



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΤΥΧΑΙΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΟΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ
ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

ΚΟΥΡΓΙΑΝΤΑΚΗΣ ΠΑΝΤΕΛΗΣ

ΑΘΗΝΑ
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2022

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Κουργιαντάκη Παντελή.

Εξεταστική Επιτροπή

■....., Επιβλέπων

■.....

■.....

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση τηςγια την αξιολόγηση και εξέταση τ... υποψηφίου κ... .., συνεδρίασε σήμερα/...../.....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία τ... Κ... ..
Με

τίτλο:.....

.....

....., είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη. Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ’ όψη το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's). Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

.....,

Επιβλέπων

(Υπογραφή)

.....,

(Υπογραφή)

.....,

(Υπογραφή)

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον διευθυντή του ΠΜΣ κο Στράντζαλη Γεώργιο, καθηγητή νευροχειρουργικής ΕΚΠΑ, ο οποίος, τόσα χρόνια που συνεργάστηκα μαζί του στην νευροχειρουργική κλινική του ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», με την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, με έκανε να αγαπήσω τις νευροεπιστήμες και έτσι προχώρησα στην ενασχόληση μου με το συγκεκριμένο ΠΜΣ.

Θερμές ευχαριστίες αξίζουν στο μέλος της τριμελούς επιτροπής, κο Καλαματιανό Θεοδόση, ο οποίος, πέραν του γεγονότος ότι ήταν ο οργανωτικός νους αυτού του μεταπτυχιακού μαζί με τον κο Στράτζαλη, ήταν και αυτός που μου έδειξε εμπιστοσύνη, αναθέτοντας μου το συγκεκριμένο θέμα και που λόγω των υποδείξεων του βελτιστοποιήθηκε το αποτέλεσμα αυτής της εργασίας.

Μια εξέχουσα καθηγήτρια, την οποία ευχαριστώ ολόθερμα, είναι η κα Πιάγκου Μαρία η οποία ξεχώρισε για το ήθος της και για την επιμονή της στο να μεταφέρει τις γνώσεις της στους φοιτητές της.

Θερμές ευχαριστίες αξίζουν επίσης σε όλους τους καθηγητές που προσπάθησαν να μεταλαμπαδεύσουν τις γνώσεις τους στους φοιτητές που το παρακολουθήσαμε.

Τέλος το μεγαλύτερο ευχαριστώ ανήκει δικαιωματικά στην γυναίκα μου Ευγενία τα παιδιά μου Δέσποινα και Κωνσταντίνα, καθώς επίσης και στους γονείς μου και τον αδελφό μου Κώστα, χωρίς την στήριξη και κατανόηση των οποίων, δεν θα μπορούσα να παρακολουθήσω και να ολοκληρώσω αυτό το ΠΜΣ.

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο ιδιοπαθής υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης (ΙΥΦΠ) είναι το κλινικό σύνδρομο, το οποίο αφορά κυρίως γηριατρικούς ασθενείς και χαρακτηρίζεται από διάταση του κοιλιακού συστήματος καθώς και διαταραχές βάδισης, νόησης και ακράτεια ούρων. Η επικρατούσα θεραπεία του ΙΥΦΠ είναι χειρουργική, με τοποθέτηση συστήματος παροχέτευσης εγκεφαλονωτιαίου υγρού (σύστημα βαλβίδας υδροκεφάλου).

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανάδειξη των σύγχρονων τάσεων στις τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές (ΤΕΔ) στον ΙΥΦΠ, μέσω συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας.

Μέθοδος: Έγινε αναζήτηση των σχετικών ενεργών κλινικών δοκιμών στις ακόλουθες βάσεις δεδομένων και μητρώα: Cochrane Controlled Register of Trials, Clinical trials.gov, World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform και Pubmed. Ακολουθήθηκε η μεθοδολογία Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020 (PRISMA 2020).

Αποτελέσματα: Από ένα δείγμα 162 μοναδικών αρχείων που εντοπίστηκαν, 6 ΤΕΔ, οι οποίες πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια ενσωμάτωσης, συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη. Τα χαρακτηριστικά των μελετών αυτών αναγνωρίστηκαν και καταγράφηκαν. Πέντε από τις έξι τρέχουσες ΤΕΔ που συμπεριλήφθηκαν, αφορούν την χειρουργική θεραπεία του ΙΥΦΠ. Η χορήγηση ακεταζολαμίδης αποτελεί το ερευνητικό αντικείμενο μιας επιπλέον ΤΕΔ.

Συμπεράσματα: Οι τρέχουσες ΤΕΔ οι οποίες εστιάζουν στον ΙΥΦΠ είναι ολιγάριθμες και παρουσιάζουν μεθοδολογική ανομοιογένεια. Η αποτελεσματικότητα των χειρουργικών θεραπειών αποτελεί το πιο συχνό ερευνητικό ερώτημα τους.

Λέξεις Κλειδιά: Ιδιοπαθής Υδροκέφαλος Φυσιολογικής Πίεσης, Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Δοκιμές, Κοιλιοπεριτοναϊκή Παροχέτευση, Οσφυοπεριτοναϊκή Παροχέτευση, Ακεταζολαμίδη.

Abstract

Introduction: Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) is the clinical syndrome that is prevalent in geriatric patients and is characterized by enlargement of the ventricular system and disturbances in gait and in cognitive functions as well as incontinence. It's predominant therapy is surgical with the placement of a shunt valve system, allowing for cerebrovascular fluid (CSF) drainage.

Aim: The aim of the present study is to determine current trends in randomized controlled trials (CRT) in the field of iNPH by the systematic review of available pertinent literature.

Methods: The following databases and registers were searched to identify active CRT: Cochrane Controlled Register of Trials, Clinical trials.gov, World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform και Pubmed. The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020 (PRISMA 2020) methodology was followed.

Results: From 162 CRT initially identified through the systematic search, 6 fulfilled inclusion criteria. The characteristics of these 6 CRT were identified and recorded. Surgical treatment/shunt placement is investigated in five out of six CRT incorporated in the present review. One additional CRT investigates pharmaceutical treatment with acetazolamide.

Conclusions: There are only a few CRT focusing on iNPH that are currently running. The identified CRT display considerable methodological heterogeneity. Shunt surgery is the most common topic investigated in the identified CRT.

Keywords: Idiopathic normal pressure hydrocephalus, randomized controlled trials, lumbar puncture, external lumbar drainage, acetazolamide.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	3
Περίληψη	4
Abstract.....	5
Περιεχόμενα.....	6
Λίστα Εικόνων & Πινάκων	8
Συντομογραφίες	9
Κεφάλαιο 1ο: Εισαγωγή	10
1.1. Ιδιοπαθής υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης (ΙΥΦΠ).....	10
1.2 Επιδημιολογία του ΙΥΦΠ.....	11
1.3. Παθογένεση και Παθοφυσιολογία του ΙΥΦΠ.....	12
1.4 Κατευθυντήριες γραμμές για την διάγνωση και τη θεραπεία του ΙΥΦΠ.....	15
1.4.1 Ευρωπαϊκές/Αμερικανικές κατευθυντήριες γραμμές.....	16
1.4.2 Οι Ιαπωνικές κατευθυντήριες γραμμές για την διαχείριση ασθενών ΙΥΦΠ.....	21
1.5 Σκοπός.....	26
Κεφάλαιο 2ο. Υλικό και Μέθοδος.....	27
Κεφάλαιο 3ο. Αποτελέσματα.....	29
3.1 Διάγραμμα PRISMA.....	29
3.2 Χαρακτηριστικά των ΤΕΔ.....	30
Κεφάλαιο 4ο. Συζήτηση.....	38

Κεφάλαιο 5°. Συμπεράσματα.....44

Βιβλιογραφία..... 45

Λίστα Εικόνων

Εικόνα 1 (Σελίδα 11). Διάγραμμα βιβλιομετρικών δεδομένων για τον ΥΦΠ

Εικόνα 2 (Σελίδα 13). OpenStax Anatomy and Physiology

Εικόνα 3 (Σελίδα 14). Σύγχρονη θεώρηση της δυναμικής του ΕΝΥ

Εικόνα 4 (Σελίδα 17). Υπολογιστική τομογραφία (CT)

Εικόνα 5 (Σελίδα 22). Στεφανιαία τομή ΑΜΣ με χαρακτηριστικά υδροκεφάλου DESH

Εικόνα 6 (Σελίδα 29). Διάγραμμα PRISMA 2020

Λίστα Πινάκων

Πίνακας 1 (Σελίδα 16). Τα κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα που αποτελούν τα κριτήρια των Ευρωπαϊκών/Αμερικανικών κατευθυντήριων γραμμών για την κατηγοριοποίηση του ΙΥΦΠ.

Πίνακας 2 (Σελίδα 21). Διαγνωστικά κριτήρια για το διαχωρισμό τριών κατηγοριών ΙΥΦΠ

Πίνακας 3 (Σελίδα 23). Εργαλεία και δοκιμασίες για την αξιολόγηση της τριάδας Hakim από τις ιαπωνικές κατευθυντήριες γραμμές.

Πίνακας 4 (Σελίδες 24-25). Βιοδείκτες για τη διαφορική διάγνωση και πρόγνωση του ΙΥΦΠ

Πίνακας 5 (Σελίδα 38). Τα κριτήρια ενσωμάτωσης και αποκλεισμού για τους ασθενείς ΙΥΦΠ των ΤΕΔ που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση.

Συντομογραφίες

ΑΜΣ Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού

ΕΝΥ Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό

ΙΥΦΠ Ιδιοπαθής υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης

ΥΦΠ Υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης

ΟΝΠ Οσφρονωτιαία παρακέντηση

ΕΟΠ Εξωτερική οσφυϊκή παροχέτευση

MMSE Σύντομη εξέταση της νοητικής κατάστασης, Mini-Mental Status Examination

mRS Τροποποιημένη κλίμακα Rankin, modified Rankin scale

MoCA Montreal Cognitive Assessment

RAVLT The Ray Auditory Verbal Learning Test

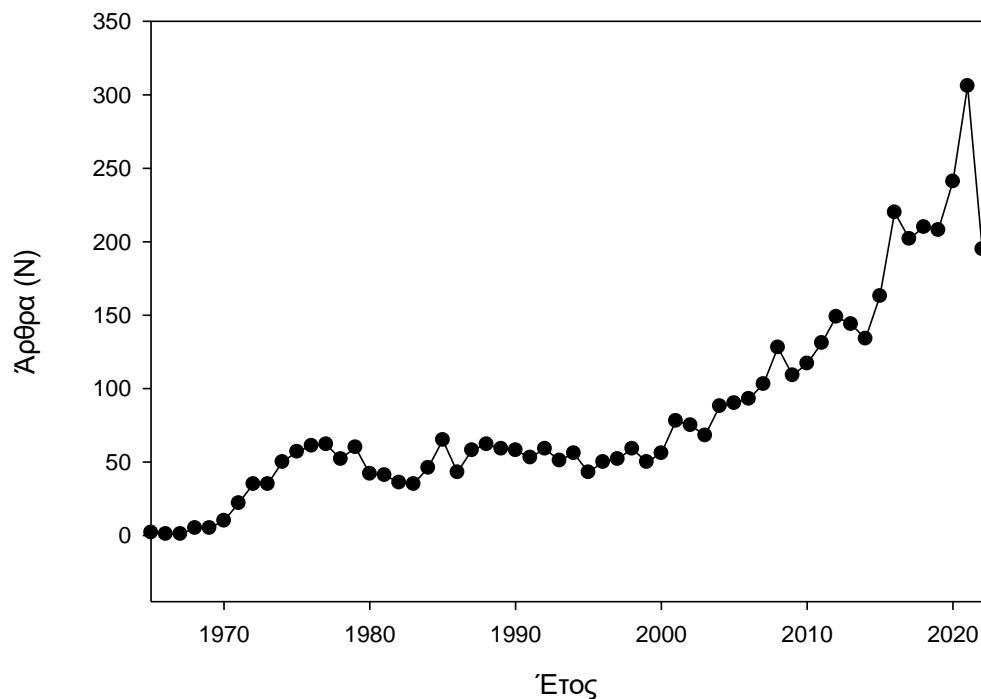
Κεφάλαιο 1ο : ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Ιδιοπαθής υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης (ΙΥΦΠ)

Η πρώτη περιγραφή ενός κλινικού συνδρόμου που χαρακτηρίζονταν από κοιλιομεγαλία εγκεφάλου, φυσιολογική πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) και μια τριάδα συμπτωμάτων που αποτελούνταν από διαταραχές στην βάδιση και τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες, καθώς και ακράτεια, δημοσιεύθηκε από τους Hakim και Adams το 1965 (Hakim and Adams, 1965). Το σύνδρομο αυτό ονομάστηκε “υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης” (ΥΦΠ) και εντάχθηκε στις νευροχειρουργικού ενδιαφέροντος παθήσεις καθώς η αποτελεσματικότητα της χειρουργικής θεραπείας με παροχέτευση του ENY, έγινε σύντομα αντιληπτή (Adams et al., 1965).

Στη σύγχρονη βιβλιογραφία, ο ΥΦΠ, διαχωρίζεται στην δευτεροπαθή μορφή του (δευτεροπαθής ΥΦΠ), η οποία εμφανίζεται σε ασθενείς όλων των ηλικιών και προκύπτει από γνωστά αίτια και πιο συχνά από υπαραχνοειδή αιμορραγία και κακώσεις κεφαλής (Daou et al., 2016) και στην ιδιοπαθή μορφή του (ΙΥΦΠ), η οποία αφορά κατά κανόνα ασθενείς μεγάλων ηλικιών και είναι αγνώστου αιτιολογίας. Ο ΙΥΦΠ αναφέρεται επίσης ως τύπος επικοινωνούντος υδροκεφάλου (communicating hydrocephalus), ο οποίος διαφοροποιείται από τον αποφρακτικού τύπου υδροκέφαλο (obstructive/non-communicating) καθώς ο δεύτερος, σε αντίθεση με τον πρώτο, προκύπτει από παρεμπόδιση της φυσιολογικής ροής του ENY μέσα στο κοιλιακό σύστημα, η οποία διακόπτει τη επικοινωνία μεταξύ των κοιλιών, όπως για παράδειγμα σε περιπτώσεις στένωσης του υδραγωγού του Sylvius.

