocefalo normoteso idiopatico³.

Inoltre, l'idrocefalo risulta essere una delle poche cause di alterazione cognitiva potenzialmente reversibile se individuato precocemente³. Per tali motivi, individuare tempestivamente un soggetto affetto non è semplice, ma risulta essere estremamente importante perché un trattamento precoce permetta la regressione dei sintomi.

Le alterazioni motorie solitamente sono le prime a verificarsi; nella maggior parte dei casi le alterazioni della deambulazione vengono valutate empiricamente, con osservazioni e registrazione del cammino pre e post sottrazione liquorale. Attualmente non è disponibile una misura oggettiva dei disturbi deambulatori, che sarebbe, invece, estremamente utile per valutare i miglioramenti successivi alla sottrazione liquorale, per prevedere i possibili miglioramenti dopo l'intervento di derivazione. Tali procedure risultano invasive e provanti per pazienti anziani; è necessario, quindi, individuare un metodo preciso per evitare di sottoporre a procedure impegnative pazienti che non trarranno beneficio dal trattamento.

Per una valutazione completa, è necessario trovare misure del risultato clinico e strumentale che possano aiutare i medici a eseguire una valutazione obiettiva e corretta dei soggetti affetti da idrocefalo normoteso e valutare i possibili miglioramenti dopo la sottrazione di liquor.

Per questo motivo nel nostro laboratorio di analisi del movimento valutiamo l'andatura e l'equilibrio dei pazienti con idrocefalo con un protocollo che quantifica i risultati sia clinici che strumentali.

Il nostro lavoro è articolato su più obiettivi: primariamente ci proponiamo di individuare uno strumento capace di discriminare in modo oggettivo i pazienti affetti da idrocefalo normoteso, rispetto ad una popolazione sana di pari età; intendiamo confermare la sensibilità delle misure di valutazione clinica per l'andatura e l'equilibrio nei pazienti con idrocefalo e verificare quali siano i parametri spazio-temporali più importanti nella valutazione di questi soggetti e le loro possibili correlazioni con le misure di esito clinico. In particolare, il nostro lavoro si prefigge di valutare l'applicabilità di uno strumento che permetta di eseguire analisi del cammino in modo oggettivo, grazie all'utilizzo di molteplici variabili individuate dallo strumento in uso. Per tale scopo è stato utilizzato il GAITrite, un tappeto sensorizzato di 7 metri, sul quale viene fatto deambulare il paziente per registrare le caratteristiche del suo cammino.

Altro scopo obiettivo dello studio è quello di individuare un protocollo diagnostico per i soggetti affetti da probabile idrocefalo normoteso; in particolare ci proponiamo di analizzare gli eventuali miglioramenti motori e cognitivi nei pazienti dopo lo svolgimento del TAP test prolungato, in modo da individuare il tasso di pazienti responders al test. L'obiettivo di questa analisi volta all'individuare i pazienti che ottengono dei benefici con il TAP test, è quello di selezionare soggetti che sicuramente beneficeranno del posizionamento della valvola ventricolo peritoneale.

Inoltre, eseguendo più valutazioni dopo il TAP test prolungato, ci proponiamo di individuare la tempistica ideale per apprezzare gli eventuali miglioramenti dei pazienti e, dunque, fornire indicazioni precise su quanto tempo deve trascorrere tra il termine della sottrazione liquorale prolungata e la rivalutazione del paziente per individuare il maggior numero di responders.

2. MATERIALI E METODI

2.1 RECUTAMENTO e CRITERI DI INCLUSIONE

Per questo studio sono stati reclutati 70 pazienti che presentavano clinica e immagini RMN suggestivi di idrocefalo normoteso; questi pazienti sono stati sottoposti all'analisi cinematica del passo, le scale cliniche dell'equilibrio statico e dinamico e i test neuro-cognitivi presso gli ambulatori dell'UOC Clinica di Neuroriabilitazione dell'Ospedale San Martino di Genova. Successivamente i pazienti sono stati ricoverati presso la U.O.C. Clinica Neurochirurgica e Neuro-traumatologica dell'Ospedale San Martino per essere sottoposti al TAP test prolungato. Dopo la dimissione i pazienti sono stati tutti rivalutati, eseguendo gli stessi test, in due tempi differenti (T1 e T2); in casi di miglioramento significativo nelle prove eseguite, i soggetti vengono sottoposti all'intervento di posizionamento della valvola ventricolo-peritoneale.

Criteri di inclusione:

- Soggetti maggiorenni;
- Pazienti con sospetta diagnosi di idrocefalo normoteso idiopatico per i quali è previsto l'esecuzione della sottrazione liquorale ed eventuale posizionamento della valvola ventricolo-peritoneale;
- Capacità di camminare con o senza ausili, ma senza sostegno da parte di un operatore, per almeno 25 m;
- punteggio tra 2 e 10 nella prova Short Physical Performance Battery (SPPB);
- capacità di firmare il consenso informato.

Criteri di esclusione:

- Età inferiore ai 18 anni;
- Inabilità ad eseguire il test Time Up and go test (TUG);
- Pazienti con tale disabilità motoria da comportare impossibilità al cammino;
- Patologie neurologiche preesistenti che compromettano l'equilibrio o la capacità cognitiva;

- Disturbi psichiatrici;
- Afasia o altri disturbi della comunicazione;
- Altre tipologie di idrocefalo.

Inoltre, sono stati reclutati 20 soggetti sani, senza patologie neurologiche o ortopediche che alterino lo schema del passo, di pari età ai pazienti con sospetto di idrocefalo normoteso, per formare il gruppo controllo di soggetti sani.

2.2 DISEGNO DI STUDIO

Sono stati reclutati 70 soggetti, segnalati dall'U.O.C. Clinica Neurochirurgica e Neurotraumatologica per sospetta diagnosi di Idrocefalo normoteso, valutati al baseline (T0) presso gli ambulatori dell'UOC Clinica di Neuroriabilitazione con analisi del passo tramite GAITRite, scale cliniche di valutazione dell'equilibrio statico e dinamico e scale neurocognitive. Le stesse scale e analisi sono state riproposte al paziente in tutte le valutazioni successive (T1, T2, T3, T4, T5).

Dopo la prima valutazione i pazienti sono stati ricoverati presso la UOC della Clinica Neurochirurgica e Neuro-traumatologica dell'Ospedale Policlinico San Martino per eseguire il posizionamento del drenaggio del liquido cefalorachidiano con mantenimento per 24 ore (CSF-TT); il liquor rimosso è inviato in laboratorio per essere analizzato e, il giorno successivo, il paziente viene dimesso.

Successivamente i soggetti reclutati sono rivalutati entro 24-48 ore dall'esecuzione della sottrazione liquorale (T1) con le stesse valutazioni eseguite al T0 presso gli ambulatori dell'UOC della Clinica di Neuroriabilitazione.

Dopo 7-15 giorni dal CSF-TT, viene eseguita una nuova valutazione completa di tutte le prove eseguite in precedenza (T2).

Grazie alla valutazione eseguita e all'analisi del gruppo dei medici Neurochirurghi, vengono individuati i pazienti che potrebbero beneficiare dell'intervento di derivazione ventricolo-peritoneale; questi pazienti vengono contattati per programmare l'intervento presso la UOC della Clinica Neurochirurgica e Neuro-traumatologica dell'Ospedale Policlinico San Martino.

Dopo la dimissione post-intervento, i pazienti che seguono il protocollo vengono nuovamente rivalutati entro 7-15 giorni (T3), dopo 3 mesi (T4) e dopo 6 mesi (T5) dal posizionamento della DVP.

Ricapitolando, il protocollo segue il seguente calendario di valutazione:

- T0: valutazione preliminare;
- T1: entro 24-48 h dal termine del drenaggio di liquor prolungato (CSF-TT);
- T2: tra 7-15 giorni dall'esecuzione del CSF-TT;

- T3: dopo 7-15 giorni dall'intervento di posizionamento di valvola ventricolo-peritoneale (DVP);
- T4: 3 mesi dopo il posizionamento della DVP;
- T5: 6 mesi dopo il posizionamento della DVP.

In ogni valutazione i pazienti vengono sottoposti a svariati test per quantificare le abilità cognitive e motorie. In questa trattazione ci concentreremo in modo più approfondito sul versante motorio.

La valutazione neuro-cognitiva è composta dai seguenti test:

- Mini Mental Status Examination (MMSE),
- Montreal Cognitive Assessment (MoCA),
- Trail Making Test (TMT) A e B,
- Symbol Digit Modality test (SDMT),
- Stroop test,
- Frontal Assessment Battery (FAB),
- Parole di Rey,
- Fluenze semantiche e fonemiche,
- Clock drawing test (CDT).

Come valutazione dell'outcome funzionale motorio sono state utilizzate le seguenti scale cliniche per l'equilibrio:

- BERG balance scale – BBS,
- Short Physical Performance Battery – SPPB,
- Time Up and go test – TUG in single task e in dual task (doppio compito cognitivo e motorio).

Il test Time Up and Go (TUG) è un test per misurare il livello di mobilità di una persona e richiede abilità di equilibrio statico e dinamico, ed è ampiamente utilizzato per valutare i possibili miglioramenti dopo la sottrazione liquorale (TAP test) nei pazienti affetti da idrocefalo. Si esegue misurando il tempo che il soggetto impiega ad alzarsi da una sedia, camminare per 3 m, girarsi, tornare alla sedia e sedersi nuovamente. I pazienti in caso di necessità possono utilizzare l'ausilio per la deambulazione utilizzato abitualmente.

Questo test ha buona affidabilità nel distinguere soggetti anziani sani da quelli affetti da diverse condizioni patologiche⁷⁰.

Un punteggio inferiore a 10 secondi indica una normale mobilità in individui sani tra 60 e 90 anni, tempi tra 11 e 20 secondi sono riscontrabili in anziani con patologie ma autonomi nella deambulazione, tempi superiori ai 20 secondi indicano che la persona necessita di assistenza esterna. Un punteggio superiore ai 30 secondi suggerisce che la persona presenta forte rischio di caduta senza importante assistenza esterna^{71,72}.

Il test prosegue con l'esecuzione dello stesso compito motorio in associazione ad un compito cognitivo (TUG DT) che, nel nostro protocollo, prevede la sottrazione progressiva di 3 da un numero comunicato ad inizio prova; tale prova, per essere eseguita, necessita attenzione sostenuta, velocità di elaborazione delle informazioni e capacità di memoria di lavoro^{40,73}.

In precedenti studi è riportato che la differenza temporale tra TUG dual-task e single-task è un valido indicatore di fragilità e di rischio di cadute^{73,74}.

Il BBS è una scala sensibile per rilevare il deterioramento dell'equilibrio e il rischio di caduta, che è stata convalidata per le persone affette da disturbi neurologici^{75, 76, 77} ed è stata utilizzata anche nella valutazione della disabilità nei pazienti affetti da INPH^{78, 79, 80}.

Comprende 14 prove di mobilità, con compiti che variano in gradi di difficoltà. Le attività sono divise in 3 ambiti: equilibrio da seduti, equilibrio statico ed equilibrio dinamico. Nell'equilibrio in posizione seduta, il compito valutato è la posizione seduta senza supporto. L'equilibrio statico consiste nello stare in piedi senza supporto, ad occhi chiusi, con i piedi uniti, in monopodalico, voltarsi per guardare indietro, afferrare un oggetto dal pavimento, allungarsi in avanti con le braccia tese e posizionare un piede davanti all'altro (in tandem). Nell'ultimo dominio, l'equilibrio dinamico viene valutato con il passaggio dell'individuo da

seduto all'ortostatismo e viceversa, i passaggi posturali, la rotazione di 360 gradi e l'esecuzione dello step⁸¹.

Ogni attività viene valutata su una scala ordinale a 5 punti che varia da 0 a 4, per un punteggio totale compreso tra 0 e 56; un valore inferiore a 45 è indicativo di squilibrio e di un elevato rischio di cadute^{82, 83}.

L'SPPB è uno strumento ampiamente utilizzato per quantificare i disturbi dell'equilibrio e dell'andatura negli anziani in molte patologie neurologiche^{41, 76, 84}, tra cui idrocefalo normoteso idiopatico⁸⁵.

Questa scala di valutazione si compone di 3 prove: valutazione dell'equilibrio in piedi (il soggetto deve mantenere per 10 secondi la posizione in ortostatismo con piedi uniti, in posizione di semi-tandem e tandem); valutazione della velocità del cammino e l'esecuzione del sit to stand per 5 volte consecutive, senza utilizzare gli arti superiori. Ogni prova viene valutata con un punteggio da 0 a 4 in relazione al tempo di esecuzione e alla riuscita del compito. Il punteggio totale della scala ha quindi un range da 0 a 12: un valore inferiore a 10 è associato a un rischio di cadute aumentato^{86, 87}.

Questo test ha dimostrato di possedere un alto livello di validità nella misurazione della funzionalità fisica dei soggetti fragili⁸⁸.

Per la valutazione di tipo strumentale dello schema del passo, è stato utilizzato il sistema GAITRite, un tappeto sensorizzato di 7 metri di lunghezza, che misura parametri spazio-temporali. I pazienti devono camminare sul tappeto per eseguire 4 prove: cammino per un minuto a velocità normale (Normal Walk - NW), cammino per un minuto a velocità sostenuta senza correre (Fast Walk - FW), cammino per un minuto a velocità normale durante il quale viene chiesto di eseguire compito cognitivo (Dual Task - DT), infine una prova a velocità normale con ostacoli in lunghezza e in altezza (Obstacles - OB). Il compito cognitivo nella prova DT consiste nel pronunciare tutte le parole che iniziano con una determinata lettera comunicata ad inizio prova che vengono in mente al paziente durante la camminata.

Mentre il soggetto si muove sul tappeto, la pressione esercitata dai piedi attiva i sensori che percepiscono sia la geometria dell'appoggio del piede sia la disposizione nello spazio bidimensionale. I dati registrati vengono elaborati tramite un software, PKMAS, che calcola

i parametri di andatura spaziale e temporale; la distanza viene convertita in centimetri e il tempo in secondi.

È possibile utilizzare ausili durante le prove di deambulazione, come bastoni e deambulatori, inseguito durante il post-processing le tracce lasciate degli ausili verranno rimosse.

