

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



**Substrati cognitivi e morfologici dell'idrocefalo
normoteso**

Relatore:
Matteo Pardini

Candidata:
Giulia Tomassini

Correlatore:
Stefano Caneva

Anno accademico 2021-2022

INDICE

| | |
|---|----|
| INTRODUZIONE | 6 |
| | |
| 1.1 Epidemiologia | 7 |
| 1.2 Fisiopatologia: le ipotesi proposte | 7 |
| 1.3 Caratteristiche cliniche e diagnosi differenziale | 9 |
| 1.3.1 <i>Il disturbo del cammino</i> | 10 |
| 1.3.2 <i>L'incontinenza</i> | 10 |
| 1.3.3 <i>La demenza</i> | 11 |
| 1.3.4 <i>Diagnosi differenziale con idrocefalo normoteso secondario</i> | 13 |
| 1.3.5 <i>Diagnosi differenziale con la malattia di Parkinson</i> | 13 |
| 1.3.6 <i>Diagnosi differenziale con la malattia di Alzheimer</i> | 14 |
| 1.3.7 <i>Diagnosi differenziale con la demenza sottocorticale vascolare</i> | 14 |
| 1.3.8 <i>Diagnosi differenziale con la mielopatia cervicale</i> | 15 |
| 1.3.9 <i>Diagnosi differenziale con la stenosi lombare del canale spinale</i> | 15 |
| 1.4 Diagnosi non invasiva | 15 |
| 1.4.1 <i>Test del cammino</i> | 16 |
| 1.4.2 <i>Valutazione dell'incontinenza</i> | 16 |
| 1.4.3 <i>Test psicometrici</i> | 16 |
| 1.5 Imaging | 21 |
| 1.5.1 <i>TC</i> | 21 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 1.5.2 | <i>RM: diffusor tensor imaging.</i> | 22 |
| 1.5.3 | <i>RM: multifrequency magnetic resonance elastography</i> | 22 |
| 1.6 | Diagnosi invasiva. | 23 |
| 1.6.1 | <i>Monitoraggio della pressione intracranica (ICP)</i> | 23 |
| 1.6.2 | <i>Outflow resistance.</i> | 24 |
| 1.6.3 | <i>Test di infusione ventricolare.</i> | 24 |
| 1.6.4 | <i>Test di infusione spinale.</i> | 24 |
| 1.6.5 | <i>Test a infusione continua.</i> | 24 |
| 1.6.6 | <i>Tap Test.</i> | 24 |
| 1.6.7 | <i>Drenaggio esterno lombare.</i> | 25 |
| 1.6.8 | <i>Flowchart.</i> | 25 |
| 1.7 | Trattamento chirurgico. | 27 |
| 1.8 | Scale e punteggi. | 28 |
| 1.8.1 | <i>Black Grading Scale.</i> | 28 |
| 1.8.2 | <i>Indice del miglioramento post-operatorio.</i> | 28 |
| 1.8.3 | <i>Scala di valutazione di Stein-Langfitt.</i> | 28 |
| 1.8.4 | <i>Kiefer Grading Scale.</i> | 29 |
| 1.8.5 | <i>Comorbidity Test.</i> | 29 |
| 1.9 | Follow up. | 30 |
| 1.10 | Prognosi. | 30 |
| 1.11 | Test neuropsicologici. | 31 |
| 1.12 | Valutazione motoria. | 32 |

| | | |
|----------|------------------------------------|-----------|
| 2 | RAZIONALE E OBIETTIVI | 34 |
| 3 | MATERIALE E METODI | 35 |
| 4 | RISULTATI | 36 |
| 5 | CONCLUSIONI | 42 |
| 6 | RINGRAZIAMENTI | 43 |
| 7 | BIBLIOGRAFIA | 44 |

1 INTRODUZIONE

L'idrocefalo normoteso (NPH) è una condizione neurologica caratterizzata da un allargamento dei ventricoli e dal rilievo clinico della "triade di Hakim"^{1,2}, costituita da tre elementi: disturbo del cammino, demenza e da incontinenza urinaria^{3,4}.

Sintomi e segni secondari sono poi dati da cefalea e instabilità.

Questa patologia vede una suddivisione al suo interno, basata sull'eziologia del disturbo. Possiamo, infatti, considerare l'idrocefalo come idiopatico nel momento in cui non vi è una causa scatenante a noi nota, o secondario, se questa sussiste.

Tra le cause secondarie più frequenti citiamo l'emorragia subaracnoidea, l'emorragia intracerebrale o intraventricolare, il trauma cranico, e patologie come la meningite o la ventricolite.

Nonostante la sottoclassificazione è opportuno considerare che entrambe le forme si esplichino dal punto di vista clinico nella medesima modalità e che il trattamento riservato sia lo stesso (anche se, come vedremo, soggetti affetti dalla "variante" idiopatica, iNPH, rispondono meglio alle manovre chirurgiche).

L'iNPH è un disturbo assai frequente, più di quanto storicamente supposto, dell'età anziana e tende ad esordire maggiormente in soggetti di età compresa tra i 65 e i 70 anni. La patologia è infatti, purtroppo, sottodiagnosticata in ragione sia delle scarse conoscenze relative all'eziopatogenesi di cui disponiamo sia della difficoltà di stabilire una diagnosi certa, differenziandola da altre tipologie di affezioni neurologiche, in primis l'Alzheimer.^{5,6}

La sintomatologia clinica può giovare di trattamenti come la rimozione (shunting) di liquido spinale, temporaneamente se eseguita attraverso la puntura lombare o per mezzo di un drenaggio esterno lombare, oppure definitiva se attuata mediante l'inserimento di uno shunt. Si ottengono risultati positivi dal 50 al 80% dei soggetti, andando a migliorare la qualità di vita degli affetti stessi e dei caregiver.⁷

1.1 EPIDEMIOLOGIA

L'idrocefalo normoteso è una malattia ben più comune di quanto si possa pensare. Il problema alla base della determinazione di una stima precisa risiede nella difficoltà di porre una diagnosi; infatti, studi basati unicamente sulla clinica tendono a sovrastimare l'incidenza della malattia⁸; mentre altri, che tengono conto solo dei pazienti responsivi ai trattamenti, tendono a sottostimare la percentuale esatta.^{9,10,11}

Si possono ritenere più accurate le valutazioni che prendono in esame sia il dato clinico che i reperti radiologici: in linea generale l'idrocefalo normoteso è una malattia che interessa dallo 0.5% sino al 1.5%, a seconda degli studi considerati, della popolazione anziana (>65 anni). Essa vede inoltre un aumento dell'incidenza proporzionale all'aumentare dell'età e della sofisticatezza degli strumenti diagnostici impiegati (TC/RM).

I motivi per il quali questo disturbo è ancor 'oggi sottodiagnosticato sono molteplici: i pazienti possono essere affetti da altre patologie richiedenti attenzione immediata o maggiore, come ictus/neoplasie/problematiche cardiovascolari, situazioni che quindi ostacolano visite e controlli precoci da parte di specialisti;

inoltre, soggetti anziani lasciati senza adeguato supporto, specialmente se affetti da comorbilità o da demenza, possono tendere a trascurare loro stessi ed i loro sintomi; infine, vi sono ancora difficoltà nell'identificazione corretta della patologia, nel distinguere la stessa da altre affezioni che si pongono in diagnosi differenziale o comorbilità e nel capire il rapporto rischio-beneficio correlato ad un eventuale trattamento.^{8,11}

1.2 FISIOPATOLOGIA: LE IPOTESI PROPOSTE.

Come si evince dal titolo purtroppo al giorno d' oggi disponiamo solo di teorie riguardo l'eziopatogenesi del disturbo.

Hakim e Adams^{12,13}, coloro i quali per primi descrissero l'iNPH, utilizzarono le leggi idrodinamiche per comprendere l'origine dell'idrocefalo, e individuarono i siti di produzione e di riassorbimento del liquor.

Secondo questa teoria, denominata del "Bulk Flow" il liquor sarebbe stato prodotto in sede intraventricolare, più precisamente a livello dei Plessi Corioidei, mentre il sito di riassorbimento, extraventricolare, sarebbero state le granulazioni del Pacchioni, estroflessioni dell'aracnoide. Con gli studi di Walter E. Dandy¹⁴ venne ben descritta la circolazione liquorale: a partire dai plessi Corioidei, continuando nei ventricoli laterali e attraverso il forame di Monro il liquido cefalorachidiano accede al terzo ventricolo; passando per l'acquedotto ventricolare arriva al quarto ventricolo e con il forame di Luschka giunge infine agli spazi subaracnoidei. Da lì, per mezzo delle granulazioni aracnoidee, viene riassorbito dai seni venosi.

Questa teoria del bulk flow è sufficiente a chiarire l'origine di tutte forme di idrocefalo ostruttivo ma, purtroppo, quando si considerano le forme non ostruttive (comunicanti) i quesiti non vengono risolti.

Secondo Hakim e Adams una difficoltà di riassorbimento del liquor in sede extraventricolare avrebbe innanzitutto portato ad un incremento delle resistenze (R_{out}) e così un aumento graduale della pressione intracranica.

Ci sono però delle contraddizioni non trascurabili che rendono la teoria non soddisfacente: era anche difficile per i clinici pensare che la fase espansiva dei ventricoli, caratterizzata secondo la teoria da un aumento pressorio, sarebbe stata priva di sintomi, mentre l'esordio di questi ultimi si sarebbe dovuto verificare in uno stadio successivo, a pressione intracranica nei range della norma.

Furono gli esperimenti di Bering^{15,16} nel 1962 ad aprire la strada agli studi moderni sulle forme di idrocefalo comunicanti.

Eseguendo una plessotomia unilaterale senza in alcun modo ostacolare il flusso, egli vide come solo un lato andasse incontro ad espansione, nonostante la pressione rimanesse invariata (quello con il plesso preservato). Ciò che è interessante notare fu invece un cambiamento del valore di ampiezza del flusso liquorale tra i due lati.

L'intuizione geniale di vedere come causa scatenante una variabile dinamica come la pulsazione pressoria sui ventricoli è ancor' oggi la teoria più accreditata. Con l'avvento di tecnologie non invasive si arrivò infine alle conoscenze attuali e all'applicazione dell'effetto Windkessel^{17,18}.

Questo giustifica in individui sani un allargamento momentaneo delle arterie basilari, in ragione della loro capacità, in quanto vasi arteriosi, di immagazzinare un eventuale eccesso di flusso sanguigno in sistole; tutto questo rimane all'interno di limiti fisiologici sino a che i valori di flusso sono <0.03 mL/sistole per una serie di compensazioni che avvengono in sede venosa^{19,20} (compressione vascolare) e nell'outflow del liquor attraverso il forame magno¹⁸.

