



Thèse

2021

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Troubles de la marche d'origine neurologique : Utilité de l'analyse clinique de la marche illustrée dans le cas de l'hydrocéphalie à pression normale

Morel, Eric

How to cite

MOREL, Eric. Troubles de la marche d'origine neurologique : Utilité de l'analyse clinique de la marche illustrée dans le cas de l'hydrocéphalie à pression normale. Doctoral Thesis, 2021. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:154884

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:154884>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:154884](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:154884)

Unité de Neurologie générale et cognitive
Département des Neurosciences cliniques
Service de Neurologie

Thèse préparée sous la codirection du Professeur Frédéric ASSAL et du Privat Docent Gilles ALLALI

Troubles de la marche d'origine neurologique :
Utilité de l'analyse clinique de la marche
Illustrée dans le cas de l'hydrocéphalie à pression normale

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Eric MOREL

de

Lancy (GE)

Thèse n° **11077**

Genève

2021



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE
Secrétariat des étudiants



DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Eric MOREL

originaire de Lancy (GE), Suisse

Intitulée :

**Troubles de la marche d'origine neurologique : Utilité de l'analyse
clinique de la marche illustrée dans le cas de
l'hydrocéphalie à pression normale**

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par-là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 15 juillet 2021

Thèse n° 11077

Cem Gabay
Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Remerciements

Je remercie le Professeur Frédéric Assal pour son accompagnement et son soutien dans l'élaboration de cette thèse et des articles dont elle provient.

Je remercie en particulier le Privat Docent Gilles Allali pour son accompagnement constant, son enseignement bienveillant et ses conseils soutenant, grâce auxquels se sont développés non seulement le présent travail mais aussi mon goût pour la recherche.

Je remercie le Docteur Stéphane Armand dont l'excellente supervision de mon Mémoire de Master a fait naître en moi le goût de la recherche.

Présentation

Le contenu de cette thèse a fait l'objet des publications suivantes (cf. Annexes) :

- Eric Morel, Stéphane Armand, Frédéric Assal, Gilles Allali, Is frontal gait a myth in normal pressure hydrocephalus?, Journal of the Neurological Sciences 402 (2019) 175-179
- Eric Morel, Stéphane Armand, Frédéric Assal, Gilles Allali, Deconstructing or reestablishing frontal gait in normal pressure hydrocephalus?, Journal of the Neurological Sciences 404 (2019) 66-67
- Eric Morel, Stéphane Armand, Frédéric Assal, Gilles Allali, Parkinsonian gait in aging: a feature of Alzheimer's pathology?, Experimental Gerontology 134 (2020) 110905
- Eric Morel, Stéphane Armand, Frédéric Assal, Gilles Allali, Normal pressure hydrocephalus and CSF tap test response: the gait phenotype matters, Journal of Neural Transmission (2020)

Disclosures

Financement : Ces études ont reçu des financements de la part des Hôpitaux Universitaires de Genève (PRD 11-I-3 et PRD 12-2013-I) et du Fond National Suisse (320030_173153).

Conflits d'intérêts : Les auteurs n'ont pas de conflits d'intérêts.

Reconnaissance : Personne.

Tables des matières

REMERCIEMENTS	3
PRESENTATION.....	5
<i>DISCLOSURES</i>	5
INTRODUCTION	7
MÉTHODE	11
RÉSULTATS.....	15
DISCUSSION	17
CONCLUSION	20
RÉFÉRENCES	21
ANNEXES (ARTICLES ORIGINAUX)	24

Introduction

Bien que la marche soit considérée comme un exercice simple et quotidien, elle représente en réalité une tâche complexe pour le corps humain qui nécessite une coopération tant intense que continue entre de multiples systèmes. En effet, pour aligner quelques pas, un corps standard requiert une bonne perception de soi-même (système sensitif proprioceptif), une maîtrise de son équilibre (système vestibulaire), la capacité de percevoir son environnement (systèmes visuel et auditif), l'utilisation de ses membres (système moteur (pyramidal, extrapyramidal et cérébelleux) et système ostéo-musculaire), et enfin la capacité à prévoir et adapter son trajet selon les informations des différents systèmes (système cognitif). Toute atteinte de l'un ou l'autre de ces systèmes peut amener à développer un trouble de la marche.

Les troubles de la marche désignent un ensemble large et varié de signes dont les étiologies sont nombreuses. Ces troubles peuvent concerner tous les âges mais leur fréquence est plus importante avec le vieillissement¹. D'un point de vue de santé publique, ils représentent un enjeu de prévention car ils sont associés aux chutes, qui elles-mêmes augmentent la mortalité et la perte d'autonomie des personnes âgées². Ils peuvent être classés de différentes façons, par exemple selon leur cause. Un trouble de la marche dû à une fracture appartient à la catégorie des troubles orthopédiques, celui dû à une insuffisance artérielle des membres inférieurs aux troubles d'origine vasculaire, etc.

Les troubles de la marche d'origine neurologique naissent des pathologies touchant le cerveau, la moelle épinière, les nerfs périphériques et/ou les muscles et affecte un quart des personnes de 60 ans et plus³. Les plus connues sont les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et les maladies neurodégénératives (p. ex. : maladie de Parkinson) qui augmentent avec l'âge³. Les troubles de la marche peuvent être prototypiques. Par exemple, dans le cas d'un AVC touchant la voie pyramidale, qui provoque une perte de force et une augmentation du tonus musculaire dans une jambe, la marche est spastique avec une jambe raide en un bloc, un pied au ras du sol et exécutant un léger arc de cercle ou circumduction compensatoire⁴. Les phénotypes pathologiques de marche neurologique sont nombreux : marches parkinsonienne, ataxique, frontale, vestibulaire, fonctionnelle, etc.⁵ Parmi les causes moins communément connues, on compte l'hydrocéphalie à pression normale (HPN), qui a la particularité d'être une pathologie potentiellement réversible⁶ et qui offre donc une perspective thérapeutique.

Initialement décrite en 1965⁷, l'HPN est une atteinte neurologique centrale caractérisée par des troubles de la marche avec un élargissement tétraventriculaire à l'imagerie, sans augmentation de la pression intracrânienne. L'HPN peut être consécutive à une autre pathologie telle qu'un

traumatisme crânio-cérébral ou une hémorragie intracérébrale (HPN secondaire), dans approximativement 2/3 des cas, elle avoir lieu sans cause manifeste (HPN idiopathique, HPNi)^{8,9}. Il faut souligner que de nombreux patients HPNi présentent d'autres pathologies neurologiques et non-neurologiques dont l'implication avec la pathophysiologie de l'HPNi est encore à déterminer¹⁰. Au niveau clinique, les patients peuvent présenter la triade classique de troubles de la marche, cognitifs et sphinctériens⁷. Cependant, peu de patients présentent la triade complète et les troubles de la marche dominant souvent le tableau¹¹. La littérature médicale présente classiquement leur marche comme lente, à petits pas et avec un polygone de sustentation élargi, ainsi nommée marche frontale¹² ou troubles de la marche de haut niveau (en anglais, *higher-level gait disorders*)¹³. Toutefois, il est établi depuis longtemps que les patients HPNi peuvent présenter d'autres phénotypes moteurs comme un syndrome parkinsonien¹¹. De plus, la marche frontale n'est pas spécifique à l'HPNi et se retrouve parmi d'autres pathologies comme la maladie de Parkinson¹⁴. Ces pathologies dont le phénotype imitent l'HPNi sont nommées *mimics*. Pour un clinicien, identifier le patient HPNi de son *mimic* sur la base de l'analyse de la marche représente alors un défi diagnostique.

L'analyse de la marche est une pratique médicale aux multiples déclinaisons¹⁵. Sous l'expression « analyse clinique de la marche » peuvent se retrouver différentes méthodes qui vont de la simple évaluation visuelle par un clinicien sans autre appareillage jusqu'à l'examen complet en laboratoire avec biomarqueurs et analyse vidéo, entre autres¹⁵. Dans ce travail, l'analyse clinique de la marche désignera l'évaluation effectuée par un clinicien soit directement soit sur la base d'un simple enregistrement vidéo de marche sans appareillage. Ce type d'analyse de la marche est la variante la plus simple qui soit et est réalisé classiquement par le clinicien en consultation. L'analyse peut avoir différents buts : diagnostic, lorsqu'elle sert à identifier l'origine des symptômes, ou pour suivre l'évolution d'un trouble dans le temps ou la réponse à un traitement ou encore comparer des groupes de patients. En pratique, la marche peut être évaluée dans différentes conditions (marche standard, sur la pointe des pieds, sur les talons, en funambule, marche arrière, marche rapide, les yeux fermés, en double tâche, etc.) et ce afin d'identifier le système touché pour en déduire la ou les cause(s)¹⁶. Par exemple, les patients avec des troubles du système vestibulaire marchent mieux quand ils marchent vite que quand ils marchent lentement, l'hypothèse actuelle étant que la marche rapide est basée sur une fonction automatique spinale tandis que la marche lente dépend plus du système d'équilibre¹⁶. Lors de la marche en double tâche, soit quand le patient effectue en même temps un exercice cognitif tel que réciter les mois de l'année à l'envers, le contrôle cognitif de la marche diminue et les patients avec des troubles fonctionnels marchent

mieux¹⁶, alors que ceux avec troubles cognitifs (en particulier exécutifs) marchent moins bien. En plus de l'œil du clinicien, l'analyse de la marche dispose d'une large palette d'outils de mesure. L'intérêt de ces outils est de s'affranchir de la subjectivité du clinicien et de permettre une évaluation objective de la marche non seulement au moment de la consultation mais aussi tout au long du suivi médical. Parmi les méthodes quantitatives les plus simples, il y a le chronomètre, qui permet de quantifier la vitesse marche, utilisé dans le *Timed Up and Go* qui mesure le degré de mobilité d'un patient¹⁷. Habituellement considérée comme le gold standard de l'analyse de la marche¹⁶, une analyse quantitative (au moyen de capteurs sur le patient ou de caméras dans le cadre d'un laboratoire de cinésiologie) permet d'évaluer de nombreux paramètres de marche tels que la vitesse, la cadence, la longueur du pas, l'écartement des pieds, le temps des différentes phases de marche, la variabilité des différents paramètres, etc.). Le principal désavantage de cette méthode est son prix car elle nécessite un personnel formé et une infrastructure développée. Une autre limite de la méthode gold standard est la pertinence des informations découvertes et comment les intégrer dans la pratique clinique quotidienne.