Nell'analisi delle variabili ci siamo soffermati sui i seguenti parametri: Stride Length (lunghezza del passo), Step Length (lunghezza del semipasso), Stride Width (larghezza del passo), Stride Time (durata del passo), Step Time (durata del semipasso), Velocity (velocità), Cadence (cadenza). Abbiamo anche considerato la diversa percentuale di tempo nel ciclo del passo: Stance (fase di statica), Swing (fase di volo), Single Support (fase di singolo appoggio), Total Double Support (fase di doppio appoggio).

Stride Length, la lunghezza del passo, è la distanza dal punto di contatto del tallone di un piede al contatto del tallone successivo dello stesso piede espressa in cm. Stride Width, la larghezza del passo, è la distanza tra una linea che collega i due contatti del tallone del piede ipsilaterale (il passo) e il punto di contatto del tallone del piede controlaterale, misurata perpendicolarmente al passo in cm. La durata del passo (Stride time) è il periodo di tempo che intercorre tra il primo contatto di un piede e il successivo primo contatto dello stesso piede, espresso in secondi. La durata della fase in statica (Stance time) è il periodo di tempo in cui il piede è a contatto con il terreno, espresso in secondi. La percentuale in statica è il tempo di statica presentato come percentuale del ciclo del passo che il soggetto trascorre in statica. Il tempo di volo (Swing time) è il periodo di tempo in cui i piedi non sono a contatto con il terreno in secondi. La percentuale di volo è il tempo di volo presentato come percentuale di tempo del ciclo del passo in cui il paziente si trova senza nessun appoggio a terra. Il tempo di appoggio singolo è il periodo di tempo in cui solo un piede è a contatto con il terreno in secondi. La percentuale di appoggio singolo è il tempo di supporto singolo presentato come percentuale del tempo del ciclo di deambulazione. Il tempo totale di doppio appoggio è la somma di tutti i periodi di tempo in cui entrambi i piedi sono a contatto con il terreno durante la fase di statica in secondi. La percentuale totale di doppio appoggio è il tempo totale trascorso in doppio supporto, presentato come percentuale di tempo del ciclo del passo. La velocità si ottiene dividendo la somma di tutte le lunghezze dei passi per la somma di tutti i tempi dei passi, espresso in cm/s. La cadenza è il numero di passi meno uno, diviso per il tempo di deambulazione (passi/min).

La stessa batteria di test è stata utilizzata per l'analisi del gruppo di controllo dei 20 soggetti sani; i risultati ottenuti sono stati comparati con quelli ottenuti dalla valutazione baseline (T0) nei soggetti con sospetto di idrocefalo normoteso per provare l'efficacia del GAITRite come strumento diagnostico.

Successivamente, abbiamo comparato i risultati delle valutazioni preliminari con quelle svolte dopo l'esecuzione del CSF-TT; abbiamo valutato quali variabili sono migliorate grazie al test e in quale delle due valutazioni, T1 o T2, si sono verificati i miglioramenti maggiormente significativi.

Abbiamo valutato, inoltre, il tasso di risposta al TAP test prolungato (CSF-TT) riscontrando in letteratura i seguenti criteri per definire i pazienti responders⁸⁹ alla prova di sottrazione:

- Riduzione maggiore o uguale al 10% del tempo di esecuzione del TUG ST;
- Nell'analisi del cammino, miglioramento maggiore o uguale al 15% per i parametri velocità, lunghezza del passo e percentuale di doppio supporto rispetto alle valutazioni eseguite al T0.

I pazienti che vengono selezionati per il posizionamento della DVP sono poi, sottoposti nuovamente alle valutazioni T3, T4 e T5.

2.3 ANALISI STATISTICA

Per quanto riguarda la validazione del GAITRite come strumento diagnostico, sono state eseguite le seguenti analisi statistiche.

Il numero di soggetti sani necessari è stato calcolato sulla base di un test di confronto fra medie fissando una potenza a 0,90 e l'alfa a 0,05. La dimensione del campione è stata valutata sulle variabili in studio (Lunghezza del passo, Doppio supporto, Velocità e Larghezza del passo), fissando il numero di casi e la media (DS) delle variabili, in base ai valori osservati tra i casi e, impostando le dimensioni dell'effetto in base ai risultati preliminari su un sottogruppo di controlli disponibili. Il campione di controlli è stato disegnato per essere comparabile ai casi in termini di età (suddivise per categorie di età).

Si è verificata la comparabilità per età tra i casi e i controlli sani eseguendo il *t-test* a due campioni; successivamente sono stati confrontati i due gruppi in termini di lunghezza e durata del passo e semipasso, percentuali della fase del passo, velocità, cadenza, larghezza del passo, BBS, SPPB e TUG utilizzando il *t-test*; è stata calcolata la *d di Cohen* per descrivere la differenza media standardizzata delle variabili. Inoltre, sono stati calcolati i coefficienti di correlazione di Pearson tra le misure dei risultati dell'equilibrio e i parametri dell'andatura tra i casi.

È stato considerato statisticamente significativo l' α a due code, se inferiore a 0,05. Le analisi statistiche sono state eseguite con Stata versione 16.0 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

Per quanto riguarda la valutazione del tasso di risposta al TAP test, inizialmente sono stati calcolati i cambiamenti di tutte le medie delle singole variabili al T1 e T2 con un *t-student*, è stato considerato statisticamente significativo α a due code inferiore a 0,05.

I risultati sono stati riportati come media e deviazione standard per ogni valutazione. Sono stati adottati modelli lineari misti con intercetta casuale per valutare le variazioni nel tempo rispetto al valore iniziale con aggiustamento dell'età a T0. Vengono definiti responders a T1 e T2 i pazienti che presentano una diminuzione di tempo di esecuzione del test TUG di almeno il 10% rispettivamente a T1 e T2 e nella valutazione del cammino almeno il 15% di variazione per i parametri velocità, lunghezza del passo e percentuale di doppio supporto.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con il software statistico Stata (v.18; StataCorp). I valori $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

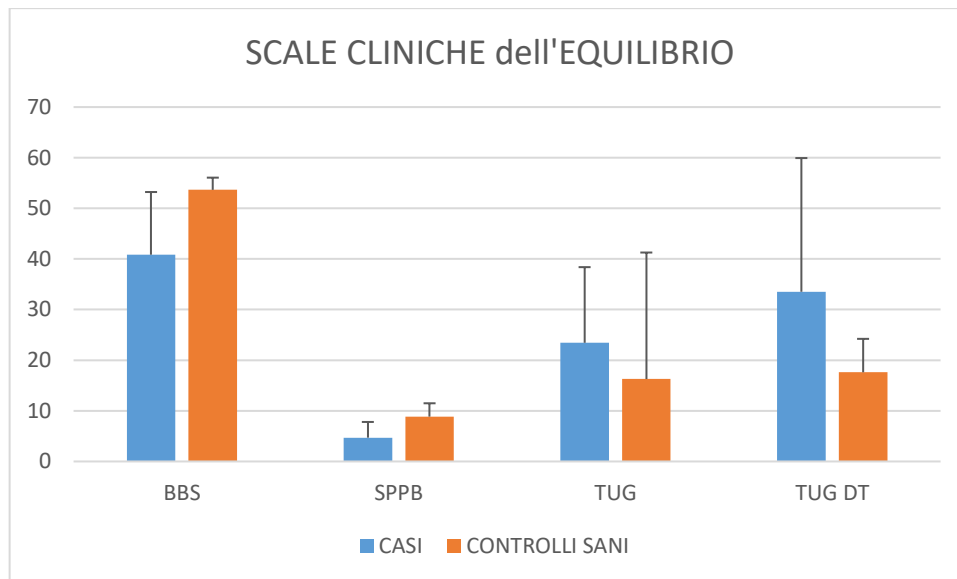
2.4 RISULTATI

L'esposizione dei risultati si compone di una prima parte, nella quale le valutazioni del gruppo dei soggetti affetti, eseguite al T0, sono comparate con le valutazioni eseguite sul gruppo-controllo di soggetti sani, e di un'altra parte che analizza il tasso di risposta della sottrazione liquorale.

Abbiamo sottoposto alla valutazione iniziale (T0) 70 soggetti con diagnosi di idrocefalo normoteso. L'età media della popolazione in studio è di $75,5 \pm 5,8$ anni (uomini 60%, donne 40%). Successivamente abbiamo analizzato il gruppo di soggetti sani appaiati per età (età media $75,1 \pm 5,1$ anni), privi di comorbilità neurologiche, reclutati presso il nostro servizio ambulatoriale del centro dell'osteoporosi. I criteri di esclusione dal gruppo dei soggetti sani sono l'osteoporosi grave, i disturbi neurologici, pregresse fratture o interventi chirurgici agli arti inferiori o incapacità di camminare senza supporto per almeno 25 m; nel gruppo abbiamo incluso anche caregiver e accompagnatori che soddisfacevano gli stessi criteri.

| | casi (N=70) | controlli (N=20) | p-value | Cohen's d |
|--------------------|---------------|------------------|------------------|-----------|
| ETA', media (DS) | 75,51 (5,79) | 75,15 (5,13) | 0,800 | 0,064 |
| Maschi, N (%) | 42 (60%) | 5 (25%) | 0,006 | 0,757 |
| SCALE | | | | |
| BBS, media (DS) | 40,84 (12,38) | 53,65 (2,41) | <0,001 | 1,167 |
| SPPB, media (DS) | 4,70 (3,10) | 8,85 (2,64) | <0,001 | 1,381 |
| TUG, media (DS) | 23,44 (14,94) | 16,28 (24,99) | 0,1147 | 0,405 |
| TUG DT, media (DS) | 33,52 (26,41) | 17,61 (6,61) | 0,0093 | 0,677 |

Osservando i risultati dell'analisi delle scale cliniche, si può notare che per tutti i test eseguiti è stata osservata una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$) tra i pazienti con idrocefalo idiopatico normoteso e i soggetti sani ad esclusione del TUG ST.