Se però consideriamo individui affetti da aterosclerosi, l'effetto Windkessel non si esplica, in ragione dell'eccessiva rigidità vascolare, per cui il flusso sistolico è libero di riflettersi sul letto capillare del parenchima e, dall'altro canto, il conseguente flusso di CSF non giunge agli spazi subaracnoidei. Inoltre, non si verifica una momentanea compressione delle vene a ponte.

Da qui ci è più semplice capire come il flusso pulsatorio arterioso, agendo su tutto il parenchima, ne porti a un aumento volumetrico durante la sistole; a seconda della zona considerata gli effetti saranno però diversi. Questo perché mentre nelle regioni corticali queste modifiche sono compensate da uno «scarico» di flusso a livello del forame magno, nel parenchima periventricolare queste tenderanno ad addizionarsi, portando ad una espansione passiva dei ventricoli, in assenza di un incremento di pressione statica.

A queste valutazioni va aggiunto il contributo di Egnor²¹, che considerò nella patogenesi la pulsazione del plesso corioideo.

1.3 CARATTERISTICHE CLINICHE E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

I sintomi più comunemente associato all'iPNH sono 3 e costituiscono la triade di Hakim², ovvero: il disturbo del cammino, l'incontinenza urinaria e il decadimento cognitivo.

Dal momento che però questa patologia è tipica dell'età avanzata spesso queste sintomatologie tendono a instaurarsi in un contesto di multiple comorbidità che rendono complessa la diagnosi precoce; ad esempio, il soggetto può avere problematiche articolari che interferiscono con il cammino, può avere patologie prostatiche (se maschio) o incontinenza da stress (se femmina) che potrebbero giustificare la perdita urinaria, o ancora vi possono essere malattie degenerative concomitanti causanti demenza.

Occorre inoltre dire che i sintomi della triade non per forza devono essere presenti all'unisono, ma possono insorgere in tempistiche diverse²².

Vediamoli meglio nel dettaglio.

1.3.1 Il disturbo del cammino

Il sintomo più comune e spesso il più precoce è rappresentato dal disturbo della deambulazione; si osserva un accorciamento della falcata e un rallentamento del cammino.

Altro elemento caratteristico è la riduzione dell'altezza stessa del passo, tanto da portare ad uno strascicamento del piede: per questa ragione il cammino del soggetto affetto da idrocefalo normoteso spesso è descritto come <<magnetico>>²³. Il pendolarismo degli AASS è conservato.

All'aumentare della gravità del quadro questi elementi saranno sempre più evidenti, mentre negli stadi precoci saranno solo sfumati.

1.3.2 L'incontinenza

Un secondo sintomo frequente nell'esordio del disturbo è l'incontinenza.

Le tipiche problematiche risiedono nell'aumento della frequenza di minzione, nell'urgenza urinaria e nell'incontinenza stessa (in minor quota anche fecale). È da tener presente come tutto questo possa essere aggravato da un concomitante disturbo della deambulazione (vedi sopra) che rende difficoltoso il raggiungimento del bagno autonomamente²⁴.

Dal punto di vista fisiopatologico la disfunzione vescicale è causata da una iperattività del muscolo detrusore vescicale, riscontrato nel 95% dei pazienti²⁵.

1.3.3 La demenza

Terzo elemento della triade di Hakim è la demenza; per quanto possa essere difficile individuare i domini precisi interessati (per le diagnosi differenziali) viene descritta come frontale subcorticale, caratterizzata da apatia, inerzia, rallentamento psicomotorio, e difficoltà mnemoniche.

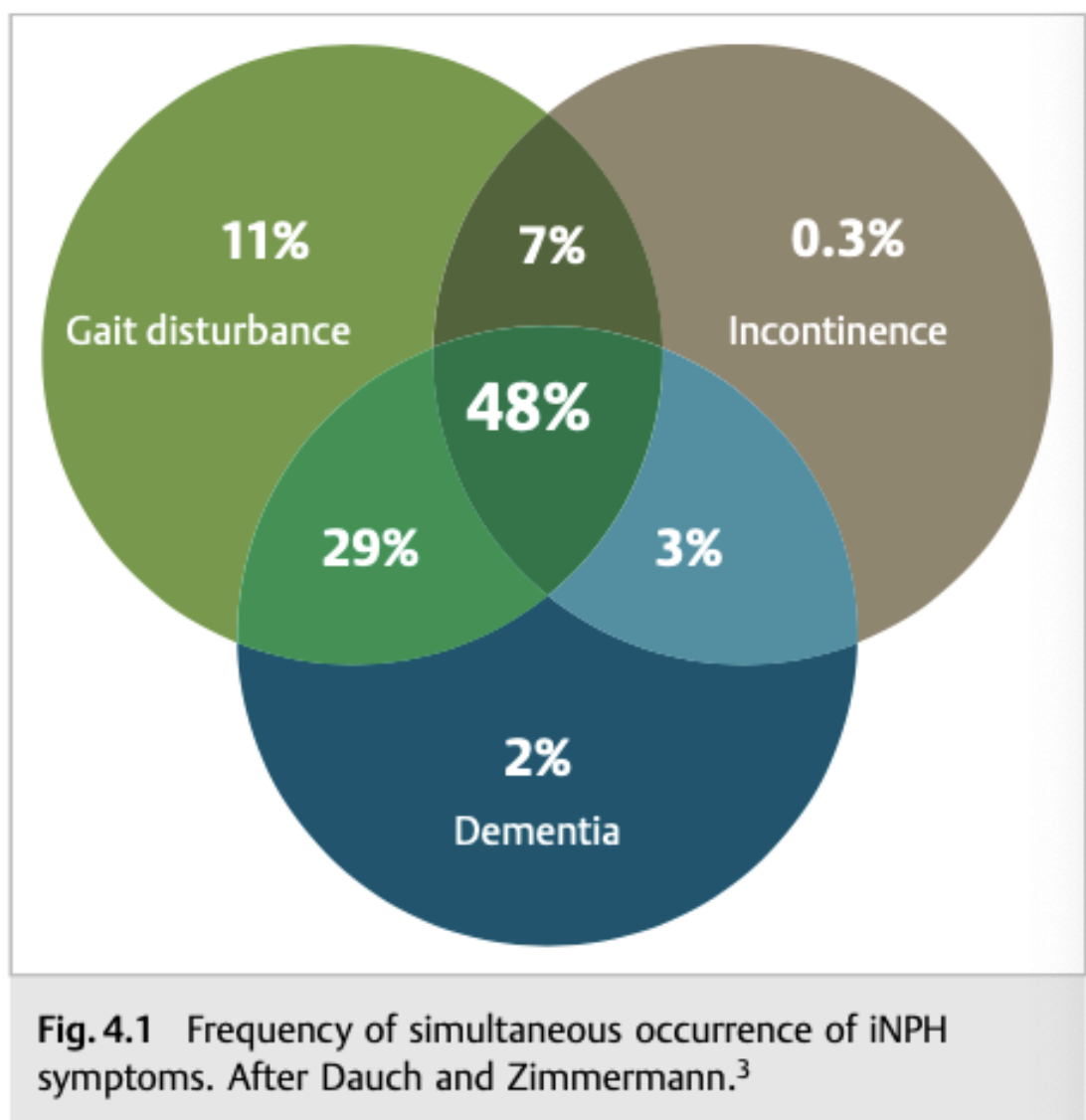


Figura 1: frequenza delle possibili combinazioni di sintomi presentati dai pazienti (da 78)

Negli stadi successivi possono riscontrarsi altre problematiche nei pazienti: tra queste citiamo la cefalea (sintomo controverso, descritto dai soggetti come una tensione cranica), eventuali sindromi psichiatriche (depressione, mania, paranoia), sensazione di vertigine/nausea (il termine inglese “dizziness” indica una spiacevole sensazione soggettiva avvertita parallelamente al disturbo del cammino e spesso associata alla paura di cadere) e un elevato fabbisogno di sonno (maggiore rispetto a soggetti della stessa età). È importante valutare tutti questi aspetti sia prima di un eventuale trattamento, durante una approfondita anamnesi del paziente, sia a seguito dello shunt, poiché spesso tendono a diminuire di intensità se non a risolversi dopo questa procedura; ovviamente, se dovessero perdurare nel tempo, sarà premura del clinico saper distinguere la corretta eziologia alla base.

Symptoms of iNPH

Main symptoms

- Gait disturbance
- Incontinence
- Dementia

Additional symptoms

- Headache
- Psychiatric syndromes
- Dizziness/vertigo
- Extended need of sleep
- Large head circumference
- Impairment of sexual function
- Comorbidities

Figura 2: sintomi dell'idrocefalo normoteso (da 78)

Esistono diversi “mimic” della malattia che acquiscono le difficoltà nel porre una diagnosi precoce, posticipando così i trattamenti:

1.3.4 Diagnosi differenziale con l'idrocefalo secondario

In primis va citato l'idrocefalo normoteso secondario: si tratta sempre di una forma di idrocefalo comunicante (senza evidenza di ostruzioni del flusso liquorale all' RM); non c'è un elemento nella clinica che possa permetterci di fare una diagnosi differenziale e le due patologie, infatti coincidono in questo aspetto. È opportuno quindi considerare, effettuando una buona anamnesi, la presenza di condizioni morbose scatenanti (meningiti, emorragie subaracnoidee, trauma cranico...)

Più semplice è la distinzione rispetto ad una forma di idrocefalo ostruttiva, dove all'imaging vengono frequentemente individuate una stenosi acqueduttale o una ostruzione del quarto ventricolo.

1.3.5 Diagnosi differenziale con la malattia di Parkinson

Altra DD da dover escludere è la malattia di Parkinson: disturbo neurodegenerativo progressivo che affligge fino al 1.8% della popolazione anziana²⁶. Anche qui è fondamentale condurre una buona intervista del paziente e un corretto esame obiettivo teso a individuare i sintomi cardine di questo disturbo, come il tremore a riposo, la bradicinesia e la rigidità (ricordiamo come il pendolarismo degli AASS sia conservato nel iNPH mentre sia abolito nel PD). L'imaging può venirci in aiuto attraverso sia metodiche di più comune impiego come la TC o la RM o mediante tecniche più recenti come la SPECT e la PET: queste ultime sono molto utili per evidenziare il deficit dopaminergico nei pazienti con PD²⁷.

Un allargamento dei ventricoli all'imaging e la positività allo spinal tap test (descritto più avanti) aumenta il sospetto di iNPH mentre una buona risposta alla levodopa rende la diagnosi di PD più agevole.