Le but de cette thèse est de montrer l'intérêt de l'analyse clinique par phénotype de marche pour l'évaluation diagnostique et pronostique des troubles de la marche d'origine neurologique. Son innovation est d'utiliser les phénotypes de marche, à savoir ce qu'un clinicien peut observer et diagnostiquer à l'œil nu, ce qui est une nouveauté dans la littérature médicale. Déclinée en trois études, cette thèse vise à montrer l'utilité des phénotypes de marche pour le diagnostic des troubles neurologiques de la marche (1^{ère} étude), pour la recherche de leur pathophysiologie (2^{ème} étude) et pour l'établissement de leur pronostic thérapeutique (3^{ème} étude).

Dans la 1^{ère} étude, l'objectif est d'évaluer la prévalence des phénotypes de marche chez les patients HPNi et leurs *mimics*. D'après la littérature médicale, la marche frontale est plus fréquente chez les HPNi que chez les *mimics* alors que sa prévalence n'est pas connue et qu'il y a un fort recoupement des phénotypes de marche entre ces deux groupes. Notre première hypothèse est que la marche frontale dite classique dans l'HPNi serait de prévalence similaire entre les patients HPNi et les *mimics*. Comme il avait déjà été démontré que le parkinsonisme est plus fréquent chez les *mimics* que les patients HPNi¹⁸, notre deuxième hypothèse de travail est que la marche parkinsonienne est plus fréquente chez les *mimics*.

Afin de mieux comprendre la pathophysiologie des phénotypes de marche, la 2^{ème} étude a pour but d'étudier le lien entre les phénotypes de marche et les biomarqueurs du liquide céphalorachidien (LCR). La nouveauté de cette étude est de se baser non sur le diagnostic comme la 1^{ère} étude mais sur le phénotype de marche en regroupant différentes pathologies au sein du

même phénotype de marche (i.e. approche transnosologique). En effet, lorsqu'on considère la littérature médicale sur l'analyse de marche, l'approche dominante est une approche basée sur le diagnostic, autrement dit la marche est analysée parmi des patients qui ont tous reçu le même diagnostic (HPN, Parkinson, AVC, etc.). Cette approche permet ainsi d'évaluer les différentes manifestations des troubles de la marche au sein d'une même entité diagnostique. Elle a néanmoins le défaut majeur d'être précisément dépendante du diagnostic. Or, dans le cas de pathologies neurologiques, il est fréquent de constater la présence simultanée d'au moins deux diagnostics différents, sans compter que certaines affections ne peuvent être formellement diagnostiquées que par une analyse histopathologique, la plupart du temps en post-mortem¹⁹. Au moment de l'évaluation clinique du patient, il peut donc y avoir une incertitude constitutive sur le diagnostic, d'où le changement d'approche pour la 2^{ème} étude. Le but de cette approche par le phénotype de marche est de discerner les processus neuropathologiques à l'origine de chaque trouble de la marche. Ainsi, nous avons analysé les protéines de neurodégénérescence dans le liquide céphalorachidien (protéines A β ₁₋₄₂, tau totale et phosphotau) qui reflètent les processus pathologiques intracérébraux. Typique dans la pathologie d'Alzheimer, l'amyloïdopathie correspond au dépôt pathologique de plaques d'amyloïde dans le cerveau¹⁹, ce qui se constate par une diminution de la concentration de bêta amyloïde (A β) dans le LCR²⁰. L'amyloïdopathie est également associée au syndrome parkinsonien chez les patients non-parkinsoniens qui présentent des troubles neurologiques de la marche²¹. Notre hypothèse de travail est que la marche parkinsonienne est associée à une diminution de la protéine A β ₄₂ dans le LCR.

La 3^{ème} étude est restée dans une approche basée sur le diagnostic mais centrée sur le facteur pronostic du phénotype de marche pour les patients HPNi. En cas de suspicion d'HPNi, les guidelines internationales recommandent une ponction lombaire soustractive (*CSF tap test* en anglais)²². Lors de cette procédure, entre 30 et 50ml de liquide céphalo-rachidien sont prélevés au moyen d'une aiguille insérée entre les vertèbres lombaires jusque dans le canal spinal. Dans les jours qui suivent, il est attendu que les symptômes de l'HPN s'améliorent, bien que la sensibilité et la spécificité du test soient peu élevées²². Lorsque les symptômes de l'HPN s'améliorent, les patients sont considérés aptes pour le traitement qui consiste en un shunt ventriculo-péritonéal, soit en l'établissement d'un raccordement entre les ventricules cérébraux et la cavité péritonéale, pour permettre d'améliorer la dynamique du LCR. La réponse à la ponction lombaire soustractive permet donc de sélectionner les candidats à la chirurgie²³. Dans le but d'améliorer notre connaissance des facteurs prédictifs de réponse à la ponction lombaire soustractive, nous avons évalué le lien entre le phénotype de marche et la réponse à ladite ponction.

Méthode

Patients

Cette thèse a inclus les patients de la *Geneva NPH cohort* suivis dans le Département de Neurologie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)²⁴. Ces patients ont été référés pour une suspicion d'HPN basée sur des troubles de la marche et/ou des troubles cognitifs avec une imagerie montrant un élargissement du système ventriculaire compatible avec une hydrocéphalie. Ils ont été évalués selon le protocole de Genève, tel que décrit précédemment²⁴. En résumé, les patients passent par une évaluation clinique et neuropsychologique avec examens de laboratoire. Le lendemain de la ponction lombaire soustractive, les patients ont été réévalués cliniquement et neuropsychologiquement. En ce qui concerne la marche, les patients ont passé un examen au Laboratoire de Cinésiologie Willy Taillard des HUG avant la ponction lombaire soustractive et 24 heures après. Cet examen a été enregistré par vidéo. À partir de ces données cliniques, un colloque pluridisciplinaire regroupant des neurologues et neuropsychologues a posé le diagnostic d'HPNi ou de *mimic*, selon les critères diagnostiques internationaux de l'HPN¹¹. Le protocole d'étude a été préalablement approuvé par le Conseil d'éthique clinique des HUG (Protocole 09-160R).

Patients de la 1^{ère} étude (HPNi et mimics)

Dans la 1^{ère} étude ont été intégrés 140 patients (âge moyen : $76,3 \pm 6,8$ ans ; 30,7% de femmes) qui ont été évalués entre janvier 2008 et février 2017. Les critères d'inclusions étaient (1) une suspicion d'HPN initiale, (2) la capacité de marcher sans assistance et (3) l'existence d'un enregistrement vidéo de la marche lors de l'examen dans le Laboratoire de Cinésiologie. Les critères d'exclusion consistaient en (1) l'existence d'une pathologie aiguë dans les trois mois précédant l'évaluation et (2) un diagnostic d'HPN secondaire. Sur l'ensemble des patients, 80 (soit 57,1%) ont été diagnostiqués avec une HPNi et 60 comme *mimics* (23 avec une pathologie neurodégénérative, 12 avec des pathologies multifactorielles, 9 avec une démence vasculaire, 7 avec une démence mixte, 6 avec une pathologie d'origine toxique, 2 avec une pathologie psychiatrique et 1 avec un accident vasculaire ischémique).

Patients de la 2^{ème} étude (phénotypes de marche transnosologiques)

Dans cette étude également rétrospective ont été intégrés 52 patients (âge moyen : $77,3 \pm 6,1$ ans ; 28,8% de femmes) qui ont été évalués entre décembre 2012 et février 2017. Les critères d'inclusion étaient (1) des troubles de la marche d'origine neurologique centrale, (2) la capacité à marcher sans aide, (3) un enregistrement vidéo de l'examen de marche et (4) une analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) incluant la mesure des protéines A β ₁₋₄₂, tau totale et phosphotau. Les

critères d'exclusion étaient (1) des troubles de la marche d'origine non neurologique ou d'origine neurologique périphérique (neuropathie) et (2) la présence d'une pathologie aiguë dans les trois mois précédant l'examen de la marche. La répartition entre les différents phénotypes de marche est la suivante : 18 patients avec marche frontale, 20 avec marche parkinsonienne et 14 avec d'autres phénotypes pathologiques de marche. Concernant les pathologies neurologiques sous-jacentes, le groupe avec marche frontale comptait 4 patients avec un trouble neurodégénératif (4 démences mixtes et 1 démence vasculaire), 12 avec une HPNi, 1 avec des pathologies multifactorielles et 1 avec une pathologie d'origine toxique. Parmi les patients avec marche parkinsonienne, 7 patients avaient une pathologie neurodégénérative (1 démence fronto-temporale, 1 démence à corps de Lewy, 1 avec une maladie de Parkinson, 2 avec une apraxie primaire de la marche et 2 avec une paralysie supra-nucléaire progressive), 6 une HPNi, 6 des pathologies multifactorielles et 1 une pathologie d'origine toxique. Dans le groupe des autres phénotypes de marche pathologiques, 12 patients présentaient une HPNi, 1 une démence sémantique et 1 une dépression.

Patients de la 3^{ème} étude (phénotypes de marche et ponction lombaire soustractive)

Dans cette étude ont été intégrés 77 patients HPNi (âge moyen : $76,1 \pm 6,2$ ans ; 32,5% de femmes). Les critères d'inclusion étaient (1) des troubles de la marche d'origine neurologique centrale, (2) la capacité à marcher sans aide, (3) un enregistrement vidéo de l'examen de marche et (4) une mesure de la vitesse de marche avant et après la ponction lombaire soustractive. Les critères d'exclusion étaient (1) la présence d'une pathologie aiguë dans les trois mois précédant l'examen de la marche et (2) un diagnostic d'HPN secondaire.