Από την πρώτη περιγραφή του συνδρόμου ΥΦΠ, μέχρι σήμερα, οι βιβλιογραφικές αναφορές για την συγκεκριμένη κλινική οντότητα αφορούν ένα σχετικά μικρό, αλλά αυξανόμενο αριθμό επιστημονικών δημοσιεύσεων (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Διάγραμμα βιβλιομετρικών δεδομένων για τον ΥΦΠ (δημοσιευμένα άρθρα ανά έτος) που προκύπτουν από αναζήτηση στη βάση δεδομένων Pubmed, με χρήση των λέξεων κλειδιά (σε αλληλουχία): “normal pressure hydrocephalus” για το χρονικό διάστημα 1965 έως σήμερα (Αύγουστος 2022).

1.2 Επιδημιολογία του ΙΥΦΠ

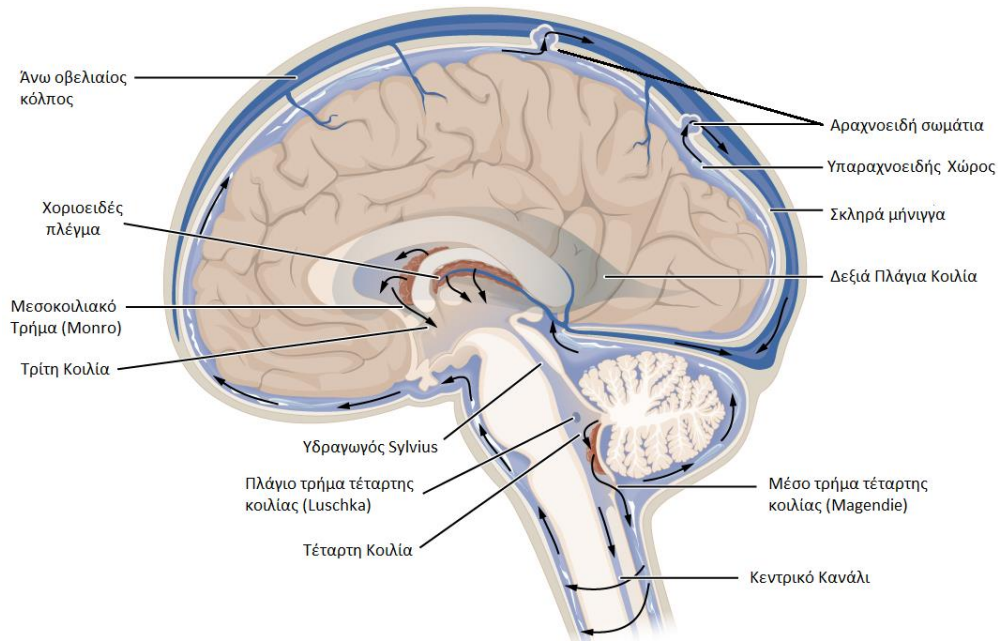
Προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις (Martín-Láez et al., 2015; Zaccaria et al 2020), υποστηρίζουν την αναγκαιότητα εκπόνησης νέων βελτιωμένων προοπτικών πληθυσμιακών μελετών για την καλύτερη κατανόηση της επιδημιολογίας του ΙΥΦΠ, καθώς τα υπάρχοντα δεδομένα έχουν προκύψει από μελέτες που παρουσιάζουν σημαντική μεθοδολογική ανομοιογένεια (π.χ χρήση διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων για τον ΙΥΦΠ).

Η συστηματική ανασκόπηση παλαιότερων επιδημιολογικών μελετών, δημοσιευμένων μεταξύ 1992-2014, από τους Martín-Láez et al. (2015), ανέδειξε 12 μελέτες (4 προοπτικές), οι οποίες εστίασαν στην επιδημιολογία του ΙΥΦΠ. Ο συγχωνευμένος επιπολασμός (pooled prevalence) του ΙΥΦΠ που προκύπτει από την ανάλυση των προαναφερθέντων μελετών είναι 1.3% σε άτομα άνω των 65 ετών, ενώ το ποσοστό επιπολασμού σε οικότροφους μονάδων υποβοηθούμενης διαβίωσης μπορεί να φτάσει το 11.6% (Martín-Láez et al., 2015). Ο επιπολασμός του ΙΥΦΠ σε άτομα ηλικίας 65 ή 80 ετών και άνω, σε πιο πρόσφατη Σκανδιναβική μελέτη (Γιάμτλαντ, Σουηδία) ήταν, αντιστοίχως, 3.7% και 8.9% (Andersson et al., 2019), εύρημα συμβατό με την αύξηση του επιπολασμού με την αυξανόμενη ηλικία.

Ευρήματα για την επίπτωση του ΙΥΦΠ από προοπτικές πληθυσμιακές μελέτες δείχνουν αδρή επίπτωση της τάξης του 3.3/100.000/έτος σε Ευρωπαϊκό (Κανταβρία, Ισπανία, έτη 2003-2012) και 120/100.000/έτος σε Ασιατικό (Τακαχάτα, Ιαπωνία, έτη 2000-2010) πληθυσμό με ηλικία ίση ή μεγαλύτερη των 70 ετών (Martín-Láez et al., 2015; Zaccaria et al., 2019).

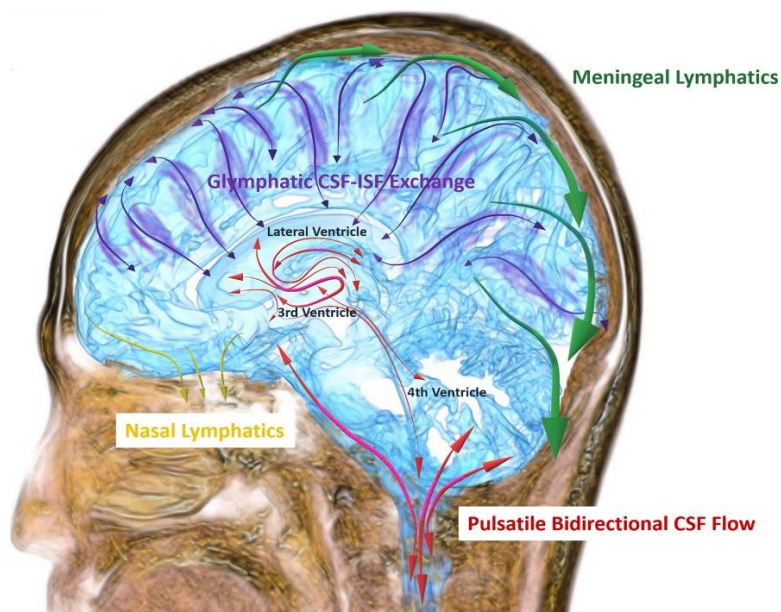
1.3. Παθογένεση και Παθοφυσιολογία του ΙΥΦΠ

Οι μηχανισμοί που οδηγούν στη δημιουργία στον ΙΥΦΠ (παθογενετικοί μηχανισμοί) παραμένουν ασαφείς. Η κλασική θεώρηση παθογένεσης του ΙΥΦΠ, υποστηρίζει πως το σύνδρομο προκύπτει από την συσσώρευση ΕΝΥ στο κοιλιακό σύστημα λόγω ανισορροπίας μεταξύ παραγωγής από τα κύτταρα των χοριοειδών πλεγμάτων των κοιλιών και απομάκρυνσης του ΕΝΥ προς τη φλεβική κυκλοφορία (Εικόνα 2). Στη βάση της κλασικής αυτής θεώρησης είναι η απόφραξη φυσικών σημείων εξόδου του ΕΝΥ, των αραχνοειδών (πακχιόνιων) σωμάτων, τα οποία βρίσκονται σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στον άνω οβελιαίο κόλπο (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. OpenStax Anatomy and Physiology (13.18 με τροποποίηση). Βάσει κλασσικής θεώρησης, το ΕΝΥ παράγεται στα χοριοειδή πλέγματα των κοιλιών και μέσω του μεσοκοιλιακού τρήματος, του υδραγωγού του Sylvius και των τρημάτων Luschka και Magendie (βέλη), κατευθύνεται στον υπαραχνοειδή χώρο. Ακολούθως, απομακρύνεται προς την φλεβική κυκλοφορία μέσω των αραχνοειδών σωματίων στον άνω οβελιαίο κόλπο.

Ωστόσο, νεότερα ευρήματα πάνω στη δυναμική του ΕΝΥ, έχουν οδηγήσει σε αναθεώρηση πολλών στοιχείων της φυσιολογίας του (Εικόνα 3). Η απουσία αραχνοειδών σωματίων στους φλεβώδεις κόλπους πολυάριθμων ατόμων με φυσιολογικό κοιλιακό σύστημα, θέτει για παράδειγμα ερωτηματικά για τη συμβολή των αραχνοειδών σωματίων στην παροχέτευση του ΕΝΥ (Rados et al., 2021).



Εικόνα 3. Σύγχρονη θεώρηση της δυναμικής του ΕΝΥ (Yamada et al.,2021). Η ροή του ΕΝΥ δεν είναι προσθιοδρομική και μαζική, αλλά παλμική (pulsatile) και αμφίδρομη (bidirectional). Το γλυμφατικό σύστημα (glymphatic) είναι ένα πρόσφατα αναγνωρισμένο σύστημα, το οποίο επιτρέπει την κυκλοφορία του ΕΝΥ και μεσοκυττάριου υγρού από τον αρτηριακό περιαγγειακό χώρο, προς τον περιαγγειακό φλεβικό χώρο από όπου απομακρύνεται από τον εγκέφαλο. Το ΕΝΥ μεταφέρεται από τον υπαραχνοειδή χώρο μέσω (επιπρόσθετων) οδών, όπως το λεμφικό σύστημα του τετρημένου πετάλου του ηθμοειδούς (Nasal Lymphatics) και των μηνίγγων (Meningeal Lymphatics).

Μια εναλλακτική θεωρία για την παθογένεση του ΙΥΦΠ, αφορά την ομοιόσταση του ΕΝΥ στους χώρους κυκλοφορίας του συμπεριλαμβανομένων των κοιλιών εγκεφάλου, η οποία εξαρτάται από την φυσιολογική διάδοση παλμών που μεταφέρονται από το εγκεφαλοαγγειακό σύστημα και προκύπτουν από τους καρδιακούς κύκλους. Η θεωρία αυτή υποστηρίζει πως όταν οι εγκεφαλικές αρτηρίες εμφανίζουν μειωμένη

ενδοτικότητα (διατασιμότητα), η αυξημένη παλμική πίεση μεταφέρεται στις απώτερες αρτηρίες και φλέβες, διαφοροποιώντας την δυναμική του ΕΝΥ και προκαλώντας κοιλιομεγαλία (Greitz, 2004).

Η μειωμένη εγκεφαλική αιματική ροή, διαταραχές της κυκλοφορίας του γλυμφατικού συστήματος καθώς και διαταραχές του αιματοεγκεφαλικού φραγμού έχουν προταθεί ως παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στον ΙΥΦΠ. Η μειωμένη εγκεφαλική ροή σε περιοχές, όπως τα βασικά γάγγλια και ο μετωπιαίος φλοιός, έχει συσχετιστεί, αντιστοίχως, με τη βαρύτητα των κινητικών διαταραχών και την ακράτεια (Yamada et al., 2021). Το γλυμφατικό σύστημα, αποτελεί ένα σύστημα που υποστηρίζει τη μεταφορά του ΕΝΥ και του μεσοκυττάριου υγρού μέσα από το εγκεφαλικό παρέγχυμα και εξυπηρετείται από τα αστροκύτταρα (Bonney et al., 2022). Από τον υπαραχνοειδή χώρο, το ΕΝΥ μεταφέρεται μέσω περιαγγειακών καναλιών στο μεσοκυττάριο χώρο και καταλήγει σε περιφλεβικά κανάλια από όπου και απομακρύνεται από τον εγκέφαλο (Bonney et al., 2022). Οι διαταραχές του αιματοεγκεφαλικού φραγμού σε ασθενείς ΙΥΦΠ έχουν συνδεθεί παθογενετικά με την μειωμένη εγκεφαλική αιματική ροή και συσχετίζεται με την αντιδραστική αστροκυττάρωση, έναν δείκτη νευροεκφυλισμού/τραύματος και φλεγμονής του νευρικού ιστού (Bonney et al., 2022).

1.4 Κατευθυντήριες γραμμές για την διάγνωση και τη θεραπεία του ΙΥΦΠ.

Οι ενεργές κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και θεραπεία ασθενών ΙΥΦΠ έχουν προκύψει από παλαιότερη συνεργασία Ευρωπαίων και Αμερικανών επιστημόνων (Reilke et al., 2005; Marmarou et al., 2005; Bergsneider et al., 2005; Klinge et al., 2005), μια πιο πρόσφατη προσπάθεια της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας (Halperin et al., 2015), καθώς και την πρόσφατη αναθεώρηση των

Ιαπωνικών γραμμών υπό την αιγίδα της Ιαπωνικής εταιρίας για τον υδροκέφαλο φυσιολογικής πίεσης (Nakajima et al., 2021).