1.3.6 Diagnosi differenziale con la malattia di Alzheimer

Tra le sfide più ostiche vi è senza dubbio la corretta distinzione tra un disturbo cognitivo da AD (Alzheimer disease) e da iNPH.

L'Alzheimer è infatti la più comune causa di demenza nell'adulto²⁸, arriva a interessare sino al 50% della popolazione sopra gli 85 anni, con una proporzionalità diretta rispetto all'anzianità²⁹.

In questo caso l'anamnesi della persona ma soprattutto i test psicometrici la fanno da padrone nel determinare il disturbo sottostante. Ricordiamo come nell'AD siano maggiormente intaccati domini come la memoria, l'apprendimento, l'orientamento, l'attenzione, la concentrazione, le funzioni esecutive e la scrittura.

Nel iNPH è la lentezza psicomotoria il sintomo più evidente e in generale le funzioni esecutive sono maggiormente colpite, mentre l'aspetto mnemonico tende a preservarsi nelle fasi iniziali.

1.3.7 Diagnosi differenziale con la demenza sottocorticale vascolare

Troviamo poi in DD la demenza sottocorticale vascolare, risultato di una degenerazione microvascolare che danneggia la sostanza bianca e il parenchima periventricolare.

L'imaging è fondamentale per distinguere le due condizioni patologiche dal momento che in entrambe i fattori di rischio sono gli stessi (ipertensione arteriosa, diabete, fumo...) così come entrambe condividono la stessa sintomatologia clinica: disturbo e lentezza del cammino, problematiche urinarie e decadimento cognitivo³⁰.

L'atrofia cerebrale può altresì confondere il quadro clinico; spesso essa rappresenta una sequela dell'AD, della demenza vascolare, dell'abuso alcolico o di altre situazioni predisponenti. Di fatto non può essere definita come diagnosi in sé e per sé ma è da considerare come un reperto radiologico riscontrabile all'RM. La causa sottostante deve comunque essere indagata.

1.3.8 Diagnosi differenziale con la mielopatia cervicale

Una condizione di spondilosi cervicale degenerativa può talvolta esitare in una mielopatia cervicale, caratterizzata da atassia del cammino e disturbi urinari; questo deve essere quindi tenuto in considerazione come diagnosi differenziale nel sospetto di un caso di idrocefalo normoteso. In questi casi la storia clinica del paziente può rilevare una persistente dolenzia a livello nucale e un'atassia che peggiora drasticamente in assenza del supporto visivo; negli stadi avanzati all'esame obiettivo viene valutato anche un certo grado di spasticità. A questi elementi vanno associati i reperti radiografici e le valutazioni dinamiche del CSF, che permettono di distinguere i due diversi disturbi.

1.3.9 Diagnosi differenziale con la stenosi lombare del canale spinale

Infine, in presenza di stenosi lombare del canale spinale solitamente si evince una difficoltà nella deambulazione proporzionale all'aumentare della distanza percorsa (differentemente dall'INPH, dove il disturbo della deambulazione non è correlato alla distanza), spesso in un contesto di dolenzia lombare persistente. Anche in questo caso l'esecuzione di una TC o di una Rm può mettere in luce la natura della malattia, dimostrando una stenosi del canale lombare.

1.4 DIAGNOSI NON INVASIVA

Pur non essendoci un pensiero univoco su quali siano i test più indicati a porre una diagnosi o a valutare l'efficacia ai trattamenti possiamo dire che esistono diversi esami a cui sottoporre il paziente relativi ai singoli disturbi che compongono il quadro clinico; poiché il disturbo del cammino regredisce più facilmente e più velocemente rispetto agli altri parametri quest'ultimo sarà tenuto maggiormente in considerazione quando occorre sottoporre il paziente allo shunt o allo spinal tap test.

È importante capire come non sia semplice stabilire un range normale di risultati, dal momento che si prendono in considerazione persone anziane spesso soggette ad altre problematiche che possono influire sulla deambulazione, sulla cognitività e via discorrendo.

1.4.1 I test del cammino

Necessari per avere delle misure comparabili tra i diversi pazienti e nello stesso paziente in tempi diversi. La semplice valutazione e descrizione non sono, di fatto, sufficienti. È sempre meglio disporre di un supporto video.

Step length, 180°/360° turn, Gait speed, Timed up and go test sono i principali.

1.4.2 Valutazione dell'incontinenza

Si basa sull'anamnesi, indagando la presenza di pollachiuria, urgenza minzionale e incontinenza (anche fecale) e sull'esclusione di cause concomitanti.

1.4.3 Test neuropsicologici

Ve ne sono moltissimi e non c'è un test più indicato di altri; si eseguono in batteria sempre tenendo conto del tempo necessario per effettuarli e, se possibile, beneficiando dell'aiuto di un neuropsicologo esperto.

- Mini Mental State Examination (MMSE) è uno dei test più largamente impiegati nella valutazione del declino cognitivo pur non essendo specifico per l'iNPH (indaga meglio le demenze corticali rispetto a quelle sottocorticali.) valuta l'orientamento nel tempo e nello spazio, l'attenzione e la memoria a breve termine, il calcolo, il linguaggio e la capacità di eseguire comandi semplici. Pazienti affetti da iNPH hanno punteggi inferiori rispetto ai controlli sani e lo shunt ne migliora i risultati^{31,32}.

| | Task | Max. points |
|-----|---|-------------|
| 1. | What is the: Year? Season? Date? Day? Month? | 5 |
| 2. | Where are we: Country? State? Town? Hospital? Floor? | 5 |
| 3. | Name 3 objects (apple, penny, table), taking 1 second to say each, then ask the patient to repeat the 3 words. Repeat the task until the patient learns all 3, up to 6 trials. The score is based on the first trial. | 3 |
| 4. | Serial sevens: Subtract 7 from 100, then subtract 7 from the result, etc., continuing through five subtractions. Score the number of correct answers. | 5 |
| 5. | Ask to recall the three objects named in test item 3. | 3 |
| 6. | Point at a pencil and a watch. Have the patient name them as you point. | 2 |
| 7. | Ask the patient to repeat "No ifs, ands, or buts"—only 1 attempt. | 1 |
| 8. | Have the patient follow a 3-stage command: "Take the paper in your right hand. Fold the paper in half. Put the paper on the floor." | 3 |
| 9. | Have patient read and obey the following: "Close your eyes." | 1 |
| 10. | Have patient write a sentence of his/her own choice. | 1 |
| 11. | Have patient copy the overlapping pentagon design below. | 1 |
| | Sum | 30 |

Design for task 11:

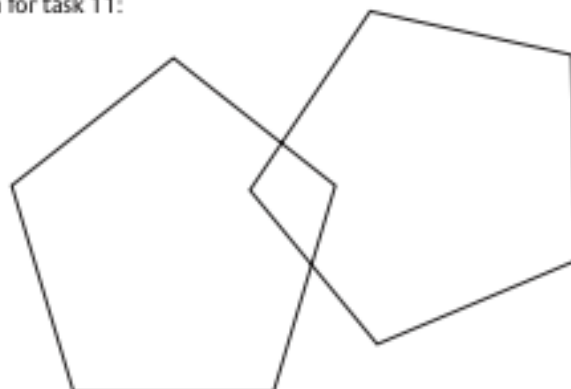


Fig. 6.1 Mini Mental State Examination. A score of 30 indicates normal cognition, a low score indicates severe cognitive impairment. The performance of the MMSE test may be influenced by other diseases, especially by depression. Modified from Strauss et al.⁶

Figura 3: Mini Mental State Examination (da 78)

- Grooved Pegboard Test: serve a misurare la coordinazione mano-occhio, la concentrazione e la velocità motoria³³ attraverso l'inserimento di pioli di diverse forme in una tavola nel minor tempo possibile. Anche questo test, come il precedente, è rapido e può essere somministrato facilmente. I risultati sono età-dipendenti e migliorano dopo lo shunt³².

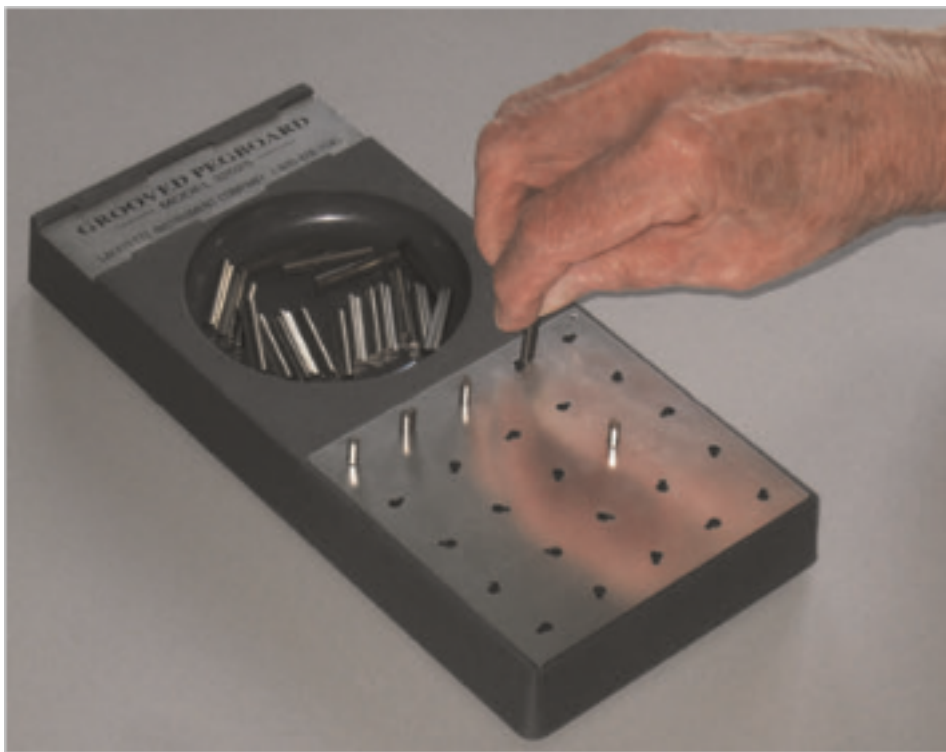


Figura 4: Grooved Pegboard Test (da 78)

- Rey Auditory Verbal Learning Test: indaga l'apprendimento e la memoria a lungo termine verbale attraverso il richiamo immediato e differito di una lista di parole³³. Ha lo svantaggio di richiedere molto tempo per essere eseguito.
- Digit Span Test: utilizza delle sequenze numeriche per valutare la working memory³¹ e la memoria a breve termine.
- Trial-Making Test: serve per misurare la velocità, l'attenzione e la flessibilità mentale^{33,34} del soggetto, al quale viene richiesto di unire in ordine crescente un

insieme di numeri eventualmente alternati a lettere (b) su una tavola nel più breve tempo possibile senza sollevare la penna.