Analyse et phénotypes de marche

L'analyse de la marche s'est effectuée de façon similaire pour les deux études à partir des enregistrements vidéos mentionnés précédemment²⁴. Selon le protocole, la tâche consiste pour les patients à marcher à leur vitesse de confort sur un chemin de marche de 10 mètres. Pendant cet exercice, un système de 12 caméras (Vicon Mx3+, Oxford Metrics, UK) enregistre la marche. Pour les études ci-dessus, deux évaluateurs (EM et GA) ont visionné ces vidéos et classés les phénotypes de marche, sans toutefois avoir connaissance du diagnostic final. Le degré d'accord entre les deux évaluateurs était acceptable (kappa 0,73). Les phénotypes évalués étaient la marche frontale, la marche parkinsonienne, la marche normale et les autres troubles de la marche. La marche frontale est caractérisée par des pas courts, un polygone de sustentation élargi et une réduction de la hauteur du pied, ce qui est décrit comme l'aspect « magnétique » de la marche au sens où le patient semble avoir les pieds aimantés au sol²⁵. La marche parkinsonienne se caractérise par des pas courts et/ou

traînants, une réduction de la hauteur de pied, un polygone de sustentation de largeur normale, une camptocormie et une réduction du ballant des bras²⁵. Une marche sans aspect pathologique a été considérée comme normale et celles avec d'autres aspects pathologiques (marche ataxique, marche spastique, etc.) comme autres phénotypes pathologiques de marche. Il faut souligner que les marches parkinsonienne et frontale partagent certaines caractéristiques (pas courts, réduction de la hauteur de pied), ce qui complique l'évaluation clinique.

Cofacteurs

Les cofacteurs utilisés dans ces études sont le *Global Health Status Score* (GHS), le *vascular risk factor score*, le *cardiovascular risk factor score*, le *NPH grading scale* (échelle de sévérité de l'HPN), les *age-related white matter changes* (ARWMC, altérations de la substance blanche liées à l'âge) et le *Mini-Mental State Examination* (MMSE, examen de l'état mini-mental). Le *GHS* est coté de 0 à 10 selon la présence des comorbidités suivantes : diabète, insuffisance cardiaque, arthrose, hypertension, dépression, AVC, maladie de Parkinson, bronchopneumopathie chronique obstructive, angine de poitrine, infarctus du myocarde²⁶. Le *vascular risk factor score* est coté de 0 à 5 selon l'existence de diabète, d'hypertension, d'hypercholestérolémie, d'obésité ($IMC \geq 30$) et de consommation de tabac. Le *cardiovascular risk factor score* est coté entre 0 et 4 selon la présence d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine, d'arythmie et d'insuffisance cardiaque. Le *NPH grading scale* quantifie les troubles dans les domaines de la marche, de la cognition et de la miction²⁷. L'échelle *ARWMC* quantifie entre 0 et 30 la sévérité de la leuco-encéphalopathie, par région cérébrale et au niveau cérébral global²⁸. Le *MMSE* est un test de 0 à 30 points pour évaluer les fonctions cognitives (orientation, mémoire, attention, langage, praxies).

Biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR)

Les biomarqueurs du LCR sont des protéines en suspension dans le LCR, dont la concentration peut varier notamment en fonction de la pathologie. Pour la 2^{ème} étude, l'analyse des biomarqueurs du LCR a déjà fait l'objet d'une description²¹. En résumé, la collecte de LCR a été effectuée par un neurologue expérimenté et au cours de la même période de la journée pour éviter les variations nycthémérales des protéines²⁹ puis l'analyse s'est effectuée avec l'accord des patients et selon les critères internationaux³⁰.

Analyses statistiques

Les statistiques descriptives ont été effectuées au moyen de tests paramétriques (test t, ANOVA) ou non-paramétriques (χ^2 , Mann-Whitney, Kruskal-Wallis) selon ce qui était approprié. Les régressions logistiques univariées et multivariées (ajustées sur l'âge, le genre, les comorbidités

et les altérations de la substance blanche) ont servi à établir l'association entre le diagnostic (HPNi contre *mimics*, variable dépendante) et chaque phénotype de marche pour la 1^{ère} étude, et entre les biomarqueurs du LCR (variable dépendante) et les phénotypes de marche pour la 2^{ème} étude. Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel SPSS Version 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Résultats

Résultats de la 1^{ère} étude (HPNi et mimics)

Les caractéristiques cliniques des patients sont comparées entre HPNi et mimics dans la Table 1 (p. 27 dans cette thèse). Il n'y a pas de différences significatives entre les patients HPNi et leur *mimics*. Comme présenté dans la Figure 2 (p. 28 dans cette thèse), les deux groupes présentent une prévalence équivalente en ce qui concerne la marche frontale (26% des HPNi et 25% des *mimics*, valeur $p = 1,000$) mais également concernant la marche normale (valeur $p = 0,324$) et les autres phénotypes pathologiques de marche (valeur $p = 0,493$). Il faut noter que la prévalence de la marche parkinsonienne est plus importante dans le groupe des *mimics* que des patients HPNi (32% contre 15% ; valeur $p = 0,032$). Après régression logistique, seule la marche parkinsonienne est associée au diagnostic de *mimic*, et ce même après ajustement sur l'âge, le genre, les comorbidités et les altérations de la substance blanche (OR = 2,404 ; IC 95% = [1,03-5,64] ; valeur $p = 0,044$), comme indiqué dans la Table 2 (p. 28 dans cette thèse). La sensibilité de la marche frontale pour l'HPNi était de 30% et la spécificité de 75% tandis que la valeur prédictive positive était de 61,5% et la valeur prédictive négative de 44,6%.

Résultats de la 2^{ème} étude (phénotypes de marche transnosologiques)

Les caractéristiques cliniques des patients sont présentées par phénotypes de marche dans la Table 1 de l'article (p. 34 dans cette thèse). La seule différence significative concerne la vitesse de marche : les patients avec d'autres phénotypes pathologiques de marche marchant plus vite que les deux autres groupes. La concentration d'A β ₄₂ était significativement différente entre les trois phénotypes ($F(2,49) = 3,518$; valeur $p = 0,037$) comme indiqué dans la Figure 1 (p. 34 dans cette thèse). Les patients avec marche parkinsonienne ont une concentration d'A β ₄₂ significativement inférieure aux patients avec marche frontale ($479,55 \pm 132,63$ contre $693,67 \pm 361,25$ ng/l ; valeur $p = 0,040$). Il n'y avait pas de différence significative entre les patients à marche parkinsonienne et ceux avec d'autres phénotypes pathologiques de marche ($479,55 \pm 132,63$ contre $650,93 \pm 251,33$ ng/l ; valeur $p = 0,157$). Les protéines tau totale et phosphotau ont des concentrations similaires entre les différents phénotypes. Selon la régression logistique indiquée dans la Table 2 (p. 34 dans cette thèse), la marche parkinsonienne est associée significativement avec une baisse de la concentration d'A β ₄₂, et ce même après ajustement sur l'âge, le genre, les comorbidités, les altérations de la substance blanche et la capacité cognitive mesurée par le Mini-Mental Test ($\beta = -181,706$; 95% CI [-340,6 ; -22,9] ; valeur $p = 0,026$).

Résultats de la 3^{ème} étude (phénotypes de marche et ponction lombaire soustractive)

Les caractéristiques cliniques des patients sont présentées par phénotypes de marche dans la Table 1 de l'article (p. 37 dans cette thèse). La cohorte était composée de patients avec marche normale (30%), marche frontale (25%), marche parkinsonienne (15%) ou autres phénotypes pathologiques de marche (30%). En termes de différences statistiquement significatives, les patients avec marche normale présentent moins de comorbidités, prenaient moins de médicaments et avaient une vitesse de marche basale plus rapide que les autres patients. Les patients avec marches normale et parkinsonienne présentent moins de facteurs de risques cardiovasculaires que ceux avec marche frontale ou autres phénotypes pathologiques de marche. La vitesse moyenne de marche de la cohorte avant la ponction lombaire était relativement lente ($0,71 \pm 0,25$ m/s). Les patients les plus lents étaient ceux avec marche frontale ($0,51 \pm 0,18$ m/s) et ceux avec marche parkinsonienne ($0,55 \pm 0,18$ m/s). Suite à la ponction lombaire soustractive, tous les patients se sont améliorés à l'exception des patients avec marche parkinsonienne. L'amélioration la plus importante quoique non significative s'est faite chez les patients avec marche frontale (delta : $0,31 \pm 0,31$; valeur $p = 0,053$). La marche frontale était aussi significativement associée à l'amélioration post-ponction lombaire, et ce même après ajustement sur l'âge, le genre, les comorbidités, les anomalies de la substance blanche et le MMSE ($\beta : 0,311$ [95% CI 0,058; 0,334] ; valeur $p = 0,006$). Ceci n'était pas le cas des marches normale, parkinsonienne et autres phénotypes de marche (marche normale : $\beta : -0,197$ [95% CI $-0,262$; $0,028$] ; valeur de $p = 0,112$; marche parkinsonienne : $\beta : 0,031$ [95% CI $-0,150$; $0,197$] ; valeur de $p = 0,788$; autres phénotypes de marches : $\beta : -0,160$ [95% CI $-0,241$; $0,046$] ; valeur de $p = 0,179$).

Discussion

L'analyse clinique de la marche est un outil nécessaire et utile au clinicien, tant dans un but diagnostique que comparatif. Toutefois, elle doit être utilisée adéquatement.