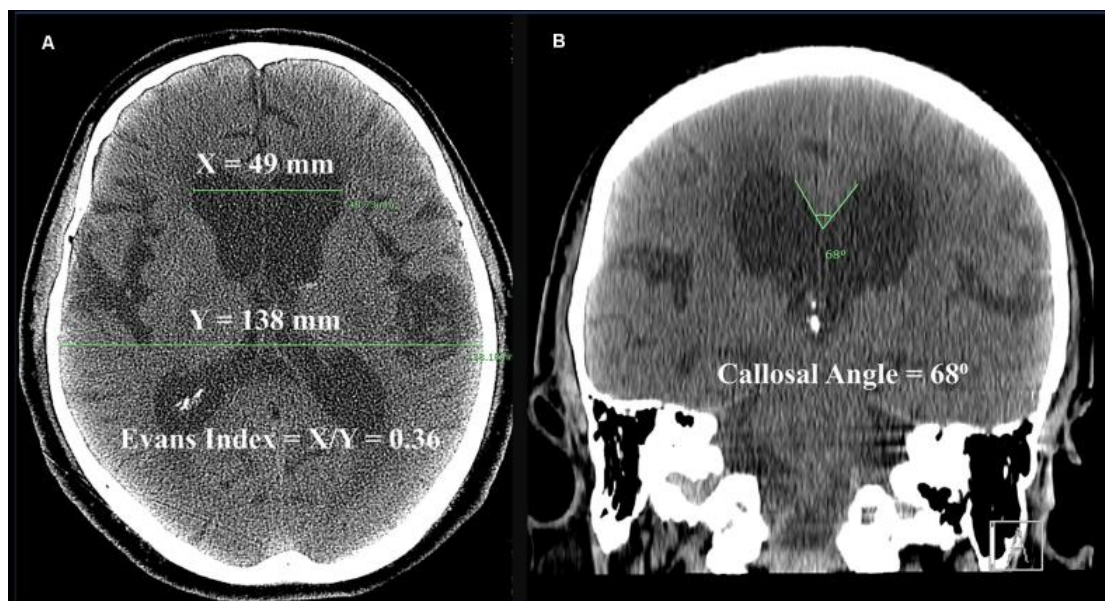
1.4.1 Ευρωπαϊκές/Αμερικανικές κατευθυντήριες γραμμές

Η διάγνωση του ΙΥΦΠ βάσει των Ευρωπαϊκών/Αμερικανικών κατευθυντήριων γραμμών βασίζεται σε ένα συνδυασμό ευρημάτων από το ιστορικό των ασθενών και την κλινική εξέταση και μπορεί να οδηγήσει στην κατηγοριοποίηση των ασθενών σε τρεις βασικές κατηγορίες (Πίνακας 1).

	Πιθανός	Ενδεχόμενος	Απίθανος
Κλινικά Ευρήματα	Διαταραχή βάδισης και 1 από τα ακόλουθα: -Νοητικές διαταραχές -Ακράτεια/επιτακτική ούρηση -Πίεση εξόδου ENY 70-245 mm Hg (5-18 mm H ₂ O)	Συμπτώματα περιλαμβάνουν: -Διαταραχή βάδισης μόνο ή -Ακράτεια/επιτακτική ούρηση ή/και νοητικές διαταραχές χωρίς διαταραχή βάδισης	Χωρίς τα 3 βασικά συμπτώματα ή συμπτώματα λόγω γνωστών αιτιών
Νευροαπεικόνιση	Κοιλιομεγαλία (Δείκτης Evans ≥ 0.3) και 1 από τα ακόλουθα: -Γωνία μεσολοβίου $\geq 40^\circ$ -Διεύρυνση των κροταφικών κεράτων χωρίς ατροφία ιπποκάμπου -Αυξημένο περικοιλιακό σήμα που δεν σχετίζεται με ισχαιμία ή απομυελίνωση	Κοιλιομεγαλία (Δείκτης Evans > 0.3)	Χωρίς κοιλιομεγαλία

Πίνακας 1. Τα κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα που αποτελούν τα κριτήρια των Ευρωπαϊκών/Αμερικανικών κατευθυντήριων γραμμών για την κατηγοριοποίηση του ΙΥΦΠ σε τρεις κατηγορίες (πιθανός = probable, ενδεχόμενος = possible, απίθανος = impossible).

Ο δείκτης EVANS και η γωνία μεσολοβίου προκύπτουν από τη νευροαπεικόνιση (Εικόνα 4, Booney et al., 2022)



Εικόνα 4. Υπολογιστική τομογραφία (CT): A. Ο δείκτης EVANS (Evans Index) είναι ο λόγος του μέγιστου πλάτους των μετωπιαίων κεράτων των πλαγίων κοιλιών (X) προς τη μέγιστη εσωτερική διάμετρο του κρανίου (Y). B. Ο προσδιορισμός της γωνίας μεσολοβίου σε στεφανιαία τομή (Callosal Angle).

Για την επιβεβαίωση διαταραχών βάδισης στον ΙΥΦΠ, οι Ευρωπαϊκές/Αμερικανικές οδηγίες (Relkin et al., 2005) θέτουν ως κριτήριο την συνύπαρξη δυο εκ των παρακάτω, τα οποία δεν προκύπτουν από άλλες/γνωστές αιτίες:

1. Μειωμένο ύψος βήματος

2. Μειωμένο μήκος βήματος
3. Μειωμένη ταχύτητα βάδισης
4. Αυξημένη ταλάντωση του κορμού κατά τη διάρκεια της βάδισης
5. Ευρύτερη βάση στην όρθια στάση
6. Τα δάχτυλα του ποδιού στρέφονται προς τα έξω κατά τη διάρκεια της βάδισης
7. Οπισθοώθηση (προκλητή ή αυτόματη)
8. Περιστροφή *en bloc* (≥ 3 βήματα για 180 μοίρες)
9. Διαταραχή στην ισορροπία (περισσότερες από 2 διορθώσεις ανά 8 βήματα κατά τη διάρκεια δοκιμασίας βάδισης)

Για την επιβεβαίωση των νοητικών διαταραχών/άνοιας οι Ευρωπαϊκές/Αμερικανικές οδηγίες (Relkin et al., 2005), θέτουν ως κριτήριο την συνύπαρξη δυο εκ των παρακάτω, τα οποία δεν προκύπτουν από άλλες/γνωστές αιτίες και μπορούν να διερευνηθούν από κατάλληλες συμπεριφορικές δοκιμασίες (συμπεριλαμβανομένων ειδικών νευροψυχολογικών δοκιμασιών με ποσοτικά δεδομένα):

1. Ψυχοκινητική επιβράδυνση
2. Μειωμένη ταχύτητα στις λεπτές κινήσεις
3. Μειωμένη ακρίβεια στις λεπτές κινήσεις
4. Δυσκολία στη διατήρηση ή διαίρεση της προσοχής
5. Δυσκολία ανάκλησης (ειδικά σε πρόσφατα συμβάντα)
6. Εκτελεστική δυσλειτουργία (όπως ελλείματα σε διαδικασίες που περιλαμβάνουν πολλαπλά βήματα, διαταραχές της εργασιακής μνήμη)
7. Διαταραχές συμπεριφοράς/προσωπικότητας

Για την επιβεβαίωση της ακράτειας, οι Ευρωπαϊκές/Αμερικανικές οδηγίες (Relkin et al., 2005), θέτουν ως κριτήριο την εμφάνιση ενός από τα παρακάτω:

1. Επεισοδιακή ή εμμένουσα ακράτεια ούρων που δεν προκύπτει από άλλες πρωτογενείς παθήσεις του ουροποιητικού
2. Εμμένουσα ακράτεια ούρων
3. Ακράτεια ούρων και κοπράνων

Οι Ευρωπαϊκές/Αμερικανικές οδηγίες (Relkin et al., 2005), αναφέρουν επίσης τις ακόλουθες παθήσεις που εμφανίζουν αντίστοιχη συμπτωματολογία με τον ΙΥΦΠ (ή μπορούν να αποτελούν συννοσηρότητα) και εμπλέκονται στη διαφοροδιάγνωση του:

-Νευροεκφυλιστικές παθήσεις: Νόσοι: Alzheimer, Parkinson, με σωματίδια Lewy, Huntington, μετωποκροταφική άνοια, φλοιοβασική εκφύλιση, προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση, πλάγια μυατροφική σκλήρυνση, σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια, ατροφία πολλαπλών συστημάτων.

-Αγγειακές άνοιες: εγκεφαλοαγγειακή νόσος, εγκεφαλικά αγγειακά επεισόδια, νόσος Binswanger, Εγκεφαλική Αυτοσωμική Επικρατητική Αρτηριοπάθεια, υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια, σπονδυλοβασική ανεπάρκεια

-Διαφορετικοί τύποι υδροκεφάλου: Στένωση υδραγωγού, αποφρακτικού τύπου υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης, σύνδρομο μακράς κοιλιομεγαλίας.

-Λοιμώδη νοσήματα: νόσος Lyme, HIV, σύφιλη

-Ουρολογικές παθήσεις: ουρολοιμώξεις, καρκίνος του προστάτη ή κύστης, διόγκωση προστάτη

-Άλλες παθήσεις: έλλειψη B12, επιληψία, κατάθλιψη, κρανιοεγκεφαλική κάκωση, σπονδυλική στένωση, αγγειακή νόσος κολλαγόνου, δυσπλασία Chiari, εγκεφαλοπάθεια Wernicke, καρκινωμάτωσης μηνιγγίτιδα, όγκοι σπονδυλικής στήλης.

Τόσο οι Ευρωπαϊκές/Αμερικανικές οδηγίες (Marmarou et al., 2005), όσο και οι οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας (Halperin et al., 2015),

αναφέρονται στην κλινική αξία συμπληρωματικών προ-εγχειρητικών δοκιμασιών για την πρόβλεψη των ασθενών που θα επωφεληθούν από την τοποθέτηση συστήματος βαλβίδας υδροκεφάλου. Η βελτίωση των κινητικών ή/και νοητικών λειτουργιών μετά από δοκιμασία οσφουονωτιαίας παρακέντησης (ΟΝΠ) και αφαίρεση 40 με 50 ml ENY ή μετά από την αφαίρεση μεγαλύτερου όγκου (τουλάχιστον 300 ml/ημέρα) με εξωτερική οσφυϊκή παροχέτευση (ΕΟΠ) καθώς και ο προσδιορισμός της αντίστασης ροής του ENY, η οποία υπολογίζεται από τη βαθμίδωση της καταγραφόμενης πίεσης του ENY κατά τη φάση έκχυσης συγκεκριμένου όγκου υγρού στον υπαραχνοεδή χώρο της οσφυϊκής μοίρα της σπονδυλικής στήλης, αποτελούν τις κυριότερες δοκιμασίες με προγνωστική αξία για την θετική έκβαση των ασθενών (Marmarou et al., 2005). Επιπρόσθετα, η ΕΟΠ αναφέρεται ως η προεγχειρητική δοκιμασία με ιδιαίτερα αυξημένη θετική προγνωστική αξία (80-100%, Marmarou et al., 2005). Η μέτρηση της ταχύτητας ροής του εγκεφαλονωτιαίου υγρού στον υδραγωγό του Sylvius με ΑΜΣ, μπορεί να αυξήσει την ειδικότητα και ευαισθησία σε ασθενείς που έχουν επιλεγθεί για τοποθέτηση βαλβίδας βάσει ΟΝΠ ή δοκιμασία έκχυσης (Halperin et al., 2015). Η διερεύνηση συννοσηρότητας (π.χ νόσος Alzheimer) σε ασθενείς ΙΥΦΠ, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε καλύτερη πρόβλεψη για την έκβαση των ασθενών μετά την τοποθέτηση βαλβίδας (Halperin et al., 2015).

1.4.2 Οι Ιαπωνικές κατευθυντήριες γραμμές για την διαχείριση ασθενών ΙΥΦΠ

Η πρόσφατη αναθεώρηση των Ιαπωνικών κατευθυντήριων γραμμών για την διαχείριση ασθενών ΙΥΦΠ (Nakajima et al., 2021), διαχωρίζει τρεις κατηγορίες ασθενών ΙΥΦΠ, βάσει συγκεκριμένων κριτηρίων (Πίνακας 2).

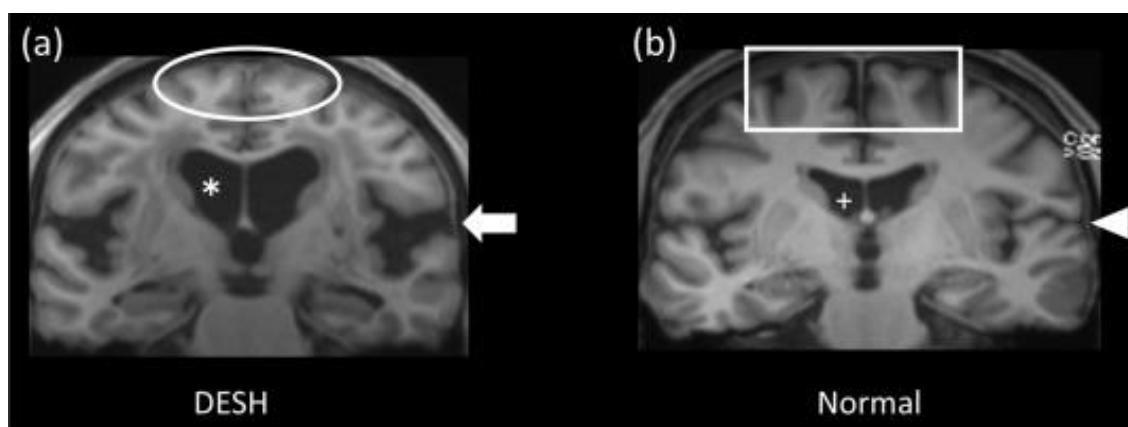
	Ενδεχόμενος	Πιθανός	Βέβαιος
Διαγνωστικά Κριτήρια	<p>-Εμφάνιση τουλάχιστον 2 από: διαταραχή βάδισης, νοητική διαταραχή, ακράτεια</p> <p>-Τα παραπάνω συμπτώματα δεν εξηγούνται πλήρως από την ύπαρξη άλλων ασθενειών</p> <p>-Δεν υπάρχει ιστορικό ή ένδειξη για άλλη νόσο που σχετίζεται με κοιλιομεγαλία</p>	<p>-Πληροί τα κριτήρια του ενδεχόμενου ΙΥΦΠ και:</p> <p>-Η πίεση του ENY είναι ≤ 200 mmHg και η σύνθεση του ENY είναι φυσιολογική</p> <p>-Ισχύει ένα από τα παρακάτω:</p> <p>1. Εικόνα υδροκεφάλου με δυσανάλογα διευρυμένο υπαραχνοειδή χώρο (DESH)* και συνύπαρξη διαταραχή βάδισης</p> <p>2. Υπάρχει κλινική βελτίωση των συμπτωμάτων μετά από ΟΝΠ ή ΕΟΠ</p>	<p>-Υπάρχει αντικειμενική βελτίωση των συμπτωμάτων μετά από την τοποθέτηση βαλβίδας υδροκεφάλου</p>

Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια για το διαχωρισμό τριών κατηγοριών ΙΥΦΠ (ενδεχόμενος = possible, πιθανός = probable και βέβαιος = definite) στην τελευταία αναθεώρηση των Ιαπωνικών κατευθυντήριων γραμμών. *Η γωνία του μεσολοβίου αποτελεί έμμεσο δείκτη DESH.

