

Studio Multicentrico Accademia LIMPE-DISMOV

NPH-Park Study:

“idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus associated with Parkinsonism:
clinical Subtypes and response to Shunting”.

Razionale dello studio

L'idrocefalo normoteso idiopatico (iNPH) è stato descritto per la prima volta nel 1965 da Hakim e Adams (1), come una sindrome clinica caratterizzata dalla presenza di disturbi dell'andatura, incontinenza urinaria e compromissione cognitiva in pazienti con evidenza radiologica di ventriculomegalia. Ad oggi, sono disponibili pochi ed eterogenei dati epidemiologici sulla prevalenza di iNPH, sebbene questa sia stata recentemente stimata tra lo 0.2% entro gli 80 anni e il 5.9% nei soggetti di età pari o superiore (2).

Il disturbo dell'andatura è in genere il sintomo di insorgenza e mostra caratteristiche peculiari come la ridotta velocità in marcia, la ridotta lunghezza del passo, la perdita di equilibrio e, meno frequentemente, il “freezing” della marcia, espressione di un possibile coinvolgimento di entrambe le regioni sia frontali che dei gangli della base nella patogenesi della malattia (3). Il deterioramento cognitivo è spesso presente in fase precoce ed è presumibilmente legato a meccanismi prevalentemente di natura sottocorticale, mentre l'incontinenza urinaria è un sintomo comune in fase avanzata (4). Il dato clinico del parkinsonismo, seppur non primariamente indagato, sarebbe riscontrabile in circa il 71% dei casi di iNPH, spesso caratterizzato dalla presenza di bradicinesia ed instabilità posturale come caratteristiche principali e con una risposta scarsa o completamente assente ai trattamenti dopaminergici (5).

L'iNPH è tutt'ora considerata una condizione clinica parzialmente reversibile con buona risposta alle procedure chirurgiche di shunt ventricolo- o lombo-peritoneale, anche se la risposta clinica al trattamento non risulta sempre univoca. I disturbi dell'andatura nell'iNPH mostrano infatti una maggiore risposta terapeutica dopo lo shunt rispetto ai disturbi cognitivi, mentre la durata media di risposta è ancora poco stimabile (6). Le procedure di Tap Test (TT) e di drenaggio liquorale esterno (“External Lombar Drainage” o ELD) sono state identificate come test predittivi affidabili di risposta allo shunting. Il primo consiste in una sottrazione liquorale lombare di 40-50 ml. Alcune serie cliniche hanno stimato la capacità del TT di predire una buona risposta dopo shunting ventricolo-peritoneale, evidenziando un'elevata specificità (88.9%) e un alto valore predittivo positivo (PPV) (94%), mentre al contrario hanno mostrato una bassa sensibilità (42%) e un basso valore predittivo negativo (NPV) (26.7%) (7), seppur eterogenee sono le stime disponibili in letteratura (8-10). L'ELD consiste in un drenaggio prolungato del liquido cerebrospinale, spesso della durata di 72 ore con un flusso di drenaggio impostato di 10 ml/h, attraverso un catetere intratecale lombare. È stato messo in evidenza come l'ELD esibisca maggiore sensibilità (50%) e NPV (36%) rispetto al TT, preservando elevati livelli di specificità (80%) e PPV (87%) (11), nonostante talune descritte complicanze peri-procedurali.

Numerosi fattori potrebbero influenzare il miglioramento clinico dopo TT o ELD nei pazienti con iNPH e la risposta clinica potrebbe apprezzarsi sia immediatamente che a distanza di tempo dalla procedura (12). È stato descritto da Wolfsegger et al. che i pazienti con deficit cognitivo presentano una peggiore risposta ai parametri della marcia dopo TT rispetto ai pazienti con funzioni cognitive conservate (13). Non è stata invece descritta una specifica correlazione tra

volume di CSF sottratto e condizione motoria (14). Per quanto riguarda la durata della malattia, Yamada et al. hanno dimostrato come, nella loro coorte, i pazienti con una storia di malattia più lunga presentino una risposta peggiore al TT (15), mentre altri studi hanno invece dimostrato l'assenza di correlazioni tra durata di malattia e il miglioramento motorio dopo ELD (16). Infine, alcuni studi hanno valutato l'influenza delle comorbidità sul risultato clinico post-chirurgico (6) o hanno cercato possibili indicatori morfologici estrapolabili dallo studio di risonanza magnetica che fungessero da possibili fattori predittivi di una buona risposta dopo procedura di shunting (17), ma non sono state registrate evidenze chiare.