Task 1

Task 2

Task 1 and Task 2 are presented in two separate rectangular frames. Task 1 contains 24 numbered circles (1-24) and one circle labeled 'END'. Task 2 contains 24 lettered circles (A-Z) and one circle labeled 'END'. The layout of circles in Task 2 is identical to Task 1, but the numbers are replaced by letters.

Figura 5: Trial Making Test A e B (da 78)

- Stroop Test: è un test molto utile per capire la differenza di velocità necessaria per rispondere correttamente ai task sopprimendo uno stimolo interferente.



Figura 6: Stroop Test (da 78)

1.5 IMAGING

Si sta cercando sempre di più di delineare la malattia e il suo monitoraggio senza manovre diagnostiche invasive.

1.5.1 TC

La TC è la metodica più comunemente utilizzata sia per la valutazione dell'allargamento ventricolare che per l'esclusione di cause di idrocefalo che possano giustificare questo fenomeno all'imaging. Essa è in grado quindi di distinguere le forme idiopatiche da quelle secondarie e di individuare eventuali controindicazioni al trattamento dell'iNPH.

Il tipico reperto di malattia alla TC è dato da un allargamento dei ventricoli (caratterizzati da margini sfumati) prevalentemente a carico dei corni frontali; il terzo ventricolo, se pur dilatato, mantiene la sua forma ovale.

Per poter seguire l'andamento della malattia in un paziente è opportuno stabilire degli indici misurabili, quale, ad esempio, l'indice di Evans, un parametro facile da calcolare e di largo impiego. Questo consiste nel rapporto tra la massima ampiezza dei corni frontali e il massimo diametro interno del cranio allo stesso; nell'idrocefalo normoteso il rapporto è patologico ($> 0,3$)³⁶.

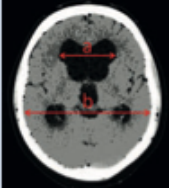
| Index | Image | Calculation | Advantages | Disadvantages/pitfalls |
|--------------------------|---|---------------------|--|--|
| Evans index ⁴ |  | Evans index = a/b | <ul style="list-style-type: none">• Widespread• Easy to calculate | <ul style="list-style-type: none">• Gantry inclination affects the index• CT and MRI not comparable |

Figura 7: Indice di Evans, per la misura dell'allargamento ventricolare (da 78)

I valori però variano in base all'angolazione delle singole scansioni della TC³⁷.

1.5.2 RM

Rispetto alla TC, la RM riesce a individuare problematiche a carico dei tessuti periacqueduttali che possono giustificare una stenosi funzionale; è inoltre possibile valutare il flusso di liquido cefalorachidiano.

Per questa ragione è considerata un'indagine diagnostica secondaria alla TC da riservarsi a quadri compatibili ad una stenosi funzionale e a casi in cui si sospetta che il quarto ventricolo possa essere ostruito.

La velocità di flusso del liquor ha una correlazione stretta con la patogenesi dell'iNPH: l'individuazione di valori $>24.5\text{mL/s}$ acquiscono i sospetti diagnostici sebbene non siano un reperto costante nei soggetti affetti.

- Tra le tecniche impiegate troviamo il “Diffusor Tensor Imaging”, una particolare tipologia di scansione che, nonostante non faccia ancora parte dei criteri diagnostici, a seconda dello studio considerato^{38,39} può mettere in luce diversi aspetti patologici: cambiamenti microstrutturali della sostanza bianca periventricolare, modifiche della sostanza bianca anteriore che potrebbero alterare il segnale tra la corteccia frontale e i gangli della base, e importanti considerazioni riguardanti la capsula interna e il sistema limbico posteriore nella diagnosi differenziale tra iNPH e AD⁴⁰.
- Altra modalità di indagine emergente è la “Multifrequency Magnetic Resonance Elastography”, la quale, inducendo vibrazioni meccaniche, è in grado di misurare la riduzione delle proprietà viscoelastiche caratteristica delle regioni periventricolari.

L'imaging viene inoltre impiegato dopo le manovre curative, atto a escludere la presenza di complicazioni, a misurare le dimensioni dei ventricoli dopo lo shunt, a stabilire il corretto posizionamento del catetere ventricolare e di quello addominale e il settaggio iniziale della valvola stessa.

Si predilige l'impiego di indagine mediante TC e Rx in due proiezioni; l'Rm non sembrerebbe avere particolari vantaggi se non una riduzione dell'esposizione alle

radiazioni: questo vale sia per il controllo post-operatorio, sia per il follow up del paziente, a distanza di 3, 6, 12 mesi per poi essere svolto con cadenza annuale.

1.6 DIAGNOSI

Il reperto cruciale attorno a cui ruota definizione di ‘idrocefalo’ è l’espansione ventricolare. Non è possibile, attualmente, fare diagnosi di iNPH senza ricorrere all’impiego di manovre invasive. Questo poiché non è possibile ricavare unicamente da TC e RM una stima di valori come l’indice pressione-volume, la resistenza e la pressione statica del flusso liquorale^{41,42}. Esistono tentativi di sostituzione di esami invasivi i quali però sono ancora gravati da diverse problematiche: i tassi di falsi positivi alla cisternografia TC sono superiori al 60% mentre il riscontro di velocità del flusso liquorale >24.5mL/s alla fRM costituisce un cut off troppo stringente, aumentando il tasso di falsi negativi.

1.6.1 Monitoraggio della pressione intracranica (ICP)

Il monitoraggio della pressione intracranica (ICP) perché sia rilevante per il sospetto diagnostico deve avere una durata minima di 24-48 ore, dal momento che fluttuazioni circadiane sono considerate fisiologiche; i reperti degni di nota sono dati da un aumento della attività delle onde di tipo ‘B’⁴³ (da associarsi ad altri parametri onde evitare falsi positivi) e da un innalzamento dell’ampiezza delle pulsazioni ICP^{44,45}.

Tale monitoraggio può essere effettuato mediante il test di infusione lombare: una infusione costante di CSF artificiale nello spazio subaracnoideo lombare o in un ventricolo laterale indotta per aumentare la pressione fino al raggiungimento di un nuovo steady-state dove si assume che il tasso di riassorbimento del liquor sia uguale a quello di infusione. Con questo siamo in grado di determinare la resistenza del flusso (sensibilità tra 56 e 100% e specificità tra 50 e 90%)^{46,47}.

1.6.3 Test di infusione ventricolare

Secondo la flowchart diagnostica, nel sospetto di una forma ostruttiva di idrocefalo, vi è l'indicazione a eseguire un test di infusione ventricolare; se, al contrario, viene ipotizzata una forma di idrocefalo comunicante è suggeribile effettuare il test di infusione lombare^{48,49,50}.

In presenza di aumentata resistenza di outflow, ovvero della variazione della pressione a seguito di un bolo, viene calcolata una differenza di 4 mmHg tra la pressione vigente a livello spinale e a livello ventricolare.

1.6.4 Test di infusione spinale

Il test di infusione spinale può essere collocato a metà strada tra un bolo e un test a infusione continua: i valori pressori sono costantemente registrati, anche a fine procedura, e non si evidenzia un 'plateau' pressorio a causa dell'elevata velocità di infusione. Gli effetti collaterali associati alla metodica sono relativamente rari e regrediscono al suo termine; tra i più comuni si osserva la comparsa di cefalea nell'11% della casistica.

1.6.5 Test a infusione continua

Nel test a infusione continua viene predefinito il valore pressorio da raggiungere e, in base a questo, con l'ausilio di specifiche curve di livelli pressori, viene calcolata la differenza tra il riassorbimento e la produzione di CSF. È un metodo più complesso da utilizzare e non pienamente condiviso da tutti i gruppi di ricerca.

1.6.6 Tap Test

Il tap test è un esame basato sul razionale dello shunt: viene sottratta una quota di liquor, normalmente tra i 40 e i 60 mL, al fine di determinare un miglioramento della circolazione liquorale; il soggetto viene rivalutato dal punto di vista clinico al termine della procedura (dopo 2-4 ore e anche a seguito di 24-48 ore) e vengono documentati eventuali

miglioramenti dei sintomi secondo le scale di valutazione adottate. Il test dimostra un elevato valore predittivo positivo⁴⁷ ma una bassa sensibilità, per cui si ritiene sia meglio far dipendere la decisione di effettuare o meno la procedura di shunt sulla base di una doppia valutazione, il tap test e il test di infusione⁴⁷.

1.6.7 Drenaggio esterno lombare

Alcuni autori suggeriscono infine come altra modalità di indagine il drenaggio esterno lombare. È opportuno utilizzare un rapporto di effusione di 50 mL in 8 ore ed eseguire questa metodica solo al riscontro di una negatività ad un tap test precedentemente effettuato. Il paziente si può alzare solo al termine della procedura, una volta chiuso il drenaggio. I vantaggi sono dati dal basso riscontro di falsi negativi e dai benefici della procedura osservabili alla Rm con mdc⁵¹.

Per quanto concerne la valutazione biochimica del liquido cefalorachidiano al di là del riscontro di livelli di amiloide 1-42 ridotti e di valori di TNFalfa aumentati⁵², viene considerato come patognomonico di iNPH un alto indice di alfa-2 glicoproteinca ricca in leucina⁵³.

1.6.8 Flowchart

Ricapitolando, si parte dal sospetto di iNPH, sulla base della storia clinica del paziente, del disturbo della deambulazione e degli altri sintomi della triade di Hakim; viene quindi stabilita la presenza di idrocefalo attraverso l'impiego di TC o RM: un l'indice di Evans >0.3 richiede l'adozione di metodiche invasive quali il test di infusione lombare o il monitoraggio del liquido cerebrospinale delle 24 ore.

Si passa quindi al Tap Test, necessario per valutare l'eleggibilità al trattamento chirurgico: se il paziente mostra un miglioramento a distanza di 2-4 ore e al passare di 24-48 ore (oppure se si evidenzia un aumento dell'attività delle onde beta >50%) si pone l'indicazione per lo shunt.

In caso contrario si può proporre l'esecuzione del drenaggio lombare di CSF di 48-72 ore al termine delle quali il soggetto viene nuovamente visitato: anche qui un miglioramento clinico costituisce un'indicazione per lo shunt.

Un approccio conservativo è necessario in caso di riscontro di un'attività delle onde beta nella norma o in presenza di parametri di resistenza dell'outflow fisiologici.



Figura 8: Algoritmo diagnostico dell'iNPH (da 78)

1.7 TRATTAMENTO CHIRURGICO

I sistemi di derivazione utilizzati al giorno d'oggi sono costituiti da tre componenti: un catetere ventricolare, una valvola, la quale permette al flusso liquorale di procedere in una sola direzione, e un drenaggio peritoneale.