Οι Ιαπωνικές κατευθυντήριες γραμμές (Nakajima et al., 2021), τονίζουν πως το ηλικιακό όριο ≥ 40 έτη στις Ευρωπαϊκές/Αμερικανικές κατευθυντήριες γραμμές, είναι

πολύ χαμηλότερο του αναμενόμενου, όπως προκύπτει από τα δεδομένα προηγούμενων μελετών για την μέση ηλικία έναρξης συμπτωμάτων σε ασθενείς ΙΥΦΠ (75 έτη).

Η διαγνωστική αξία του υδροκεφάλου με δυσανάλογα διευρυμένο υπαραχνοειδή χώρο (DESH), προέκυψε από τα ευρήματα προηγούμενης πολυκεντρικής μελέτης κοόρτης (Study of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus on Neurological Improvement, SINPHONI, Hashimoto et al., 2010). Ο όρος DESH αναφέρεται σε απεικονιστική εικόνα υδροκεφάλου που συνδυάζει την κοιλιομεγαλία, με στένωση των υπαραχνοειδών χώρων/σύμπτυξη των ελίκων στο ανώτερο σημείο της κυρτότητας/επιφάνειας της μέσης γραμμής καθώς και χαρακτηριστική διεύρυνση άλλων χώρων και κυρίως της σχισμής του Silvius (Εικόνα 5, Akiba et al., 2020).



Εικόνα 5. (α) Στεφανιαία τομή ΑΜΣ με χαρακτηριστικά υδροκεφάλου DESH: κοιλιομεγαλία (αστερίσκος), στένωση υπαραχνοειδούς χώρου στην άνω κυρτότητα (οβάλ) και διεύρυνση της σχισμής του Silvius (βέλος). (b) Τα αντίστοιχα στοιχεία σε φυσιολογικό εγκέφαλο.

Ο υδροκέφαλος DESH αποτελεί βασικό κριτήριο κατηγοριοποίησης καθώς οι Ιαπωνικές γραμμές ορίζουν 6 πιθανά είδη ΥΦΠ: συγγενή/αναπτυξιακής αιτιολογίας, δευτεροπαθή, ιδιοπαθή DESH, ιδιοπαθή όχι DESH και οικογενή (Nakajima et al., 2021).

Η απεικόνιση του τανυστή της Διάχυσης (DTI) αποτελεί επιπρόσθετη προτεινόμενη απεικονιστική μέθοδοι για την αξιολόγηση των ασθενών με υποψία ΙΥΦΠ καθώς διαταραχές λευκής ουσίας εντοπίζονται σε περικοιλιακά και εν τω βάθει δεμάτια και το φλοιονωτιαίο δεμάτιο (Nakajima et al., 2021).

Οι Ιαπωνικές κατευθυντήριες γραμμές προσδιορίζουν δοκιμασίες οι οποίες είναι κατάλληλες για την αξιολόγηση των διαταραχών βάδισης, νόησης και την ακράτεια (Πίνακας 3).

	ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ
Βάδιση	-Επαρκής η εξέταση με κλίμακα έκβασης για τον ΙΥΦΠ (iNPHGS, Kubo et al., 2008), μαζί με άλλα εργαλεία που μπορούν να δώσουν ποσοτικά δεδομένα, όπως η χρονομετρημένη δοκιμασία άρσης και βάδισης (Timed Up and Go Test) και η δοκιμασία βάδισης μικρής απόστασης σε ευθεία γραμμή.
Νόηση	-Προτείνονται: Η σύντομη εξέταση της νοητικής κατάστασης (MMSE), κλίμακα ευφυΐας ενηλίκων Wechsler III, συστοιχία Μετωπιαίας Εκτίμησης (Frontal Assessment Battery), Συμπεριφορική Δοκιμασία Μνήμης Rivermead -Άλλες δοκιμασίες που έχουν διερευνηθεί: Trail Making Test, The Ray Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Stroop Test, Grooved Pegboard Test
Ακράτεια	-Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αξιολόγηση της ακράτειας

Πίνακας 3. Εργαλεία και δοκιμασίες για την αξιολόγηση της τριάδας Hakim από τις ιαπωνικές κατευθυντήριες γραμμές.

Στα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα που παρατηρούνται συχνά στον ΙΥΦΠ, συμπεριλαμβάνονται: η απάθεια, κατάθλιψη και το άγχος (Nakajima et al., 2021).

Οι Ιαπωνικές γραμμές προτείνουν επίσης τις ακόλουθες συμπληρωματικές δοκιμασίες για τη διάγνωση και πρόγνωση του ΙΥΦΠ:

1. ΟΝΠ με αξιολόγηση της βελτίωσης εντός 24 ωρών και σε τακτικά διαστήματα για 1 εβδομάδα μετέπειτα.
2. Προσδιορισμός ενδοκράνιας πίεσης και δοκιμασία έγχυσης υγρού

Σε αντίθεση με τις Ευρωπαϊκές/Αμερικανικές οδηγίες, οι Ιαπωνικές (Nakajima et al., 2021) αναφέρουν βιοδείκτες στο ENY με διαγνωστική ή/και προγνωστική (+) αξία (Πίνακας 4)

Βιοδείκτης	Διάγνωση	Πρόγνωση
Αμυλοειδές Αβ42 (Αβ42):	+ (Διάκριση νόσου Alzheimer)	+ (Εκβαση βαλβίδας)
Φωσφοριωμένη πρωτεΐνη ταυ (p-tau):	+ (Διάκριση νόσου Alzheimer)	+ (Εκβαση βαλβίδας)
Συνολική πρωτεΐνη ταυ (t-tau):	+ (Διάκριση νόσου Alzheimer)	+ (Εκβαση βαλβίδας)
Νευροϊνίδια ελαφράς αλυσίδας (Neurofilament light chain):	-	+ (Εκβαση βαλβίδας)

<p>A2 γλυκοπρωτεΐνη πλούσια σε λευκίνη (leucine-rich α2 glycoprotein):</p>	<p>-</p>	<p>+</p> <p>(Έκβαση βαλβίδας)</p>
--	----------	-----------------------------------

Πίνακας 4. Βιοδείκτες για τη διαφορική διάγνωση και πρόγνωση του ΙΥΦΠ

Για τη χειρουργική θεραπεία του ΙΥΦΠ οι Ιαπωνικές γραμμές υπογραμμίζουν την αποτελεσματικότητα της (επικρατούσας στον δυτικό κόσμο) κοιλιο-περιτοναϊκής αλλά και της οσφυο-περιτοναϊκής και κοιλιο-καρδιακής παροχέτευσης και παραθέτουν τα ευρήματα της ιαπωνικής πολυκεντρικής τυχαιοποιημένης δοκιμής SINPHONI-2 που δείχνει αντίστοιχη αποτελεσματικότητα για τις πρώτες δυο μεθόδους (Kazui et al., 2015). Το προτεινόμενο σύστημα βαλβίδας σύμφωνα με τις Ιαπωνικές γραμμές, είναι εκείνο της εξωτερικά προγραμματιζόμενης βαλβίδας υδροκεφάλου η οποία σε περιπτώσεις ενδοκράνιας υπότασης συνδυάζεται με μηχανισμό αντισυφώνιου για την αποφυγή της υπερπαροχέτευσης ENY, η οποία σχετίζεται με τη δημιουργία υποσκληρίδιων συλλογών και αιματωμάτων (Nakajima et al., 2021). Προτείνεται επίσης υψηλή πίεση στην αρχική ρύθμιση της προγραμματιζόμενης βαλβίδας με κλιμακούμενη μείωση αυτής μέχρι να υπάρξει κλινική ανταπόκριση ή συμπτώματα υπερ-παροχέτευσης ή μια αρχική ρύθμιση βάσει σωματικού βάρους, ύψους και φύλου και τροποποιήσεις αυτής ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς (Nakajima et al., 2021).

Σε ένα γενικότερο πλαίσιο, οι κινητικές διαταραχές είναι εκείνες που βελτιώνονται περισσότερο μετά τη χειρουργική θεραπεία και ακολουθούν οι νοητικές διαταραχές και η ακράτεια (Nakajima et al., 2021). Οι Ιαπωνικές γραμμές αναφέρουν επίσης τους πολυάριθμους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την έκβαση των ασθενών ΙΥΦΠ μετά από την τοποθέτηση βαλβίδας. Η βραχυπρόθεσμη έκβαση εξαρτάται από

προεγχειρητικούς παράγοντες, όπως η ανταπόκριση στην ΟΝΠ, η διάρκεια και βαρύτητα της νόσου, καθώς και η ύπαρξη DESH υδροκεφάλου (ο οποίος σχετίζεται με καλύτερη έκβαση) αλλά και από την εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών (Nakajima et al., 2021). Μακροπρόθεσμα, συννοσηρότητες όπως τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, οι κακοήθειες, οι νόσοι Alzheimer και Parkinson, επιδρούν αρνητικά στην έκβαση των ασθενών (Nakajima et al., 2021).

Τέλος τόσο ο Ευρωπαϊκές/Αμερικανικές (Klinge et al., 2005) όσο και οι Ιαπωνικές κατευθυντήριες γραμμές (Nakajima et al., 2021), επισημαίνουν την έλλειψη κοινών εργαλείων/κλιμάκων για την εκτίμηση της έκβασης ασθενών ΙΥΦΠ, με την κλίμακα iNPHGS να προτιμάται έναντι άλλων μη ειδικών εργαλείων, όπως η τροποποιημένη κλίμακα Rankin (mRS) στις Ιαπωνικές κατευθυντήριες γραμμές.

1.5 ΣΚΟΠΟΣ

Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (ΤΕΔ) θεωρούνται κορωνίδες της τεκμηριωμένης ιατρικής επιστήμης για την μέτρηση της αποτελεσματικότητας μιας νέας παρέμβασης ή θεραπείας, καθώς περιορίζουν τα συστηματικά σφάλματα και οδηγούν σε πιο ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την αιτιότητα, τη σχέση δηλαδή που συνδέει την αιτία με ένα αποτέλεσμα (Hariton and Locascio, 2018). Ο σχεδιασμός των ΤΕΔ απαιτεί προσεκτική επιλογή: των ασθενών, των παρεμβάσεων που θα συγκριθούν και των εκβάσεων που θα προσδιοριστούν και ακολούθως στατιστική ανάλυση για τον απαιτούμενο αριθμό ασθενών (υπολογισμός δύναμης) που χρειάζεται να εισαχθούν (Hariton and Locascio, 2018). Παρότι τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια τάση αύξησης των νευροχειρουργικών ΤΕΔ, όπως π.χ στο πεδίο του νευροτραύματος, μόνο 9% των ευρημάτων στις οποίες βασίζονται οι

υπάρχουσες νευροχειρουργικές κατευθυντήριες γραμμές, αφορούν ΤΕΔ ή μεταανάλυσεις ΤΕΔ (Tewarie et al., 2020).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανάδειξη των σύγχρονων τάσεων στις ΤΕΔ, στο πεδίο του ΙΥΦΠ, μέσω συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία PRISMA 2020.

Κεφάλαιο 2ο. Υλικό και Μέθοδος

Οι πηγές, Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL), clinical trials.gov, Pubmed και World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform, χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση των σχετικών κλινικών δοκιμών βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses (PRISMA 2020; Page *et al.* 2021) στις 17/8/2022. Για το σκοπό αυτό η ακόλουθη αλληλουχία λέξεων (ελεύθερο κείμενο): “normal pressure hydrocephalus” χρησιμοποιήθηκε στις μηχανές αναζήτησης. Στην περίπτωση της αναζήτησης αρχείων από την CENTRAL, τα φίλτρα που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση ήταν: κλινικές δοκιμές (trials), χωρίς χρονικό περιορισμό (all dates, all years), διαφορετικές μορφές των λέξεων (search word variations). Στην περίπτωση της clinical trials.gov, τα φίλτρα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: πάθηση: normal pressure hydrocephalus, είδος μελέτης (study type): κλινικές δοκιμές (interventional studies, clinical trials), φάση μελέτης (status): αναζήτησης υποψηφίων (recruiting), ενεργές αλλά δεν αναζητούν υποψήφιους (active, not yet recruiting), δεν αναζητούν ακόμα υποψήφιους (not yet recruiting), εγγραφές με πρόσκληση (enrolling via invitation). Για την Pubmed, το φίλτρο που χρησιμοποιήθηκε ήταν: randomized controlled trial (τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές). Για την WHO International Clinical Trials Registry Platform, το φίλτρο που χρησιμοποιήθηκε ήταν (recruiting).