Poco si sa circa le caratteristiche cliniche dei pazienti con iNPH associati a parkinsonismo (iNPH-P) e la loro risposta sia al drenaggio temporaneo del liquido cerebrospinale che allo shunt permanente. Nonostante la codifica delle caratteristiche clinico-radiologiche di base, i pazienti con evidenza radiologica di dilatazione del sistema ventricolare cerebrale possono infatti presentare un corredo sintomatologico diversificato, tra cui la presenza di profili cognitivi caratterizzati da deficit di attenzione e di memoria, mimando condizioni cliniche simili alla malattia di Alzheimer (18), nonché sintomi extrapiramidali aggiuntivi, mimando condizioni cliniche compatibili con la malattia di Parkinson o con i parkinsonismi atipici. Inoltre, la possibile concomitante evidenza neuroradiologica di segni suggestivi di vasculopatia cerebrale cronica complica il quadro interpretativo ai fini della diagnostica differenziale con condizioni cliniche quali il "parkinsonismo vascolare", anch'esso caratterizzato da disturbi della marcia, segni extrapiramidali, vasculopatia cerebrale con atrofia cortico-sottocorticale. Pochi studi in atto hanno analizzato la correlazione tra le caratteristiche cliniche, neuropsicologiche, neuroradiologiche, di analisi della marcia e fisiopatologiche di dinamica liquorale nei pazienti clinicamente diagnosticabili come iNPH-P. Alcuni studi hanno descritto una buona risposta dopo sottrazione liquorale in pazienti con iNPH-P (19), in particolare Akiguchi et al. ha delineato un miglioramento clinico valutato attraverso i punteggi UPDRS in una coorte di pazienti sottoposti a shunt ventricolo-peritoneale (20). Ad oggi, i risultati riguardanti i tempi per la valutazione della risposta clinica, nonché i fattori associati alla risposta motoria nei pazienti affetti da iNPH-P risultano ancora inconsistenti.

Considerando questa eterogeneità dei risultati, non sorprende che l'iNPH rappresenti ancora oggi un'entità clinica dai contorni scarsamente definiti e che le modalità di diagnosi e cura differiscono grandemente tra i centri. Scopo del presente studio sarà quello di descrivere l'attuale pratica clinica dei pazienti con iNPH-P analizzando le caratteristiche cliniche, gli aspetti diagnostici, le modalità di trattamento e gli esiti che ne derivano.

*

Disegno di studio

Studio multicentrico osservazionale naturalistico prospettico.

Obiettivo Primario

Tipizzare i fenotipi clinici dei pazienti affetti da iNPH-P.

Obiettivi Secondari

- Valutare risposta clinica a breve e lungo termine nei pazienti affetti da iNPH-P sottoposti a trattamento neurochirurgico di derivazione ventricolo- o lombo-peritoneale, in funzione della procedura terapeutica scelta.
- Valutare variabili clinico-strumentali predittive di risposta a breve e lungo termine al trattamento neurochirurgico nei pazienti sottoposti a procedura chirurgica.
- Valutare evoluzione clinica, risposta farmacologica in cronico al trattamento dopaminergico combinato e diagnosi al follow-up (iNPH vs parkinsonismo degenerativo).
- Valutare evoluzione clinica e responsività al trattamento dei pazienti iNPH-P con evidenza neuroradiologica di malattia cerebrovascolare ischemica (iNPH vs parkinsonismo vascolare).

Popolazione di Studio

Criteria di inclusione: Tutti i pazienti afferenti alle strutture di riferimento, con evidenza clinico-radiologica supportante la diagnosi di iNPH “probabile” (Adattato da: Ref. 21) associato a “parkinsonismo”:

Criteria clinici (a + b):

(a)

- Disturbo della marcia (marcia magnetica; a piccoli passi; a base allargata; esitazioni nello start) più o meno associato ad instabilità posturale, documentato clinicamente e/o strumentalmente tramite sistemi optocinetici/sensori inerziali.

+/- uno dei seguenti:

- Disturbi sfinterici: urgenza e/o incontinenza urinaria documentata.
- Disturbi mnesici cognitivo-attentivi documentati da valutazione neuropsicologica standardizzata.

(b)

- Parkinsonismo secondo i criteri MDS (22).

Criteria neuroradiologici:

- Evidenza neuroradiologica TC/RM di dilatazione del sistema ventricolare cerebrale (indice di Evans > 0.3).

Criteria di esclusione:

- esordio a qualsiasi età pre-adolescenziale.
- durata inferiore a 3 mesi.
- storia di lieve trauma cranico, remota emorragia intracerebrale, meningite in età evolutiva o altre condizioni che, a giudizio del clinico, sono probabilmente correlate causalmente all'idrocefalo.

- coesistono condizioni neurologiche, psichiatriche o mediche generali che, a giudizio del clinico, non permettono l'arruolamento.

Disegno dello Studio e Tempistica.

Lo studio prevedrà:

- Fase iniziale di screening.
- Fase di valutazione clinico-strumentale all'arruolamento, considerata come valutazione basale a T0, in cui verrà anche definita l'eleggibilità alla procedura neurochirurgica di derivazione ventricolo- o lombo-peritoneale. In tale fase, i pazienti possono essere sottoposti a studio della dinamica liquorale in ambiente neurochirurgico (ove disponibile) e valutati prima (T0) e dopo (1 o 3 o 7 giorni, T1/T3/T7) procedura di TT/ELD.
- Fase di trattamento: i pazienti eleggibili al trattamento chirurgico, verranno eventualmente sottoposti a procedura neurochirurgica. I pazienti non eleggibili al trattamento chirurgico manterranno o eventualmente inizieranno a giudizio clinico terapia in cronico con L-dopa o altra terapia.
- Fase di follow-up: valutazioni clinico-radiologiche a 30, 90, 180, 360 giorni dall'inizio dei trattamenti (T30, T90, T180, T360).