Una volta che viene posta l'indicazione all'esecuzione dello shunt, è opportuno scegliere il tipo di device più appropriato; in caso di paziente ambulatoriale è maggiormente indicato l'impiego di uno shunt a gravità assistita mentre, nel caso di un soggetto allettato, è più consigliabile utilizzare una valvola a pressione programmabile, dal momento che vi è un minor rischio di eccedere nel drenaggio di liquor.

La pressione iniziale è posta a 5 cm, ma può essere regolata in base alle necessità e alla comparsa di complicanze.

La procedura prevede il posizionamento supino del soggetto, con la testa inclinata di 45-60% verso sinistra; in seguito, si esegue l'intervento in direzione prossimo-distale, partendo dall'impianto del catetere ventricolare ed eseguendo in un secondo momento il posizionamento di quello in sede addominale.

Il foro prossimale è effettuato nel punto di Kocher (2 cm precoronale e 3 cm paramediano) e permette l'inserimento del catetere completamente sotto la cute a livello del corno frontale.

Il catetere che verrà posizionato nel sistema ventricolare, è collegato ad un reservoir dal quale ne parte un altro distale che verrà posto sul piano subgaleale unito ad una valvola. Prima di collegare il dispositivo viene valutato l'effettivo scorrimento del liquido cerebrospinale pungendo il sistema ventricolare per mezzo di una cannula: se non vi sono problematiche il catetere viene spinto nel ventricolo e il liquor comincia così a scorrere nel reservoir.

Viene poi effettuata una seconda incisione posteriormente e superiormente al padiglione auricolare per permettere l'inserimento della valvola: il corretto posizionamento viene valutato con una radiografia del cranio.

La terza incisione, in sede ombelicale, permette il collocamento del catetere peritoneale, il quale viene poi collegato alla regione retroauricolare.

Il catetere distale può essere inserito mediante due modalità: attraverso l'uso di un trocar (da preferirsi secondo gli studi più recenti) oppure in tecnica open.

1.8 SCALE E PUNTEGGI

Esistono diverse scale che ci permettono di valutare sia il grado di compromissione del paziente e il decorso della malattia sia di confrontare i diversi quadri clinici.

1.8.1 Black Grading Scale

La Black Grading Scale⁵⁴ quantifica il miglioramento sintomatologico post procedura chirurgica suddividendo l'entità del recupero in 6 classi senza però tenere conto della condizione patologica pre-trattamento e senza valutare nello specifico gli aspetti caratteristici dell'idrocefalo normoteso; in compenso può essere utilizzata per confrontare l'andamento della malattia tra i diversi pazienti.

1.8.2 Indice del miglioramento post-operatorio

L'indice del miglioramento post-operatorio^{55,56} è un parametro creato per stimare la percentuale di recupero del paziente: va da 0, dove si intende l'assenza di miglioramenti, fino a 1, con cui si indica un'eccellente diminuzione dell'entità dei reperti patologici cardinali.

A differenza della scala di valutazione precedente, questa si focalizza sui singoli sintomi principali, senza però considerare quelli secondari, i quali divengono sempre più importanti all'aggravarsi del quadro patologico.

1.8.3 Scala di valutazione di Stein-Langfitt

La scala di valutazione di Stein-Langfitt⁵⁷ descrive la condizione clinica dei pazienti sia prima che a seguito della procedura terapeutica, ponendo l'accento sulle capacità residue dei soggetti. Poiché in questa scala non vengono analizzati i singoli sintomi nello specifico, ne consegue che ci siano una minore capacità discriminatoria rispetto alle altre scale e una maggiore difficoltà nell'identificare il grado di gravità della malattia.

1.8.4 Kiefer Grading Scale

La Kiefer Grading Scale⁵⁸ prende in analisi sia i sintomi facenti parte della triade di Hakim sia quelli secondari come la cefalea e la nausea (dizziness), soppesandoli in maniera diversa; questa sua accuratezza la rende adatta alla valutazione del singolo paziente nel decorso della patologia ma poco utile per confrontare l'andamento della malattia in pazienti diversi dove è preferibile l'impiego del NPH Recovery Rate^{59,60}. Quest'ultimo è ben correlabile al Black Grading Scale per la valutazione post shunt.

NPH recovery rate

$$= \frac{\text{NPH grading}_{\text{postoperative}} - \text{NPH grading}_{\text{preoperative}}}{\text{NPH grading according to Kiefer}_{\text{preoperative}}} \times 10$$

Figura 9: NPH recovery rate (da 78)

1.8.5 Comorbidity Test

Infine, dal momento che l'idrocefalo normoteso è una patologia tipica dell'anziano sarà importante valutare la presenza di altre affezioni attraverso l'impiego del Comorbidity Test, atto sia ad escludere condizioni nelle quali lo shunt non condurrebbe a nessun tipo di recupero funzionale⁶⁰, sia a calcolare i fattori di rischio coinvolti nella patogenesi del disturbo.

Pazienti con un CMI di 0-1 hanno maggiori probabilità di miglioramento post procedura chirurgica rispetto ai soggetti con 6-8 punti.

In generale un CMI da 0 a 3 rappresenta un fattore prognostico positivo; valori da 3 a 6 mettono in discussione l'indicazione allo shunt e valori superiori a 6 non fanno presagire un recupero ottimale post chirurgia⁶².

1.9 FOLLOW UP

La letteratura attuale suggerisce di disporre i tempi di controllo dell'andamento della patologia a 1, 3, 6 e a 12 mesi di distanza dall'esecuzione dello shunt^{62,63}.

Le prime valutazioni, a 1 e a 3 mesi, hanno il razionale non solo di identificare un eventuale precoce miglioramento sintomatologico, ma anche di escludere possibili complicanze post-chirurgiche; viene eseguita una TC al fine di annotare significativi cambiamenti volumetrici dei ventricoli e per valutare eventuali segni di eccessivo drenaggio di liquor.

A 6 mesi viene nuovamente eseguita una TC dove vengono calcolati i volumi tra cui l'indice di Evans: associando i dati ottenuti alla valutazione sintomatologica del paziente (elemento di maggior peso nella decisione clinica) viene stabilito se modificare l'apertura della valvola.

1.10 PROGNOSI

Una meta-analisi condotta per la stesura delle linee guida del trattamento dell'idrocefalo normoteso riporta un miglioramento sintomatologico dal 31% al 100% dei pazienti dai 3 mesi ai due anni dall'esecuzione dello shunt. Tra i 3 e i 5 anni il tasso di miglioramento è compreso tra il 61% e il 91%⁶⁴.

Nello specifico si dimostra un recupero motorio tra il 58% e il 90% dei pazienti, mentre i gli altri sintomi compresi quelli cognitivi mostrano un miglioramento tra il 29% e l' 80% dei pazienti⁶⁴.

I dati riportati vanno considerati assieme alle comorbilità del singolo paziente, alla tempestività della diagnosi, alla presenza di atrofia cerebrale e all'entità del disturbo.

1.11 ESAMI NEUROPSICOLOGICI

La patologia viene indagata con il supporto di diversi strumenti, tra cui i test neuropsicologici, al fine di identificare quelle che sono le alterazioni maggiormente causate dall'idrocefalo normoteso.

I test utilizzati in clinica sono molteplici e vengono somministrati al paziente in momenti diversi: nella diagnosi, quindi prima di sottoporre il soggetto ad un eventuale intervento neurochirurgico e dopo quest'ultimo, per valutare l'andamento clinico.

In un secondo momento i punteggi ottenuti nei singoli test vengono calcolati da un neuropsicologo e inseriti in una tabella Excel.

I test attualmente somministrati all'Ospedale Policlinico San Martino sono i seguenti:

- MMSE₆₅: un test di screening di rapida somministrazione che valuta l'orientamento spazio-temporale, la memoria, il calcolo, il linguaggio e la prassia costruttiva.
- MoCa₆₆: un altro test di screening più ampio e sensibile del MMSE; esso esplora diversi domini tra cui attenzione, le funzioni esecutive, la memoria, il linguaggio, il calcolo, l'orientamento spazio-temporale e le abilità visuocostruttive del soggetto.
- FAB (Frontal Assessment Battery)₆₇: è un test che esplora selettivamente le funzioni frontali valutando la flessibilità mentale, il controllo inibitorio, gli schemi di programmazione motoria, la classificazione e la fluenza fonemica.
- TMT a e b₆₈: per misurare la velocità, l'attenzione e la flessibilità mentale del soggetto.
- Test di Stroop₆₉: sonda la capacità e la velocità da parte del soggetto esaminato di sopprimere uno stimolo interferente.
- 15 parole di Rey₇₀: test che valuta le capacità di apprendimento verbale e la memoria.

- Figura di Rey⁷¹: consiste in una figura priva di significato che il soggetto è chiamato a copiare e successivamente ri-disegnare basandosi sulla propria memoria spaziale.
- Fluenza verbale fonemica e semantica⁷²: in un minuto di tempo il paziente deve elencare il maggior numero di parole appartenenti ad una stessa categoria (fluenza semantica) o che iniziano per una determinata lettera (fluenza fonemica).
- Test dell'Orologio⁷³: si richiede al soggetto di disegnare un orologio che segna le 11.10. E' un test che valuta le funzioni esecutive e le abilità visuospaziali.
- Symbol Digit Modality Test⁷⁴: In questo test il compito del paziente è quello di sostituire nel minor tempo possibile una serie di simboli con i numeri corrispondenti con il supporto di una legenda.

L'utilizzo di questa batteria è volto ad indagare un ampio numero di domini cognitivi, non limitandosi all'impiego di test di screening cognitivo come il MMSE o il MoCA. Normalmente il tempo impiegato per poterli effettuare è di circa un'ora anche se questo lasso di tempo varia notevolmente in base al soggetto preso in esame, a eventuali comorbilità e alla gravità del quadro clinico.

1.12 Valutazione motoria

Viene valutata anche la deambulazione in momenti diversi, in modo tale da mettere in luce eventuali miglioramenti nel tempo post-chirurgia.

Nello specifico, vengono sondati molteplici domini motori, tra cui la stabilità, l'equilibrio, la velocità di movimento e la capacità di svolgere diversi compiti di natura sia motoria e cognitiva all'unisono.

All'Ospedale Policlinico San Martino la somministrazione dei test motori rientra tra i compiti dei fisiatristi. La batteria impiegata è attualmente la seguente:

- BBS (Berg Balance Scale)⁷⁵: viene analizzato l'equilibrio in diversi contesti (da seduti, in ortostatismo e in movimento).