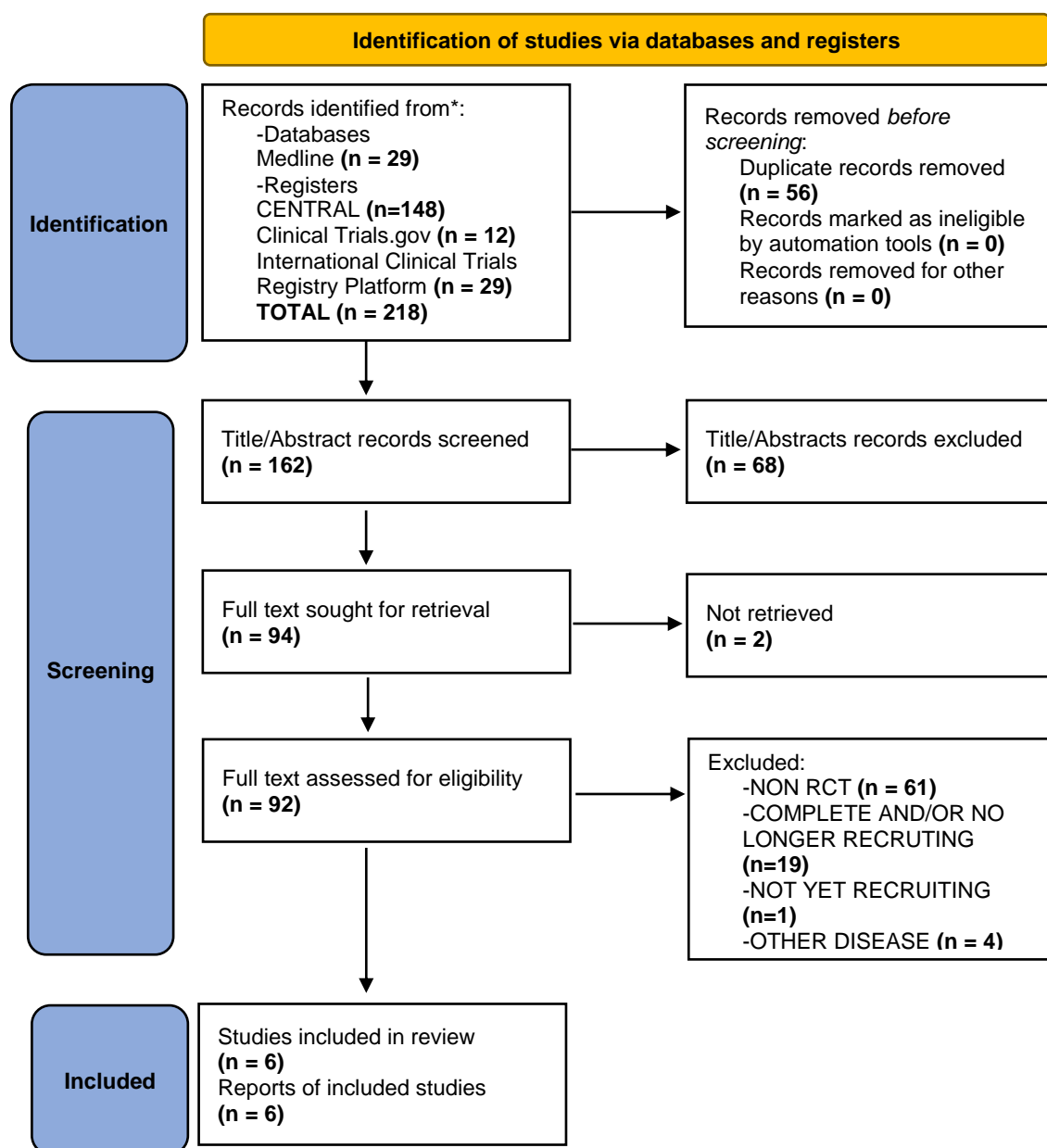
Οι τίτλοι των δοκιμών που προέκυψαν από τις παραπάνω αναζητήσεις διαβάστηκαν για τον αποκλεισμό διπλών αρχείων, των δοκιμών που δεν ήταν σχετικές με τον ΙΥΦΠ και εκείνων που δεν είχαν περιλήψεις στην Αγγλική γλώσσα. Τα αρχεία από τις εναπομείναντες μελέτες διαβάστηκαν για να αποκλειστούν: 1. όσες δεν ήταν ΤΕΔ με αντικείμενο τον ΙΥΦΠ, 2. δοκιμές που είχαν ολοκληρωθεί ή τερματιστεί (με ή χωρίς δημοσιευμένα αποτελέσματα) και δεν δέχονταν εθελοντές και 3. δοκιμές με ελλιπή στοιχεία μεθοδολογίας (π.χ αριθμό ασθενών ΙΥΦΠ που θα εισαχθούν) ή ενεργές δοκιμές που δεν δέχονταν εθελοντές. Η πιθανή δημοσίευση των αποτελεσμάτων από την λίστα των ΤΕΔ που προέκυψε, ελέγχθηκε επίσης με την επιπρόσθετη αναζήτηση των σχετικών τίτλων στις μηχανές αναζήτησης της Google και Pubmed.

Κεφάλαιο 3ο. Αποτελέσματα

3.1 Διάγραμμα PRISMA

Το διάγραμμα PRISMA 2020 για την ανασκόπηση των ΤΕΔ φαίνεται στην εικόνα 6.

Συνολικά 6 τρέχουσες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές συμπεριλήφθηκαν μετά από τα βήματα της αναγνώρισης και διαλογής.



Εικόνα 6. Διάγραμμα PRISMA 2020 για τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας των κλινικών δοκιμών στην παρούσα μελέτη.

3.2 Χαρακτηριστικά των ΤΕΔ

Η χειρουργική θεραπεία του ΙΥΦΠ αφορά 5 από τις 6 συνολικά μελέτες που συμπεριλήφθηκαν. Μια μονοκεντρική ΤΕΔ με τυφλή αξιολόγηση (assessor blinded) από το πανεπιστημιακό νοσοκομείο της Σετσουάν, Κίνα (ChiCTR2000031555, COVLINPH-1, Cui *et al.*, 2021) με προβλεπόμενο έτος ολοκλήρωσης το 2030 και συνολικό αριθμό εθελοντών τους 600 (2 τυχαίες ομάδες των 300 ατόμων), στοχεύει στη σύγκριση της αποτελεσματικότητας της κοιλιοπεριτοναϊκής και της οσφυοπεριτοναϊκής παροχέτευσης. Η αξιολόγηση των ασθενών που θα συμπεριληφθούν, θα πραγματοποιηθεί προεγχειρητικά, καθώς και 1 μήνα, ένα έτος και 5 έτη μετεγχειρητικά. Η πρωταρχική έκβαση που θα αναζητηθεί είναι η συχνότητα της αποτυχίας των συστημάτων βαλβίδας. Η δευτερεύουσα έκβαση περιλαμβάνει τα ακόλουθα στοιχεία: την εξέταση με την mRS, την MMSE, εξέταση με κλίμακα έκβασης για τον ΙΥΦΠ (iNPHGS, Kubo *et al.*, 2008) και τον προσδιορισμό του δείκτη Evans. Θα εξεταστεί η συχνότητα βελτιωμένης έκβασης, η οποία ορίζεται ως επιτυχία της παροχέτευσης και αύξηση ενός βαθμού στην τροποποιημένη κλίμακα Rankin στα προβλεπόμενα χρονικά διαστήματα αξιολόγησης καθώς και οι επιπλοκές καθ’ όλη τη διάρκεια της πενταετούς μελέτης. Η πολυκεντρική κινεζική ΤΕΔ με κωδικό ChiCTR2100043839 (Sun *et al.*, 2021) με αντικείμενο των επικοινωνούν ΥΦΠ και την σύγκριση κοιλιοπεριτοναϊκής και οσφυοπεριτοναϊκής παροχέτευσης, δεν συμπεριλήφθηκε, καθώς ο αριθμός των ασθενών με ΙΥΦΠ ή δευτεροπαθή ΥΦΠ, δεν προσδιορίζονταν.

Κάτω από την αιγίδα της Ιαπωνικής εταιρίας για τον ΥΦΠ, η SINPHONI-3 (JPRN-UMIN000035377) με τυφλή αξιολόγηση (assessor blinded), προβλεπόμενο έτος ολοκλήρωσης το 2027 και συνολικό αριθμό εθελοντών τα 150 άτομα, διερευνά την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της παροχέτευσης με βαλβίδα υδροκεφάλου σε

ασθενείς με ΙΥΦΠ και συννοσηρότητα νόσου Alzheimer, μακροπρόθεσμα. Η δοκιμή περιλαμβάνει παρέμβαση σε τρεις ομάδες ασθενών. Δημιουργούνται 2 τυχαίες ομάδες, η μια με ασθενείς ΙΥΦΠ και νόσο Alzheimer και η δεύτερη με ασθενείς ΙΥΦΠ με νόσο Alzheimer που υποβάλλονται σε θεραπεία αποκατάστασης ή καθιερωμένη θεραπεία για τη νόσο Alzheimer. Μια τρίτη ομάδα αποτελείται από ασθενείς ΙΥΦΠ χωρίς νόσο Alzheimer. Η πρωταρχική έκβαση είναι η διερεύνηση της συχνότητας ασθενών με αύξηση άνω του ενός βαθμού στην κλίμακα mRS σε 24 μήνες μετά την τυχαιοποίηση. Η δευτερεύουσα έκβαση περιλαμβάνει την διερεύνηση αύξησης άνω του ενός βαθμού στην κλίμακα mRS, 12 μήνες μετά την τυχαιοποίηση, την βελτίωση στη βάδιση, νόηση και ακράτεια, κάθε τρεις μήνες μετά την τυχαιοποίηση και την διερεύνηση των μεταβολών βιοδεικτών στο ENY, μακροπρόθεσμα.

Μια διεθνής, διπλή τυφλή (για τους συμμετέχοντες και αξιολογητές) μελέτη (κωδικός NCT05081128) με προβλεπόμενο έτος ολοκλήρωσης το 2027 και συνολικό αριθμό εθελοντών τους 100, στοχεύει στον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας του συστήματος εξωτερικά προγραμματιζόμενης βαλβίδας Certas Plus με αντισυφώνιο (Siphoneguard). Ο σχεδιασμός της μελέτης προβλέπει το διαχωρισμό των ασθενών ΙΥΦΠ σε δυο τυχαίες ομάδες με αναλογία 1: 1, οι οποίες υπόκεινται σε χειρουργείο για την τοποθέτηση του εν λόγω συστήματος παροχέτευσης. Για την ομάδα πλασίμπο το σύστημα παροχέτευσης παραμένει κλειστό (ομάδα καθυστερημένης παροχέτευσης) ενώ για την ενεργή ομάδα, ανοικτό. Οι ασθενείς αξιολογούνται 3 και 9 μήνες μετεγχειρητικά. Στο χρονικό σημείο των 3 μηνών, το σύστημα της ομάδας πλασίμπο ανοίγεται όπως για την ενεργή ομάδα για να επιτευχθεί παροχέτευση. Η πρωταρχική έκβαση είναι η διαφορά στην ταχύτητα βάδισης (μέτρα το δευτερόλεπτο) όπως προκύπτει από την προεγχειρητική αξιολόγηση και την αξιολόγηση 3 μήνες

μετεγχειρητικά. Η δευτερεύουσα έκβαση περιλαμβάνει την εξέταση της διαφοράς στην ταχύτητα βάδισης όπως προκύπτει από την προεγχειρητική αξιολόγηση και 9 μήνες μετεγχειρητικά, την σύγκριση νοητικών λειτουργιών μεταξύ των ομάδων με την εξέταση νοητικών λειτουργιών Μόντρεαλ (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 3 και 9 μήνες μετεγχειρητικά και την εξέταση για τον έλεγχο της ουροδόχου κύστης 3 και 9 μήνες μετεγχειρητικά, μέσω ερωτηματολογίου (Overactive Bladder Questionnaire, short form, OAB-q sf).

Η μονοκεντρική, τυφλή για τους εθελοντές ΤΕΔ από το Στρατιωτικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Πράγας, (NCT04434053), με συνολικό αριθμό 40 εθελοντές και προβλεπόμενο έτος ολοκλήρωσης το 2023, διερευνά την αποτελεσματικότητα του συστήματος βαλβίδας ΜΙΕΤΗΚΕ M.blue® σε ασθενείς με ΙΥΦΠ. Η μελέτη διερευνά τη βάδιση και ισορροπία, ούρηση, νοητικές λειτουργίες και ποιότητα ζωής προ- και μετεγχειρητικά και συγκρίνει τα αποτελέσματα ασθενών που τοποθετείται το εν λόγω σύστημα με εκείνα ασθενών που τοποθετείται το σύστημα ΜΙΕΤΗΚΕ proGAV 2.0® (με SA 2.0®). Η πρωταρχική έκβαση αφορά τα ακόλουθα στοιχεία:

-Διαφορά στην Ολλανδική κλίμακα βάδισης (Dutch Gait Scale, Boon et al., 1997), στο σκορ Κίφερ (Kiefer Score, Kiefer et al., 2003), στην MoCA και στην ακράτεια (με διερεύνηση μέσω του ερωτηματολογίου International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form, ICIQ-UI SF), μεταξύ ΜΙΕΤΗΚΕ M.blue® και ΜΙΕΤΗΚΕ proGAV 2.0® (με SA 2.0®) στους τρεις μήνες και ένα χρόνο.

-Διαφορά που προκύπτει από το ερωτηματολόγιο e SF-12® V2 Health Survey (SF-12 v2.0, Ware et al., 1995) για την γενική αξιολόγηση της υγείας από τους ασθενείς με

ΜΙΕΤΗΚΕ M.blue® και ΜΙΕΤΗΚΕ proGAV 2.0® (με SA 2.0®) στους τρεις μήνες και ένα χρόνο.