L'analyse clinique de la marche a permis de remettre en question une vision traditionnelle des troubles de la marche dans l'HPNi. Dans le cas de la 1^{ère} étude, la prévalence de la marche frontale est similaire entre les patients HPNi et leurs *mimics*. De plus, la marche frontale n'est pas non plus le trouble de marche le plus prévalent parmi les patients HPNi. Ces résultats contrastent avec des études précédentes, dans lesquelles la marche frontale était considérée comme caractéristique de l'HPNi^{11,31}. Une raison possible pour cette absence de différence réside probablement dans le fait que les patients HPNi sont comparés à un groupe de *mimics*, dans lequel de multiples pathologies se retrouvent, et non pas seulement des patients avec une maladie de Parkinson comme dans une autre étude³¹, ce qui peut augmenter la prévalence de la marche frontale. Toutefois, il a déjà été démontré que la marche frontale n'est pas différente en terme de prévalence entre les patients HPNi et les patients avec maladie de Parkinson¹⁴. La marche frontale est en effet une marche pathologique non spécifique à un diagnostic en particulier, mais probablement dû à une affection des circuits sous-cortico-frontaux¹⁴. Nos faibles sensibilité et spécificité de la marche frontale pour le diagnostic d'HPNi sont un argument supplémentaire. Par ailleurs, la marche parkinsonienne est plus prévalente chez les *mimics* que chez les patients HPNi. Il est déjà connu que les patients HPNi présente des signes parkinsoniens, dont le mécanisme pathophysiologique reste encore inconnu³²⁻³⁴. Toutefois, certaines études montrent que les signes parkinsoniens sont plus prononcés chez les *mimics*¹⁸ ou chez les patients avec maladie de Parkinson¹⁴ que chez les patients HPNi. Ainsi, les signes parkinsoniens ne sont spécifiques ni à l'un ou l'autre diagnostic, mais peuvent orienter le clinicien dans son évaluation en ce que la présence de ces signes rend la possibilité d'un *mimic* plus vraisemblable.

L'analyse clinique de la marche a l'avantage de pouvoir s'affranchir du diagnostic pour se centrer sur un symptôme de façon à inférer un processus pathologique. Dans la 2^{ème} étude, les patients avec une marche parkinsonienne présentent une concentration d'A β ₄₂ dans le LCR significativement inférieure aux patients avec une marche frontale. De plus, la concentration d'A β ₄₂ montre une association significative avec la marche parkinsonienne, même après ajustement sur les cofacteurs (âge, genre, comorbidités, altérations de la substance blanche). Ceci indique que l'amyloïdopathie, typique dans la maladie d'Alzheimer, joue un rôle important dans l'apparition de la marche parkinsonienne, et ce même en l'absence de maladie d'Alzheimer clinique. Certaines études ont déjà montré une association entre une baisse de l'A β ₄₂ dans le LCR

et d'une part un syndrome parkinsonien chez des patients sans maladie de Parkinson²¹, et d'autre part l'instabilité posturale et les troubles de la marche chez les patients avec maladie de Parkinson³⁵. La vitesse de marche est corrélée à la dénervation cholinergique corticale chez les patients avec maladie de Parkinson³⁶, tandis que la dénervation dopaminergique n'influence pas les paramètres de marche quantitatifs chez les patients sans maladie de Parkinson mais présentant des signes parkinsoniens³⁷. Il semble donc que l'amyloïdopathie interfère avec le contrôle de la marche de haut niveau via le système cholinergique. Quant aux protéines tau totale et phosphatau, il a déjà été démontré qu'elles ne sont pas associées avec la péjoration des troubles de la marche chez les patients avec maladie de Parkinson³⁸. Ces dernières sont cependant associées aux chutes chez les patients avec maladie d'Alzheimer en stade préclinique³⁹. Il faut noter que chez les patients âgés avec et sans démences⁴⁰ ainsi que chez ceux avec maladie d'Alzheimer⁴¹, les signes parkinsoniens et les troubles de la marche sont associés aux enchevêtrements neurofibrillaires dans la substance noire, autrement dit témoignant d'une pathologie de type tau. Aussi, l'absence d'association entre la marche parkinsonienne et une élévation de la phosphatau dans notre 2^{ème} étude pourrait s'expliquer par le fait que nos patients sont en général à un stade précoce de leur maladie. Cette 2^{ème} étude permet de supposer que la marche parkinsonienne est soit une caractéristique précoce de la maladie d'Alzheimer chez les patients avec troubles de la marche de plus haut niveau soit est spécifique à l'amyloïdopathie. Concernant la marche frontale, nous n'avons pas trouvé d'association avec les biomarqueurs du LCR. La marche frontale est associée au vieillissement, au diabète ainsi qu'aux maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires⁴² mais n'est en l'état actuel pas associée à une protéinopathie particulière ni à un processus neurodégénératif précis.

L'analyse clinique de la marche permet également d'établir un pronostic. Dans le cadre de la 3^{ème} étude, il a pu être démontré que les patients HPNi avec marche frontale sont ceux qui s'améliorent le mieux après la ponction lombaire soustractive. Une part de l'explication de ce phénomène vient de ce que les patients HPNi avec marche frontale ont la vitesse basale la plus lente et donc le plus grand potentiel d'amélioration. À l'inverse, les patients HPNi avec marche parkinsonienne ne s'améliorent pas significativement. Il faut donc supposer que les structures cérébrales en jeu diffèrent entre ces deux phénotypes de marche mais restent encore à découvrir.

L'analyse clinique de la marche est utile pour la démarche diagnostique mais n'est cependant pas suffisante à elle seule pour poser un diagnostic. Dans les études présentées dans cette thèse, elle a été utilisée chez des patients à un stade précoce de leur maladie qui n'avait pas encore été formellement diagnostiquée. Une proportion importante des patients de la 1^{ère} étude présentait une marche normale, ce aussi bien chez les patients HPNi que chez les *mimics*. Plusieurs

éléments expliquent cet état de fait. Premièrement, les patients étaient évalués à un stade initial de leur maladie et ne présentaient pas nécessairement de troubles de la marche. Deuxièmement, les troubles de la marche n'étaient pas une indication absolue de participation vu que la suspicion d'HPN ne pouvait être fondée que sur des troubles cognitifs et/ou urinaires. Troisièmement, certains patients ont pu se plaindre de difficultés de marche dans certaines situations précises et complexes (comme marcher dans une foule, sur un terrain inégal), ce qui diffère avec les conditions artificielles d'un laboratoire de cinésilogie. Pour ces patients, la démarche diagnostique nécessite une analyse de la marche mais cette dernière n'est pas suffisante à elle seule et doit s'inscrire dans une évaluation plus globale.

Forces et limitations

L'analyse clinique de la marche a le grand avantage d'être une méthode peu onéreuse et facile à appliquer en clinique par rapport à un examen de la marche quantitatif en laboratoire. L'investissement qu'elle nécessite est avant tout la formation du clinicien. Son principal défaut est la variabilité d'interprétation entre les évaluateurs, en particulier lorsque les patients présentent des troubles d'origine multiple et/ou discrets. Concernant son utilisation dans la recherche, la variabilité d'interprétation doit être compensée d'une part par une évaluation commune de plusieurs cliniciens et d'autre part par des mesures objectives selon l'aspect de la marche qui est évalué.

Une des forces principales des études cliniques ci-dessus est le nombre important de patients ce qui, à notre connaissance, constitue une première dans la littérature médicale pour ce type d'étude. L'autre force principale est la méthode d'analyse clinique qui correspond à la pratique clinique quotidienne et peut être exercée sans le recours à l'utilisation d'un laboratoire de marche onéreux et de méthodes chronophages. Dans le cas de la 2^{ème} étude, une grande force est le changement de paradigme qui permet de s'affranchir des limites du diagnostic et offre une nouvelle perspective pour de futures investigations des processus pathologiques centraux. Des études plus importantes et de durée plus longue doivent néanmoins en vérifier la validité.

La limitation principale des deux études est l'absence d'examen histopathologique post-mortem pour confirmer les diagnostics. Dans le cas de la 1^{ère} étude, l'absence de données sur les patients qui ont bénéficié d'un shunt est également une limitation, eu égard au diagnostic. Un suivi au long-terme des patients serait une force car il permettrait d'évaluer non seulement l'évolution des troubles de la marche, mais aussi la réponse aux traitements mis en place.

Conclusion

Cette thèse a permis de montrer que l'analyse clinique de la marche est un outil important pour le clinicien car elle permet non seulement d'orienter son processus diagnostique mais aussi d'évaluer l'efficacité des méthodes thérapeutiques au cours du suivi et son pronostic. En matière de recherche, intégrer l'analyse clinique dans le protocole permet de fournir des informations aux cliniciens qui soient directement applicables au quotidien.

Dans le cas de la 1^{ère} étude, l'analyse clinique de la marche a permis de montrer que la description traditionnelle de la marche frontale dans l'HPNi ne correspond pas à la réalité des patients en stade précoce. Pour le clinicien, il est important de retenir que les patients HPNi au stade initial de la maladie peuvent se présenter avec différents phénotypes de marche et qu'en cas de marche parkinsonienne, il y a une plus grande probabilité que le patient présente un *mimic* de l'HPNi. L'analyse de la marche à un stade précoce est donc utile pour orienter la suite des investigations.

La 2^{ème} étude a démontré une association entre la marche parkinsonienne et l'amyloïdopathie, pointant donc vers un processus pathologique de type Alzheimer. Ce résultat représente un argument en faveur d'une analyse clinique de la marche basée sur le phénotype, plus à même de comprendre les processus pathologiques centraux. Pour de prochaines études, il serait intéressant d'intégrer une évaluation anatomique des dépôts amyloïdes (par le recours au PET-amyloïde) avec un suivi au long-terme de ces patients.

La 3^{ème} étude a montré que le phénotype clinique de la marche permet une évaluation pronostique suite à la ponction lombaire soustractive, permettant une meilleure évaluation initiale des patients. Ce résultat devrait néanmoins être complété par l'évaluation des patients après la pose d'un shunt ventriculo-péritonéal ainsi que le devenir à plus long-terme.