Le valutazioni seguiranno la seguente programmazione:

- Valutazione clinica generale: raccolta dati anagrafici e clinico-amnestici; profilo rischio cardiovascolare (T0).
- Valutazione clinica motoria: cammino 18 m (3 volte), TUG (3 volte), iNPHGS, iNPHRS, MDS-UPDRS, Berg Balance Scale, Tinetti Scale, valutazione del fenotipo clinico (T0, T1/T3/T7, T30, T90, T180, T360)
- Valutazione neuropsicologica standardizzata (MMSE, MOCA, FAB, Rey's Auditory Verbal Learning Test, Stroop color-word test, Multiple Features Target Cancellation, Barrage Test, Verbal Letter Fluency, Copy of Figures) (T0, T1/T3/T7, T90, T360).
- Valutazione radiologica TC/RM encefalo (sequenze T1 per analisi morfometrica, T2, FLAIR, T2*) (T0, T90, T360).
- Scintigrafia cerebrale con tracciante recettoriale DaT-SCAN (T0, T360)
- Valutazione strumentale marcia (T0, T1/T3/T7, T30, T90, T360).
- Test acuto standardizzato alla L-dopa (250 mg) (T0)
- TAP-test/Drenaggio liquorale esterno (T0)
- Studio della dinamica liquorale (T0)
- Settaggio valvolare post-chirurgico (T30, T90, T180, T360)

Durata dello Studio

3 anni (Giugno 2021 - Maggio 2024). Durata screening/arruolamento: 2 anni; follow-up: 1 anno.

Dimensione del campione

Per il raggiungimento dell'obiettivo primario, verranno consecutivamente valutati ed eventualmente arruolati tutti i pazienti afferenti ai centri partecipanti nei 2 anni della fase di arruolamento. Si stima un coinvolgimento minimo di 9 Centri al suddetto studio multicentrico, con un arruolamento minimo di 20 pazienti per Centro (dimensione campionaria: 180 soggetti). Considerando una prevalenza minima di iNPH stimata dello 0.2% al 6% (2), si stima di arruolare una coorte di 87 soggetti annui (174 in due anni) in base a:

$$n = \frac{Z^2 pq}{\Delta^2}$$

Ove: n = stima annua computata; $Z = 1.96$ per un errore di tipo I = 5%; $p = 0.06$ per una prevalenza del 6%; $q = (1-p) = 0.94$; $\Delta = 0.05$ per un margine di errore stimato del 5%.

Protocollo operativo

Le valutazioni di studio verranno effettuate secondo quella che è la normale pratica clinica dei Centri. Tuttavia, al fine di rendere omogenee alcune procedure comuni a tutti i Centri, alcune valutazioni verranno considerate “*necessarie*” e dovranno essere eseguite su tutti i pazienti reclutati ai tempi previsti, mentre altre valutazioni saranno considerate “*opzionali*” e verranno eseguite a discrezionalità del Centro.

Raccolta dati Anagrafici e Clinico-anamnestici (Necessaria)

In fase di screening e di arruolamento, verranno raccolti i principali dati anagrafici e derivanti dalla anamnesi strutturata. Anche alle visite di follow-up verranno raccolti in modo strutturato i dati clinici evolutivi.

Valutazione del rischio cardiovascolare (Necessaria)

La valutazione clinica in fase di arruolamento si baserà su: valutazione del profilo rischio cardiovascolare [*rilevazione dei fattori di rischio maggiori*: fumo di sigaretta, livelli sierici di colesterolo totale e HDL, valori di pressione arteriosa sisto-diastolica, familiarità per malattie cardiovascolari precoci (< 55 anni negli uomini e < 65 anni nelle donne); *rilevazione del danno d'organo*: ipertrofia ventricolare sinistra, proteinuria o lieve aumento della creatinina, evidenza ecografica di placche TSA, restringimento delle arterie retiniche; *rilevazione delle complicanze cliniche cardiovascolari*: ictus o TIA, pregresso infarto miocardio, angina, scompenso cardiaco congestizio, insufficienza renale, arteriopatia periferica sintomatica, retinopatia ipertensiva in fase avanzata; *terapia profilattica praticata*: antiipertensiva, antiaggregante, anticoagulante, ipolipemizzante]. La definizione del rischio cardiovascolare sarà eseguita utilizzando lo score di Framingham 2008 (23).

Valutazione Motoria (Necessaria)

La valutazione motoria avverrà secondo procedure e scale di valutazione standardizzate durante l'arruolamento e le visite di follow-up. Di seguito gli strumenti che verranno utilizzati: cammino 18 m (da eseguire tre volte), Timed-Up and Go Test (TUG) (da eseguire tre volte) (24), iNPH Grading Scale (iNPHGS) (25), iNPH Rating Scale (iNPHRS) (26), MDS-UPDRS (27), Berg Balance Scale (28), Tinetti Scale (29).

In base alle caratteristiche cliniche e alla corrispondenza con i criteri diagnostici in vigore, i pazienti iNPH-P verranno quindi classificati al momento dell'arruolamento e la classificazione confermata/rimodulata durante le visite di follow-up nei principali sottotipi clinici: PD-like; LBD-like; VP-like; CBD-like; PSP-like; FTD-like; AD-like.