Η δευτερεύουσα έκβαση αφορά τη σύγκριση μετεγχειρητικών ρυθμίσεων, υπερπαροχέτευσης, λοιμώξεων σχετιζόμενων με τις βαλβίδες και επανεπεμβάσεων μεταξύ ΜΙΕΤΗΚΕ M.blue® και ΜΙΕΤΗΚΕ proGAV 2.0® (με SA 2.0®) στον 1 χρόνο.

Η Σουηδική μονοκετρική μελέτη του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λινσέπινγκ (NCT04785560), είναι μια τυφλή για όλους τους συμμετέχοντες ΤΕΔ, με προβλεπόμενο έτος ολοκλήρωσης το 2025 και συνολικό αριθμό εθελοντών τα 30 άτομα. Η ΤΕΔ αυτή περιλαμβάνει ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργείο για την τοποθέτηση του συστήματος προγραμματιζόμενης βαλβίδας CERTAS PLUS, οι οποίοι συγκρίνονται επίσης με υγιείς και στοχεύει στα ακόλουθα:

-Να προσδιορίσει την αποτελεσματικότητα του συστήματος βαλβίδας CERTAS PLUS και να αξιολογήσει μια νέα μέθοδο προσδιορισμού του όγκου του ΕΝΥ (ογκομετρία)

-Να διερευνήσει την πιθανή συσχέτιση μεταβολών του όγκου του ΕΝΥ με την κλινική έκβαση, όπως επίσης και τη κατανομή και διαφοροποίηση μέσα στο χρόνο των πρωτεϊνών του ΕΝΥ των ασθενών που υπόκεινται σε χειρουργική θεραπεία.

Στη μελέτη αυτή δημιουργούνται δυο τυχαίες ομάδες χειρουργικών ασθενών, σε μια εκ των οποίων το σύστημα CERTAS PLUS παραμένει κλειστό.

Η πρωταρχική έκβαση αφορά τα ακόλουθα:

-Διαφορά στην κλίμακα ΙΥΦΠ (Hellström et al., 2012) με αξιολόγηση προεγχειρητικά και 3 μήνες μετεγχειρητικά.

-Διαφορά στον όγκο του ΕΝΥ (στο εγκεφαλικό κοιλιακό σύστημα και ενδοκράνια εκτός εγκεφαλικού κοιλιακού συστήματος) με χρήση μιας νέας μεθόδου (synthetic MRI) Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (ΑΜΣ), προεγχειρητικά και 2 μέρες ή 3 μήνες μετεγχειρητικά.

-Διαφορά στην ακτινολογική κλίμακα για τον ΙΥΦΠ (iNPH Radscale, Kockum et al., 2018) με αξιολόγηση προεγχειρητικά και 2 μέρες ή 3 μήνες μετεγχειρητικά.

-Προσδιορισμό του αριθμού των ασθενών με επιπλοκές εντός 3 μηνών από το χειρουργείο.

-Ανάλυση των μεταβολών της άλφα-1β-γλυκοπρωτεΐνης, απολιποπρωτεϊνών Α1 και Α-IV και της α1-αντιθρυψίνης στο κοιλιακό ή οσφυονωτιαίο ΕΝΥ και το πλάσμα του αίματος σε σύγκριση με υγιείς και με αξιολόγηση προεγχειρητικά καθώς και 3 μήνες, 1 έτος και 3 έτη μετεγχειρητικά.

Η παρούσα μελέτη εντόπισε μια ακόμα ΤΕΔ η οποία εξετάζει εναλλακτική θεραπεία για τον ΙΥΦΠ πέρα της χειρουργικής αντιμετώπισης. Η Σουηδική τυφλή για όλους τους συμμετέχοντες, μονοκεντρική ΤΕΔ, από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Ουψάλα (NCT04975269) με προβλεπόμενο έτος ολοκλήρωσης το 2025 και στόχο τους 42-50 συνολικά εθελοντές εξετάζει τα οφέλη της φαρμακοθεραπείας με ακεταζολαμίδη. Οι δυο τυχαίες ομάδες αποτελούνται από ασθενείς ΙΥΦΠ που θα λάβουν συνολικά 500 mg ακεταζολαμίδης ημερησίως (2 X 250 mg) ή πλασίμπο για 4-6 εβδομάδες προεγχειρητικά. Η πρωταρχική έκβαση αφορά τις ακόλουθες μετρήσεις:

-Διαφορά στην αναλογική λειτουργία της βάδισης (proportional gait function), προεγχειρητικά και άμεσα μετεγχειρητικά. Η διαφορά αυτή προσδιορίζεται ως διαφορά στην μέση τιμή χρόνου και βημάτων από 3 δοκιμασίες: αυτόβουλη βάδιση

10 μέτρων, δοκιμασίας άρσης και βάρδισης (Timed Up and Go Test) και βάρδιση 3 μέτρων προς τα πίσω. Η δευτερεύουσα έκβαση αφορά τις ακόλουθες μετρήσεις:

-Διαφορά στην κλίμακα ΙΥΦΠ (Hellström et al., 2012) προεγχειρητικά και άμεσα μετεγχειρητικά.

-Διαφορά στον όγκο των περικοιλιακών υπερεντάσεων με μέτρησεις ογκομετρικής ΑΜΣ προεγχειρητικά και σε 3 μήνες μετεγχειρητικά.

-Διαφορές στην αιματική διήθηση εγκεφάλου με χρήση ΑΜΣ (pseudo continuous arterial spin labeling) προεγχειρητικά και σε 3 μήνες μετεγχειρητικά.

-Διαφορές στην ροή του ΕΝΥ διαμέσω του εγκεφαλικού υδραγωγού με χρήση ΑΜΣ (phase contrast MRI) προεγχειρητικά και σε 3 μήνες μετεγχειρητικά.

-Διαφορές στο υδατινό περιεχόμενο του εγκεφαλικού παρεγχύματος και στον όγκο μυελίνης με χρήση ΑΜΣ (synthetic MRI), προεγχειρητικά και σε 3 μήνες μετεγχειρητικά.

-Διαφορές στους ακόλουθους βιοδείκτες αίματος (πλάσμα) ή κοιλιακού ΕΝΥ με χρήση ανοσοδοκιμασίας (SIMOA, Quanterix): Νευροϊνίδια (Neurofilament light chains, NfL), συνολική πρωτεΐνη ταυ (total tau), Αμυλοειδικό βήτα πεπτίδιο 42 και ινώδη όξινη πρωτεΐνη της γλοίας (GFAP), προεγχειρητικά και άμεσα μετεγχειρητικά.

-Διαφορές σε 200 επιπλέον πρωτεΐνες στο πλάσμα του αίματος και το ΕΝΥ με χρήση ανοσοδοκιμασιών (Neurology panel and Neuro exploratory panel, Olink.com)), προεγχειρητικά και άμεσα μετεγχειρητικά.

-Αξιολόγηση συμπτωμάτων από τους ίδιους τους ασθενείς (μέσω ερωτηματολογίου που διερευνά τη βάρδιση, ισορροπία, ακράτεια, νοητικές διεργασίες, δραστηριότητες στην καθημερινότητα, ποιότητα ζωής με κλίμακα 4 επιπέδων), προεγχειρητικά και άμεσα μετεγχειρητικά.

-Διαφορές στην ποιότητα ζωής με χρήση του ερωτηματολογίου Euro-Quality of Life-5 dimension-5L (EQ-5D-5L), προεγχειρητικά και άμεσα μετεγχειρητικά.

Τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού στις προαναφερθέντες ΤΕΔ, δίνονται στον

Πίνακα 5.

	ΚΩΔΙΚΟΣ					
	COVLINPH1	JPRN UMIN00035377	NCT 05081128	NCT 04434053	NCT 04785560	NCT 04975269
Κριτήρια	-Ηλικία >40	-Ηλικία 60-84 έτη	-Ηλικία ≥ 60 έτη με	-Ηλικία 60-85 έτη	-ΙΥΦΠ	-Ηλικία 50-82
Εισαγωγής	έτη	-Ιδιοπαθής	ΙΥΦΠ (πληρούν	-Κλινική υποψία	σύμφωνα με τις	έτη
Ασθενών	-Ιδιοπαθής	-Διαταραχή	διεθνή κριτήρια για	ΙΥΦΠ με διαταραχή	διεθνείς	-ΙΥΦΠ σύμφωνα
	-Τουλάχιστον	βάδισης από	την τοποθέτηση	βάδισης και	κατευθυντήριες	με τις διεθνείς
	2 από:	ΙΥΦΠ	βαλβίδας)	τουλάχιστον 1 από	γραμμές	κατευθυντήριες
	Διαταραχή	Δείκτης Evans	Δείκτης Evans ≥ 0.3	τα ακόλουθα: άνοια		γραμμές
	βάδισης,	>0.3	-Ασθενείς που	ή ακράτεια		-MMSE >20
	νόησης,	-Στενότητα της	ανταποκρίνονται σε 1	-Μέγιστη αρχική		-ΑΜΣ χαρακτη-
	ακράτεια.	κυρτότητας στην	τουλάχιστον	πίεση 20 cmH2O		ριστική για
	-Δείκτης	ΑΜΣ	συμπληρωματικό τεστ	στη δοκιμασία		ΙΥΦΠ
	Evans >0.3		για τον ΙΥΦΠ	έγχυσης υγρού στο		
	-Πίεση ENY		-Ιστορικό ή	ENY		
	70-200		αποδεδειγμένες	(lumbar infusion		
	mmH2O.		διαταραχές βάδισης	test, LIT)		
			για ≥ 6 μήνες	-		
			-Ασθενείς με	Rout>9mmHg/ml*		
			ικανοποιητικές (για το	min (LIT)		
			σκοπό της μελέτης και	-15% βελτίωση στη		
			την παροχή	βάδιση μετά από		
			συγκατάβασης)	εξωτερική οσφυϊκή		
			αισθητικές/κινητικές	παροχέτευση (ELD)		
			λειτουργίες &	-Νευροψυχολογική		
			επικοινωνία.	αξιολόγηση δίνει		
				είναι συμβατή με		

ΠΜΣ “ΚΛΙΝΙΚΗ & ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ”

				ΙΥΦΠ		
Κριτήρια Απόρριψης Ασθενών	COVLINPH1	JPRN UMIN000035377	NCT 05081128	NCT 04434053	NCT 04785560	NCT 04975269
	-Δευτεροπαθή ή αποφρακτικού δροκέφαλο, σύνδρομο Chiari, -Νόσοι Alzheimer & Parkinson	-Διαταραχές: κινητικές, ψυχιατρικές & αυτόνομου νευρικού συστήματος, κακοήθειες, ηπατική/νεφρική ανεπάρκεια, διαταραχές πήξης αίματος, εγκεφαλοαγγειακές αιμορραγίες, -Προγραμματισμένο χειρουργείο -Ακατάλληλοι ασθενείς (στην κρίση των ιατρών)	-Δευτεροπαθής υδροκέφαλος -Διαταραχές: Parkinson's, άνοιες, ψυχιατρικές, κίνησης (όχι σχετικές με τον ΙΥΦΠ π.χ σπαστικότητα) -Ασθενείς που δεν μπορούν να πραγματοποιήσουν ΑΜΣ -Προηγούμενα χειρουργεία για υδροκέφαλο ή άλλες ενδοκράνιες αιτίες -Εγκεφαλικά επεισόδια πριν 6 μήνες -Δεν περπατά 10 m -Μέση ταχύτητα βάδισης >1 m/sec και < 30% βελτίωση μετά από εκκένωση ENY. -Ασθενείς που δεν επιστρέφουν για αξιολόγηση.	-Δευτεροπαθής Υδροκέφαλος, ενδοκράνιοι όγκοι -Νευροεκφυλιστικά νοσήματα είναι αποδεκτά αρκεί να είναι ήπια.	-Αθενείς που δεν μπορούν να ανταπεξέλθουν νοητικά -Ασθενείς που δεν μπορούν να πραγματοποιήσουν ΑΜΣ. -Ασθενείς με σοβαρές χρόνιες νευροεκφυλιστικές παθήσεις	-Ασθενείς που δεν μπορούν να πραγματοποιήσουν ΑΜΣ. -Άλλες ασθένειες που επηρεάζουν τα συμπτώματα -Χρήση αμαξιτίου -Ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια -Καρδιακοί νόσοι -Γλαύκωμα -Αλλεργία στην ακεταζολαμίδη, -Δεν μπορούν να λάβουν αγωγή από το στόμα -Χαμηλοί ηλεκτρολύτες στο πλάσμα

			<p>≥ 60 έτη με ΙΥΦΠ (πληρούν διεθνή κριτήρια για την τοποθέτηση βαλβίδας)</p> <p>Δείκτης Evans ≥ 0.3</p> <p>-Ασθενείς που ανταποκρίνονται σε 1 τουλάχιστον συμπληρωματικό τεστ για τον ΙΥΦΠ</p> <p>-Ιστορικό ή αποδεδειγμένες διαταραχές βάρδισης για ≥ 6 μήνες</p> <p>-Ασθενείς με ικανοποιητικές (για το σκοπό της μελέτης και την παροχή συγκατάβασης) αισθητικές/κινητικές λειτουργίες & επικοινωνία.</p>			<p>-Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά</p> <p>-Μέσος χρόνος βάρδισης <11 και >50 sec</p> <p>-Δεν συμμορφώνονται με τη θεραπεία</p> <p>-Γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν αντισυλληπτικές μεθόδους</p>
--	--	--	---	--	--	---

Πίνακας 5. Τα κριτήρια ενσωμάτωσης και αποκλεισμού για τους ασθενείς ΙΥΦΠ των ΤΕΔ που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση.

Από τα δημοσιευμένα στοιχεία των ΤΕΔ, στατιστική ανάλυση για τον αριθμό των συμμετεχόντων που απαιτούνται (υπολογισμός δύναμης), εντοπίστηκαν στις COVLINPH1, NCT04785560.