Références

1. Sudarsky L. Geriatrics: gait disorders in the elderly. *N Engl J Med* 1990;322(20):1441–6.
2. Snijders AH, van de Warrenburg BP, Giladi N, Bloem BR. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol* 2007;6(1):63–74.
3. Mahlknecht P, Kiechl S, Bloem BR, et al. Prevalence and burden of gait disorders in elderly men and women aged 60-97 years: a population-based study. *PloS One* 2013;8(7):e69627.
4. Snijders AH, van de Warrenburg BP, Giladi N, Bloem BR. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol* 2007;6(1):63–74.
5. Baker JM. Gait Disorders. *Am J Med* 2017;
6. Toma AK, Papadopoulos MC, Stapleton S, Kitchen ND, Watkins LD. Systematic review of the outcome of shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155(10):1977–80.
7. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. SYMPTOMATIC OCCULT HYDROCEPHALUS WITH “NORMAL” CEREBROSPINAL-FLUID PRESSURE.A TREATABLE SYNDROME. *N Engl J Med* 1965;273:117–26.
8. Krauss JK, Halve B. Normal pressure hydrocephalus: survey on contemporary diagnostic algorithms and therapeutic decision-making in clinical practice. *Acta Neurochir (Wien)* 2004;146(4):379–88.
9. Tisell M, Höglund M, Wikkelsø C. National and regional incidence of surgery for adult hydrocephalus in Sweden. *Acta Neurol Scand* 2005;112(2):72–5.
10. Jaraj D, Agerskov S, Rabiei K, et al. Vascular factors in suspected normal pressure hydrocephalus: A population-based study. *Neurology* 2016;86(7):592–9.
11. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005;57(3 Suppl):S4-16; discussion ii-v.
12. Gallia GL, Rigamonti D, Williams MA. The diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2(7):375–81.
13. Nutt JG, Marsden CD, Thompson PD. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology* 1993;43(2):268–79.
14. Bugalho P, Alves L, Miguel R. Gait dysfunction in Parkinson’s disease and normal pressure hydrocephalus: a comparative study. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996 2013;120(8):1201–7.
15. Harradine P, Gates L, Bowen C. Real time non-instrumented clinical gait analysis as part of a clinical musculoskeletal assessment in the treatment of lower limb symptoms in adults: A systematic review. *Gait Posture* 2018;62:135–9.
16. Schniepp R, Möhwald K, Wuehr M. Clinical and automated gait analysis in patients with vestibular, cerebellar, and functional gait disorders: perspectives and limitations. *J Neurol* 2019;266(Suppl 1):118–22.
17. Podsiadlo D, Richardson S. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39(2):142–8.
18. Allali G, Garibotto V, Assal F. Parkinsonism Differentiates Idiopathic Normal Pressure

Hydrocephalus from Its Mimics. *J Alzheimers Dis JAD* 2016;54(1):123–7.

19. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997;18(4 Suppl):S1-2.

20. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010;9(11):1118–27.

21. Allali G, Kern I, Laidet M, Armand S, Assal F. Parkinsonism is a Phenotypical Signature of Amyloidopathy in Patients with Gait Disorders. *J Alzheimers Dis JAD* 2018;63(4):1373–81.

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. *Neurosurgery* 2005;57(3 Suppl):S17-28; discussion ii-v.

23. Hebb AO, Cusimano MD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. *Neurosurgery* 2001;49(5):1166–84; discussion 1184-1186.

24. Allali G, Laidet M, Armand S, et al. A combined cognitive and gait quantification to identify normal pressure hydrocephalus from its mimics: The Geneva's protocol. *Clin Neurol Neurosurg* 2017;160:5–11.

25. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ, Buschke H. Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. *N Engl J Med* 2002;347(22):1761–8.

26. Mahoney JR, Verghese J, Holtzer R, Allali G. The evolution of mild parkinsonian signs in aging. *J Neurol* 2014;261(10):1922–8.

27. Kubo Y, Kazui H, Yoshida T, et al. Validation of grading scale for evaluating symptoms of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25(1):37–45.

28. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke J Cereb Circ* 2001;32(6):1318–22.

29. Bateman RJ, Wen G, Morris JC, Holtzman DM. Fluctuations of CSF amyloid-beta levels: implications for a diagnostic and therapeutic biomarker. *Neurology* 2007;68(9):666–9.

30. Vanderstichele H, Bibl M, Engelborghs S, et al. Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2012;8(1):65–73.

31. Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drücke H, Jöhnk K, Illert M, Deuschl G. Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(3):289–97.

32. Molde K, Söderström L, Laurell K. Parkinsonian symptoms in normal pressure hydrocephalus: a population-based study. *J Neurol* 2017;264(10):2141–8.

33. Broggi M, Redaelli V, Tringali G, et al. Normal Pressure Hydrocephalus and Parkinsonism: Preliminary Data on Neurosurgical and Neurological Treatment. *World Neurosurg* 2016;90:348–56.

34. Morishita T, Foote KD, Okun MS. INPH and Parkinson disease: differentiation by levodopa response. *Nat Rev Neurol* 2010;6(1):52–6.

35. Alves G, Pedersen KF, Bloem BR, et al. Cerebrospinal fluid amyloid- β and phenotypic

heterogeneity in de novo Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(5):537–43.

36. Bohnen NI, Frey KA, Studenski S, et al. Extra-nigral pathological conditions are common in Parkinson's disease with freezing of gait: an in vivo positron emission tomography study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2014;29(9):1118–24.

37. Allali G, Garibotto V, Mainta IC, et al. Dopaminergic denervation is not necessary to induce gait disorders in atypical parkinsonian syndrome. *J Neurol Sci* 2015;351(1–2):127–32.

38. Rochester L, Galna B, Lord S, et al. Decrease in A β 42 predicts dopa-resistant gait progression in early Parkinson disease. *Neurology* 2017;88(16):1501–11.

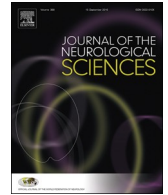
39. Stark SL, Roe CM, Grant EA, et al. Preclinical Alzheimer disease and risk of falls. *Neurology* 2013;81(5):437–43.

40. Schneider JA, Li J, Li Y, Wilson RS, Kordower JH, Bennett DA. Substantia nigra tangles are related to gait impairment in older persons. *Ann Neurol* 2006;59(1):166–73.

41. Burns JM, Galvin JE, Roe CM, Morris JC, McKeel DW. The pathology of the substantia nigra in Alzheimer disease with extrapyramidal signs. *Neurology* 2005;64(8):1397–403.

42. Ambrose A, Levalley A, Verghese J. A comparison of community-residing older adults with frontal and parkinsonian gaits. *J Neurol Sci* 2006;248(1–2):215–8.

Annexes (articles originaux)



Is frontal gait a myth in normal pressure hydrocephalus?

Eric Morel^{a,b,*}, Stéphane Armand^{b,c,1}, Frédéric Assal^{b,d}, Gilles Allali^{b,d,e}^a Department of Internal Medicine, Regionalhospital Emmental AG, Burgdorf, Switzerland^b Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland^c Willy Taillard Laboratory of Kinesiology, University Geneva Hospitals, Geneva, Switzerland^d Department of Clinical Neurosciences, Division of Neurology, University Geneva Hospitals, Geneva, Switzerland^e Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, Bronx, New York, USA

ARTICLE INFO

Keywords:

Normal pressure hydrocephalus
Frontal gait
Gait disorders
Dementia
Parkinsonism

ABSTRACT

Background: Patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) are considered to present a magnetic, slow, wide-based gait, also called frontal gait. However, this gait profile is not specific for iNPH and encountered in patients with other neurological conditions mimicking iNPH (i.e. iNPH mimics), such as vascular dementia. We aimed to characterize the gait profiles in iNPH and their mimics and to compare the prevalence of clinical gait abnormalities between both groups.

Methods: This retrospective study included 140 patients suspected of iNPH (76.3 ± 6.8 yo; 30.7% female). Eighty patients (57.1%) were diagnosed with iNPH according to the NPH consensus guidelines criteria; the remaining sixty patients were classified as mimics (23 neurodegenerative conditions, 12 multifactorial conditions, 9 vascular dementia, 7 mixed dementias, 6 toxic conditions, 2 psychiatric conditions, and 1 stroke). Two independent diagnosis-blinded clinicians (kappa, 0.73) evaluated gait according to four categories: frontal gait, parkinsonian gait, other clinical gait abnormalities, and normal gait.

Results: iNPH patients and mimics shared similar clinical characteristics. Frontal gait occurred in only 26% of patients (with a similar prevalence for the mimics). Parkinsonian gait was significantly more prevalent among the mimics (32% versus 15%; p -value: 0.032). This association between parkinsonian gait and mimics remained significant after adjusting for age, gender, comorbidities and white matter changes (OR: 2.404; 95% CI: [1.03–5.64]; p value: 0.044).

Conclusion: Frontal gait is not the most prevalent gait abnormality in iNPH and does not discriminate iNPH from its mimics. Parkinsonian gait is more prevalent among the mimics.

1. Introduction

Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) is the most frequent cause of reversible dementia in aging, with a prevalence reaching 5.9% after 80 years [1]. Gait disorders in iNPH are classically described as slow, magnetic and wide-based, also known as frontal gait [2] or as higher-level gait disorder [3]. However, motor phenotypes of iNPH are very heterogeneous, in example 20–71% presenting with parkinsonism [4,5]. This heterogeneity makes challenging the diagnosis of iNPH, because neurodegenerative and/or vascular diseases mimic the clinical features of iNPH. Clinical gait abnormalities, especially frontal and parkinsonian gait, have already been compared between iNPH patients and specific conditions such as Parkinson's disease (PD) [5,6] or Alzheimer's disease [7]. However, clinical gait abnormalities have never been compared between iNPH patients and their mimics - patients with

alternate neurological conditions mimicking the symptoms of iNPH (i.e. vascular dementia, Parkinson's disease or dementia with Lewy bodies), as encountered in daily clinical activities. Similar to other clinical characteristics, iNPH patients and mimics share similar quantitative gait characteristics, such as reduced walking speed and step height [8]. In order to improve early diagnosis and treatment of iNPH and its mimics, there is a need to extend our knowledge about the prevalence of clinical gait abnormalities between iNPH and mimics.

We conducted a retrospective study on video recording to characterize gait phenotypes between iNPH patients and mimics, while focusing on four major clinical gait phenotypes (frontal, parkinsonian, normal and other gait abnormalities), and to compare their respective prevalence. Based on clinical experience and on previous studies comparing clinical gait abnormalities between iNPH and specific conditions [5–7], we hypothesized that the prevalence of frontal gait will be

* Corresponding author at: Regionalhospital Emmental AG, Oberburgstrasse 54, CH-3400 Burgdorf, Switzerland.