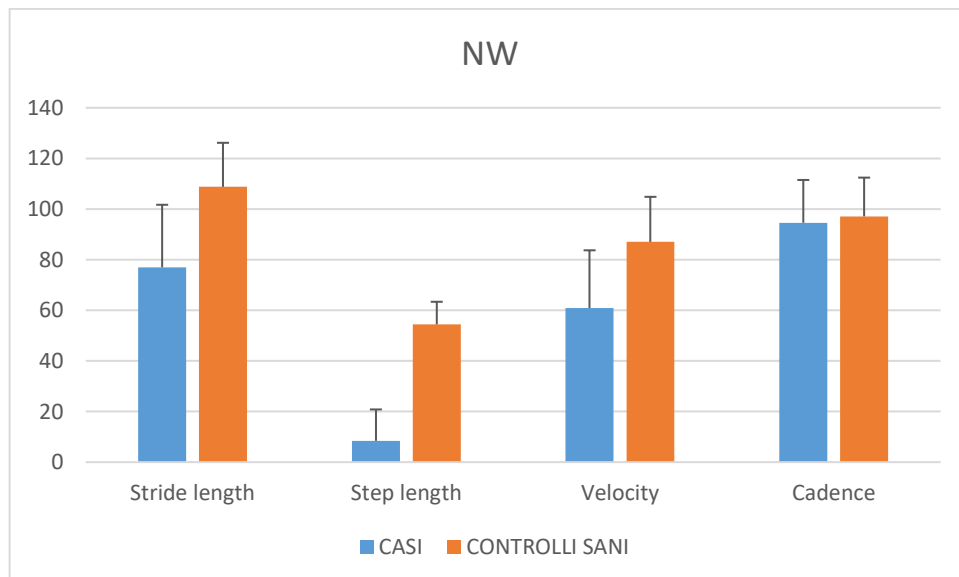


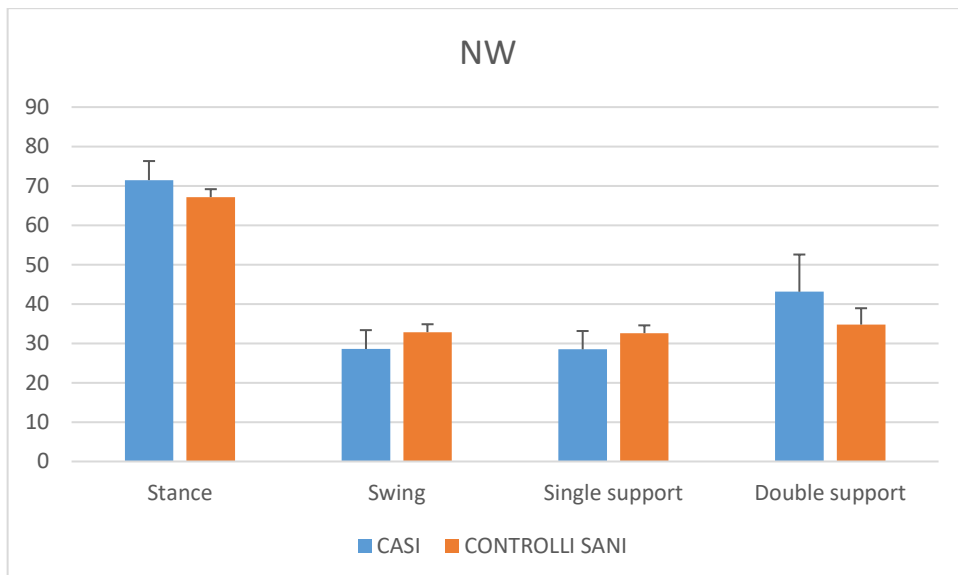
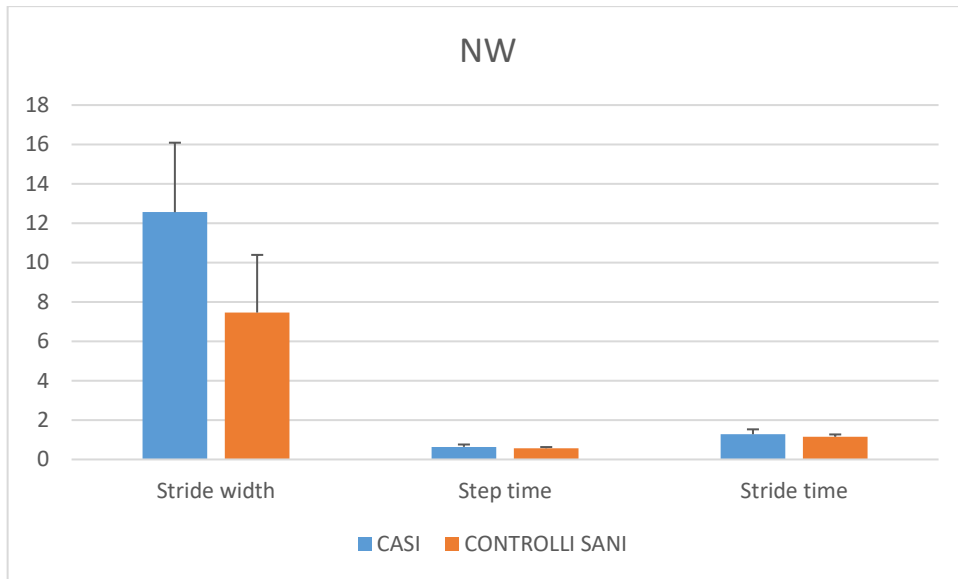
| NW (N = 85) | casi (N = 65) | controlli (N = 20) | p-value | Cohen's d |
|----------------------------|---------------|--------------------|------------------|-----------|
| Stride length, media (DS) | 76,97 (24,72) | 108,76 (17,41) | <0,001 | 1,367 |
| Double support, media (DS) | 43,11 (9,45) | 34,77 (4,15) | 0,003 | 0,977 |
| Velocity, media (DS) | 60,88 (22,82) | 87,05 (17,78) | <0,001 | 1,202 |
| Stride width, media (DS) | 12,56 (3,53) | 7,46 (2,93) | <0,001 | 1,501 |
| Step length, media (DS) | 8,43 (12,40) | 54,45 (8,92) | <0,001 | 1,369 |
| Step time, media (DS) | 0,64 (0,12) | 0,57 (0,06) | 0,0250 | 0,584 |
| Stride time, media (DS) | 1,28 (0,25) | 1,15 (0,12) | 0,0253 | 0,582 |
| Stance, media (DS) | 71,46 (4,84) | 67,15 (2,01) | 0,002 | 0,999 |
| Swing, media (DS) | 28,57 (4,79) | 32,85(2,01) | 0,002 | 0,992 |
| Single support, media (DS) | 28,48 (4,66) | 32,60 (1,97) | 0,003 | 0,978 |
| Cadence, media (DS) | 94,57(16,92) | 97,11 (15,31) | 0,5507 | 0,153 |

| FW (N = 82) | casi (N = 62) | Controlli (N = 20) | p-value | Cohen's d |
|----------------------------|----------------|--------------------|------------------|-----------|
| Stride length, media (DS) | 88,96 (28,22) | 120,82 (20,86) | <0,001 | 0,821 |
| Double support, media (DS) | 39,01 (8,72) | 31,15 (4,12) | 0,002 | 0,999 |
| Velocity, media (DS) | 81,16 (30,90) | 111,41 (29,63) | 0,002 | 0,754 |
| Stride width, media (DS) | 11,77 (3,53) | 7,33 (2,89) | <0,001 | 1,309 |
| Step length, media (DS) | 44,39 (14,11) | 60,37 (10,55) | <0,001 | 0,822 |
| Step time, media (DS) | 0,56 (0,08) | 0,51 (0,05) | 0,0162 | 0,632 |
| Stride time, media (DS) | 1,12 (0,17) | 1,02 (0,11) | 0,0116 | 0,664 |
| Stance, media (DS) | 69,47 (4,34) | 65,31 (1,91) | 0,0001 | 0,793 |
| Swing, media (DS) | 30,55 (4,34) | 34,79 (1,91) | 0,0001 | 0,798 |
| Single support, media (DS) | 30,54 (4,38) | 34,36 (2,14) | 0,003 | 0,770 |
| Cadence, media (DS) | 107,91 (17,06) | 111,02 (17,33) | 0,4826 | 0,549 |

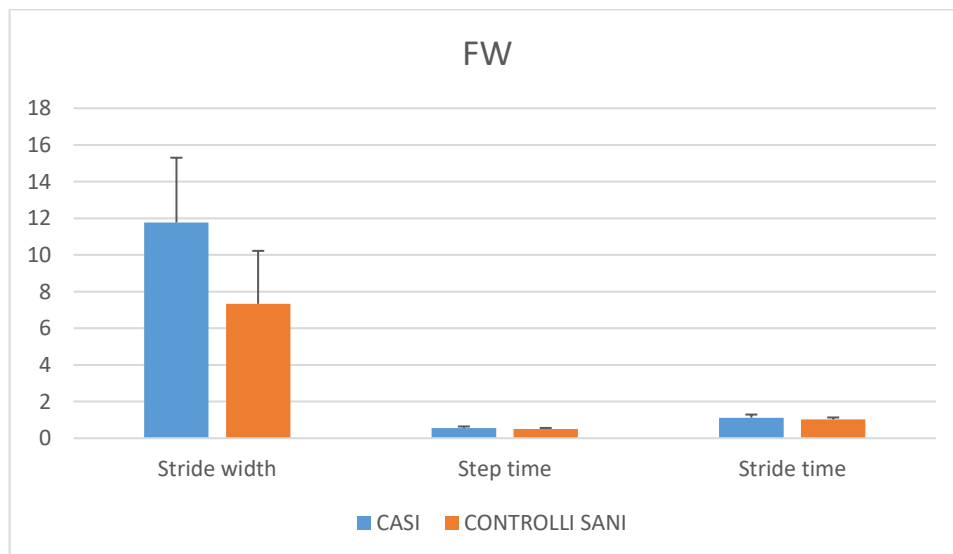
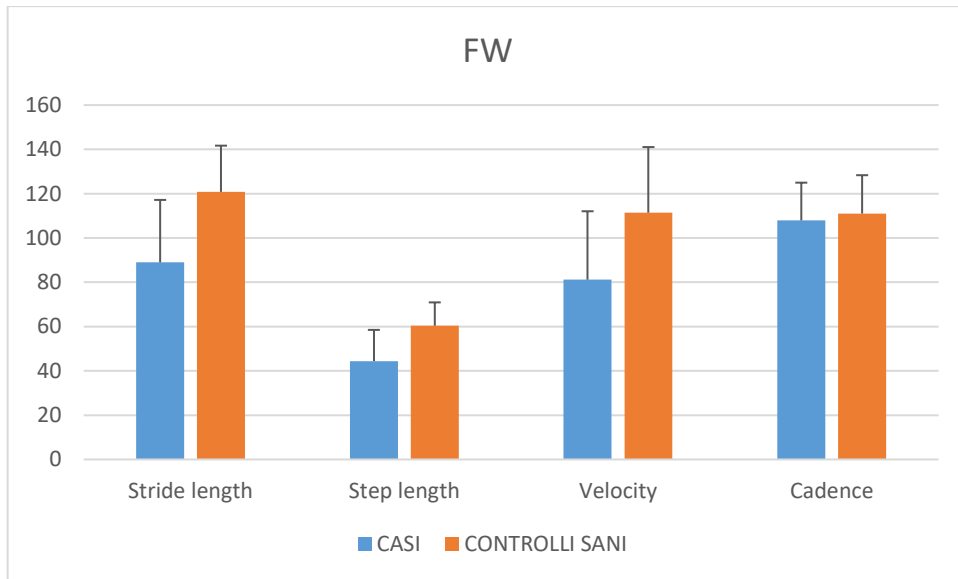
| DT (N = 84) | casi (N = 64) | Controlli (N = 20) | p-value | Cohen's d |
|----------------------------|---------------|--------------------|---------|-----------|
| Stride length, media (DS) | 71,96 (25,41) | 101,81 (13,41) | <0,001 | 1,228 |
| Double support, media (DS) | 46,11 (11,20) | 35,79 (4,04) | <0,001 | 0,798 |
| Velocity, media (DS) | 55,67 (25,10) | 71,76 (17,66) | 0,0093 | 0,711 |
| Stride width, media (DS) | 13,55 (4,58) | 8,31 (3,57) | <0,001 | 0,831 |
| Step length, media (DS) | 35,96 (12,67) | 51,05 (6,82) | <0,001 | 0,852 |
| Step time, media (DS) | 0,66 (0,16) | 0,64 (0,10) | 0,7063 | 0,500 |
| Stride time, media (DS) | 1,32 (0,31) | 1,31 (0,27) | 0,9332 | 0,500 |
| Stance, media (DS) | 73,08 (5,55) | 67,49 (2,10) | <0,001 | 0,820 |
| Swing, media (DS) | 27,02 (5,46) | 32,51 (2,10) | <0,001 | 0,820 |
| Single support, media (DS) | 27,01 (5,49) | 32,11 (1,98) | <0,001 | 0,796 |
| Cadence, media (DS) | 91,30 (19,82) | 85,49 (17,19) | 0,2416 | 0,607 |

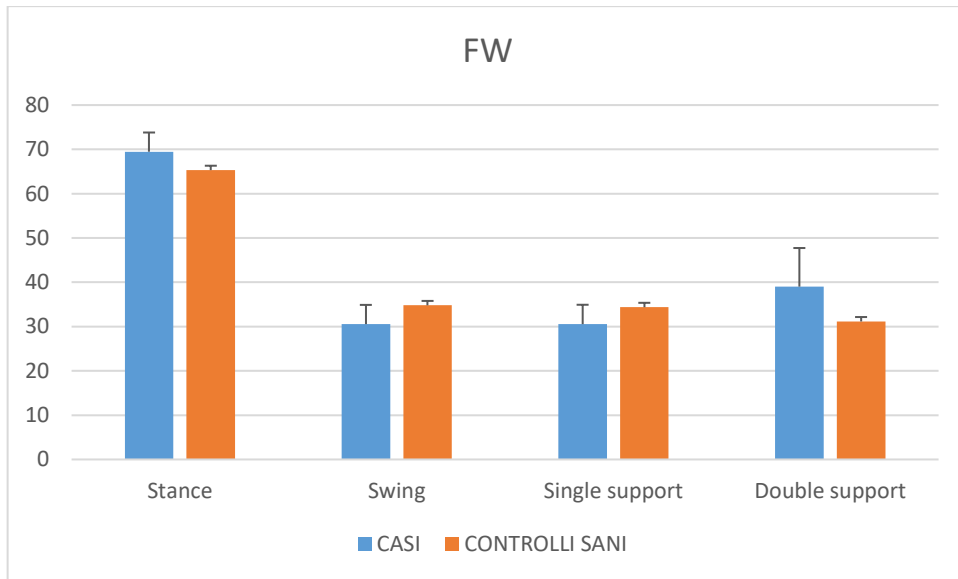
Nell'analisi della valutazione strumentale con GAITRide, sono stati esclusi 5 pazienti, perché non sono riusciti a camminare in autonomia per un minuto sul tappeto; per altri 3 pazienti non è stata considerata la prova a velocità aumentata, perché non sono stati in grado di incrementare la velocità; un altro paziente è stato escluso dalla prova DT perché non è riuscito ad eseguire il compito cognitivo.