Κεφάλαιο 4ο. Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη αναγνωρίστηκαν 6 τρέχουσες ΤΕΔ, οι οποίες βρίσκονται στο στάδιο εισαγωγής ασθενών, 5 από τις οποίες αφορούν τη χειρουργική θεραπεία του ΙΥΦΠ και μόνο μια τη φαρμακευτική θεραπεία με ακεταζολαμίδα. Οι εν λόγω ΤΕΔ παρουσιάζουν ανομοιογένεια στα κριτήρια εισαγωγής/αποκλεισμού των ασθενών (Πίνακας 5), καθώς και στις κλίμακες αξιολόγησης της έκβασης. Η διαφοροποίηση στα δυο αυτά σημεία, προκύπτει από παράγοντες όπως: i) η προσήλωση στις Ιαπωνικές ή στις Ευρωπαϊκές/Αμερικανικές κατευθυντήριες γραμμές για την διάγνωση και θεραπεία του ΙΥΦΠ και ii) εξέταση διαφορετικών νοσολογικών στοιχείων για την πρωταρχική ή/και τη δευτερεύουσα έκβαση. Η έλλειψη κοινών εργαλείων/κλιμάκων για την εκτίμηση της έκβασης ασθενών ΙΥΦΠ αποτελεί κοινή διαπίστωση των συγγραφικών ομάδων για τις ενεργές κατευθυντήριες γραμμές στον ΙΥΦΠ (Klinge et al., 2005; Nakajima et al., 2021).

Το αντικείμενο της κινεζικής μονοκεντρικής ΤΕΔ με την ονομασία COVLINPH-1 (Cui et al., 2021) είναι η σύγκριση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας μεταξύ κοιλιοπεριτοναϊκής και οσφυοπεριτοναϊκής παροχέτευσης, μακροπρόθεσμα. Η COVLINPH-1 αποτελεί συνέχεια και εξέλιξη προηγούμενων ιαπωνικών μελετών πάνω σε αντίστοιχα ή παρεμφερή ερευνητικά ερωτήματα. Η μικρότερης εμβέλειας ΤΕΔ SINPHONI-2 ήταν εκείνη που έδειξε βελτίωση ασθενών ΙΥΦΠ 3 έως 12 μήνες μετά την χειρουργική θεραπεία οσφυοπεριτοναϊκής παροχέτευσης και πρότεινε την εν λόγω προσέγγιση ως θεραπεία πρώτης γραμμής (Kazui et al., 2015). Τα συμπεράσματα της SINPHONI-2 ισχυροποιήθηκαν από τα αποτελέσματα μεταγενέστερης μελέτης από την ίδια ερευνητική ομάδα, τα οποία δείχνουν παρόμοια ποσοστά ετήσιας βελτίωσης και επιπλοκών σε ασθενείς ΙΥΦΠ που υποβλήθηκαν σε οσφυοπεριτοναϊκή παροχέτευση σε σύγκριση με κόρτη κοιλιοπεριτοναϊκής

παροχέτευσης (Miyajima et al., 2016). Αντίστοιχη βελτίωση των συμπτωμάτων ασθενών ΙΥΦΠ μετά από κοιλιοπεριτοναϊκή ή οσφυοπεριτοναϊκή παροχέτευση υποστηρίζεται επίσης από τα ευρήματα σχετικά πρόσφατης μετα-ανάλυσης η οποία υποδεικνύει ταυτόχρονα την ανωτερότητα των προγραμματιζόμενων βαλβίδων για την αποφυγή διορθωτικών χειρουργείων καθώς και την μετεγχειρητική εμφάνιση υποσκληρίδιων συλλογών (Giordan et al., 2018).

Η νόσος Alzheimer αποτελεί μια από τις πιο κοινές συννοσηρότητες του ΙΥΦΠ. Πρόσφατη νοσοκομειακή μελέτη για την ιαπωνική επικράτεια έδειξε πως η υπέρταση αποτελεί την πιο συχνή συννοσηρότητα στο ΙΥΦΠ (40%) με τον σακχαρώδη διαβήτη και τη νόσο Alzheimer να ακολουθούν, με ποσοστά 17% και 14.8%, αντιστοίχως (Kuriyama et al. 2017). Τα αντίστοιχα ποσοστά συννοσηρότητας, σε μικρότερης κλίμακας κλινικές μελέτες από τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και την Ευρώπη, τα οποία προκύπτουν από διαγνωστική βιοψία για τη νόσο Alzheimer σε ασθενείς ΙΥΦΠ, κυμαίνονται μεταξύ 18% και 75% (Pomeraniec et al., 2016; Leinonen et al., 2008; Bech-Azeddine et al., 2007; Golomb et al., 2000; Del Bigio et al., 1997; Savolainen et al., 1999). Η αρνητική επίδραση της συννοσηρότητας Alzheimer στο βαθμό βελτίωσης ασθενών ΙΥΦΠ μετά από την τοποθέτηση συστήματος παροχέτευσης, υπογραμμίζεται τόσο στις κατευθυντήριες γραμμές κλινικής πρακτικής της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας (Halperin et al., 2015), όσο και από προηγούμενη μελέτη υπό την αιγίδα της διεθνούς εταιρίας για τον υδροκέφαλο και τις διαταραχές του ΕΝΥ (Malm et al., 2013). Η τρέχουσα ΤΕΔ SINFONI 3, η οποία εξετάζει την έκβαση ασθενών ΙΥΦΠ με ή χωρίς συννοσηρότητα Alzheimer, στοχεύει ουσιαστικά στο να προσφέρει ποιοτικότερα δεδομένα πάνω στο ερώτημα της επίδρασης της συγκεκριμένης συννοσηρότητας στην έκβαση των ασθενών ΙΥΦΠ.

Η μονοκεντρική ΤΕΔ από το Στρατιωτικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Πράγας, (NCT04434053), διερευνά την αποτελεσματικότητα του (εξαρτώμενου από τη θέση του ασθενούς) συστήματος MIETHKE M.blue®, το οποίο αποτελείται από ρυθμιζόμενη βαρυτική μονάδα και μια σταθερή μονάδα διαφοροποιημένης πίεσης. Στα θεωρητικά πλεονεκτήματα του συστήματος MIETHKE M.blue®, οι ερευνητές της NCT04434053, αναφέρουν την πιθανότητα αλλαγής της πίεσης ανοίγματος της βαρυτικής μονάδας της βαλβίδας, η οποία ρυθμίζεται αυτόματα ανάλογα με τη θέση της κεφαλής στο χώρο, μια λειτουργία που στοχεύει σε περισσότερες ρυθμίσεις πίεσης όταν η βαλβίδα δεν είναι παράλληλη με την οριζόντια γραμμή. Με τον τρόπο αυτό περιορίζεται η πιθανότητα υπερ-παροχέτευσης και των συνοδών επιπλοκών, ιδιαίτερα στην όρθια θέση του σώματος εν ενεργεία. Η NCT04434053, βασίζεται σε προηγούμενη πιλοτική μελέτη με 21 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κοιλιοπεριτοναϊκή παροχέτευση με το εν λόγω σύστημα (Skalický et al., 2022). Τα αποτελέσματα της πιλοτικής αυτής μελέτης έδειξαν χαμηλά ποσοστά επιπλοκών, απουσία θανάτων και βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών στους τρεις μήνες, με την βάδιση να δείχνει την μεγαλύτερη ανταπόκριση (Skalický et al., 2022). Οι συγγραφείς της μελέτης πρότειναν επίσης μια αρχική αύξηση κατά 2-4 cm H₂O πάνω από τις προτεινόμενες εργοστασιακές ρυθμίσεις ιδιαίτερα σε λεπτούς ασθενείς (Skalický et al., 2022). Προηγούμενη ΤΕΔ με την ονομασία SVASONA έδειξε πως ο οι βαλβίδες υδροκεφάλου με βαρυτικό μηχανισμό είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές για την αποφυγή επιπλοκών υπερπαροχέτευσης σε ασθενείς ΙΥΦΠ (Lemcke et al., 2013).

Μια δεύτερη ΤΕΔ η οποία διερευνά την αποτελεσματικότητα συστήματος βαλβίδας είναι η NCT05081128 [Placebo-Controlled Effectiveness in INPH Shunting (PENS)], η οποία εξετάζει την ρυθμιζόμενη CERTAS Plus με μηχανισμό

αντισυφωνίου. Η NCT05081128 στοχεύει στην εισαγωγή 100 ασθενών και αποτελεί επέκταση προηγούμενης ΤΕΔ με κωδικό NCT03350750, η οποία συμπεριέλαβε ένα αρχικό δείγμα 18 ασθενών. Το συγκεκριμένο σύστημα βαλβίδας περιγράφεται επίσης στο πρωτόκολλο προηγούμενης ΤΕΔ με την ονομασία SYGRAVA η οποία βάσει διαθέσιμων πληροφοριών έχει ολοκληρωθεί και δεν δέχεται πλέον ασθενείς και συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της CERTAS plus με σύστημα βαλβίδας προγραμματιζόμενου μηχανισμού αντισυφωνίου (Scholz et al., 2018).

Οι ποσοτικές μετρήσεις του όγκου ENY σε ασθενείς ΙΥΦΠ με το λογισμικό Synthetic MRI, αποτελεί έναν από τους στόχους της σουηδικής μονοκετρικής μελέτη του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λινσέπινγκ (NCT04785560). Το λογισμικό χρησιμοποιεί δεδομένα από τις ακολουθίες ΑΜΣ T1, T2 και την πυκνότητα πρωτονίων για να την αυτόματη και ταχεία κατάτμηση/τμηματοποίηση του ενδοκράνιου όγκου και των όγκων φαιάς και λευκής ουσίας καθώς και του όγκου ENY (Virhammar et al., 2016). Το λογισμικό μπορεί να αποτελέσει εργαλείο για την αντικειμενική παρακολούθηση των ασθενών ΙΥΦΠ καθώς προσδιορίζει επιτυχώς διαφορές του συνολικού ενδοκράνιου όγκου ENY και του όγκου ENY στις πλάγιες μετά από ΟΝΠ (Virhammar et al., 2016).

Τόσο η προαναφερθείσα ΤΕΔ NCT04785560, όσο και μια δεύτερη σουηδική ΤΕΔ από το πανεπιστημιακό νοσοκομείο της Ουψάλα (NCT04975269), ενσωματώνουν μετρήσεις βιοδεικτών σε βιο-υγρά (αίμα ή/και ENY) ασθενών ΙΥΦΠ. Στην περίπτωση της NCT04785560, οι προτεινόμενοι βιοδείκτες είναι η άλφα-1β-γλυκοπρωτεΐνη, οι απολιποπρωτεΐνες Α1 και Α-IV και η α1-αντιθρυψίνη. Τα επίπεδα των 4 αυτών βιοδεικτών έχουν συνδεθεί με την ανταπόκριση στη χειρουργική θεραπεία ΙΥΦΠ σε προηγούμενη πρωτεομική μελέτη (Scollato et al., 2010).

Στην περίπτωση της NCT04975269, οι προτεινόμενοι βιοδείκτες που αναφέρονται ονομαστικά είναι τα νευροϊνίδια (NfL), η συνολική πρωτεΐνη ταυ (T-tau), το αμυλοειδικό βήτα πεπτίδιο 42 (Aβ42) και η ινώδης όξινη πρωτεΐνη της γλοίας (GFAP). Η χρησιμότητα των τριών βιοδεικτών (NfL, T-tau, Aβ42) για τη διαφορική διάγνωση του ΙΥΦΠ και της νόσου Alzheimer ή/και την μετεγχειρητική πρόγνωση επισημαίνεται στην πρόσφατη αναθεώρηση των Ιαπωνικών γραμμών για τον ΙΥΦΠ (Nakajima et al., 2021). Τα δεδομένα για την κλινική αξία της GFAP στον ΙΥΦΠ είναι περιορισμένα. Προηγούμενες μελέτες δείχνουν αυξημένα επίπεδα GFAP στο ENY ασθενών ΙΥΦΠ (Jeppsson et al., 2022) ή ΥΦΠ (Albrechtsen et al., 1985; Tullberg et al., 1998) σε σύγκριση με υγιείς. Προηγούμενη μελέτη δείχνει επίσης αύξηση της συγκέντρωσης GFAP στο ENY κατά τη διάρκεια τριήμερης εξωτερικής παροχέτευσης καθώς και αρνητική συσχέτιση μεταξύ GFAP και Aβ42 ή συνολικής ταυ πρωτεΐνης (Tarnaris et al., 2009). Η αστροκυττάρωση η οποία εντοπίζεται σε βιοψίες του εγκεφαλικού φλοιού ασθενών ΙΥΦΠ μετά από ανοσοιστοχημική χρώση GFAP, έχει συσχετιστεί με φλεγμονή και διαταραχές του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Eide et al., 2018; Eide et al. 2020).

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν εγκεκριμένες φαρμακοθεραπείες για τον ΙΥΦΠ . Από τις 6 ΤΕΔ που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση, η NCT04975269 αποτελεί την μοναδική, η οποία εξετάζει τη χορήγησης ακεταζολαμίδης σε ασθενείς ΙΥΦΠ. Η ακεταζολαμίδα είναι αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης, του ενζύμου το οποίο καταλύει την αντιστρεπτή αντίδραση ενυδάτωσης και αφυδάτωσης του διοξειδίου του άνθρακα. Η καρβονική ανυδράση εκφράζεται εκτενώς στο νευρικό σύστημα και αποτελεί στόχο φαρμακοθεραπείας σε νευρολογικές παθήσεις όπως η επιληψία και το εγκεφαλικό οίδημα (Aspatwar et al., 2021). Η αναστολή της παραγωγής ENY μετά από χορήγηση ακεταζολαμίδης είναι συμβατή με την

αυξημένη έκφραση της καρβονικής ανυδράσης στα χοριοειδή πλέγματα (Van Berkel and Elefritz, 2018). Σχετικά με την πρόγνωση της χειρουργικής θεραπείας στον ΙΥΦΠ, οι μετρήσεις που αφορούν τη μείωση της ενδοκράνιας πίεσης και την αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής μετά από εφ’άπαξ δόση ακεταζολαμίδης έχουν προταθεί ως δείκτες με κλινική αξία (Miyake et al., 1999; Chang et al., 2009). Πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς ΙΥΦΠ, δείχνουν πως η χορήγηση ακεταζολαμίδης οδηγεί σε μείωση του αυξημένου περικοιλιακού σήματος καθώς και αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής στην ΑΜΣ (Alperin et al., 2014; Ivkovic et al., 2015).