E-mail address: eric.morel@etu.unige.ch (E. Morel).¹ Study location: Willy Taillard Laboratory of Kinesiology, Geneva University Hospitals, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, CH-1205 Geneva.

similar between iNPH and its mimics. As the mimics present a high prevalence of parkinsonism [4], we hypothesized that parkinsonian gait would be more prevalent among the mimics in comparison to iNPH.

2. Methods

2.1. Participants

A total of 140 consecutive patients (76.3 ± 6.8 yo; 30.7% female) referred to the Department of Neurology of the Geneva University Hospitals between January 2008 and February 2017 for a suspicion of iNPH were included in this retrospective study. The suspicion of iNPH was based on the presence of gait and/or cognitive complaints with a ventricular enlargement at brain imaging (Evans ratio > 0.30). Inclusion criteria for this study were patients with suspicion of iNPH with a neurological examination (i), able to walk without assistance (ii) and a video recording of their gait (iii). Exclusion criteria were: the presence of an acute medical illness in the past three months and a diagnosis of secondary NPH. The diagnosis of iNPH was assigned following the international NPH consensus guidelines criteria [9]. A CSF tap test was performed in every patient; the CSF tap test consisted on a lumbar puncture of 40 ml of CSF through a 20-gauge spinal needle. Following comprehensive neurological and neuropsychological assessments, a diagnosis (iNPH versus mimics) was assigned after reviewing all available clinical data, as well as brain imaging and blood/CSF laboratory results at a consensus case conference involving neurologists and neuropsychologists blinded for the clinical gait abnormalities, as previously reported [10]. Eighty patients (57.1%) fulfilled the international NPH consensus guidelines criteria [9]; and the remaining sixty patients were classified as mimics: 23 presented a neurodegenerative condition, 12 multifactorial conditions, 9 a vascular dementia, 7 a

mixed dementia, 6 a toxic condition, 2 a psychiatric condition and 1 a stroke (Fig. 1). The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the Geneva University Hospital (Protocol 09-160R).

2.2. Clinical gait characteristics

The video recording of the gait was standardized, as previously described [10]. Briefly, patients were asked to walk at their self-selected speed on a 10-m walkway, while their gait was video recorded with a 12-camera motion system (Vicon Mx3+, Oxford Metrics, UK). Two independent raters blind for the diagnosis (iNPH versus mimics) evaluated the video recordings to clinically classify gait phenotypes as frontal, parkinsonian, other, or normal, as previously reported [11]. Frontal gait was characterized by short steps, a wide base of support and a magnetic component (reduced step height); parkinsonian gait by short and/or shuffling steps, flexed posture, reduced arm swing and normal base [11]. Patients without any clinical gait abnormalities were defined as normal, while those with any other clinical gait abnormalities were defined as other (i.e., hemiparetic or ataxic gait). It must be emphasized that frontal and parkinsonian gaits share overlapping characteristics such as small steps and slow gait speed; step width and arm swing are the main distinctive features.

2.3. Covariates

The Global Health Status Score (GHS; 0–10) summarizes the presence of the following comorbidities: diabetes, chronic heart failure, arthritis, hypertension, depression, stroke, PD, chronic obstructive pulmonary disease, angina, and myocardial infarction [12]. The vascular risk factor score (range 0–5) recorded the presence of diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, body mass index > 30 and

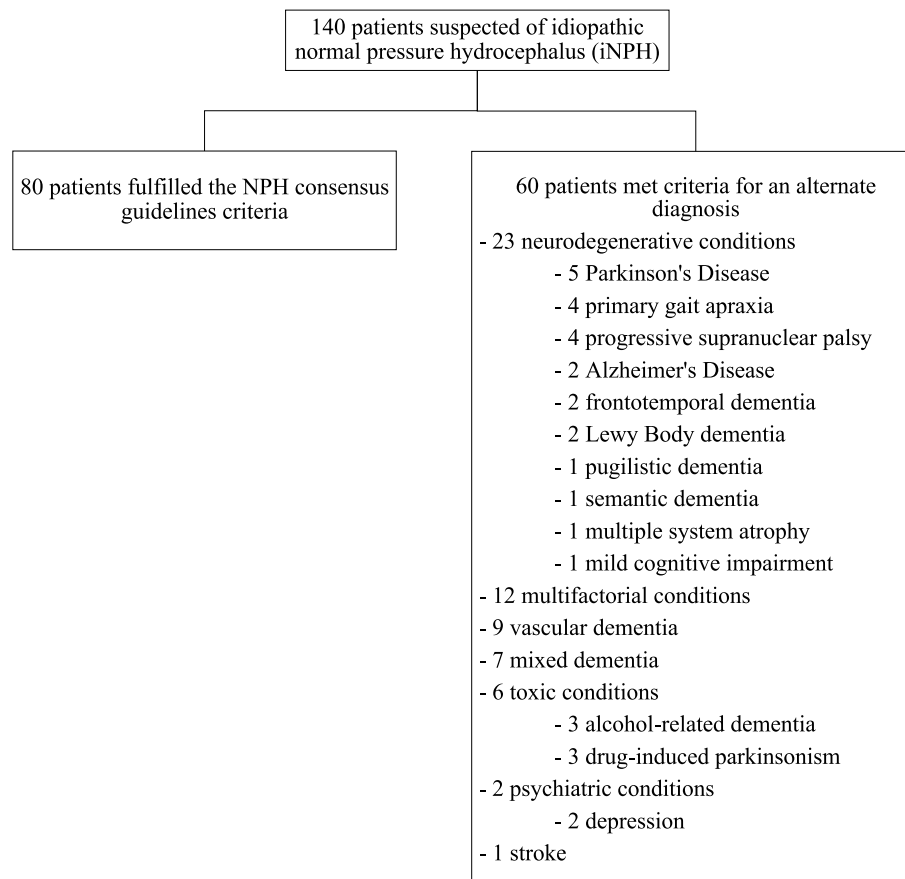


Fig. 1. Study profile.

smoking; the cardiovascular risk factor score (range 0–4) the presence of myocardial infarction, angina, arrhythmia and chronic heart failure. NPH symptoms in gait, cognition, and miction were quantified with the NPH grading scale [13]. Age-related white matter changes (ARWMC; range 0–30) were used to quantify the burden of white matter disease in all the brain and its subregions [14].

2.4. Statistics

Descriptive statistics compared iNPH and mimics patients with t -test, χ^2 , or Mann-Whitney as appropriate. Univariable and multivariable (adjusted on age, gender, comorbidities, and white matter changes) logistic regression models were used to assess the association between the diagnosis (iNPH vs. mimics; dependent variable) and each clinical gait characteristic (independent variables). Finally, we conducted sensitivity and specificity analyses of the frontal gait for diagnostic group (i.e., iNPH versus mimics). All statistical analyses were performed with SPSS Version 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. Results

Baseline characteristics were similar between iNPH and mimics (Table 1). The inter-rater reliability between both assessors (EM and GA) was substantial (kappa, 0.73) [15]. Frontal gait was not the most prevalent gait abnormality in patients with suspicion of iNPH (only 25.7% for both groups; Fig. 2). Both groups shared similar prevalence of frontal gait (p -value: 1.000) and normal gait (p -value: 0.324); while parkinsonian gait was less prevalent in the iNPH group than in the mimics group (15% vs. 32%; p -value: 0.032; Fig. 2). This association between parkinsonian gait and the group of mimics remained significant after adjusting on age, gender, comorbidities and white matter changes (OR: 2.404; 95% CI: [1.03–5.64]; p value: 0.044) (Table 2).

Table 1
Clinical characteristics of participants ($n = 140$).

	iNPH ($n = 80$)		Mimics ($n = 60$)		p-Value
Age, years	75.96	± 6.26	76.80	± 7.41	0.451
Gender, n (% female)	25	(31.25)	18	(30)	1.000
Disease duration, months	38.15	± 29.34	42.37	± 47.99	0.777
Treatment, n	3.95	± 2.31	4.88	± 3.04	0.097
Comorbidities (GHS, 0–10)	1.86	± 1.04	2.23	± 1.23	0.058
Risk factors					
Vascular (0–5) ^a	1.36	± 0.90	1.42	± 1.08	0.694
Cardiovascular (0–4) ^b	0.21	± 0.41	0.20	± 0.44	0.709
NPH grading scale ^c					
Gait (0–4)	1.95	± 0.39	1.95	± 0.47	0.960
Cognition (0–4)	2.13	± 0.51	2.15	± 0.76	0.319
Urinary (0–4)	1.22	± 1.07	1.12	± 1.06	0.577
Gait speed, m/s	0.70	± 0.25	0.66	± 0.30	0.365
White Matter Changes ^d					
Frontal (0–6)	2.41	± 1.56	2.43	± 1.65	0.796
Parieto-occipital (0–6)	2.15	± 1.89	2.03	± 1.92	0.704
Temporal (0–6)	0.60	± 1.22	0.47	± 0.96	0.785
Basal Ganglia (0–6)	0.55	± 0.86	0.45	± 0.84	0.472
Infratentorial (0–6)	0.22	± 0.57	0.26	± 0.59	0.382
Total Score (0–30)	5.94	± 4.70	5.64	± 4.34	0.823

Note. Results are presented in mean ± standard deviation; iNPH: idiopathic normal pressure hydrocephalus; GHS: Global Health Status Score, summarizes the presence of diabetes, chronic heart failure, arthritis, hypertension, depression, stroke, Parkinson's disease, chronic obstructive pulmonary disease, angina and myocardial infarction.

^a Diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, body mass index > 30 and smoking.

^b Myocardial infarction, angina, arrhythmia and chronic heart failure.

^c NPH symptoms in gait, cognition and miction.

^d Quantifies the burden of white matter disease in the all brain and its subregions.

Sensitivity of frontal gait for iNPH diagnosis was only 30% and specificity 75%; while positive predictive value was 61.5% and negative predictive value 44.6%.