Valutazione neuropsicologica (Necessaria)

I pazienti saranno sottoposti a valutazione neuropsicologica con i seguenti test durante le fasi di arruolamento e le visite di follow-up: Mini Mental State Examination (MMSE) (30) (punteggio grezzo e corretto per età e scolarità), Montreal Cognitive Assessment (MOCA) (31), Frontal Assessment Battery (FAB) (punteggio grezzo e corretto per età e scolarità)

(32), Test di Rey (richiamo immediato e differito – punteggi grezzi e corretti per età e scolarità, curva di apprendimento, effetto primacy e riconoscimento) (33), Test di Stroop (tempo ed errori – punteggi grezzi e corretti per età e scolarità) (34), Multiple Features Target Cancellation - Barrage doppio (accuratezza, falsi allarmi, tempo) (35), Fluidità verbale (VAS) (punteggio grezzo e corretto per età e scolarità) (36), prassia costruttiva: copia di figure (punteggio grezzo e corretto per età e scolarità) (37).

Neuroimaging: protocollo di RM encefalo (Necessaria / Preferenziale).

Verranno acquisite sequenze T2, T1-3D, FLAIR e PD spin-echo, al fine di ottenere un protocollo completo che permetta di effettuare valutazioni qualitative strutturali e misurazioni lineari sulle immagini per calcolare indici diagnostici, nonché valutazione del carico lesionale sulla base delle dimensioni e delle caratteristiche delle iperintensità visibili sulle immagini.

VALUTAZIONI QUALITATIVE.

Verrà primariamente valutata qualitativamente la presenza dei seguenti criteri neuroradiologici RM di supporto: a) segni indiretti di trasudazione ependimale periventricolare; b) appiattimento dei solchi corticali al vertice; c) allargamento dei corni temporali dei ventricoli laterali e della fessura Silviana; d) immagine di “vuoto di flusso” a livello dell’acquedotto o del quarto ventricolo; e) pattern “DESH” (b + c) (38).

MISURAZIONI LINEARI.

Verranno quindi computate le seguenti misurazioni lineari (39):

1. massima distanza bifrontale (A);
2. distanza tra i nuclei caudati a livello del forame di Monro (B);
3. massima larghezza del terzo ventricolo (C);
4. minima larghezza della cella media (D);
5. massimo diametro interno del cranio a livello della misurazione della massima distanza bifrontale (E);
6. massimo diametro esterno interparietale a livello della misurazione della cella media (F);
7. angolo callosale (G); I valori normali sono tipicamente tra 100-120°. Nei pazienti con NPH I valori sono inferiori, solitamente tra 50-80°(40).
8. area del mesencefalo (Mes) e del ponte (Pon) valutate su un’immagine sagittale T1 a livello della linea mediana (midsagittale) dove è possibile apprezzare l’Acquedotto di Silvio. Verranno tracciate due semirette parallele, la prima dall’incisura ponto-mesencefalica al margine inferiore della lamina quadrigemina (linea 1), che delimiterà la base del mesencefalo; la seconda, parallela alla prima, partendo dall’incisura bulbo-pontina (linea 2), e quindi misurate le aree di ponte e mesencefalo (41).
9. ampiezza massima dei peduncoli cerebellari medi (PCM) calcolata su sezioni parallele alla midsagittale (parasagittali), in cui sarà presente la migliore esposizione del PCM. Verrà effettuata una singola misurazione a destra e a sinistra, considerando la distanza lineare dal punto in cui sarà visibile la cisterna ponto-cerebellare. Il valore del PCM sarà la media dei due risultati ottenuti (41).
10. ampiezza massima dei peduncoli cerebellari superiori (PCS) calcolata su un’immagine coronale T1 ricostruita lungo la parete del IV ventricolo, nel punto in cui il collicolo superiore si separa dai PCS. Verranno

effettuate tre misurazione a destra e a sinistra. Il valore del PCS sarà la media delle misurazioni effettuate (41).

11. ampiezza del terzo ventricolo (3rdV), ottenuta da sezione assiale di 1 mm di spessore che include il terzo ventricolo e i corni frontali dei ventricoli laterali a partire dalla acquisizione T1 sagittale, parallela al piano che interseca le commissure anteriore e posteriore. L'ampiezza del 3rdV viene misurata calcolando la media di tre misurazioni lineari tra i margini laterali (H) (42);
12. ampiezza dei corni frontali (FH), ottenuti da sezione assiale di 1 mm di spessore che include il terzo ventricolo e i corni frontali dei ventricoli laterali a partire dalla acquisizione T1 sagittale, parallela al piano che interseca le commissure anteriore e posteriore. I FH vengono valutati in assiale nella fetta che mostra la loro massima dilatazione (I) (43);
13. larghezza massima dei corni occipitali all'atrio (J);
14. larghezza massima della parte interna del tavolato cranico allo stesso livello di J (K);
15. larghezza massima dei corni temporali al livello della massima convessità dell'ippocampo (L);
16. larghezza massima del tavolato cranico interno allo stesso livello di L (M).
17. larghezza massima dei trigoni laterali dei ventricoli laterali (N).