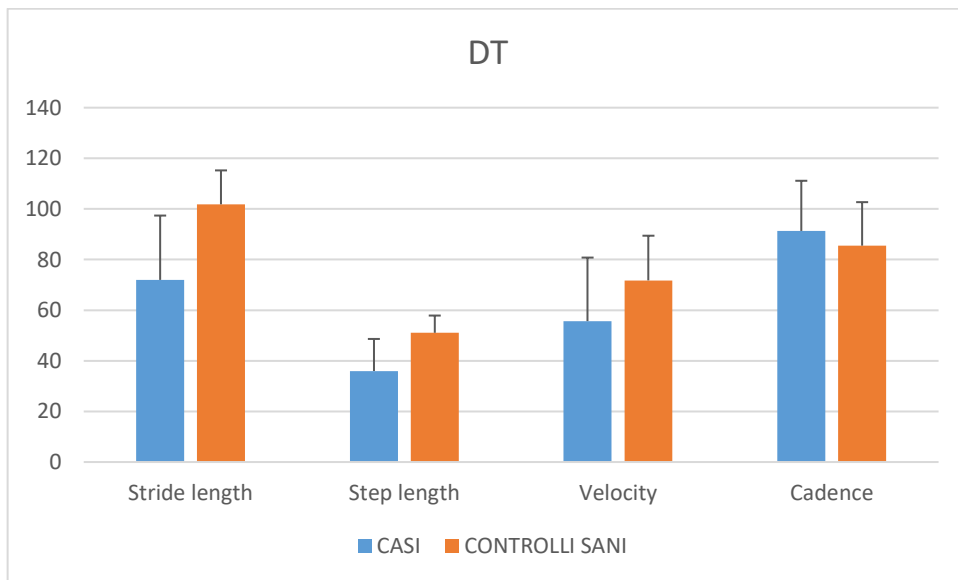


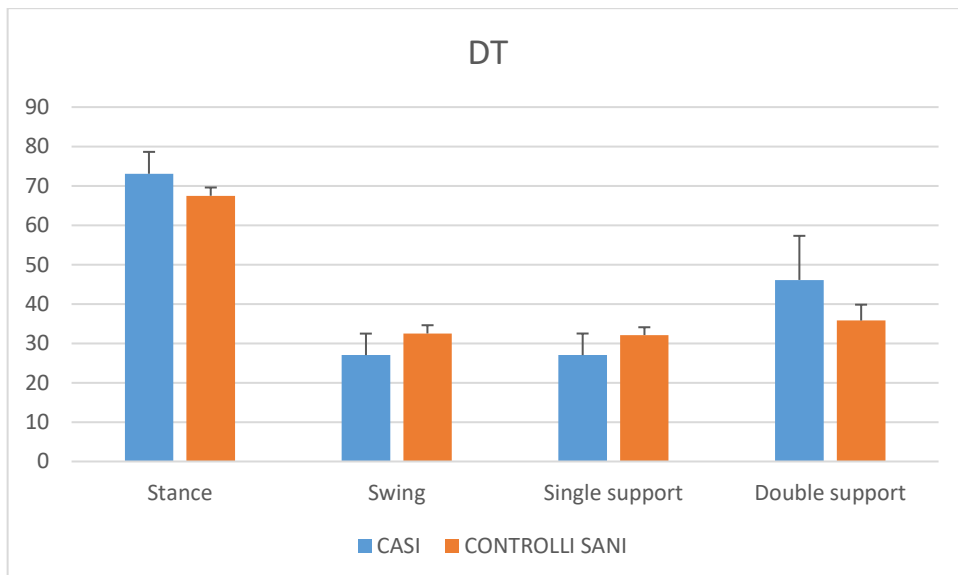
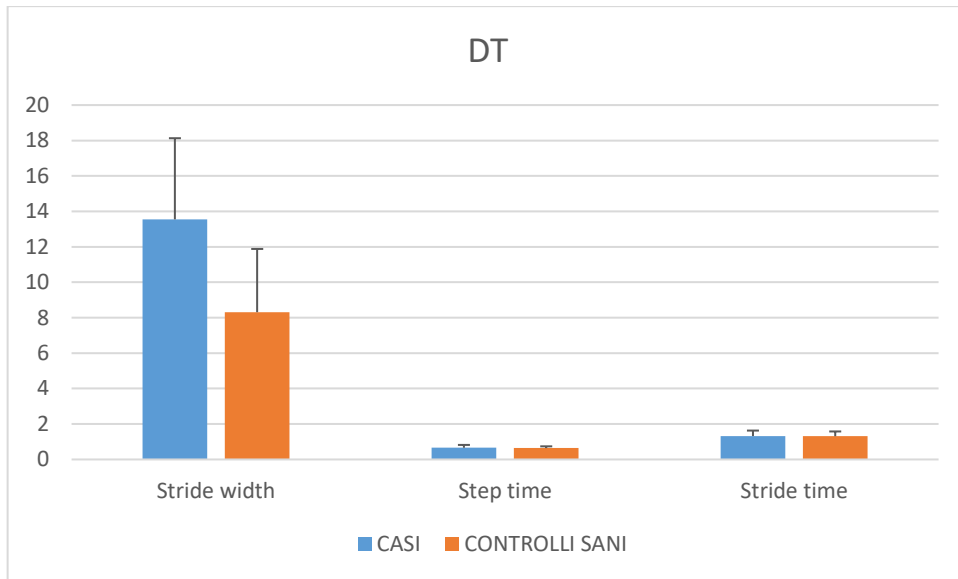
Nelle prove NW e FW, abbiamo riscontrato differenze significative tra i pazienti con idrocefalo normoteso e i soggetti sani in tutti i parametri spazio-temporali ad accezione della cadenza.





Riguardo la prova DT, abbiamo riscontrato differenze significative in tutti i parametri, ad esclusione della durata del passo (stride time), del semipasso (step time) e della cadenza (cadence).

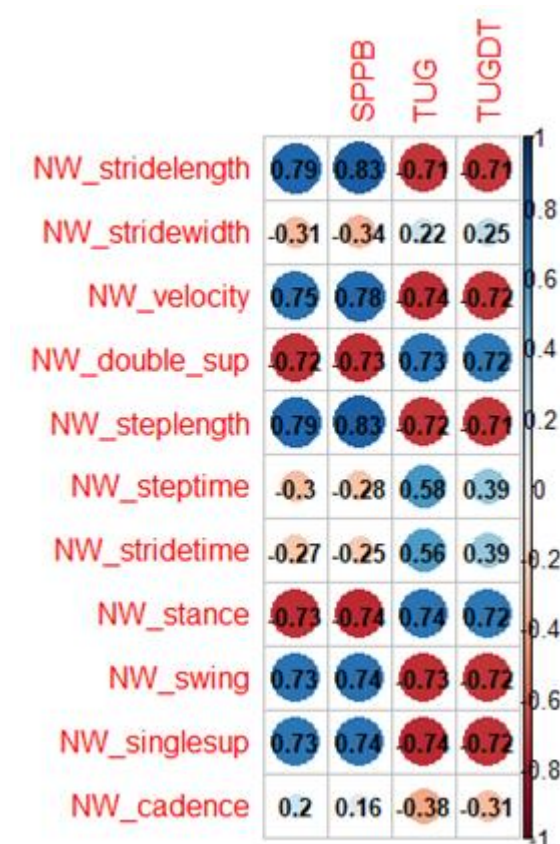




E' stata osservata una grande dimensione dell'*effect size di Cohen* ($d \geq 0.8$), in molte delle variabili considerate, in particolare: lunghezza dello passo (NW: $d = 1.367$, FW: $d = 1.195$, DT: $d = 1.288$), percentuale di doppio supporto (NW: $d = 0.977$; FW: $d = 0.999$; DT: $d = 1.031$), velocità (NW: $d = 1.202$; FW: $d = 0.988$), larghezza dello passo (NW: $d = 1.501$; FW: $d = 1.309$; DT: $d = 1.199$), lunghezza del semi passo (NW: $d = 1.369$, FW: $d = 1.197$; DT: $d = 1.304$), percentuale di statica (NW: $d = 0.999$, FW: $d = 1.067$; DT: $d = 1.124$), percentuale di volo (NW: $d = 0.992$; FW: $d = 1.087$; DT: $d = 1.122$) e percentuale di singolo supporto (NW: $d = 0.978$; FW: $d = 0.965$; DT: $d = 1.038$).

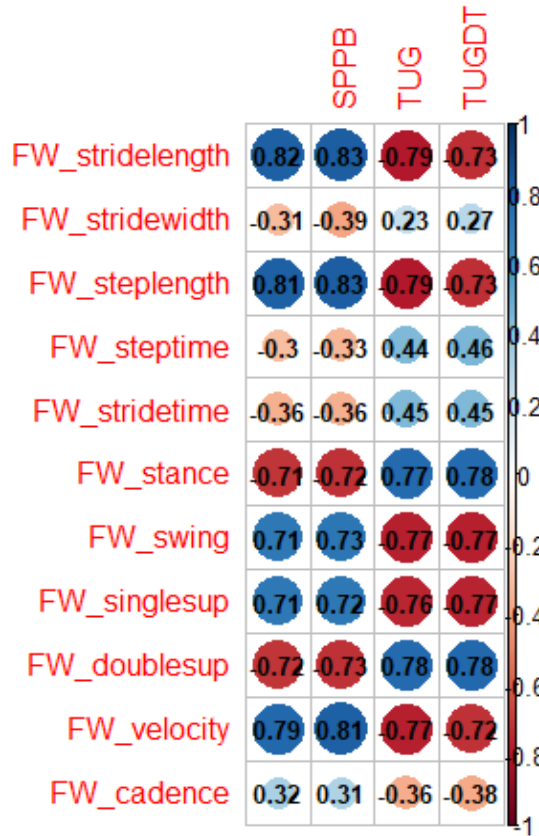
La prova ad ostacoli è stata esclusa dall'analisi perché pochi pazienti affetti da idrocefalo normoteso sono riusciti a completare la prova in sicurezza eseguendo correttamente il superamento degli ostacoli, ma anche alcuni dei soggetti sani non sono stati in grado di completare la prova ad ostacoli.

Per quanto riguarda le correlazioni tra le scale cliniche e le variabili spazio-temporali ottenute all'analisi del cammino, sono state riscontrati i seguenti risultati.



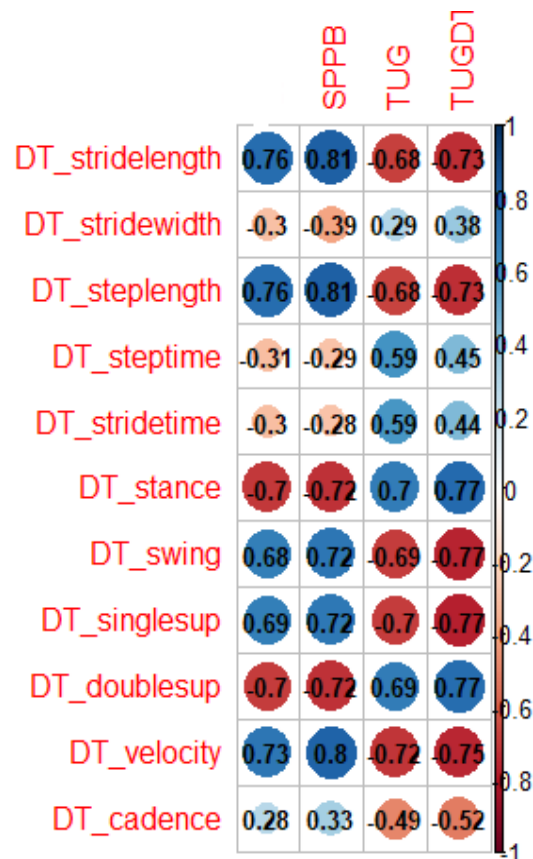
Nelle prove NW e FW, abbiamo riscontrato che la lunghezza del passo e la velocità hanno una elevata correlazione positiva con BBS e SPPB e una elevata correlazione negativa con TUG sia ST che DT; la larghezza del passo ha una correlazione negativa bassa con BBS e SPPB. Riguardo alle percentuali delle fasi del passo, abbiamo riscontrato una correlazione significativamente elevata tra tutti i parametri: la percentuale di doppio supporto e di statica mostrano elevata correlazione negativa con BBS e SPPB ed elevata correlazione positiva con

TUG ST e DT, mentre la percentuale di volo e singolo supporto presenta elevata correlazione positiva con BBS e SPPB ed elevata correlazione negativa con TUG sia ST che DT.



Per quanto riguarda la prova DT, abbiamo riscontrato che la lunghezza del passo ha elevata correlazione positiva per BBS e SPPB, elevata correlazione negativa con TUG DT e una correlazione moderatamente elevata con TUG ST; la velocità ha elevata correlazione positiva con BBS e SPPB ed elevata correlazione negativa con TUG sia ST che DT; la larghezza del passo ha solamente bassa correlazione negativa con BBS e SPPB. Per quanto riguarda le percentuali delle fasi del passo, abbiamo riscontrato elevata correlazione negativa tra la percentuale di doppio supporto con BBS e SPPB, elevata correlazione positiva con TUG DT e una correlazione positiva moderatamente alta con TUG ST; la percentuale di statica presenta elevata correlazione negativa con BBS e SPPB, elevata correlazione positiva con TUG ST e DT; la percentuale di volo ha correlazione moderatamente alta positiva con BBS, una correlazione alta con SPPB, una correlazione moderatamente alta negativa con TUG ST e una correlazione alta negativa con TUG DT; la percentuale di singolo supporto ha una

correlazione positiva moderatamente alta con BBS, una correlazione elevata con SPPB e una correlazione negativa alta con TUG ST e DT.

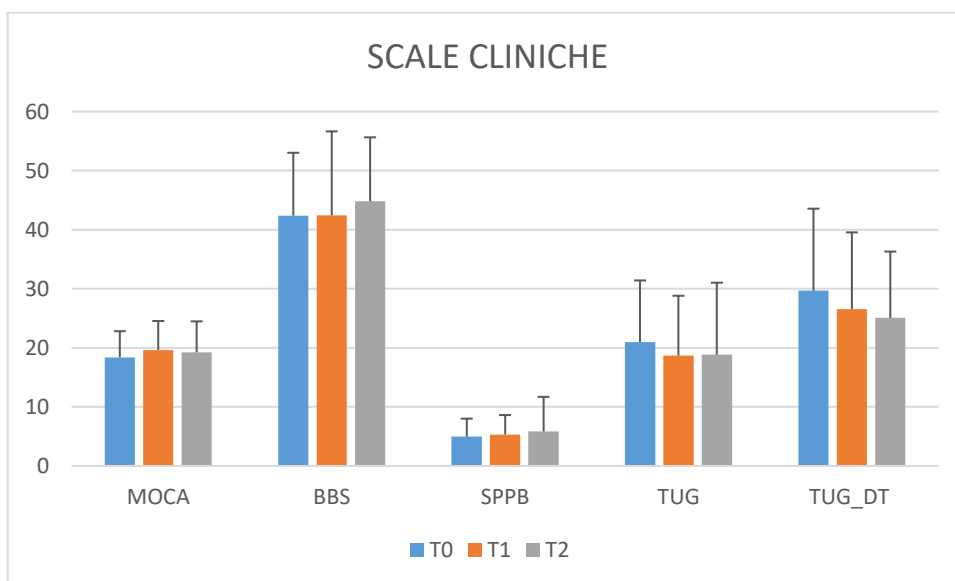


Per quanto riguarda l'analisi della risposta agli interventi sui pazienti con diagnosi di idrocefalo normoteso a giugno 2023 abbiamo analizzato 50 pazienti al T1 e 53 al T2. Valutando i soggetti selezionati per il posizionamento della DVP, abbiamo analizzato 31 pazienti al T3 e 23 soggetti al T4 e al T5.