4. Discussion

This study aimed to describe the clinical gait phenotypes of iNPH and mimics and to compare their respective prevalence. Corresponding to our initial hypotheses, we found that frontal gait was not the most prevalent gait abnormality among iNPH patients (hypothesis 1); and we found that parkinsonian gait was more prevalent among the mimics (hypothesis 2).

Frontal gait was not the most prevalent gait abnormality among patients with suspicion of iNPH. In contrast with previous results, the prevalence was similar between iNPH and mimics patients [9]. A reason for this discrepancy is that our study combined several neurological diseases in the mimics group and not only patients with PD like in another study [6]. Frontal gait is a non-specific gait abnormality that is found in various neurological conditions affecting the fronto-subcortical loops, such as in iNPH [16] or in other vascular or neurodegenerative conditions found in the group of mimics. Furthermore, the low sensitivity and positive predictive values of frontal gait illustrate that this gait phenotype does not present a reliable parameter to identify iNPH from the mimics.

The prevalence of parkinsonian gait was increased among the mimics in comparison to iNPH patients. This is consistent with a previous study, reporting an increased proportion of parkinsonism in the mimics in comparison to iNPH (40.3% vs. 20.3%; p -value: 0.015) [4]. In another study, PD patients are presenting more severe parkinsonian features than iNPH patients [6]. Although the presence of parkinsonian gait and parkinsonism in general have been both reported in patients with iNPH [5,17,18], the presence of parkinsonian gait in patients with suspected iNPH should be considered as a cue pointing to an alternate condition.

A minority of iNPH and mimics presented a normal clinical gait evaluation with a similar prevalence between both groups (respectively, 29% and 20%; p -value: 0.324). The presence of clinical gait abnormalities was not an inclusion criterion for the current study. The patients may complain about walking difficulties, but with an intact clinical gait evaluation.

Comparing clinical gait characteristics among this important number of iNPH and mimics patients represents the main strength of this study, as it reflects the daily clinical activity. Furthermore, it must be emphasized that the clinical gait examination can be easily performed during the standard neurological assessment and better fits to the daily reality of clinicians than a spatiotemporal gait analysis requiring a time-consuming assessment and expansive equipment. The generalization of the study findings should be limited to patients with suspicion of iNPH, who are still able to walk. We deliberately selected patients at a very early stage (even without clinical gait abnormalities, but with a complaint of walking difficulty) in order to improve the early management of these conditions. However, this approach may have increased the prevalence of the mimics, by lowering the threshold for NPH ascertainment. A major limitation is the absence of data concerning the proportion of patients who underwent shunting: around two-thirds of the patients diagnosed with iNPH at baseline tend to be diagnosed with an alternate condition in the three following years [19]. Although we apply the international NPH consensus guidelines criteria for diagnosing iNPH [9], we cannot exclude the presence of mimics in the group of iNPH patients. The absence of histopathological confirmation of the diagnoses of iNPH and mimics, or long-term follow-up after shunt surgery represent a main limitation. Finally, although the number of drugs did not differ between both groups, the lack of information about the use of psychoactive drugs that may affect gait represents a limitation and should be taken into account in future studies.

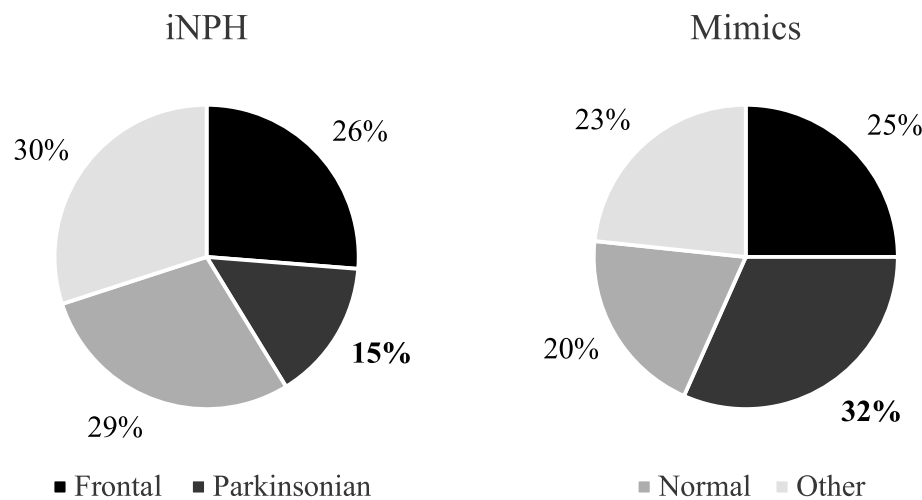


Fig. 2. Prevalence of clinical gait characteristics among iNPH and mimics.

The prevalence of frontal gait is similar between iNPH patients and mimics (p -value: 1.000) and concerns 26% of the patients. The majority of iNPH patients presents either a normal walk or other clinical gait abnormalities, while parkinsonian gait is the most prevalent gait type among mimics. Among the four types of gait, only the parkinsonian gait was significantly different (p value: 0.032).

Table 2

Univariable and multivariable (adjusted for age, gender, comorbidities and white matter changes^a) logistic regressions showing an association between diagnosis (mimics versus iNPH; dependent variable) and clinical gait characteristics (independent variable).

	Univariable			Multivariable		
	O.R.	(95% CI)	p-Value	O.R.	(95% CI)	p-Value
Frontal	0.937	(0.44–2.02)	0.867	0.830	(0.37–1.85)	0.649
Parkinsonian	2.626	(1.16–5.96)	0.021*	2.404	(1.03–5.64)	0.044*
Normal	0.620	(0.28–1.37)	0.239	0.753	(0.33–1.73)	0.504
Other	0.710	(0.33–1.53)	0.381	0.714	(0.32–1.60)	0.412

Note. O.R.: odds ratio; (95% CI): confidence interval.

^a White matter changes are measured by age-related white matter changes (total score).

* $p < 0.05$.

5. Conclusion

This study deconstructed the classical description of the frontal gait in iNPH, as it is present in only 26% of iNPH patients at early stage of the disease. Furthermore, we demonstrated that the presence of parkinsonian gait in patients with a suspicion of iNPH could represent a cue for an alternate diagnosis. In addition to neuroimaging and CSF biomarkers [20,21], these findings suggest that a clinical approach based on gait phenotypes may also contribute to correctly identify iNPH from its mimics. Future studies focusing on the outcome of the shunt placement should determine the prognostic value of clinical gait phenotypes, especially frontal and parkinsonian gait, among patients with iNPH.

Funding

This work was supported by the Geneva University Hospitals (PRD 11-I-3, PRD 12-2013-I) and the Swiss National Science Foundation (320030_173153) to GA.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements

None.

Ethical approval

The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the Geneva University Hospital (Protocol 09-160R).

Informed consent

Informed consent was obtained from all participants.

Author roles

Research Project: Conception/Organization/Execution: Morel, Allali.

Statistical analysis:

- A) Design: Allali
- B) Execution: Morel
- C) Review and Critique: Allali

Manuscript preparation:

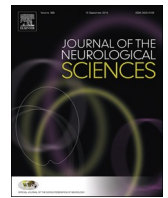
- A) Writing of the first draft: Morel
- B) Review and Critique: Armand, Assal, Allali

All authors approved the final article.

References

- [1] D. Jaraj, K. Rabiei, T. Marlow, C. Jensen, I. Skoog, C. Wikkelsø, Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus, *Neurology* 82 (2014) 1449–1454, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000342>.
- [2] G.L. Gallia, D. Rigamonti, M.A. Williams, The diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus, *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2 (2006) 375–381, <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0237>.
- [3] J.G. Nutt, C.D. Marsden, P.D. Thompson, Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly, *Neurology* 43 (1993) 268–279.
- [4] G. Allali, V. Garibotto, F. Assal, Parkinsonism differentiates idiopathic normal pressure hydrocephalus from its mimics, *J. Alzheimers Dis.* 54 (2016) 123–127, <https://doi.org/10.3233/JAD-160428>.
- [5] K. Molde, L. Söderström, K. Laurell, Parkinsonian symptoms in normal pressure hydrocephalus: a population-based study, *J. Neurol.* 264 (2017) 2141–2148, <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8598-5>.
- [6] P. Bugalho, L. Alves, R. Miguel, Gait dysfunction in Parkinson's disease and normal pressure hydrocephalus: a comparative study, *J. Neural. Transm. Vienna Austria* 120 (2013) 1201–1207, <https://doi.org/10.1007/s00702-013-0975-3>.
- [7] T. Schirinzi, G.M. Sancesario, C. Ialongo, P. Imbriani, G. Madeo, S. Toniolo, A. Martorana, A. Pisani, A clinical and biochemical analysis in the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus, *Front. Neurol.* 6 (2015) 86, <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00086>.
- [8] G. Allali, M. Laidet, O. Beauchet, F.R. Herrmann, F. Assal, S. Armand, Dual-task related gait changes after CSF tapping: a new way to identify idiopathic normal pressure hydrocephalus, *J. Neuroeng. Rehabil.* 10 (2013) 117, <https://doi.org/10.1186/1745-6215-10-117>.