- SPPB (Short Physical Performance Battery)⁷⁶: il punteggio viene calcolato valutando l'equilibrio e la capacità del soggetto di eseguire diversi task motori.
- TUG (Timed Up and Go)⁷⁷: dà indicazioni sulla mobilità generale, sulla velocità del passo, sull'equilibrio del paziente e il rischio di cadute. È semplice, breve, affidabile e molto usato nelle patologie neurologiche. Esso viene svolto anche in una versione dual task in cui si chiede di svolgere il task motorio contando all'indietro di tre in tre

2 RAZIONALE E OBIETTIVI

In questo studio ci si è chiesti se esistesse una correlazione tra le volumetrie di sostanza bianca, sostanza grigia e liquor con le performance cognitive e motorie. L'obiettivo è, quindi, quello di individuare, attraverso una raccolta dati di volumetrie cerebrali di un gruppo di soggetti reclutati presso i reparti di Neurologia e Neurochirurgia dell'Ospedale Policlinico San Martino, un fattore promuovente lo sviluppo dell'idrocefalo normoteso.

In particolare, ci si è domandati quali siano i test neuropsicologici e motori tra quelli somministrati nella routine della valutazione del paziente con sospetto idrocefalo normoteso al San Martino che correlano maggiormente con le volumetrie acquisite.

Sono stati reclutati 20 soggetti, 14 di sesso maschile e 6 di sesso femminile (età media = 75.80 ± 5.61 ; scolarità = 9.00 ± 4.08). Sono stati selezionati i pazienti a partire dal sospetto di idrocefalo normoteso sulla base della storia clinica e delle indagini neuroradiologiche effettuate. Sono stati esclusi dallo studio pazienti in cui risultasse evidente una coesistenza di altre problematiche di interesse neurologico come la patologia di Alzheimer, per non alterare i risultati ottenuti.

I pazienti reclutati sono stati sottoposti ad una prima valutazione motoria e cognitiva (T0) da cui sono stati ricavati i dati al baseline. Successivamente, durante un ricovero in regime di day hospital nel reparto di Neurochirurgia dell'Ospedale Policlinico San Martino, i pazienti sono stati sottoposti a derivazione liquorale prolungata della durata di 24h con cui sono stati sottratti circa 250 cl di liquor. Circa 14 giorni dopo la procedura, è stata ripetuta la stessa valutazione motoria e cognitiva effettuata al baseline (T1), in modo da ottenere così dati con cui poter effettuare un raffronto con la situazione al T0.

3 RACCOLTA DATI

Mediante l'impiego della risonanza magnetica sono state acquisite le immagini in sequenza T1 delle strutture cerebrali dei soggetti facenti parte dello studio alla diagnosi del disturbo.

Per l'elaborazione delle varie volumetrie è stato utilizzato SPM12, un programma statistico per l'analisi dei dati strutturali e funzionali di risonanza magnetica, nel quale sono stati caricati i file delle risonanze di ogni paziente per ricavarne una quantificazione volumetrica. Le immagini non sono state pre-processate prima di essere inserite nel programma SPM12.

Infine, nel terminale sono stati dedotti i volumi della sostanza grigia, della sostanza bianca e il volume del liquido cefalorachidiano, sia in voxel che in millimetri cubi.

I dati sono stati inseriti in una tabella Excel e formattati in maniera tale che fosse possibile effettuare l'analisi statistica, la quale è avvenuta tramite il programma SPSS versione 26.0.

4 RISULTATI

Come menzionato in precedenza, in questo studio longitudinale sono stati considerati dati acquisiti al tempo zero (T0) e a 14 giorni di distanza dalla derivazione esterna prolungata (T1): i risultati ottenuti ai test cognitivi e motori sono stati messi a confronto con le volumetrie cerebrali ottenute.

Nello specifico, ci si è soffermati su tre test considerati di screening per quanto concerne l'ambito delle funzioni cognitive, ovvero:

- Mini Mental State Examination⁶⁵
- il MoCA (Montreal Cognitive Assessment)⁶⁶
- FAB (Frontal Assessment Battery)⁶⁷

I test motori adottati sono:

- BBS (Berg Balance Scale)⁷⁵
- SPPB (Short Physical Performance Battery)⁷⁶
- TUG (Timed Up and Go)⁷⁷ --svolto anche in una versione dual task in cui si chiede di svolgere il task motorio contando all'indietro di tre in tre

La tabella sottostante (Tabella 1) raffigura le analisi descrittive del campione in merito alle differenti variabili prese in considerazione, elencate nella colonna di sinistra.

Viene, quindi, indicato il numero dei soggetti considerati per la valutazione di una determinata variabile (N) e vengono mostrati i punteggi minimi, i punteggi massimi, la media e la deviazione standard.

| | N | Minimum | Maximum | Mean | Std. Deviation |
|-------------------------|----|---------|---------|------|----------------|
| C ₁ | 20 | 26.8 | 39.6 | 33.9 | 3.5 |
| C ₂ | 20 | 13.1 | 31.3 | 22.9 | 4.4 |
| C ₃ | 20 | 33.8 | 55.8 | 43.2 | 6.3 |
| Parenchimal Fraction | 20 | 44.2 | 66.2 | 56.8 | 6.3 |
| MMSE T ₀ | 19 | 18 | 30 | 25.3 | 4.0 |
| MoCA T ₀ | 16 | 4 | 26 | 18.0 | 6.1 |
| FAB T ₀ | 16 | 7 | 17 | 12.3 | 2.6 |
| BBS T ₀ | 18 | 16 | 53 | 39.6 | 14.0 |
| SPPB T ₀ | 18 | 1 | 11 | 4.7 | 3.5 |
| TUG T ₀ | 18 | 9.1 | 62.0 | 25.6 | 16.0 |
| TUG dual T ₀ | 18 | 10.0 | 96.0 | 34.9 | 22.0 |

Tabella 1: analisi descrittiva del campione in merito alle differenti variabili.

Dal momento che la distribuzione dei dati non presenta un andamento di tipo gaussiano, è stato necessario utilizzare termini di correlazione non parametrici.

E' stato utilizzato il coefficiente di correlazione Rho (R) di Spearman per osservare il grado di relazione tra le varie volumetrie (C₁= sostanza grigia, C₂= sostanza bianca, C₃=liquor) e i test cognitivi e motori. Il valore di R varia da 1, che indica una perfetta correlazione positiva, a -1, che indica una perfetta correlazione negativa; un valore pari a 0 indica assenza di correlazione.

Il 'p value' stabilisce se il risultato ottenuto sia significativo o meno.

Al T₀ è emersa una correlazione significativa (p=0,05) tra il volume della sostanza grigia e il test di MoCA, con un coefficiente di correlazione di 0.498 e con la FAB (R= 0.673 e p= 0.04).

Il risultato sopra citato è stato estrapolato dalla Tabella 2.

| Control Variables | | MoCA T ₀ | FAB T ₀ |
|--|---------|---------------------|--------------------|
| C ₁ | R | 0.498 | 0.673 |
| | P value | 0.050 | 0.004 |
| C ₂ | R | 0.077 | 0.448 |
| | P value | 0.778 | 0.082 |
| C ₃ | R | -0.392 | -0.762 |
| | P value | 0.133 | 0.001 |
| Parenchimal Fraction (C ₁ +C ₂) | R | 0.392 | 0.762 |
| | P value | 0.133 | 0.001 |

Tabella 2: indice di correlazione e p value tra il MoCA test e la FAB al T₀ e le volumetrie acquisite.

È interessante notare una correlazione inversa riscontrata tra il volume del liquido cefalorachidiano C₃ e la FAB (coefficiente di correlazione = -0.762 e p = 0.01) e viceversa una proporzionalità diretta tra la somma dei volumi del parenchima cerebrale (C₁ e C₂, ‘parenchimal fraction’) e la FAB (R= 0.762 e p=0.01). Quest’ultima è illustrata nel Grafico 1.

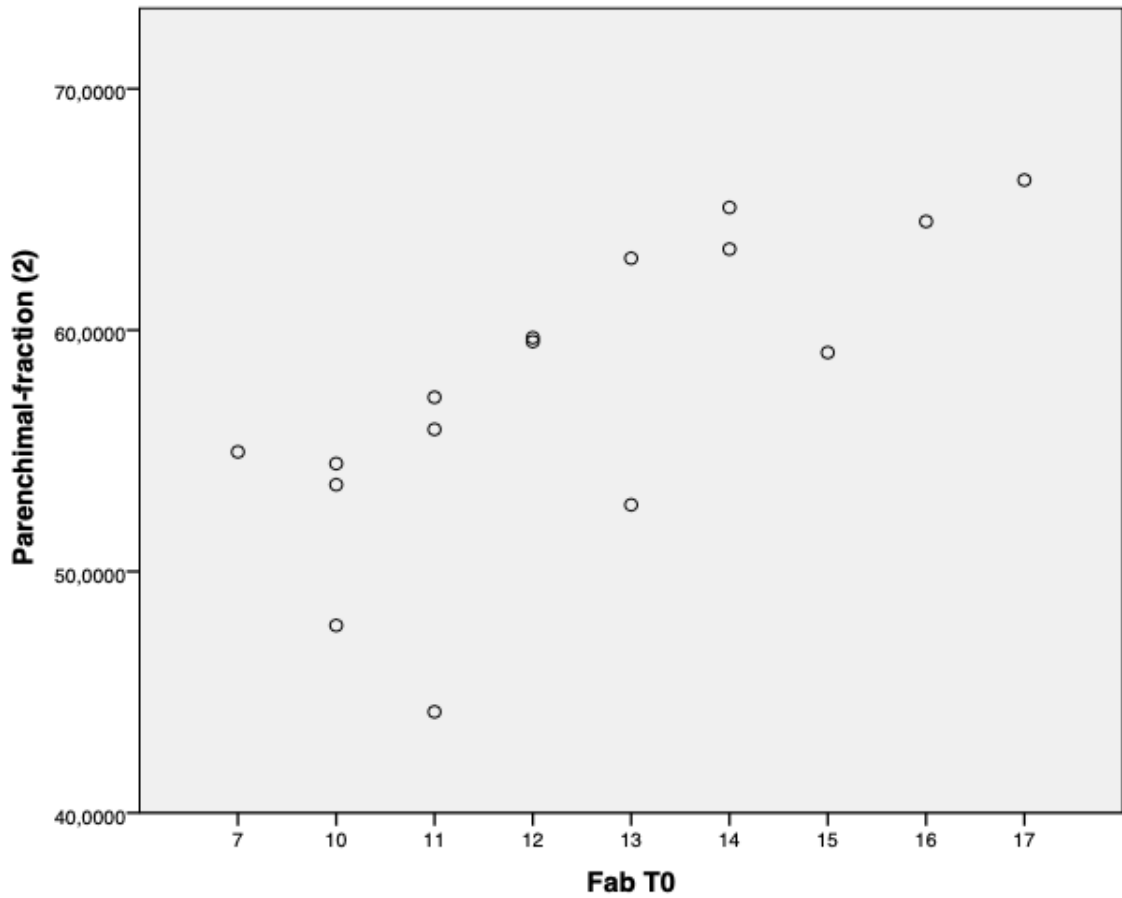


Grafico 1: sulle ordinate il 'parenchymal fraction' (C_1+C_2), sulle ascisse i valori del FAB al tempo T_0

L'analisi successiva ha avuto come scopo il verificare se, a seguito di una correzione dei parametri in base alla scolarità e all'età dei soggetti reclutati, i risultati ottenuti rimanessero significativi. L'incrocio de parametri C_1 e C_3 con la FAB al tempo zero rimane significativo come si evince dalla tabella (Tabella 3)

| Control Variables | | FAB T_0 | |
|-------------------|-------|-----------|-------|
| Scolarità & Età | C_1 | R | 0.64 |
| | | P value | 0.015 |

| | | |
|----------------------|---------|-------|
| C₂ | R | 0.45 |
| | P value | 0.11 |
| C₃ | R | -0.68 |
| | P value | 0.01 |

Tabella 3: indice di correlazione e p value tra la FAB al T₀ e le volumetrie tenendo conto dell'età e della scolarità dei soggetti.