Sulle misurazioni lineari si calcolano i seguenti indici:

1. rapporto di Evans (A/E) su immagini T1 si calcola computando il rapporto H/I: un ingrandimento del sistema ventricolare viene documentato da un rapporto di Evans maggiore di 0.3 in assenza di significativa atrofia corticale);
2. indice del terzo ventricolo (C/E);
3. indice della cella media (D/F); il valore normale è considerato >4 (43).
4. "ventricular score" $(A+B+C+D)/E \times 100$.
5. "Magnetic Resonance Parkinsonism Index" (MRPI), ottenuto moltiplicando il rapporto tra $(Pon/Mes) \times (PCM/PCS)$ (41).
6. "Magnetic Resonance Parkinsonism Index" versione 2.0 (MRPI 2.0) (42), ottenuto moltiplicando l'MRPI per il rapporto tra ampiezza di H e I ($MRPI\ 2.0 = MRPI \times H/I$);
7. il "rapporto parieto-occipitale-ventricolare" (POR), corrispondente al rapporto J/K (44);
8. il "rapporto temporo-ventricolare" (TR), corrispondente al rapporto L/M (44).
9. "Magnetic Resonance Hydrocephalic Index" (MRHI), ottenuto dal rapporto J/N (45)

Le suddette misurazioni verranno acquisite su esami TC encefalo se non eseguibile e/o disponibile l'acquisizione di immagini RM (vedi di seguito).

STUDIO DELLA DINAMICA LIQUORALE (Opzionale)

Lo studio RM encefalo prevederà, in via opzionale, anche *lo studio della dinamica liquorale* ove possibile con metodica *cine-RM a contratto di fase*. Verranno computati i seguenti indici: *a. "Systolic stroke volume ($\mu l/s$)"* (volume medio di liquido cerebrospinale che fluisce attraverso l'acquedotto cerebrale durante la sistole e la diastole); *b. "Systolic-peak CSF flow velocity (cm/s)"* (velocità di flusso del liquido cerebrospinale che fluisce attraverso l'acquedotto cerebrale al picco sistolico).

LESIONI VASCOLARI.

Oltre alle misurazioni lineari e al calcolo dei vari indici si procede alla valutazione del “*visual rating of signal hyperintensities (VRSH)*” su immagini RM encefalo FLAIR assiali (sezione bicommissurale, 5 mm spessore) e alla valutazione del carico lesionale in termini di volume. In base alle dimensioni e alle caratteristiche delle iperintensità, il punteggio VRSH viene calcolato considerando 4 aree emisferiche della sostanza bianca comprendenti i lobi frontale, parietale, occipitale e temporale, 5 aree sottocorticali che includono caudato, putamen, globo pallido, talamo e capsula interna, 4 aree infratentoriali (cervelletto, mesencefalo, ponte, bulbo) e, sulla base delle dimensioni e delle caratteristiche delle iperintensità, viene attribuito un punteggio: 0=nessuna lesione; 1=numero di lesioni <5, dimensioni <3mm; 2=numero di lesioni >6, dimensioni <3mm; 3= numero di lesioni <5, dimensioni 4-10 mm; 4= numero di lesioni >6, dimensioni 4-10 mm; 5=numero di lesioni >1, dimensioni > 11 mm; 6=iperintensità confluenti.

Neuroimaging: protocollo di TC encefalo (opzionale/alternativa a RM)

MISURAZIONI LINEARI.

Verranno quindi computate le seguenti misurazioni lineari (39):

1. massima distanza bifrontale (A);
2. distanza tra i nuclei caudati a livello del forame di Monro (B);
3. massima larghezza del terzo ventricolo (C);
4. minima larghezza della cella media (D);
5. massimo diametro interno del cranio a livello della misurazione della massima distanza bifrontale (E);
6. massimo diametro esterno interparietale a livello della misurazione della cella media (F);
7. larghezza massima dei corni occipitali all'atrio (J);
8. larghezza massima della parte interna del tavolato cranico allo stesso livello di J (K);
9. larghezza massima dei corni temporali al livello della massima convessità dell'ippocampo (L);
10. larghezza massima del tavolato cranico interno allo stesso livello di L (M).

Sulle misurazioni lineari si calcolano i seguenti indici:

1. rapporto di Evans (A/E) su immagini T1 si calcola computando il rapporto H/I: un ingrandimento del sistema ventricolare viene documentato da un rapporto di Evans maggiore di 0.3 in assenza di significativa atrofia corticale);
2. indice del terzo ventricolo (C/E);
3. indice della cella media (D/F); il valore normale è considerato >4 (43).
4. “ventricular score” $(A+B+C+D)/E \times 100$.
5. il “rapporto parieto-occipitale-ventricolare” (POR), corrispondente al rapporto J/K (44);
6. il “rapporto temporo-ventricolare” (TR), corrispondente al rapporto L/M (44).

Scintigrafia cerebrale con tracciante recettoriale DaT-SCAN (Opzionale)

In fase di valutazione, all'arruolamento i pazienti potranno essere sottoposti a scintigrafia cerebrale con tracciante recettoriale DaT-SCAN. Verranno acquisite informazioni qualitative (sede e lato di ipocaptazione recettoriale) nonché i valori semiquantitativi relativi alla captazione del radiotracciante nelle ROI localizzate a livello di caudato, putamen e striato da entrambi i lati. Verrà quindi computato il rapporto dei valori caudato/putamen per ogni lato e l'indice di asimmetria, calcolato secondo l'algoritmo: $[(Y - Z) / (Y + Z)] \times 2 \times 100$, dove Y e Z corrispondono ai due indici di captazione striatale computati a sua volta come segue: $[(\text{conteggio ROI caudato} + \text{conteggio ROI putamen}) - \text{conteggio ROI Occipitale}] / \text{conteggio ROI Occipitale}$.