Κεφάλαιο 5ο. Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης δείχνουν πως οι τρέχουσες ΤΕΔ οι οποίες εστιάζουν στον ΙΥΦΠ και βρίσκονται στη διαδικασία εισαγωγής ασθενών είναι ολιγάριθμες και παρουσιάζουν μεθοδολογική ανομοιογένεια. Η αποτελεσματικότητα των χειρουργικών θεραπειών αποτελεί το πιο συχνό ερευνητικό ερώτημα τους.

Βιβλιογραφία

- Adams R. D., Fisher C. M., Hakim S., Ojemann R. G., Sweet W. H. (1965). Symptomatic occult hydrocephalus with “normal” cerebrospinal pressures: A treatable syndrome. *New England Journal of Medicine*, 27, 117-126.
- Akiba C, Gyanwali B, Villaraza S, Nakajima M, Miyajima M, Cheng CY, Wong TY, Venketasubramanian N, Hilal S, Chen C. The prevalence and clinical associations of disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH), an imaging feature of idiopathic normal pressure hydrocephalus in community and memory clinic based Singaporean cohorts. *J Neurol Sci*. 2020; 15, 408:116510.
- Albrechtsen M, Sorensen PS, Gjerris F, Bock E. High cerebrospinal fluid concentration of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in patients with normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci*. 1985; 70:269–274.
- Andersson J, Rosell M, Kockum K, Lilja-Lund O, Söderström L, Laurell K. Prevalence of idiopathic normal pressure hydrocephalus: A prospective, population-based study. *PLoS One*. 2019 May 29;14(5):e0217705. doi: 10.1371/journal.pone.0217705.
- Aspatwar, A., Peltola, J., Parkkila, S. (2021). Targeting Carbonic Anhydrase Isozymes in the Treatment of Neurological Disorders. In: Chegwiddden, W.R., Carter, N.D. (eds) *The Carbonic Anhydrases: Current and Emerging Therapeutic Targets*. Progress in Drug Research, vol 75. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-79511-5_5
- Bech-Azeddine R, Hogg P, Juhler M, et al. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:157–161.
- Bergsneider M, Black PM, Klinge P, Marmarou A, Relkin N. Surgical management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005 S; 57:S29-39; discussion ii-v.
- Boon A, Tans JT, Delwel EJ, et al. Dutch normal-pressure hydrocephalus study: baseline characteristics with emphasis on clinical findings. *Eur J Neurol*. 1997;4:39–47

- Bonney PA, Briggs RG, Wu K, Choi W, Khahera A, Ojogho B, Shao X, Zhao Z, Borzage M, Wang DJJ, Liu C, Lee DJ. Pathophysiological Mechanisms Underlying Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Review of Recent Insights. *Front Aging Neurosci.* 2022; 28, 14:866313. doi: 10.3389/fnagi.2022.866313.
- Chang CC, Asada H, Mimura T, Suzuki S. A prospective study of cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity to acetazolamide in 162 patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2009;111:610–617.
- Cui W, Sun T, Wu K, You C, Guan J. Comparison of ventriculoperitoneal shunt to lumboperitoneal shunt in the treatment of idiopathic: A monocentric, assessor-blinded, randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2021, 6;100(31):e26691. doi: 10.1097/MD.00000000000026691.
- Daou B, Klinge P, Tjoumakaris S, Rosenwasser RH, Jabbour P. Revisiting secondary normal pressure hydrocephalus: does it exist? A review. *Neurosurg Focus.* 2016 Sep;41(3):E6. doi: 10.3171/2016.6.FOCUS16189. PMID: 27581318.
- Del Bigio MR, Cardoso ER, Halliday WC. Neuropathological changes in chronic adult hydrocephalus: cortical biopsies and autopsy findings. *Can J Neurol Sci.* 1997;24: 121–126.
- Eide PK, Hansson HA. Astrogliosis and impaired aquaporin-4 and dystrophin systems in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2018; 44:474-490.
- Eide PK, Hansson HA. Blood-brain barrier leakage of blood proteins in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain Res.* 2020;1727:146547.
- Golomb J, Wisoff J, Miller DC, et al. Alzheimer’s disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:778–781.
- Giordan E, Palandri G, Lanzino G, Murad MH, Elder BD. Outcomes and complications of different surgical treatments for idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2018; 1:1-13. doi: 10.3171/2018.5.JNS1875

- Greitz, D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg. Rev.* 2004; 27, 145–165.
- 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; 8, 85:2063-71.
- 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.
- Hariton E, Locascio JJ. Randomised controlled trials - the gold standard for effectiveness research: Study design: randomised controlled trials. *BJOG*;125:1716.
- Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res* 2010;7:18.doi:10.1186/1743-8454-7-18
- 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.
- Ivkovic M, Reiss-Zimmermann M, Katzen H, Preuss M, Kovanlikaya I, Heier L, Alperin N, Hoffmann KT, Relkin N. MRI assessment of the effects of acetazolamide and external lumbar drainage in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS.* 2015;12:9
- Jeppsson A, Bjerke M, Hellström P, Blennow K, Zetterberg H, Kettunen P, Wikkelsø C, Wallin A, Tullberg M. Shared CSF Biomarker Profile in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Subcortical Small Vessel Disease. *Front Neurol.* 2022;13:839307
- JPRN-UMIN000035377. Study of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus on Neurological Improvement part 3 -Effectiveness and safety of shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus patients with Alzheimer's disease pathology SINPHONI-3. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035377>

- Kazui H, Miyajima M, Mori E, Lumboperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): an open-label randomised trial. *Lancet Neurol* 2015;14:585–94. doi:10.1016/S1474-4422(15)00046-0
- Kiefer M, Eymann R, Komenda Y, Steudel WI. Ein Graduierungssystem für den chronischen Hydrozephalus [A grading system for chronic hydrocephalus]. *Zentralbl Neurochir.* 2003;64:109-15. doi: 10.1055/s-2003-41881.
- Klinge P, Marmarou A, Bergsneider M, Relkin N, Black PM. Outcome of shunting in idiopathic normal-pressure hydrocephalus and the value of outcome assessment in shunted patients. *Neurosurgery.* 2005;57:S40-52; discussion ii-v.
- Kockum K, Lilja-Lund O, Larsson EM, Rosell M, Söderström L, Virhammar J, Laurell K. The idiopathic normal-pressure hydrocephalus Radscale: a radiological scale for structured evaluation. *Eur J Neurol.* 2018;25:569-576.
- 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. doi: 10.1159/000111149.
- Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, Kurosawa M, Fukushima W, Watanabe Y, Ozaki E, Hirota Y, Tamakoshi A, Mori E, Kato T, Tokuda T, Urae A, Arai H. Nationwide hospital-based survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus in Japan: Epidemiological and clinical characteristics. *Brain Behav.* 2017; 27, 7(3):e00635. doi: 10.1002/brb3.635.
- Leinonen V, Alafuzoff I, Aalto S, Suotunen T, Savolainen S, Nagren K, et al. Assessment of beta-amyloid in a frontal cortical brain biopsy specimen and by positron emission tomography with carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B. *Arch Neurol.* 2008;65: 1304–1309. doi: 10.1001/archneur.65.10.noc80013
- Lemcke J, Meier U, Müller C, et al.: Safety and efficacy of gravitational shunt valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a pragmatic, randomised, open label, multicentre trial (SVASONA). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84: 850–857, 2013
- Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, Kristensen B, Leinonen V, Mori E, Oowler BK, Tullberg M, Williams MA, Relkin NR. Influence of comorbidities in

idiopathic normal pressure hydrocephalus - research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. *Fluids Barriers CNS*. 2013;10:22.

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: INPH Guidelines, part III. *Neurosurgery* 2005;57:S17-S28.

Martín-Láez R , Caballero-Arzapalo H , López-Menéndez Luis Ángel. Epidemiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of the literature. *World Neurosurg* 2015;84:2002–9. doi:10.1016/j.wneu.2015.07.005

Miyajima M, Kazui H, Mori E, Ishikawa M; , on behalf of the SINPHONI-2 Investigators. One-year outcome in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: comparison of lumboperitoneal shunt to ventriculoperitoneal shunt. *J Neurosurg*. 2016 Dec;125(6):1483-1492.

Miyake H, Ohta T, Kajimoto Y, Deguchi J. Diamox challenge test to decide indications for cerebrospinal fluid shunting in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141:1187–1193.

Nakajima M, Yamada S, Miyajima M, Ishii K, Kuriyama N, Kazui H, Kanemoto H, Suehiro T, Yoshiyama K, Kameda M, Kajimoto Y, Mase M, Murai H, Kita D, Kimura T, Samejima N, Tokuda T, Kajima M, Akiba C, Kawamura K, Atsuchi M, Hirata Y, Matsumae M, Sasaki M, Yamashita F, Aoki S, Irie R, Miyake H, Kato T, Mori E, Ishikawa M, Date I, Arai H; research committee of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2021 15;61:63-97.

NCT04434053. Adjustable Gravitational vs. Adjustable Differential Pressure Valves in iNPH. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04434053>.

NCT04785560. Volumetrics and Proteomics in Shunted Normal Pressure Hydrocephalus (LiNPH). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04785560>.

NCT04975269. Acetazolamide Trial in Normal Pressure Hydrocephalus (DRAIN).
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04975269>.

NCT05081128. Efficacy in iNPH Shunting (PENS) Trial.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05081128>.

NCT05326750. Non-invasive Neurostimulation as a Tool for Diagnostics and Management for Neurodegenerative Diseases.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05326750#contacts>.

OpenStax Anatomy and Physiology. <https://openstax.org/details/books/anatomy-and-physiology>. 13.3 Circulation and the nervous system. The Ventricular System.

Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, Boutron I, Hoffmann T C, Mulrow C D et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews *BMJ* 2021; 372 :n71 doi:10.1136/bmj.n71.

Pomeraniec IJ, Bond AE, Lopes MB, Jane JA Sr. Concurrent Alzheimer's pathology in patients with clinical normal pressure hydrocephalus: correlation of high-volume lumbar puncture results, cortical brain biopsies, and outcomes. *J Neurosurg*. 2016;124: 382–388.

Radoš M, Živko M, Periša A, Orešković D, Klarica M. No Arachnoid Granulations-No Problems: Number, Size, and Distribution of Arachnoid Granulations From Birth to 80 Years of Age. *Front Aging Neurosci*. 2021; 13:698865. doi: 10.3389/fnagi.2021.698865.

Relkin N , Marmarou A , Klinge P. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005;57(3 Suppl):S4–16. discussion ii-v. doi:10.1227/01.NEU.0000168185.29659.C5

Savolainen S, Paljarvi L, Vapalahti M. Prevalence of Alzheimer's disease in patients investigated for presumed normal pressure hydrocephalus: a clinical and neuropathological study. *Acta Neurochir*. 1999;141: 849–853.

Scholz R, Lemcke J, Meier U, Stengel D. Efficacy and safety of programmable compared with fixed anti-siphon devices for treating idiopathic normal-pressure hydrocephalus (iNPH) in adults - SYGRAVA: study protocol for a randomized trial. *Trials*. 2018 Oct 17;19(1):566

- Scollato A, Terreni A, Caldini A, Salvadori B, Gallina P, Francese S, Mastrobuoni G, Pieraccini G, Moneti G, Bini L, Messeri G, Di Lorenzo N. CSF proteomic analysis in patients with normal pressure hydrocephalus selected for the shunt: CSF biomarkers of response to surgical treatment. *Neurol Sci.* 2010;31:283-291.
- Skalický P, Mládek A, Vlasák A, Whitley H, Bradáč O. First experiences with Miethke M.blue® valve in iNPH patients. *J Clin Neurosci.* 2022; 98:127-132.
- Sun T, Cui W, Yang J, Yuan Y, Li X, Yu H, Zhou Y, You C, Guan J. Shunting outcomes in communicating hydrocephalus: protocol for a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2021; 26, 11:e051127.
- Tewarie IA, Hulsbergen AFC, Volovici V, Broekman MLD. The ethical and legal status of neurosurgical guidelines: the neurosurgeon's golden fleece or Achilles' heel? *Neurosurg Focus.* 2020;49(5):E14.
- Tullberg M, Rosengren L, Blomsterwall E, Karlsson J-E, Wikkelsö C. CSF neurofilament and glial fibrillary acidic protein in normal pressure hydrocephalus. *Neurology* 1998; 50: 1122-1127.
- Van Berkel MA, Elefritz JL. Evaluating off-label uses of acetazolamide. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75:524-531
- Virhammar J, Warntjes M, Laurell K, Larsson EM. Quantitative MRI for Rapid and User-Independent Monitoring of Intracranial CSF Volume in Hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37:797-801.
- Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-12: How to Score the SF-12 Physical and Mental Health Summary Scales. 2nd ed. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center; 1995.
- Yamada, S., Ishikawa, M. & Nozaki, K. Exploring mechanisms of ventricular enlargement in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a role of cerebrospinal fluid dynamics and motile cilia. *Fluids Barriers CNS* 2021; 18, 20. <https://doi.org/10.1186/s12987-021-00243-6>.
- Zaccaria V, Bacigalupo I, Gervasi G, Canevelli M, Corbo M, Vanacore N, Lacorte E. A systematic review on the epidemiology of normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand.* 2020;141:101-114.