Successivamente i dati raccolti sono stati ulteriormente ‘normalizzati’ per i giorni trascorsi tra il tempo T₀ e il tempo T₁ (14 giorni).

Questo ha messo in luce diversi cambiamenti. Non vi è più una correlazione significativa tra C₁ e la FAB al tempo T₁ (p= 0.699) e nemmeno tra il liquor C₃ e la FAB (p= 0,332), ma, invece, risulta una stretta dipendenza tra il volume della sostanza bianca C₂ e la FAB con una R negativa di -0.756 e p= 0.007, illustrato nel Grafico 2.

| | | | FAB T₀ | FAB T₁ |
|-----------------------------|----------------------|---------|--------------------------|--------------------------|
| Spearman's rho | C₁ | R | -0.355 | 0.132 |
| | | p value | 0.285 | 0.699 |
| | | N | 11 | 11 |
| | C₂ | R | -0.718 | -0.756 |
| | | p value | 0.013 | 0.007 |
| | | N | 11 | 11 |
| | C₃ | R | 0.636 | 0.323 |
| | | p value | 0.035 | 0.332 |
| | | N | 11 | 11 |
| Parenchimal Fraction | | R | -0.636 | -0.323 |
| | | p value | 0.035 | 0.332 |
| | | N | 11 | 11 |

Tabella 4: indice di correlazione e p value tra i valori della FAB ai tempi T₀ e T₁ e le volumetrie

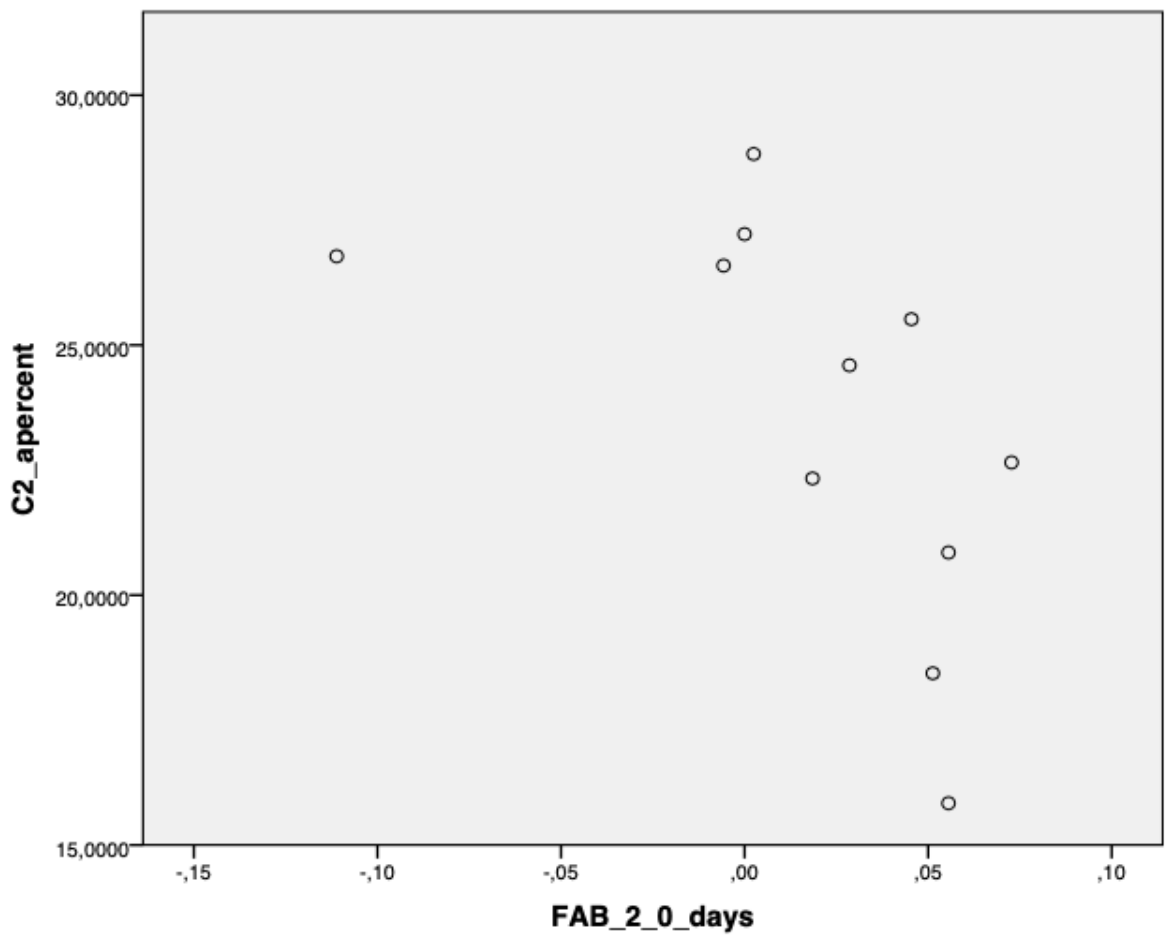


Grafico 2: sulle ordinate i volumi della sostanza bianca (C_2), sulle ascisse i risultati della FAB al tempo T_1

5 CONCLUSIONI

In conclusione, questo studio ha evidenziato delle correlazioni significative tra i test neuropsicologici, il Frontal Assessment Battery in primis, e le volumetrie acquisite per mezzo della RM.

In particolare, una correlazione al tempo zero tra la sostanza grigia e il punteggio della FAB e una proporzionalità inversa tra quest'ultimo e il volume cerebrale occupato da liquor.

Al tempo T1, normalizzando i risultati, è risultata, invece, significativa la correlazione tra il volume della sostanza bianca e la FAB.

I risultati ottenuti mostrano nuove potenzialità nella ricerca dell'idrocefalo normoteso e aprono la strada allo studio di diversi metodi per l'identificazione precoce del disturbo e per la valutazione del dato prognostico.

7 RINGRAZIAMENTI

Al mio relatore e al mio co-relatore, che mi hanno sempre dimostrato disponibilità e pazienza, si vede davvero quanto il vostro lavoro vi ispiri, è anche merito vostro se mi sono ancora più appassionata alla materia.

Ai miei genitori, mi avete sempre sostenuta nelle mie scelte e, anche se in perenne disaccordo, siete sempre stati uniti nel guidare me e mio fratello. Siete due persone estremamente diverse, ma vi reputo entrambi due ottimi medici e spero, un giorno, di diventare come voi.

A mio fratello, anche se non lo esprimo a parole sono immensamente grata di essermi ultimamente riavvicinata a te, vedere che ti confidi mi riempie di gioia. Spero che un giorno tu possa trovare la tua strada e sappi che io ci sarò.

Ai miei nonni e alle mie zie, nella speranza di rendervi orgogliosi, vi voglio bene, sia a chi, nel giorno in cui mi laureerò, sarà seduto ad ascoltare sia a chi, purtroppo, non c'è più. Vi porto sempre nel cuore e spero che anche da lassù possiate essere con me in quel giorno.

Alle mie amiche dell'università, siete state in questi 6 anni una certezza, abbiamo condiviso mille bellissimi momenti, vedervi diventare giovani donne e dottoresse giorno dopo giorno mi rende orgogliosa. Spero che, anche se dovessimo vivere in luoghi diversi, riusciremo a rimanere insieme per piccoli millilitri di amicizia.

Al mio gruppo dell'università, con voi questi anni sono passati sorprendentemente in fretta. Mi sento fortunata ad essere finita nel gruppo degli ex-studenti del Cassini e che quest'ultimo si sia poi così tanto allargato, dandomi modo di conoscere così tante belle persone.

A tutti i miei amici: (qui spero di non aver flexato troppo il fatto che studiassi medicina e di non essermi eccessivamente lamentata di quanto studiassi) sappiate che è stato importante anche uscire fuori da questo mondo per poter vedere quanto ci sia all'esterno. Penso che senza questo non ce l'avrei davvero mai fatta.

A Fra, sei stato fondamentale, più di quanto immagini. Perdonami per averti ripetuto argomenti di cui penso non potesse fregartene di meno. Sappi che è anche grazie a te se adesso vedo il mondo a colori.