Per analizzare la risposta al TAP test prolungato abbiamo confrontato i parametri registrati al T0 con quelli riscontrati al T1 e al T2.

| | T0 | T1 | T2 | p-value T1 vs T0 | p-value T2 vs T0 |
|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| MOCA | 18,39 (4,43) N=46 | 19,63 (4,91) N=41 | 19,26 (5,22) N=46 | 0,082 | 0,019 |
| BBS | 42,39 (10,64) N=54 | 42,44 (14,21) N=52 | 44,81 (10,83) N=54 | 0,859 | 0,045 |
| SPPB | 4,96 (3,05) N=54 | 5,31 (3,31) N=52 | 5,85 (3,35) N=54 | 0,249 | 0,001 |
| TUG | 20,96 (10,45) N=53 | 18,71 (10,11) N=50 | 18,85 (12,18) N=53 | 0,12 | 0,100 |
| TUG_DT | 29,70 (13,86) N=52 | 26,55 (13,00) N=48 | 25,06 (11,24) N=52 | 0,066 | 0,001 |
| COUNTUG_DT | 0,91 (0,65) N=54 | 0,98 (0,70) N=52 | 1,06 (0,69) N=53 | 0,35 | 0,113 |

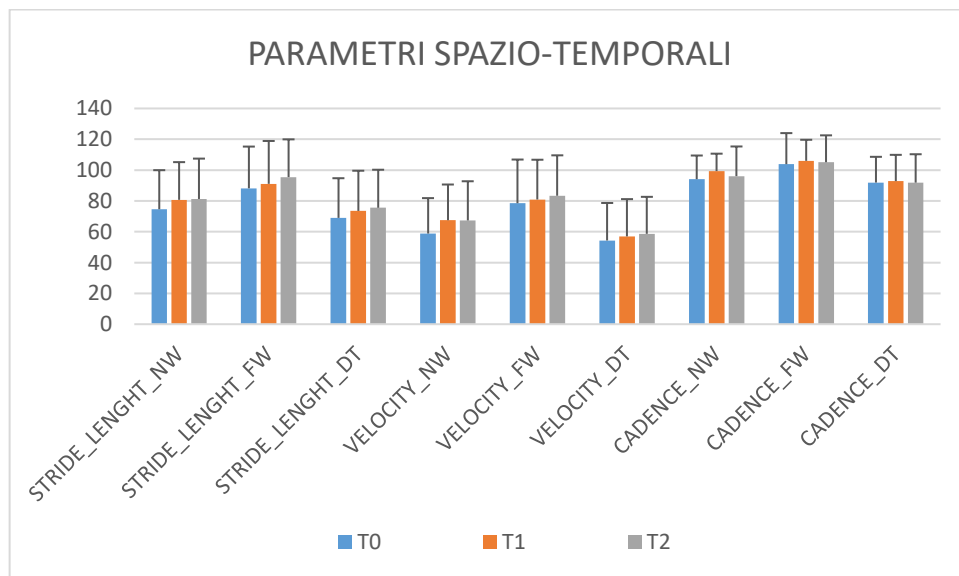
Analizzando i valori delle scale cliniche, notiamo che non ci sono differenze significative al T1, mentre al T2 BBS, SPPB e TUG DT registrano una variazione statisticamente rilevante ($p < 0,05$). Abbiamo inserito tra i dati anche il test neuropsicologico MOCA che evidenzia un cambiamento statisticamente rilevante al T2.

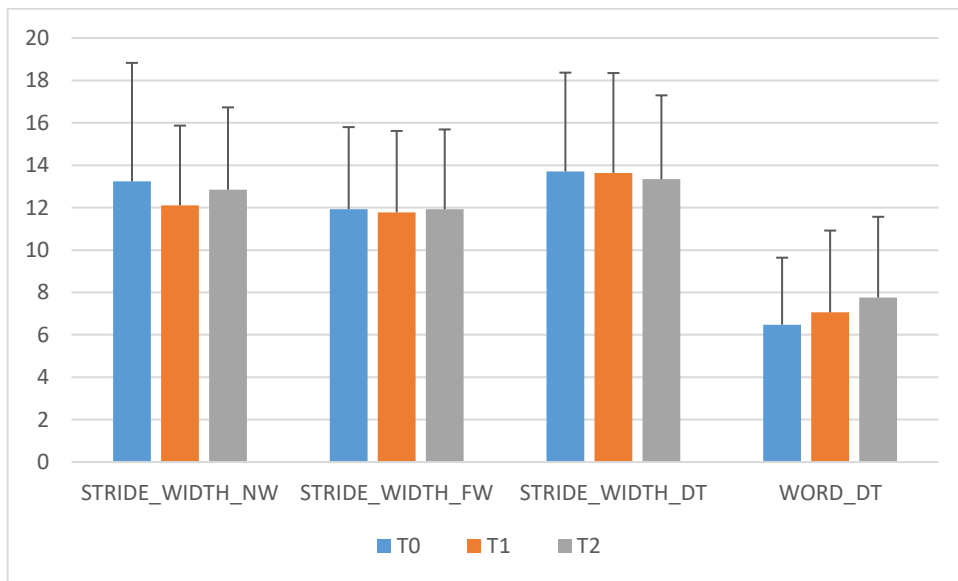
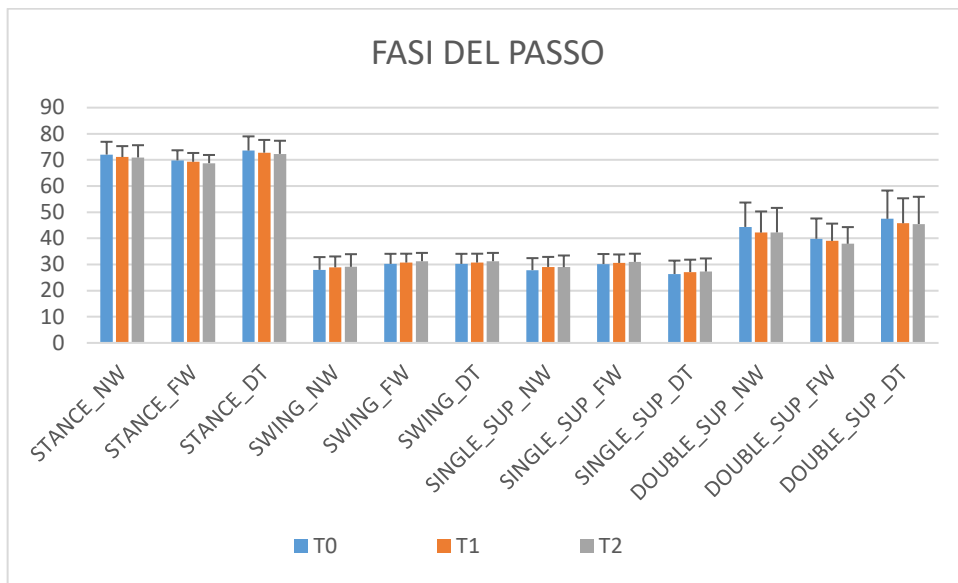


| | T0 | T1 | T2 | p-value T1 vs T0 | p-value T2 vs T0 |
|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| STRIDE_LENGTH_NW | 74,59 (25,37) N=54 | 80,70 (24,47) N=51 | 81,26 (26,19) N=54 | 0,011 | 0,005 |
| STRIDE_LENGTH_FW | 88,17 (27,09) N=52 | 91,07 (27,83) N=50 | 95,44 (24,52) N=49 | 0,138 | 0,002 |
| STRIDE_LENGTH_DT | 68,98 (25,75) N=54 | 73,51 (26,09) N=51 | 75,54 (24,70) N=54 | 0,022 | <0,001 |
| STRIDE_WIDTH_NW | 13,24 (5,59) N=54 | 12,11 (3,76) N=51 | 12,85 (3,88) N=54 | 0,069 | 0,545 |
| STRIDE_WIDTH_FW | 11,93 (3,87) N=52 | 11,78 (3,84) N=50 | 11,93 (3,76) N=49 | 0,599 | 0,764 |
| STRIDE_WIDTH_DT | 13,71 (4,66) N=54 | 13,64 (4,71) N=51 | 13,34 (3,96) N=54 | 0,772 | 0,398 |
| STANCE_NW | 72,05 (4,89) N=53 | 71,10 (4,18) N=50 | 70,94 (4,69) N=53 | 0,040 | 0,008 |
| STANCE_FW | 69,83 (3,86) N=52 | 69,27 (3,39) N=50 | 68,76 (3,14) N=49 | 0,129 | 0,022 |
| STANCE_DT | 73,57 (5,44) N=54 | 72,77 (4,88) N=51 | 72,31 (5,02) N=54 | 0,154 | 0,006 |
| SWING_NW | 27,97 (4,86) N=53 | 28,91 (4,17) N=50 | 29,11 (4,83) N=53 | 0,047 | 0,007 |
| SWING_FW | 30,23 (3,86) N=52 | 30,74 (3,39) N=50 | 31,26 (3,17) N=49 | 0,188 | 0,029 |
| SWING_DT | 30,23 (3,86) N=52 | 30,74 (3,39) N=50 | 31,26 (3,17) N=49 | 0,188 | 0,029 |
| SINGLE_SUP_NW | 27,84 (4,59) N=54 | 29,07 (3,83) N=51 | 28,98 (4,47) N=54 | 0,005 | 0,004 |
| SINGLE_SUP_FW | 30,17 (3,84) N=52 | 30,60 (3,24) N=50 | 31,01 (3,12) N=49 | 0,289 | 0,108 |
| SINGLE_SUP_DT | 26,36 (5,13) N=54 | 27,12 (4,72) N=51 | 27,30 (5,01) N=54 | 0,143 | 0,021 |
| DOUBLE_SUP_NW | 44,36 (9,34) N=54 | 42,20 (8,09) N=51 | 42,28 (9,37) N=54 | 0,017 | 0,010 |
| DOUBLE_SUP_FW | 39,85 (7,75) N=52 | 39,03 (6,61) N=50 | 37,92 (6,38) N=49 | 0,329 | 0,047 |
| DOUBLE_SUP_DT | 47,48 (10,81) N=54 | 45,77 (9,55) N=51 | 45,49 (10,41) N=54 | 0,101 | 0,019 |
| VELOCITY_NW | 58,82 (22,99) N=54 | 67,47 (23,18) N=51 | 67,33 (25,43) N=54 | <0,001 | <0,001 |
| VELOCITY_FW | 78,51 (28,34) N=52 | 80,92 (25,80) N=50 | 83,35 (26,23) N=49 | 0,502 | 0,256 |
| VELOCITY_DT | 54,33 (24,33) N=54 | 56,97 (24,18) N=51 | 58,66 (23,98) N=54 | 0,317 | 0,047 |

| | | | | | |
|------------|---------------------------|------------------------|------------------------|-------------|--------------|
| CADENCE_NW | 94,09 (15,37) N=54 | 99,35 (11,30) N=51 | 96,06 (19,27) N=54 | 0,02 | 0,376 |
| CADENCE_FW | 103,84 (20,16) N=53 | 106,00 (13,68) N=50 | 105,10 (17,45) N=50 | 0,593 | 0,681 |
| CADENCE_DT | 91,90 (16,72) N=54 | 92,82 (17,07) N=51 | 91,86 (18,43) N=54 | 0,900 | 0,984 |
| WORD_DT | 6,48 (3,16) N=54 | 7,06 (3,86) N=52 | 7,76 (3,81) N=54 | 0,244 | 0,001 |

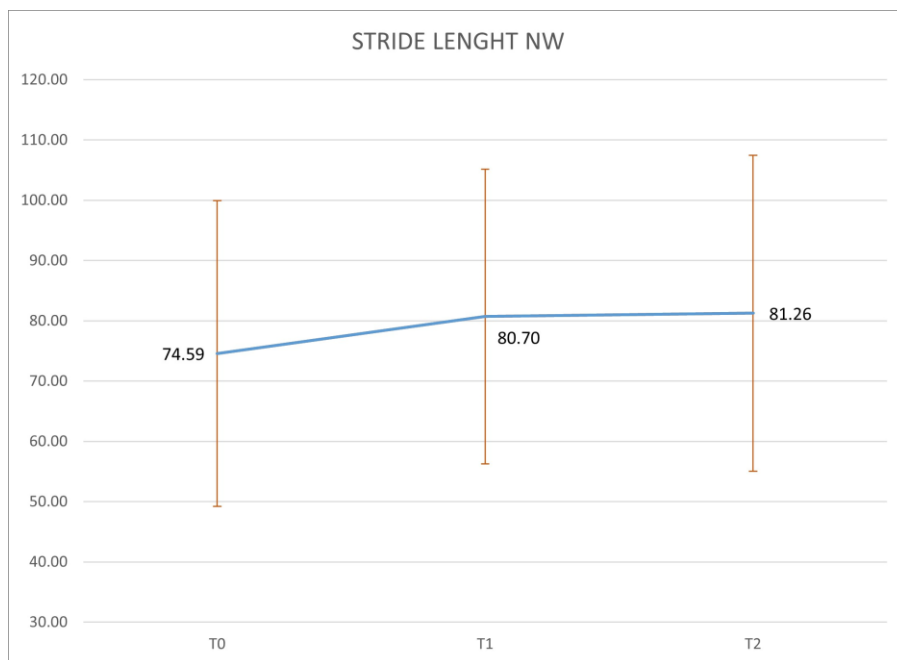
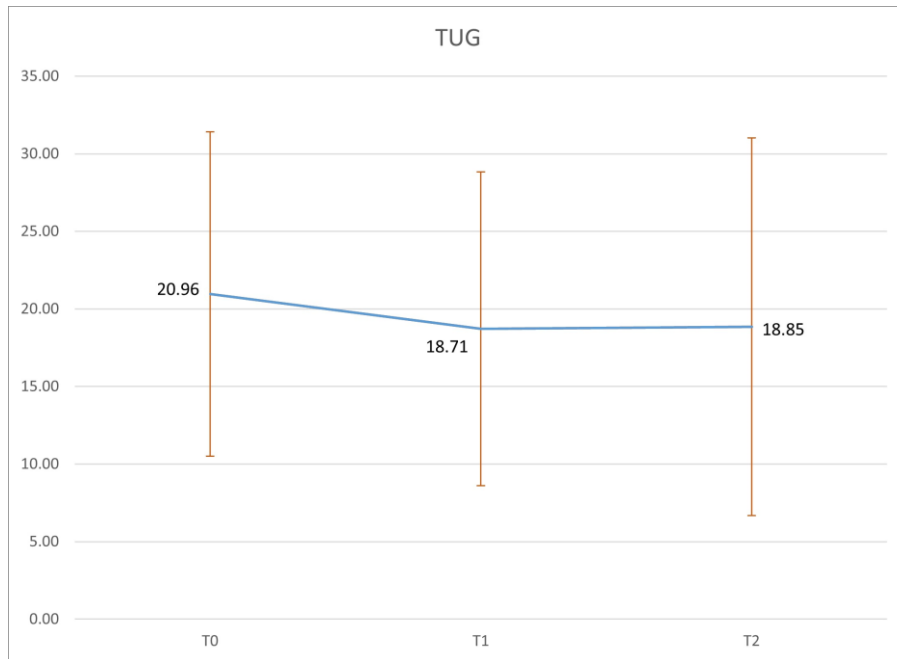
Proseguendo l'analisi dei risultati ottenuti con il GAITRide, per la variabile lunghezza del passo (Stride Length) abbiamo riscontrato la variazione statisticamente significativa a T1 e T2 nelle prove NW e DT ($p < 0,05$), mentre per la prova FW la significatività si riscontra solamente al T2 ($p < 0,05$). Per la variabile larghezza del passo (Stride Width) non si sono trovate significatività per nessuna prova. La variabile velocità ha mostrato significatività al T1 e al T2 nella prova NW, mentre al DT solamente al T2. La cadenza ha presentato una differenza statisticamente significativa solamente nella prova NW al T1. Considerando le percentuali delle fasi del passo, per la percentuale di volo, di statica e di doppio supporto, abbiamo ottenuto una significatività statistica al T1 e al T2 nella prova NW e solamente al T2 per FW e DT; la percentuale di singolo supporto risulta significativa al T1 e al T2 nella prova NW, solamente al T2 per la prova DT, mentre non ci sono significatività per la prova FW. Analizzando il numero di parole pronunciate durante la prova DT, abbiamo rilevato un aumento statisticamente significativo alla valutazione T2.