Valutazione Marcia Tramite Sistemi Optocinetici e/o Sensori Inerziali (Opzionale)

Nei centri dotati di strumentazione per l'analisi quantitativa dei parametri spazio-temporali della marcia, l'analisi del cammino verrà effettuata con sistemi optoelettronici su specifiche pedane (46) o tramite trasduttori di segnale durante il TUG (26). Tre sessioni verranno eseguite per singola prova.

Test acuto alla L-dopa (Opzionale)

In fase di valutazione, all'arruolamento i pazienti con iNPH-P, non in trattamento dopaminergico da almeno 15 giorni, potranno essere sottoposti a valutazione clinica pre- e post-somministrazione di dose standard di L-dopa (250 mg), secondo protocollo standardizzato (47). In particolare, i pazienti in condizioni di baseline motorio assoluto (caratterizzato da due rilevazioni temporali giornaliere successive comprovanti lo stato motorio di base del paziente) verranno testati prima dell'assunzione di una dose standard di L-dopa, quindi ogni 30 minuti per le prime due ore di monitoraggio, in cui è atteso il picco farmacologico, e successivamente ogni due ore fino alla detezione del termine dell'effetto farmacologico. I pazienti verranno per ogni intervallo di valutazione testati con scale cliniche ad hoc (MDS-UPDRS) nonché con l'acquisizione dei tempi di movimento mediante rilevatore tachistoscopico. Per ogni lato verrà computata ampiezza percentuale, latenza e durata di risposta.

TAP-test/Drenaggio liquorale esterno (Opzionali)

In fase di valutazione, all'arruolamento i pazienti verranno sottoposti a procedura di TT (rachicentesi evacuativa) o a procedura ELD (48-72 ore) mediante derivazione spinale esterna tipo LiquoGuard o similari, in ambiente Neurologico o Neurochirurgico.

La procedura di TT consiste nella sottrazione acuta di 30-50 ml di liquido cefalorachidiano a sede lombare tramite rachicentesi evacuativa. La procedura ELD, prevalentemente eseguita in ambiente neurochirurgico, consiste invece nel drenaggio prolungato di liquido cefalorachidiano attraverso catetere intratecale a sede lombare, spesso della durata di 72 ore, con velocità di drenaggio impostata a 10 ml/h.

La risposta clinica al TT (a 24 e 72 ore) e/o all' ELD (a 72 ore e a 7 giorni) verrà definita dalla presenza di almeno uno dei criteri (48):

- a. miglioramento di almeno un punto iNPHGS;
- b. miglioramento tempi TUG >10%;
- c. miglioramento maggiore di 3 punti MMSE.
- Quale criterio di supporto, la risposta sul parkinsonismo verrà ritenuta positiva se superiore del 12% rispetto allo score motorio globale al baseline (T0) (19).

Monitoraggio liquorale (Opzionale)

Al fine di testare la probabilità pre-test di risposta allo shunting, nei centri dotati di attrezzature dedicate e/o in collaborazione ai reparti aziendali di Neurochirurgia, i pazienti in fase pre-valutazione verranno sottoposti a studio della dinamica liquorale tramite monitoraggio a lunga durata della pressione intracranica e ad analisi quantitativa del segnale manometrico (studio onde B) (49-50).

Settaggio valvolare (Opzionale)

I pazienti sottoposti a shunt ventricolo-peritoneale con impianto di valvola programmabile, verranno sottoposti a verifica e/o modifica del settaggio valvolare durante le valutazioni di follow-up.

ANALISI STATISTICA

Una analisi descrittiva dei dati clinico-strumentali collezionati in corso di studio osservazionale verrà preliminarmente eseguita, con verifica della distribuzione di frequenza delle variabili di interesse. Quindi, eventuali inferenze statistiche su variabili scalari clinico-strumentali verranno eseguite utilizzando test per dati non appaiati e/o analisi della varianza al fine di valutare differenze tra due o più gruppi identificati, nonché utilizzando test per dati appaiati e/o test per misure ripetute al fine di valutare differenze tra valutazioni temporali differenti in uno stesso gruppo o in più gruppi. Verranno infine testate possibili correlazioni tra le variabili clinico-strumentali collezionate, anche per mezzo di modelli di regressione creati *ad hoc*.

COLLEZIONE DEI DATI E CONFIDENZIALITÀ DELLE INFORMAZIONI RACCOLTE

Lo studio verrà condotto nel rispetto delle normative vigenti sulla privacy e in accordo ai principi etici della dichiarazione di Helsinki. Tutti i pazienti arruolati nello studio firmeranno un consenso informato. I dati ottenuti verranno riversati in database su formato elettronico. I dati verranno raccolti in modo anonimo attribuendo ad ogni paziente selezionato un codice identificativo.

Le strutture cliniche, fonti di un registro raccolta dati, sono addette alla rilevazione, arruolamento, codifica e registrazione dei casi e sono funzionalmente raccordate con il centro di coordinamento. I dati sensibili saranno annotati, anonimati attraverso una procedura di codificazione, ed inviati al centro coordinatore.