Grazie

7 BIBLIOGRAFIA

- [1] Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with “normal” cerebrospinal fluid pressure: a treatable syndrome. *N Engl J Med* 1965; 273: 117–126
- [2] Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci* 1965; 2: 307–327
- [3] Hakim CA, Hakim R, Hakim S. Normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurg Clin N Am* 2001; 12: 761–773
- [4] Wallenstein MB, McKhann GM. Salomón Hakim and the discovery of normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2010; 67: 155–159, discussion 159
- [5] Tisell M, Höglund M, Wikkelsø C. National and regional incidence of surgery for adult hydrocephalus in Sweden. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 72–75
- [6] Kiefer M, Unterberg A. The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 15–25, quiz 26
- [7] Hebb AO, Cusimano MD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. *Neurosurgery* 2001; 49: 1166–1184, discussion 1184–1186

- [8] Marmarou A, Young HF, Aygok GA. Estimated incidence of normal pressure hydrocephalus and shunt outcome in patients residing in assisted-living and extended-care facilities. *Neurosurg Focus* 2007; 22: E1
- [9] Tisell M, Höglund M, Wikkelsø C. National and regional incidence of surgery for adult hydrocephalus in Sweden. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 72–75
- [10] Brean A, Fredø HL, Sollid S, Müller T, Sundstrøm T, Eide PK. Five-year incidence of surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus in Norway. *Acta Neurol Scand* 2009; 120: 314–316
- [11] Klassen BT, Ahlskog JE. Normal pressure hydrocephalus: how often does the diagnosis hold water? *Neurology* 2011; 77: 1119–1125
- [12] Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with “normal” cerebrospinal-fluid pressure. A treatable syndrome. *N Engl J Med* 1965; 273: 117–126
- [13] Hakim CA, Hakim R, Hakim S. Normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurg Clin N Am* 2001; 12: 761–773, ix
- [14] Dandy WE. Experimental hydrocephalus. *Ann Surg* 1919; 70: 129–142
- [15] Bering EA. Cerebrospinal fluid. *Prog Neurol Psychiatry* 1966; 21: 358–373
- [16] Bering EA. Circulation of the cerebrospinal fluid. Demonstration of the choroid plexuses as the generator of the force for flow of fluid and ventricular enlargement. *J Neurosurg* 1962; 19: 405–413

- [17] Greitz D. The hydrodynamic hypothesis versus the bulk flow hypothesis. *Neurosurg Rev* 2004; 27: 299–300
- [18] Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev* 2004; 27: 145–165, discussion 166–167
- [19] Bateman GA. The reversibility of reduced cortical vein compliance in normal-pressure hydrocephalus following shunt insertion. *Neuroradiology* 2003; 45: 65–70
- [20] Bateman GA, Levi CR, Schofield P, Wang Y, Lovett EC. The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: Windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia. *Neuroradiology* 2008; 50: 491–497
- [21] Egnor M, Zheng L, Rosiello A, Gutman F, Davis R. A model of pulsations in communicating hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 2002; 36: 281–303
- [22] Dauch WA, Zimmermann R. [Normal pressure hydrocephalus. An evaluation 25 years following the initial description]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1990; 58: 178–190
- [23] Stolze 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: 1678–1686
- [24] Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005; 57 (Suppl): S4–S16, discussion ii–v

- [25] Sakakibara R, Uchiyama T, Kanda T, Uchida Y, Kishi M, Hattori T. [Urinary dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus]. *Brain Nerve* 2008; 60: 233–239
- [26] Guidelines AWMF. Parkinson's Disease. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-010.html>. Accessed on April 15, 2013
- [27] Pavese N, Brooks DJ. Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 722–729
- [28] NIA. National Institute of Aging. <http://www.nia.nih.gov/alzheimers/publication>. Accessed on April 15, 2013
- [29] Guidelines AWMF. Demenzen. <http://www.nia.nih.gov/alzheimers/publication>. Accessed on April 15, 2013
- [30] National Institute of Neurological Disorders and Stroke. <http://www.ninds.nih.gov/disorders/binswangers/binswangers.htm>. Accessed on April 15, 2013
- [31] Hellström P, Edsbacke M, Archer T, Tisell M, Tullberg M, Wikkelsø C. The neuropsychology of patients with clinically diagnosed idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2007; 61: 1219–1226, discussion 1227–1228
- [32] Hellström P, Edsbacke M, Blomsterwall E et al. Neuropsychological effects of shunt treatment in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2008; 63: 527–535, discussion 535–536
- [33] Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests. 3rd edition, Oxford University Press, 2006

- [34] Partington JE, Leiter RG. Partington's Pathway test. *The Psychological Service Center Bulletin* 1949; 1: 9–20
- [35] Hellström P, Scharin M. Stroop, the bewildering effect. [in Swedish] *Svensk Neuropsykologi* 2001; 13: 12–15
- [36] Evans WA. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. *Arch Neurol Psychiatry* 1942; 47: 931–937
- [37] Toma AK, Holl E, Kitchen ND, Watkins LD. Evans' index revisited: the need for an alternative in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2011; 68: 939–944
- [38] Hattingen E, Jurcoane A, Melber J et al. Diffusion tensor imaging in patients with adult chronic idiopathic hydrocephalus. *Neurosurgery* 2010; 66: 917–924
- [39] Lenfeldt N, Larsson A, Nyberg L, Birgander R, Eklund A, Malm J. Diffusion tensor imaging reveals supplementary lesions to frontal white matter in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2011; 68: 1586–1593, discussion 1593
- [40] Kim MJ, Seo SW, Lee KM et al. Differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus from other dementias using diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 1496–1503
- [41] Cardoso ER, Del Bigio MR. Age-related changes of cerebral ventricular size. Part II: Normalization of ventricular size following shunting. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; 97: 135–138

- [42] Meier U, Mutze P. Correlation between decreased ventricular size and positive clinical outcome following shunt placement in patients with normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg* 2004; 100: 1036–1040
- [43] Gaab MR, Haubitz J, Brawanski A, Faulstich J, Heißler HE. Pressure- volume diagram, pulse amplitude and intracranial pulse volume. Analysis and significance. In: Ishii S, Nagai H, Brock M. *Intracranial Pressure V*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 1983, pp. 261–268
- [44] Brean A, Eide PK. Assessment of idiopathic normal pressure patients in neurological practice: the role of lumbar infusion testing for referral of patients to neurosurgery. *Eur J Neurol* 2008; 15: 605–612
- [45] Eide PK, Brean A. Cerebrospinal fluid pulse pressure amplitude during lumbar infusion in idiopathic normal pressure hydrocephalus can predict response to shunting. *Cerebrospinal Fluid Res* 2010; 7: 5
- [46] Hebb AO, Cusimano MD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. *Neurosurgery* 2001; 49: 1166–1184, discussion 1184–1186
- [47] Kahlon B, Sundbärg G, Rehnörona S. Comparison between the lumbar infusion and CSF tap tests to predict outcome after shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 721–726
- [48] Meier U, Kiefer M, Sprung C. *Normal. Pressure Hydrocephalus: Pathology, Pathophysiology, Diagnostics, Therapeutics and Clinical Course*. Erwitte: PVV Science Publications; 2003

- [49] Meier U. Der intrathekale Infusionstest als Entscheidungshilfe zur Shunt-Operation beim Normaldruckhydrozephalus. *Akt Neurol* 1997; 24: 24–34
- [50] Kiefer M, Eymann R, Steudel WI. The dynamic infusion test in rats. *Childs Nerv Syst* 2000; 16: 451–456
- [51] Sharma AK, Gaikwad S, Gupta V, Garg A, Mishra NK. Measurement of peak CSF flow velocity at cerebral aqueduct, before and after lumbar CSF drainage, by use of phase-contrast MRI: utility in the management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110: 363–368
- [52] Ishikawa M, Hashimoto M, Kuwana N et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2008; 48 Suppl: S1–S23
- [53] Li X, Miyajima M, Mineki R, Taka H, Murayama K, Arai H. Analysis of potential diagnostic biomarkers in cerebrospinal fluid of idiopathic normal pressure hydrocephalus by proteomics. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 859–864
- [54] Black PM. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Results of shunting in 62 patients. *J Neurosurg* 1980; 52: 371–377
- [55] Krauss JK, Droste DW, Mergner T. Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus. *Dtsch Arztebl* 1997; 94: A-589–A-595
- [56] Krauss JK, Regel JP, Vach W et al. White matter lesions in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and in an age-matched control group: a comparative study. *Neurosurgery* 1997; 40: 491–495, discussion 495–496

- [57] Stein SC, Langfitt TW. Normal-pressure hydrocephalus. Predicting the results of cerebrospinal fluid shunting. *J Neurosurg* 1974; 41: 463–470
- [58] Kiefer M, Eymann R, Komenda Y, Steudel WI. Ein Graduierungssystem für den chronischen Hydrozephalus. *Zentralbl Neurochir* 2003; 64: 109–115
- [59] Meier U. The grading of normal pressure hydrocephalus. *Biomed Tech (Berl)* 2002; 47: 54–58
- [60] Meier U, Lemcke J. The influence of co-morbidity on the post-operative outcome of patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus (iNPH). *Acta Neurochir Suppl* 2008; 102: 141–144
- [61] Kiefer M, Eymann R, Steudel WI. Outcome predictors for normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 2006; 96: 364–367
- [62] Meier U, Lemcke J, Al-Zain F. Clinical experience in the treatment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus using the programmable gravity-assisted valve (proGAV Aesculap®). *Neurosurg Q* 2007; 17: 52–55
- [63] Lemcke J, Meier U. Improved outcome in shunted iNPH with a combination of a Codman Hakim programmable valve and an Aesculap-Miethke ShuntAssistant. *Cent Eur Neurosurg* 2010; 71: 113–116
- [64] Ishikawa M, Hashimoto M, Kuwana N et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2008; 48 (Suppl): S1–S23

- [65] Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.
- [66] Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.
- [67] Brun A, Englund B, Gustafson L, et al. Clinical and neuro- pathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:416 – 418.
- [68] Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8(3), 271–276. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>
- [69] Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 18, 643–662. doi: 10.1037/h0054651
- [70] Carlesimo GA, Caltagirone C, Gainotti G, Fadda L, Gallassi R, Lorusso S, Marfia G, Marra C, Nocentini U, Parnetti L (1996). The mental deterioration battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. *European Neurology*, 36, 378–384
- [71] Caffarra, P., Vezzadini, G., Dieci, F., Zonato, F., & Venneri, A. (2002). Rey-Osterrieth complex figure: normative values in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, 22(6), 443-447.

[72] Novelli, Papagno, Capitani, Laiacona, Vallar, Cappa “Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria”, 47, 4, 1986

[73] Siciliano, M., Santangelo, G., D’lorio, A., Basile, G., Piscopo, F., Grossi, D., & Trojano, L. (2016). Rouleau version of the Clock Drawing Test: age-and education-adjusted normative data from a wide Italian sample. *The Clinical Neuropsychologist*, 30(sup1), 1501-1516.

[74] Smith *Symbol Digits Modalities Test: Manual* 2007 Los Angeles Western Psychological Services

[75] 2. Berg K, Wood-Dauphinée S, Williams JI & Gayton D (1989). Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. *Physiotherapy Canada*, 41: 304-311.

[76] J. Guralnik, *et al.*

J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 49 (1994), pp. 85-94

[77] Barak, S., & Duncan, P. W. (2006). Issues in selecting outcome measures to assess functional recovery after stroke. *NeuroRx*, 3(4), 505-524

[78] Mesa A. Normal Pressure Hydrocephalus: Pathophysiology – Diagnosis – Treatment. *Yale J Biol Med*. 2016;89(1):111. Published 2016 Mar 24.