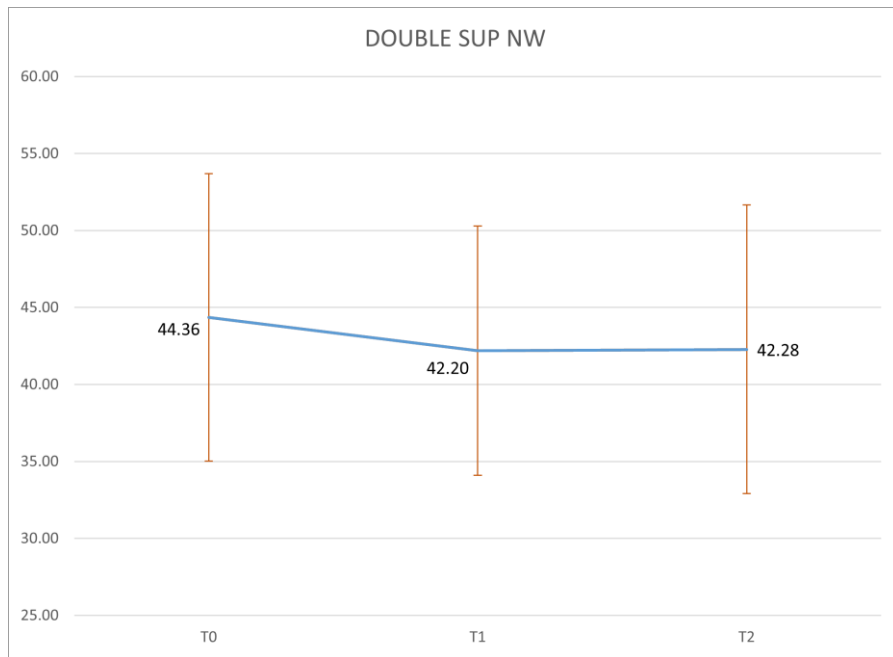
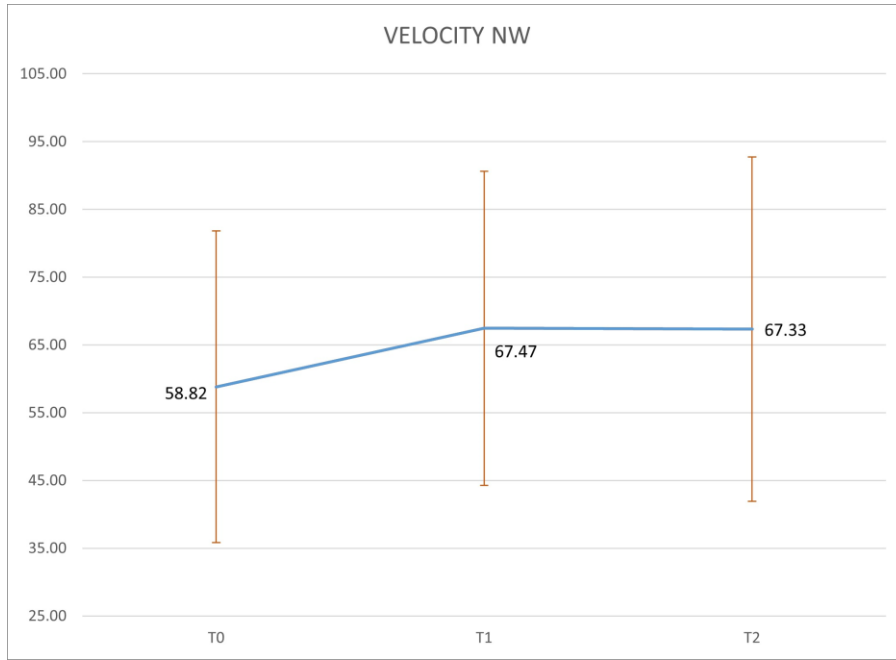




Per quanto riguarda il tasso di risposta al TAP test, secondo le indicazioni provenienti dalla letteratura⁸⁹, definiamo responders i pazienti che presentano una riduzione di almeno il 10% di tempo impiegato al TUG; secondo questo criterio abbiamo individuato 25 responders al T1 (50%) e 27 responders al T2 (51%). Considerando l'analisi del cammino, definiamo responders⁸⁹ i pazienti per quali sono stati registrati miglioramenti di almeno il 15% delle variabili lunghezza del passo, percentuale di doppio supporto e velocità nella prova NW. Per la variabile lunghezza del passo, abbiamo registrato 17 responders (31,48%) al T1 e 24

(44,44%) al T2; secondo la variabile percentuale di doppio supporto riscontriamo 7 soggetti responders (13,73%) al T1 e 11 (20,37%) al T2. Infine, per la variabile velocità, abbiamo ottenuto al T1 25 responders (49,02%) e al T2 33 responders (61,11%).





2.5 DISCUSSIONE

I pazienti inclusi nello studio presentano tutti alterazioni nella deambulazione, alterazioni dell'equilibrio e disturbi cognitivi, quali perdita di memoria, difficoltà attentive e di concertazione. I risultati dell'esecuzione delle scale cliniche a cui sono stati sottoposti i pazienti con diagnosi di idrocefalo normoteso durante la prima valutazione (T0), mostrano un punteggio medio inferiore a 45 per la Berg Balance Scale (BBS), inferiori a 10 per lo Short Physical Performance Battery (SPPB) e un tempo maggiore di 20 secondi per l'esecuzione del test Timed Up and Go (TUG) in single task (ST). Questi risultati sono indici di rischio caduta, perdita di indipendenza nelle attività della vita quotidiana e diminuzione della mobilità^{83, 86, 87, 90, 91, 92}. Inoltre, questi valori possono suggerire la necessità dell'adozione di un ausilio per migliorare stabilità e sicurezza nella deambulazione^{85, 86, 88}.

Dall'analisi dei dati, si notano differenze significative ai test BBS e SPPB, tra i soggetti sani e i pazienti affetti da idrocefalo normoteso, quest'ultimi sono, infatti, a rischio di caduta per alterazioni dell'equilibrio. Le scale cliniche BBS e SPPB si confermano essere strumenti utili per individuare disturbi dell'equilibrio nei soggetti affetti da idrocefalo^{75,93,94}.

Dalla letteratura si osserva che il TUG è stato ampiamente impegnato nei soggetti affetti da idrocefalo normoteso idiopatico e in altre patologie neurologiche^{79,90,95,96}, come indicatore di rischio di caduta, ma anche come strumento valutativo dell'efficacia della sottrazione di liquido cerebrospinale. Dall'analisi del nostro campione, per il test TUG in ST non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa nel gruppo dei soggetti con idrocefalo, rispetto al gruppo dei soggetti sani. La probabile spiegazione di ciò può derivare dall'età avanzata dei soggetti che compongono il gruppo controllo; infatti, l'osteoporosi e la sarcopenia, tipica dell'età avanzata, aumentano il rischio di caduta^{97, 98}. Studi precedenti hanno provato che il risultato del TUG ST può essere condizionato da età, sesso, stenia negli arti inferiori, velocità del cammino e da prestazioni cognitive⁹⁹.

Diversamente per il TUG in DT è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i soggetti affetti da idrocefalo e il gruppo controllo dei sani, perché i disturbi cognitivi, che caratterizzano in modo marcato i pazienti affetti, alterano pesantemente la capacità di eseguire tale test, nel quale è necessario eseguire un compito cognitivo e uno motorio in simultanea.

Inoltre, studi precedenti hanno mostrato che la differenza di tempo nelle prove TUG DT e ST è un valido predittore di fragilità e di rischio di caduta^{74, 99}.

In conclusione, i risultati ottenuti ci suggeriscono che per l'analisi dell'equilibrio, i test BBS, SPPB e TUG DT sono utili nella valutazione dei soggetti affetti da idrocefalo normoteso idiopatico, mentre il TUG ST non sembra essere adatto a differenziare soggetti affetti da idrocefalo rispetto a soggetti sani.

Per quanto riguarda la valutazione strumentale del cammino, abbiamo riscontrato differenze significative tra soggetti sani e pazienti con idrocefalo in quasi tutti i parametri spazio-temporali considerati. Nei criteri diagnostici enunciati dalle linee guida³, sono riportate la lunghezza del passo ridotta e la larghezza della base di appoggio aumentata; nel nostro campione queste due variabili risultano essere statisticamente diverse tra i soggetti affetti e i sani, in modo particolarmente rivelante in tutte 3 le prove eseguite (NW, FW e DT). Risultato analogo è stato ottenuto per le variabili velocità e lunghezza del semipasso; per quanto riguarda la durata del passo e del semipasso abbiamo rilevato una differenza statisticamente significativa nelle prove NW e FW, ma non nel DT. Per quanto riguarda la variabile cadenza, che si trova nei criteri diagnostici riportati nelle linee guida, nel nostro studio non abbiamo riscontrato nessuna differenza statisticamente significativa in nessuna delle tre prove. Valutando le percentuali del ciclo del passo (percentuale di volo, di statica, di singolo supporto e di doppio supporto) osserviamo rilevanti differenze statisticamente significative per ogni variabile in tutte le prove analizzate. Questi parametri della percentuale delle fasi del passo sono indicativi dell'equilibrio; infatti, un paziente che presenta instabilità tende a camminare con passi più brevi, riduce la velocità, aumenta la fase di statica, riduce la fase di volo e di singolo appoggio, in conseguenza aumenta la percentuale di doppio supporto per migliorare la stabilità¹⁰⁰.

Osservando le analisi delle correlazioni tra le variabili della deambulazione e le scale cliniche dell'equilibrio statico e dinamico nei soggetti affetti da idrocefalo normoteso, si nota che i pazienti che presentano alterazioni dell'equilibrio, necessariamente devono ridurre la velocità e la lunghezza del passo, aumentare la percentuale di doppio supporto, alterando la fluidità della marcia. Particolare importanza ha il parametro larghezza del passo che spesso è indicato tra le caratteristiche dei soggetti con idrocefalo normoteso, infatti, tale accorgimento viene adottato dai pazienti che presentano alterazioni dell'equilibrio¹⁰⁰.

Le correlazioni ottenute con le scale cliniche sono simili per tutte le prove analizzate (NW, FW e DT); questo risultato suggerisce utilità del sistema GAITRite per la valutazione di questi pazienti, fornendo delle variabili oggettive, confrontabili e ripetibili nel tempo.

Possiamo quindi affermare che per la valutazione motoria nell'idrocefalo, è importante valutare l'equilibrio con i test BBS e SPPB che sono rapidi e semplici. Nonostante il TUG ST sia il test più utilizzato nella letteratura, nel nostro campione non è stata riscontrata utilità per questo test nel differenziare gli affetti dai sani, probabilmente a causa dell'età avanzata del gruppo controllo. Diversamente il TUG DT ha mostrato particolare efficacia nell'individuare i soggetti affetti, perché possiede il valore aggiunto di considerare anche la componente cognitiva.

Il sistema GAITRite si è rivelato essere uno strumento rapido ed efficace per valutare le caratteristiche dello schema del passo dei soggetti affetti da idrocefalo. Quasi tutte le variabili in esame, eccetto la cadenza, hanno mostrato di essere differenti nei soggetti affetti, ma suggeriamo che i parametri più utili per la diagnosi siano la lunghezza del passo, la larghezza del passo, la velocità e la percentuale di supporto doppio.

Suggeriamo che la miglior valutazione dei soggetti affetti da idrocefalo possa essere fatta combinando la valutazione clinica dell'equilibrio e l'analisi strumentale del cammino.

Nella valutazione strumentale è stata esclusa la prova ad ostacoli, perché pochi pazienti sono stati capaci di superare gli ostacoli in altezza e lunghezza, o hanno compreso e applicato le istruzioni per la pianificazione del superamento dell'ostacolo. Anche nel gruppo controllo diversi soggetti non sono stati in grado di completare la prova. Questo suggerisce che, come già ipotizzato in precedenza, il gruppo controllo è influenzato dall'età avanzata, necessaria perché sia un gruppo comparabile per età ai soggetti affetti. I soggetti sani, a causa dell'età avanzata, in alcuni casi presentavano debolezza agli arti inferiori e non ottimale destrezza motoria.

Osserviamo ora i risultati ottenuti dalla valutazione della risposta al TAP test prolungato; per quanto riguarda i test clinici, possiamo notare che alla tempistica T1 non abbiamo rilevato nessuna modificazione statisticamente significativa. Diversamente alla seconda rivalutazione (T2), si riscontra un miglioramento significativo per le scale BBS, SPPB e TUG in DT, mentre non ci sono variazioni rilevanti per TUG ST.

Per l'analisi strumentale osserviamo miglioramenti nella lunghezza del passo in tutte le tre prove, sia al T1 che al T2 per NW e DT, ma solamente al T2 la FW. Nonostante la larghezza del passo sia una caratteristica importante nella descrizione del cammino dei soggetti affetti da idrocefalo, non si verificano cambiamenti rilevanti dopo la sottrazione liquorale. La velocità risulta essere migliorata in modo rilevante nelle prove NW e DT al T2. Per tutte le percentuali delle fasi del passo abbiamo rilevato un miglioramento statisticamente significativo in ogni prova al T2, mentre solamente alcune variabili in qualche prova presentano significatività al T1.