LUOGO DELLA BANCA DATI

Le schede dei pazienti del centro di coordinamento saranno custodite presso il singolo centro di competenza, nel rispetto delle misure tecniche ed organizzative adottate da ogni struttura. Le informazioni clinico-demografiche contenute nelle schede saranno inserite in un database collocato su una piattaforma Cloud allestita per la Fondazione LIMPE da un provider di servizi IT di provata esperienza e fiducia, operante quale Responsabile Esterno del Trattamento dei dati. Il database ed il relativo portale web *ad hoc* saranno entrambi gestiti dalla Fondazione LIMPE per il Parkinson onlus; l'accesso alla piattaforma IT sarà possibile solo ed esclusivamente con le credenziali assegnate al collaboratore addetto all'inserimento dei dati, e al responsabile del centro (sia esso il centro coordinatore o uno dei centri periferici). Il centro periferico avrà l'accesso alle sole schede relative ai pazienti afferenti il centro stesso. Il centro coordinatore manterrà invece l'accesso all'intero database.

Si segnala inoltre che la rete da cui si procederà all'inserimento dei dati è protetta da firewall, che la connessione ad internet è criptata con un certificato digitale (tecnologia SSL) e che saranno eseguiti backup periodici del database stesso. Il database si trova su un server, protetto per mezzo di password che viene cambiata periodicamente, e il cui accesso avviene per mezzo di credenziali, in possesso solo al responsabile del centro, e al collaboratore addetto all'inserimento dei dati. Le informazioni cliniche codificate saranno utilizzate per la produzione di rapporti periodici da parte del comitato scientifico della RADAC.

PROPRIETÀ' DEGLI ARCHIVI RELATIVI ALLA RADAC

La proprietà degli archivi informatici creati nel corso della RADAC e all'esito della stessa, farà capo in via esclusiva alla Fondazione LIMPE per il Parkinson Onlus, che avrà cura di favorirne l'accesso a tutti coloro (ricercatori, organizzazioni no profit, istituti scientifici nazionali ed esteri, ecc...) che, per ragioni di ricerca, manifesteranno nelle debite forme l'esigenza di poter consultare i dati raccolti e i materiali formati nel corso del tempo.

References

1. 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;2:307–27.
2. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelsø C. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology.* 2014;82:1449–54.
3. Bugalho P, Guimarães J. Gait disturbance in normal pressure hydrocephalus: a clinical study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13:434–7.
4. Vanneste JA. Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus. *J Neurol.* 2000;247:5–14.
5. Molde K, Söderström L, Laurell K. Parkinsonian symptoms in normal pressure hydrocephalus: a population-based study. *J Neurol.* 2017;264:2141–8.
6. Halperin JJ, Kurlan R, Schwalb JM, Cusimano MD, Gronseth G, Gloss D. Practice guideline: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2015;85:2063–71.
7. Mihaj M, Dolić K, Kolić K, Ledenko V. CSF tap test - Obsolete or appropriate test for predicting shunt responsiveness? A systemic review. *J Neurol Sci.* 2016;362:78–84.
8. Malm J, Kristensen B, Karlsson T, Fagerlund M, Elfverson J, Ekstedt J. The Predictive Value of Cerebrospinal Fluid Dynamic Tests in Patients With the Idiopathic Adult Hydrocephalus Syndrome. *Arch Neurol.* 1995;52:783–9.
9. Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2005;57(3 Suppl):S17-28; discussion ii-v.
10. Wikkelsø C, Hellström P, Klinge PM, Tans JTJ, European 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;84:562–8.
11. Walchenbach R, Geiger E, Thomeer RTWM, Vanneste J a. L. The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:503–6.
12. Schniepp R, Trabold R, Romagna A, Akrami F, Hesselbarth K, Wuehr M, et al. Walking assessment after lumbar puncture in normal-pressure hydrocephalus: a delayed improvement over 3 days. *J Neurosurg.* 2017;126:148–57.
13. Wolfsegger T, Topakian R. Cognitive impairment predicts worse short-term response to spinal tap test in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci.* 2017;379:222–5.
14. Thakur SK, Serulle Y, Miskin NP, Rusinek H, Golomb J, George AE. Lumbar Puncture Test in Normal Pressure Hydrocephalus: Does the Volume of CSF Removed Affect the Response to Tap? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38:1456–60.
15. Yamada S, Ishikawa M, Miyajima M, Atsuchi M, Kimura T, Kazui H, et al. Disease duration: the key to accurate CSF tap test in iNPH. *Acta Neurol Scand.* 2017;135:189–96.
16. El Ahmadi TY, Wu EM, Kafka B, Caruso JP, Neeley OJ, Plitt A, et al. Lumbar drain trial outcomes of normal pressure hydrocephalus: a single-center experience of 254 patients. *J Neurosurg.* 2019;1-7.
17. Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG, Larsson E-M. Preoperative prognostic value of MRI findings in 108 patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35:2311–8.
18. Picascia M, Zangaglia R, Bernini S, Minafra B, Sinforiani E, Pacchetti C. A review of cognitive impairment and differential diagnosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Funct Neurol.* 2015;30:217-28.
19. Kang K, Jeon J-S, Kim T, Choi D, Ko P-W, Hwang SK, et al. Asymmetric and Upper Body Parkinsonism in Patients with Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus. *J Clin Neurol Seoul Korea.* 2016;12:452–9.
20. Akiguchi I, Ishii M, Watanabe Y, Watanabe T, Kawasaki T, Yagi H, et al. Shunt-responsive parkinsonism and reversible white matter lesions in patients with idiopathic NPH. *J Neurol.* 2008;255:1392.

21. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005;57(3 Suppl):S4-16.
22. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30:1591-601.
23. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743-53.
24. Dibilio V, Nicoletti A, Mostile G, Toscano S, Luca A, Raciti L, Sciacca G, Vasta R, Cicero CE, Contrafatto D, Zappia M. Dopaminergic and non-dopaminergic gait components assessed by instrumented timed up and go test in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124:1539-1546.
25. Kubo Y, Kazui H, Yoshida T, Kito Y, Kimura N, Tokunaga H, Ogino A, Miyake H, Ishikawa M, Takeda M. Validation of grading scale for evaluating symptoms of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25:37-45.
26. Hellström P, Klinge P, Tans J, Wikkelsø C. A new scale for assessment of severity and outcome in iNPH. *Acta Neurol Scand*. 2012;126:229-37.
27. Antonini A et al. Validation of the Italian version of the Movement Disorder Society—Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Neurol Sci*. 2013;34:683-7.
28. Wood-Dauphinee S, Berg K, Bravo G, Williams JI. The Balance Scale: Responding to clinically meaningful changes. *Canadian Journal of Rehabilitation*. 1997;10:35-50.
29. Tinetti ME, Williams TF, Mayewski R, Fall Risk Index for elderly patients based on number of chronic disabilities. *Am J Med*. 1986;80:429-434.
30. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.
31. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:695-9. Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2019;67:1991.
32. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, et al. The FAB: Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621-6.
33. Carlesimo GA, Caltagirone C, Gainotti G. The Mental Deterioration Battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. The Group for the Standardization of the Mental Deterioration Battery. *Eur Neurol* 1996;36:378-384.
34. Uttl B, Graf P. Color-Word Stroop test performance across the adult life span. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997;19:405-20.
35. Marra C, Gainotti G, Scaricamazza E, Piccininni C, Ferraccioli M, Quaranta D. The Multiple Features Target Cancellation (MFTC): an attentional visual conjunction search test. Normative values for the Italian population. *Neurol Sci*. 2013;34:173-80.
36. Novelli G, Papagno C, Capitani E et al. Tre test clinici di ricerca e produzione lessicale. Taratura su soggetti normali. *Archivio di Psicologia Neurologia Psichiatria* 1986;47:477-506.
37. Carlesimo GA, Caltagirone C, Gainotti G. The Mental Deterioration Battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. The Group for the Standardization of the Mental Deterioration Battery. *Eur Neurol* 1996;36:378-84.
38. 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.
39. Eide PK. The relationship between intracranial pressure and size of cerebral ventricles assessed by computed tomography. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003;145:171-9.

40. Ishii K, Kanda T, Harada A et-al. Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol.* 2008;18: 2678-83.
41. Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, Fera F, Condino F, Pugliese P, Lanza P, Barone P, Morgante L, Zappia M, Aguglia U, Gallo O. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology.* 2008;246:214-21.
42. Quattrone A, Morelli M, Nigro S, et al. A new MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;54:3-8.
43. Lanksch, W.R., Kazner, E., Grumme, T., Marguth, F., Müller, H.R., Steinhoff, H., Wende, S. Cranial Computerized Tomography Proceedings of the Symposium Munich, June 10-12, 1976.
44. Currà A, Pierelli F, Gasbarrone R, et al. The Ventricular System Enlarges Abnormally in the Seventies, Earlier in Men, and First in the Frontal Horn: A Study Based on More Than 3,000 Scans. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:294.
45. Quattrone A, Sarica A, La Torre D, et al. Magnetic Resonance Imaging Biomarkers Distinguish Normal Pressure Hydrocephalus From Progressive Supranuclear Palsy [published online ahead of print, 2020 May 12]. *Mov Disord.* 2020;10.1002/mds.28087. doi:10.1002/mds.28087.
46. Dibilio V, Nicoletti A, Mostile G, Portaro G, Luca A, Patti F, Zappia M. Computer-assisted cognitive rehabilitation on freezing of gait in Parkinson's disease: A pilot study. *Neurosci Lett.* 2017;654:38-41.
47. Albanese A, Bonuccelli U, Brefel C, Chaudhuri KR, Colosimo C, Eichhorn T, Melamed E, Pollak P, Van Laar T, Zappia M. Consensus statement on the role of acute dopaminergic challenge in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001;16:197-201.
48. Ishikawa M, Hashimoto M, Mori E, Kuwana N, Kazui H. The value of the cerebrospinal fluid tap test for predicting shunt effectiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS.* 2012;9:1.
49. Spiegelberg A, Preuß M, Kurtcuoglu V. B-waves revisited. *Interdisciplinary Neurosurgery.* 2016; 6: 13-17.
50. Giliberto C, Mostile G, Lo Fermo S, Reggio E, Sciacca G, Nicoletti A, Zappia M. Vascular parkinsonism or idiopathic NPH? New insights from CSF pressure analysis. *Neurol Sci.* 2017; 38:2209-2212.