Questi risultati incoraggianti, indicano che i test clinici e la valutazione strumentale, risulta adatta a rilevare i miglioramenti successivi al test, ma i nostri dati suggeriscono che la migliore tempistica per testare i risultati della sottrazione di liquor prolungata risulta essere il T2, quindi dopo 7-15 giorni dal termine della procedura. Infatti, abbiamo rilevato una quantità di parametri del cammino migliorati superiore alla valutazione T2; mentre per le scale cliniche solamente alla seconda rivalutazione si è apprezzato un miglioramento.

Valutando il tasso di risposta al TAP di test prolungato, secondo il TUG in ST³, abbiamo rilevato 25 responders (50%) al T1 e 27 (51%) al T2. Considerando l'analisi del cammino, per la variabile lunghezza del passo, abbiamo registrato 17 responders (31,48%) al T1 e 24 (44,44%) al T2; secondo la variabile percentuale di doppio supporto riscontriamo 7 soggetti responders (13,73%) al T1 e 11 (20,37%) al T2. Infine, per la variabile velocità, abbiamo ottenuto al T1 25 responders (49,02%) e al T2: 33 responders (61,11%).

Questi risultati, associati a quelli precedentemente esposti, sostengono la tesi che alla tempistica T2 si possono rilevare i maggiori miglioramenti. La probabile spiegazione risiede nel fatto che il T1 è temporalmente molto vicino alla fine della procedura di sottrazione del liquor; quindi, molti pazienti si presentano ancora doloranti al test e con effetti collaterali dovuti al mantenimento della posizione supina nel letto per 24 ore consecutive.

Inoltre, osservando la numerosità campionaria, si può notare come al T0 e al T2 abbiamo valutato 54 pazienti, mentre al T1 sono solamente 51 i pazienti che hanno completato le prove. Ci sono 3 pazienti che hanno accusato malesseri che hanno impedito l'esecuzione della prova al T1, mentre sono stati in grado di eseguire la prova al T2.

Dall'analisi precedente possiamo dedurre che le scale cliniche dell'equilibrio, in associazione con l'analisi strumentale del cammino, permettono di analizzare la risposta del paziente al TAP test prolungato in modo oggettivo ed efficace. Inoltre, possiamo affermare che il momento migliore per valutare la risposta alla sottrazione liquorale è dopo 7-15 giorni dalla procedura

Per quanto riguarda le valutazioni eseguite dopo il posizionamento della DVP, sono stati individuati e analizzati 31 pazienti sottoposti all'intervento (T3), dunque il 58,49% dei pazienti a cui era stata posta diagnosi, hanno dovuto affrontare l'intervento chirurgico. Abbiamo deciso di non eseguire l'analisi dei dati delle valutazioni eseguite post-intervento, perché si sono verificate delle problematiche durante l'esecuzione del follow up; infatti, abbiamo eseguito, come da programma, valutazioni dopo 15 giorni dall'intervento, dopo 3 e 6 mesi. Abbiamo utilizzato solamente il criterio temporale, ma tra queste valutazioni, in svariati casi, i pazienti sono stati sottoposti a ritrature delle valvole, senza aver ripetuto le valutazioni prima e dopo tale procedura. Questi interventi sulle valvole sono un'importante variabile che influisce sulla valutazione dei risultati della DVP, che non siamo riusciti a tracciare e quantificare tramite altre valutazioni. Per eseguire un follow-up preciso e accurato, è dunque, necessario attuare un nuovo protocollo in grado di dare il giusto peso e tutti gli interventi che si attuano sulla valvola e che quindi possono alterare la clinica del paziente.

3. CONCLUSIONI

In conclusione, nella valutazione motoria dell'idrocefalo normoteso idiopatico è importante valutare sia l'equilibrio statico e dinamico, che l'analisi del passo per fare diagnosi, ma anche per valutare il risultato del TAP test prolungato, in modo da selezionare i pazienti che possono beneficiare del posizionamento della valvola ventricolo peritoneale.

Per quanto riguarda la discriminazione dei soggetti affetti dai sani, abbiamo rilevato che le scale BBS e SPPB si confermano test rapidi e semplici nell'individuare le alterazioni di equilibrio. Anche se il TUG ST è il test più utilizzato nella letteratura per valutare le manifestazioni dell'idrocefalo, la nostra casistica non rileva differenze significative tra i soggetti affetti e il gruppo di controllo, mentre lo stesso test in DT presenta buona significatività, perché combina la valutazione motoria con l'aspetto cognitivo. Il sistema GAITRite è uno strumento rapido e affidabile per valutare il cammino e i parametri spazio-temporali che caratterizzano la deambulazione dei soggetti affetti da idrocefalo. Sugeriamo che i parametri più utili da considerare siano la lunghezza del passo, la larghezza del passo, la velocità e la percentuale di doppio appoggio, mentre la cadenza ridotta, anche se presente come parametro diagnostico nelle linee guida, non trova riscontro nel nostro studio. Per una migliore e completa diagnostica nell'idrocefalo normoteso, suggeriamo di eseguire sia la valutazione clinica, tramite scale dell'equilibrio, che l'analisi strumentale del passo.

Nell'individuazione del tasso di risposta al TAP test prolungato, abbiamo ottenuto buoni risultati nell'utilizzo delle scale cliniche BBS, SPPB e TUG DT dopo 7-15 giorni dall'esecuzione del test, mentre nel nostro gruppo non risulta significativo il TUG ST, nonostante sia un criterio utilizzato nel valutare il tasso di risposta. Anche la valutazione strumentale tramite GAITRite presenta buoni risultati nelle differenti prove (NW, FW e DT) per le variabili spazio-temporali, lunghezza del passo e velocità, e nelle percentuali della fase del passo. I miglioramenti evidenziati sono più consistenti nella seconda valutazione, eseguita a circa 7-15 giorni dal test, rispetto alla prima eseguita dopo 24-48 ore; infatti, la prima valutazione è influenzata in modo importante dagli effetti indesiderati del TAP test, come dolori generalizzati conseguenti all'immobilità prolungata di 24 ore in una posizione obbligata a letto, specialmente in un soggetto anziano.

In considerazione di quanto esposto, suggeriamo di eseguire le valutazioni post sottrazione prolungata di liquor dopo 7-15 giorni dal termine della procedura.

I nostri risultati ci permettono dunque, di verificare l'utilità di questa valutazione combinata di scale cliniche per l'equilibrio e dell'analisi del cammino strumentale, prima e dopo il prelievo di liquido cerebrospinale per identificare i soggetti che traggono maggior beneficio, e quindi di essere d'aiutare nel percorso decisionale di selezione dei candidati all'intervento di shunt ventricolo peritoneale.

4. BIBLIOGRAFIA

1. Gavrilov GV, Gaydar BV, Svistov DV, et al. Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Hakim-Adams Syndrome): Clinical Symptoms, Diagnosis and Treatment. *Psychiatria Danubina*. 2019;31(Suppl 5):737-744.
2. Mongin M, Hommet C, Mondon K. [Normal pressure hydrocephalus: A review and practical aspects]. *La Revue de medecine interne*. 2015;36(12):825-833. doi:10.1016/J.REVMED.2015.08.001
3. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PMcL. Diagnosing Idiopathic Normal-pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005;57(suppl_3):S2-4-S2-16. doi:10.1227/01.NEU.0000168185.29659.C5
4. Pyykkö OT, Nerg O, Niskasaari HM, et al. Incidence, Comorbidities, and Mortality in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *World Neurosurgery*. 2018;112:e624-e631. doi:10.1016/J.WNEU.2018.01.107.
5. Kanemoto H, Mori E, Tanaka T, et al. Cerebrospinal fluid amyloid beta and response of cognition to a tap test in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a case-control study. *International psychogeriatrics*. Published online 2021. doi:10.1017/S1041610221000661
6. Fowler JB, De Jesus O, Mesfin FB. Ventriculoperitoneal Shunt. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2022. Accessed February 15, 2023.
7. Klinge P, Hellström P, Tans J, Wikkelsø C. One-year outcome in the European multicentre study on iNPH. *Acta neurologica Scandinavica*. 2012;126(3):145-153. doi:10.1111/J.1600-0404.2012.01676.
8. Martin CMH. The “reversible” dementia of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *The Consultant pharmacist: the journal of the American Society of Consultant Pharmacists*. 2006;21(11):888-903. doi:10.4140/TCP.N.2006.888
9. Schniepp R, Trabold R, Romagna A, et al. Walking assessment after lumbar puncture in normal-pressure hydrocephalus: a delayed improvement over 3 days. *Journal of neurosurgery*. 2017;126(1):148-157. doi:10.3171/2015.12.JNS151663
10. <https://www.idrocefaloidiopatico.it/>
11. Adams rd, Fisher cm, Hakim s, Ojemann rg, Sweet wh. Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal-fluid pressure.a treatable syndrome. *N Engl J Med*. 1965 Jul 15; 273:117-26. doi: 10.1056/NEJM196507152730301. PMID: 14303656.

12. Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci.* 1965 Jul-Aug;2(4):307-27. doi: 10.1016/0022-510x(65)90016-x. PMID: 5889177.
13. Nakajima M, Yamada S, Miyajima M, Ishii K, Kuriyama N, Kazui H, Kanemoto H, Suehiro T, Yoshiyama K, Kameda M, Kajimoto Y, Mase M, Murai H, Kita D, Kimura T, Samejima N, Tokuda T, Kaijima M, Akiba C, Kawamura K, Atsuchi M, Hirata Y, Matsumae M, Sasaki M, Yamashita F, Aoki S, Irie R, Miyake H, Kato T, Mori E, Ishikawa M, Date I, Arai H; research committee of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2021 Feb 15;61(2):63-97. doi: 10.2176/nmc.st.2020-0292. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33455998; PMCID: PMC7905302
14. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I & Wikkels C: Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology* 2014, 82:1449–1454
15. Brean A & Eide PK: Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *Acta Neurol Scand* 2008; 118:48–53
16. Rabiei K, Jaraj D, Marlow T, Jensen C, Skoog I & Wikkels C: Prevalence and symptoms of intracranial arachnoid cysts: a population-based study. *J of Neurology* 2016; 263:689–694.
17. Hiraoka K, Meguro K & Mori E: Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus in the elderly population of a Japanese rural community. *Neurol Med Chir* 2008; 48:197–199.
18. Tisell M, Höglund M & Wikkelsø C: National and regional incidence of surgery for adult hydrocephalus in Sweden. *Acta Neurol Scand* 2005; 112:72–75
19. Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev.* 2004 Jul;27(3):145-65; discussion 166-7. doi: 10.1007/s10143-004-0326-9. Epub 2004 May 26. PMID: 15164255.)
20. BraHtigam K., Vakis A., Tsitsipanis C: Pathogenesis of Idiopathic Normal pressure Hydrocephalus:A review of knowledge. *J. Clin. Neurosci* 2019; 61:9–13
21. Cusimano MD, Rewilak D, Stuss DT, BarreraMartinez JC, Salehi F, Freedman M: Normal-pressure hydrocephalus: Is there a genetic predisposition? *Can J Neurol Sci* 38: 274–281, 2011.

22. Takahashi Y, Kawanami T, Nagasawa H, Iseki C, Hanyu H, Kato T: Familial normal pressure hydrocephalus (NPH) with an autosomal-dominant inheritance: A novel subgroup of NPH. *J Neurol Sci* 308: 149–151, 2011.
23. Kato T, Sato H, Emi M, Seino T, Arawaka S, Iseki C, Takahashi Y, Wada M, Kawanami T: Segmental copy number loss of SFMBT1 gene in elderly individuals with ventriculomegaly: a community-based study. *Intern Med* 50: 297–303, 2011.
24. Higgins JNP, Pickard JD, Lever AML: Chronic fatigue syndrome and idiopathic intracranial hypertension: Different manifestations of the same disorder of intracranial pressure. *Med Hypotheses* 2017; 105:6–9.
25. Bassar BR & Lippa CF: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a review for general practitioners. *Gerontology and geriatric medicine* 2016; 2:23–33.
26. Bech RA, Waldemar G, Gjerris F, Klinken L, Juhler M: Shunting effects in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus; correlation with cerebral and leptomeningeal biopsy findings. *Acta Neurochir (Wien)* 141: 633–639, 1999.
27. Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, Nakajima M, Hashimoto M, Kuriyama N, Tokuda T, Ishii K, Kaijima M, Hirata Y, Saito M, Arai H; Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(11):775-809. doi: 10.2176/nmc.52.775. PMID: 23183074.)
28. Chang TC, Singh K: Glaucomatous disease in patients with normal pressure hydrocephalus. *J Glaucoma* 18: 243–246, 2009.
29. Kuriyama N, Tokuda T, Miyamoto J, Takayasu N, Kondo M, Nakagawa M: Retrograde jugular flow associated with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Ann Neurol* 64: 217–221, 200.
30. Tolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drücke H, et al. Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus—which parameters respond to the CSF tap test? *Clin Neurophysiol* 2000; 111(9): 1678– 1686. doi:10.1016/S1388-2457(00)00362-X.).
31. Williams MA, Malm J. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Apr;22(2 Dementia):579-99. doi: 10.1212/CON.0000000000000305. PMID: 27042909; PMCID: PMC5390935.
32. Moretti J-L: Assessment of alterations in cerebrospinal fluid kinetics. *Radionuclide Imaging of the Brain* 1985; 185–223.
33. Damulin IV, Oryshich NA & Ivanova EA: Normotensive hydrocephalus. *Neurologia* 1999; 4:51–56

34. Thomas G, McGirt MJ, Woodworth G, et al. Baseline neuropsychological profile and cognitive response to cerebrospinal fluid shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20(2–3): 163–168.
35. Toma AK, Stapleton S, Papadopoulos MC, Kitchen ND & Watkins LD: Natural history of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery Rev* 2011; 34:433–439.
36. Jagust WJ, Friedland RP & Budinger TF: Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose differentiates normal pressure hydrocephalus from Alzheimer-type dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48:1091–1096.
37. Larsson A, Wikkelso C, Bilting M, Stephensen H: Clinical-parameters in 74 consecutive patients shunt operated for normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* 84: 475–482, 1991.
38. Kito Y, Kazui H, Kubo Y, Yoshida T, Takaya M, Wada T, Nomura K, Hashimoto M, Ohkawa S, Miyake H, Ishikawa M, Takeda M: Neuropsychiatric symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Behav Neurol* 21: 165–174, 2009.
39. 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(3 suppl): S17–S28. doi: 10.1227/01.NEU.0000168184.01002.60.
40. Hausdorff JM, Schweiger A, Herman T, Yogev-Seligmann G, Giladi N. Dual-task decrements in gait: contributing factors among healthy older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. (2008) 63:1335–43. doi: 10.1093/gerona/63.12.1335.
41. Palumbo P, Palmerini L, Bandinelli S, Chiari L. Fall risk assessment tools for elderly living in the community: can we do better? *PLoS ONE*. (2015) 10:e0146247. doi: 10.1371/journal.pone.0146247.
42. Kobayashi E, Kanno S, Kawakami N, Narita W, Saito M, Endo K, et al. Risk factors for unfavourable outcomes after shunt surgery in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Sci Rep*. (2022). 12:13921. doi: 10.1038/s41598-022-18209-5.
43. Behrens A, Eklund A, Elgh E, et al. A computerized neuropsychological test battery designed for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS* 2014; 11: 22 doi:10.1186/2045-8118-11-22).
44. <https://radiopaedia.org/>

45. Osborn AG, Salzman KL, Barkovich AJ. *Diagnostic imaging. Brain*. 2nd ed Salt Lake City: Amirsys Publishing Inc, 2010.
46. Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N Study of INPH on neurological improvement (SINPHONI). Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res* 2010; 7: 18 doi:10.1186/1743-8454-7-18.)
47. Ringstad G, Emblem KE, Geier O, et al. Aqueductal stroke volume: comparisons with intracranial pressure scores in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36(9): 1623– 1630. doi:10.3174/ajnr.A4340.
48. Scollato A, Caini S, Angelini L, Lastrucci G, Di Lorenzo N, Porfirio B, Gallina P. Aqueductal CSF stroke volume measurements may drive management of shunted idiopathic normal pressure hydrocephalus patients. *Sci Rep*. 2021 Mar 29;11(1):7095. doi: 10.1038/s41598-021-86350-8. PMID: 33782441; PMCID: PMC8007697.
49. Abbey P, Singh P, Khandelwal N, Mukherjee KK. Shunt surgery effects on cerebrospinal fluid flow across the aqueduct of Sylvius in patients with communicating hydrocephalus. *J. Clin. Neurosci.* 2009;16:514–518. doi: 10.1016/j.jocn.2008.05.009.
50. Ringstad G, Emblem KE, Geier O, Alperin N, et al. Aqueductal stroke volume: comparisons with intracranial pressure scores in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2015;36:1623–1630. doi: 10.3174/ajnr.A4488.
51. Shanks J, Markenroth Bloch K, Laurell K, et al. Aqueductal CSF stroke volume is increased in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and decreases after shunt surgery. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2019;40:453–459. doi: 10.3174/ajnr.A5972.
52. Scollato A, Tenenbaum R, Bahl G, Celerini M, et al. Changes in aqueductal CSF stroke volume and progression of symptoms in patients with unshunted idiopathic normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2008;29:192–197. doi: 10.3174/ajnr.A0785.
53. Scollato A, Gallina P, Gautam B, Pellicanò G, et al. Changes in aqueductal CSF stroke volume in shunted patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2009;30:1580–1586. doi: 10.3174/ajnr.A1616.
54. 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(3 suppl): S17– S28.
doi:10.1227/01.NEU.0000168184.01002.60.
55. Williams MA, Relkin NR. Diagnosis and management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Clin Pract* 2013; 3(5): 375– 385. doi:10.1212/CPJ.0b013e3182a78f6b
 56. Wikkelsø C, Hellström P, Klinge PM, Tans JTEuropean iNPH Multicentre Study Group. The European iNPH Multicentre Study on the predictive values of resistance to CSF outflow and the CSF Tap Test in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(5): 562– 568. doi:10.1136/jnnp-2012-303314.
 57. Eklund A, Smielewski P, Chambers I, et al. Assessment of cerebrospinal fluid outflow resistance. *Med Biol Eng Comput* 2007; 45(8): 719– 735. doi:10.1007/s11517-007-0199-5.
 58. Malm J, Jacobsson J, Birgander R, Eklund A. Reference values for CSF outflow resistance and intracranial pressure in healthy elderly. *Neurology* 2011; 76(10): 903– 909. doi:10.1212/WNL.0b013e31820f2dd0).
 59. Qvarlander S, Lundkvist B, Koskinen LO, et al. Pulsatility in CSF dynamics: pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(7): 735– 741. doi:10.1136/jnnp-2012-302924.
 60. Kim DJ, Kim H, Kim YT, et al. Thresholds of resistance to CSF outflow in predicting shunt responsiveness. *Neurol Res* 2015; 37(4): 332– 340. doi:10.1179/1743132814Y.0000000454.
 61. Malm J, Sundström N, Cesarini KG, et al. Implementation of a new CSF dynamic device: a multicenter feasibility study in 562 patients. *Acta Neurol Scand* 2012; 125(3): 199– 205. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01533.x.
 62. McGirt MJ, Woodworth G, Coon AL, et al. Diagnosis, treatment, and analysis of long-term outcomes in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005; 57(4): 699– 705. doi:10.1227/01.NEU.0000175724.00147.10.
 63. Greenberg BM, Williams MA. Infectious complications of temporary spinal catheter insertion for diagnosis of adult hydrocephalus and idiopathic intracranial hypertension. *Neurosurgery* 2008; 62(2): 431– 436. doi:10.1227/01.neu.0000316010.19012.35.

64. Marmarou A, Young HF, Aygok GA, et al. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients. *J Neurosurg* 2005; 102(6): 987– 997.
65. Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, et al. Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus—research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. *Fluids Barriers CNS* 2013; 10(1): 22 doi:10.1186/2045-8118-10-22.
66. Iencean SM: Idiopathic intracranial hypertension and idiopathic normal pressure hydrocephalus: diseases with opposite pathogenesis? *Med Hypotheses* 2003; 61:523– 528.
67. Golden JA & Bonneman CG: Developmental structural disorders. *Textbook of Clinical Neurology* 1998; 34–37.
68. Trenkwalder C, Schwarz J, Gebhard J, Ruland D, Trenkwalder P, Hense HW & Oertel WH: Prevalence of Parkinson's Disease and Related Disorders Assessed by a Door-to-Door Survey of Inhabitants Older Than 65 Years. *Arch Neurol* 1995; 52:1017–1022.
69. Lim HW, Shim BS, Yang CJ, et al. Hearing loss following ventriculoperitoneal shunt in communicating hydrocephalus patients: a pilot study. *Laryngoscope* 2014; 124(8): 1923– 1927. doi:10.1002/lary.24553.
70. Herman T, Giladi N, Hausdorff JM. Properties of the “timed up and go” test: more than meets the eye. *Gerontology*. (2011) 57:203–10. doi: 10.1159/000314963.
71. Bohannon RW. Reference values for the timed up and go test: a descriptive meta analysis. *J Geriatr Phys Ther*. (2006) 29:64–8. doi: 10.1519/00139143-200608000-00004.
72. Svinøy OE, Hilde G, Bergland A, Strand B. Timed up and go reference values for older adults with and without noncommunicable diseases and arthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. (2020) 28:S361–2. doi: 10.1016/j.joca.2020.02.564.
73. Tang PF, Yang HJ, Peng YC, Chen HY. Motor dual-task Timed Up & Go test better identifies prefrailty individuals than single-task Timed Up & Go test. *Geriatr Gerontol Int*. (2015) 15:204–10. doi: 10.1111/ggi.12258.
74. Lundin-Ohson L, Lars Nyberg R, Gustafson Y. Attention, frailty, and falls: the effect of a manual task on basic mobility. *J Am Geriatr Soc*. (1998) 46:758– 61. doi: 10.1111/j.1532-5415.1998.tb03813.x.

75. Blum L, Korner-Bitensky N. Usefulness of the Berg Balance Scale in stroke rehabilitation: a systematic review. *Phys Ther.* (2008) 88:559–66. doi: 10.2522/ptj.20070205.
76. Mori L, Prada V, Signori A, Pareyson D, Piscoquito G, Padua L, et al. Outcome measures in the clinical evaluation of ambulatory Charcot-Marie-Tooth 1A subjects. *Eur J Phys Rehabil Med.* (2019) 55:47–55. doi: 10.23736/S1973-9087.18.05111-0.
77. Qutubuddin AA, Pegg PO, Cifu DX, Brown R, McNamee S, Carne W. Validating the Berg Balance Scale for patients with Parkinson’s disease: a key to rehabilitation evaluation. *Arch Phys Med Rehabil.* (2005) 86:789–92. doi: 10.1016/j.apmr.2004.11.005.
78. Gallagher R, Marquez J, Osmotherly P. 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.* (2019) 84:E378–84. doi: 10.1093/neuros/nyy286.
79. Nikaido Y, Kajimoto Y, Akisue T, Urakami H, Kawami Y, Kuroda K, et al. Dynamic balance measurements can differentiate patients who fall from patients who do not fall in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Arch Phys Med Rehabil.* (2019) 100:1458–66. doi: 10.1016/j.apmr.2019.01.008.
80. Nikaido Y, Urakami H, Akisue T, Okada Y, Katsuta N, Kawami Y, et al. Associations among falls, gait variability, and balance function in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg.* (2019) 183:105385. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105385.
81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574518>.
82. Lima CA, Ricci NA, Nogueira EC, Perracini MR. The Berg Balance Scale as a clinical screening tool to predict fall risk in older adults: a systematic review. *Physiotherapy.* (2018) 104:383–94. doi: 10.1016/j.physio.2018.02.002.
83. Park SH, Lee YS. The diagnostic accuracy of the Berg Balance Scale in predicting falls. *West J Nurs Res.* (2017) 39:1502–25. doi: 10.1177/0193945916670894).
84. Motl RW, Learmonth YC, Wójcicki TR, Fanning J, Hubbard EA, KinnettHopkins D, et al. Preliminary validation of the short physical performance battery in older adults with multiple sclerosis: secondary data analysis. *BMC Geriatrics.* (2015) 15:157. doi: 10.1186/s12877-015-0156-3.
85. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association

- with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* (1994) 49:M85–94. doi: 10.1093/geronj/49.2.M85.
86. Lauretani F, Ticinesi A, Gionti L, Prati B, Nouvenne A, Tana C, et al. Short physical performance battery (SPPB) score is associated with falls in older outpatients. *Aging Clin Exp Res.* (2019) 31:1435–42. doi: 10.1007/s40520-018-1082-y.
 87. Welch SA, Ward RE, Beauchamp MK, Leveille SG, Trivison T, Bean JF. The Short Physical Performance Battery (SPPB): a quick and useful tool for fall risk stratification among older primary care patients. *J Am Med Dir Assoc.* (2021) 22:1646–51. doi: 10.1016/j.jamda.2020.09.038.
 88. Treacy D, Hassett L. The short physical performance battery. *J Physiother.* (2018) 64:61. doi: 10.1016/j.jphys.2017.04.002).
 89. Shikawa M, Yamada S, Yamamoto K. Early and delayed assessments of quantitative gait measures to improve the tap test as a predictor of shunt effectiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS.* 2016 Nov 22;13(1):20. doi: 10.1186/s12987-016-0044-z. PMID: 27876063; PMCID: PMC5120418.
 90. Yamada S, Ishikawa M, Miyajima M, Nakajima M, Atsuchi M, Kimura T, et al. Timed up and go test at tap test and shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Clin Pract.* (2017) 7:98. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000334.
 91. Lusardi MM, Fritz S, Middleton A, Allison L, Wingood M, Phillips E, et al. Determining risk of falls in community dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis using posttest probability. *J Geriatr Phys Ther.* (2017) 40:1–36. doi: 10.1519/JPT.00000000000000099
 92. Park SH. Tools for assessing fall risk in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* (2018) 30:1–16. doi: 10.1007/s40520-017-0749-0
 93. Fisher CM. The clinical picture in occult hydrocephalus. *Clin Neurosurg.* (1977) 24:270–84. doi: 10.1093/neurosurgery/24.CN_suppl_1.270.
 94. Mijnders DM, Meijers JMM, Halfens RJG, Borg St, Luiking YC, Verlaan S, et al. Validity and reliability of tools to measure muscle mass, strength, and physical performance in community-dwelling older people: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc.* (2013) 14:170–8. doi: 10.1016/j.jamda.2012.10.009

95. Bower K, Thilarajah S, Pua Y-H, Williams G, Tan D, Mentiplay B, et al. Dynamic balance and instrumented gait variables are independent predictors of falls following stroke. *J Neuroeng Rehabil.* (2019) 16:3. doi: 10.1186/s12984-018-0478-4.
96. Sundström N, Rydja J, Virhammar J, Kollén L, Lundin F, Tullberg M. The timed up and go test in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a Nationwide Study of 1300 patients. *Fluids Barriers CNS.* (2022) 19:4. doi: 10.1186/s12987-021-00298-5.
97. Carneiro JA, Cardoso RR, Durães MS, Guedes MCA, Santos FL, Costa FMD, et al. Frailty in the elderly: prevalence and associated factors. *Rev Bras Enferm.* (2017) 70:747–52. doi: 10.1590/0034-7167-2016-0633.
98. Rodrigues F, Domingos C, Monteiro D, Morouço P. A review on aging, sarcopenia, falls, and resistance training in community-dwelling older adults. *Int J Environ Res Public Health.* (2022) 19:874. doi: 10.3390/ijerph19020874.
99. Chen HY, Tang PF. Factors contributing to single- and dual-task timed “Up & Go” test performance in middle-aged and older adults who are active and dwell in the community. *Phys Ther.* (2016) 96:284–92. doi: 10.2522/ptj.20140292.
100. Kwon MS, Kwon YR, Park YS, Kim JW. Comparison of gait patterns in elderly fallers and non-fallers. *Technol Health Care.* (2018) 26:S427–36. doi: 10.3233/THC-174736.
101. Panciani PP, Migliorati K, Muratori A, Gelmini M, Padovani A, Fontanella M. Computerized gait analysis with inertial sensor in the management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2018 Oct;54(5):724-729. doi: 10.23736/S1973-9087.18.04949-3. Epub 2018 Jun 29. PMID: 29962192.