- 1186/1743-0003-10-117.
- [9] N. Relkin, A. Marmarou, P. Klinge, M. Bergsneider, P.M. Black, Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus, *Neurosurgery*. 57 (2005) S4–16 (discussion ii-v).
 - [10] G. Allali, M. Laidet, S. Armand, S. Momjian, B. Marques, A. Saj, F. Assal, A combined cognitive and gait quantification to identify normal pressure hydrocephalus from its mimics: the Geneva's protocol, *Clin. Neurol. Neurosurg.* 160 (2017) 5–11, <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.06.001>.
 - [11] J. Verghese, R.B. Lipton, C.B. Hall, G. Kuslansky, M.J. Katz, H. Buschke, Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia, *N. Engl. J. Med.* 347 (2002) 1761–1768, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020441>.
 - [12] J.R. Mahoney, J. Verghese, R. Holtzer, G. Allali, The evolution of mild parkinsonian signs in aging, *J. Neurol.* 261 (2014) 1922–1928, <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7442-4>.
 - [13] Y. Kubo, H. Kazui, T. Yoshida, Y. Kito, N. Kimura, H. Tokunaga, A. Ogino, H. Miyake, M. Ishikawa, M. Takeda, Validation of grading scale for evaluating symptoms of idiopathic normal-pressure hydrocephalus, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 25 (2008) 37–45, <https://doi.org/10.1159/000111149>.
 - [14] L.O. Wahlund, F. Barkhof, F. Fazekas, L. Bronge, M. Augustin, M. Sjögren, A. Wallin, H. Ader, D. Leys, L. Pantoni, F. Pasquier, T. Erkinjuntti, P. Scheltens, European Task Force on Age-Related White Matter Changes, A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT, *Stroke J. Cereb. Circ.* 32 (2001) 1318–1322.
 - [15] M.L. McHugh, Interrater reliability: the kappa statistic, *Biochem. Med.* 22 (2012) 276–282.
 - [16] P. Bugalho, J. Guimarães, Gait disturbance in normal pressure hydrocephalus: a clinical study, *Parkinsonism Relat. Disord.* 13 (2007) 434–437, <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.08.007>.
 - [17] M. Broggi, V. Redaelli, G. Tringali, F. Restelli, L. Romito, S. Schiavolin, F. Tagliavini, G. Broggi, Normal pressure hydrocephalus and parkinsonism: preliminary data on neurosurgical and neurological treatment, *World Neurosurg.* 90 (2016) 348–356, <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.03.004>.
 - [18] T. Morishita, K.D. Foote, M.S. Okun, INPH and Parkinson disease: differentiation by levodopa response, *Nat. Rev. Neurol.* 6 (2010) 52–56, <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.195>.
 - [19] A.J. Espay, G.A. Da Prat, A.K. Dwivedi, F. Rodriguez-Porcel, J.E. Vaughan, M. Rosso, J.L. Devoto, A.P. Duker, M. Masellis, C.D. Smith, G.T. Mandybur, A. Merola, A.E. Lang, Deconstructing normal pressure hydrocephalus: ventriculomegaly as early sign of neurodegeneration, *Ann. Neurol.* 82 (2017) 503–513, <https://doi.org/10.1002/ana.25046>.
 - [20] T. Schirinzi, G.M. Sancesario, G. Di Lazzaro, A. D'Elia, P. Imbriani, S. Scalise, A. Pisani, Cerebrospinal fluid biomarkers profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus, *J. Neural Transm. Vienna Austria* 125 (2018) (1996) 673–679, <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1842-z>.
 - [21] N. Miskin, H. Patel, A.M. Franceschi, B. Ades-Aron, A. Le, B.E. Damadian, C. Stanton, Y. Serulle, J. Golomb, O. Gonen, H. Rusinek, A.E. George, Alzheimer's disease neuroimaging initiative, diagnosis of normal-pressure hydrocephalus: use of traditional measures in the era of volumetric MR imaging, *Radiology*. 285 (2017) 197–205, <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161216>.



Letter to the Editor

Deconstructing or reestablishing frontal gait in normal pressure hydrocephalus?



ARTICLE INFO

Keywords:

Clinical gait analysis

Gait disorders

Neuropathology

Dear Editor,

We greatly appreciate the insightful comments of Dr. Onder about our article “Is frontal gait a myth in normal pressure hydrocephalus?” [1] and thank him for highlighting the need for a better understanding of the clinical features of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH).

First, the presence of stroke did not interfere with the findings of this study. After excluding iNPH patients with a previous stroke (7 patients), the increased prevalence of parkinsonian gait in the mimics in comparison to iNPH remained significant (31.7% vs. 13.7%; p value: 0.022), while the prevalence of other gait phenotypes was still similar between both groups.

Secondly, even if the validity of the actual clinical criteria of iNPH [2] may be questioned by some authors [3], it is important to highlight that iNPH is often associated with comorbid neurodegenerative and/or vascular conditions especially in older patients [4], as discussed by a task force of the International Society for Hydrocephalus and Cerebrospinal Fluid Disorders [5]. Furthermore, even if the benefits of ventriculoperitoneal shunt (VPS) may be time-limited; that time needs to be put into perspective with the life expectancy of these older patients. Excluding older iNPH patients with comorbid vascular or neurodegenerative conditions from VPS based on the arguments that the beneficial outcomes might last less than 3 years would prevent them from a potential improvement of quality of life at the end of their life.

Thirdly, we deliberately decided to include patients at a very early stage of their condition in order to improve the early management of iNPH. Consecutively, we reported a relatively high prevalence of normal clinical gait in patients with iNPH (29%); that does not preclude the diagnosis of iNPH. A patient at an early stage may complain about walking difficulties, but still present a normal clinical gait evaluation especially on a non-ecological setting, such as a gait laboratory that does not reflect walking difficulties encountered in everyday life (i.e., walking while talking or walking on uneven terrain), when gait deterioration, postural instability and falls often happen.

Fourthly, as noticed by Dr. Onder, iNPH patients and mimics share

similar clinical features in term of cognitive and urinary symptoms, but also similar spatio-temporal gait parameters, as previously reported [6]. iNPH symptoms are not specific, occurring in many neurological conditions that mimic iNPH, such as vascular dementia or progressive supranuclear palsy. Although we demonstrated that parkinsonian gait may be a cue pointing to the mimics [1], the clinical heterogeneity of iNPH and the frequent association of iNPH with comorbid vascular or neurodegenerative conditions contribute to the clinical challenge to identify iNPH patients from their mimics.

Finally, we fully agree with Dr. Onder that studying the predictive value of gait phenotypes after VPS needs to be assessed in future investigations in order to reestablish or definitively deconstruct frontal gait in iNPH.

Declaration of Competing Interests

None.

Funding

This work was supported by funds from the Geneva University Hospitals (PRD 11-I-3, PRD 12-2013-I) and from the Swiss National Science Foundation (320030_173153) to GA.

Acknowledgements

None.

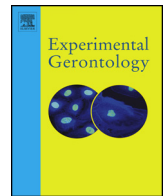
References

- [1] E. Morel, S. Armand, F. Assal, G. Allali, Is frontal gait a myth in normal pressure hydrocephalus? *J. Neurol. Sci.* 402 (2019) 175–179, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.05.029>.
- [2] N. Relkin, A. Marmarou, P. Klinge, M. Bergsneider, P.M. Black, Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus, *Neurosurgery* 57 (2005) S4–S16 (discussion ii-v).
- [3] A.J. Espay, G.A. Da Prat, A.K. Dwivedi, F. Rodriguez-Porcel, J.E. Vaughan, M. Rosso, J.L. Devoto, A.P. Duker, M. Masellis, C.D. Smith, G.T. Mandybur, A. Merola, A.E. Lang, Deconstructing normal pressure hydrocephalus: ventriculomegaly as early

- sign of neurodegeneration, *Ann. Neurol.* 82 (2017) 503–513, <https://doi.org/10.1002/ana.25046>.
- [4] N.K. Magdalinou, H. Ling, J.D.S. Smith, J.M. Schott, L.D. Watkins, A.J. Lees, Normal pressure hydrocephalus or progressive supranuclear palsy? A clinicopathological case series, *J. Neurol.* 260 (2013) 1009–1013, <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6745-6>.
- [5] J. Malm, N.R. Graff-Radford, M. Ishikawa, B. Kristensen, V. Leinonen, E. Mori, B.K. Ower, M. Tullberg, M.A. Williams, N.R. Relkin, 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* 10 (2013) 22, <https://doi.org/10.1186/2045-8118-10-22>.
- [6] G. Allali, M. Laidet, O. Beauchet, F.R. Herrmann, F. Assal, S. Armand, Dual-task related gait changes after CSF tapping: a new way to identify idiopathic normal pressure hydrocephalus, *J. Neuroeng. Rehabil.* 10 (2013) 117, <https://doi.org/10.1186/1743-0003-10-117>.

Eric Morel^{a,b,*}, Stéphane Armand^{b,c}, Frédéric Assal^{b,d}, Gilles Allali^{b,d,e}
^a *University Clinic for Neurology, Inselspital, Bern, Switzerland*
^b *Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland*
^c *Willy Taillard Laboratory of Kinesiology, University Geneva Hospitals, Geneva, Switzerland*
^d *Department of Clinical Neurosciences, Division of Neurology, University Geneva Hospitals, Geneva, Switzerland*
^e *Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, Bronx, New York, USA*
 E-mail address: eric.morel@etu.unige.ch (E. Morel).

* Corresponding author at: University Clinic for Neurology, Inselspital, Freiburgstrasse 18, CH-3010 Bern, Switzerland.



Parkinsonian gait in aging: A feature of Alzheimer's pathology?

Eric Morel^{a,b,1,*}, Stéphane Armand^{b,c}, Frédéric Assal^{b,d}, Gilles Allali^{b,d,e}

^a Department of Neurology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Switzerland

^b Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland

^c Willy Taillard Laboratory of Kinesiology, University Geneva Hospitals, Geneva, Switzerland

^d Department of Clinical Neurosciences, Division of Neurology, University Geneva Hospitals, Geneva, Switzerland

^e Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, Bronx, New York, USA

ARTICLE INFO

Keywords:

Parkinsonian gait
Amyloidopathy
Alzheimer's disease
Central neurological gait disorders
Parkinsonism

ABSTRACT

Introduction: Central neurological gait abnormalities (CNGA; i.e. frontal or parkinsonian) are frequently associated with neurodegenerative conditions in older adults, but their pathophysiological substrates remain poorly described. This cross-sectional study aims to assess the association between cerebrospinal fluid (CSF) Alzheimer's biomarkers and CNGA.

Methods: CSF biomarkers (phosphor-tau, total tau and $A\beta_{1-42}$) were measured in 52 patients with CNGA (77.33 ± 6.09 years; 28.8% female). Gait phenotypes were evaluated by two diagnosis-blinded assessors and classified as frontal gait, parkinsonian gait or other gait abnormalities.

Results: Parkinsonian gait was significantly associated with a decreased CSF $A\beta_{42}$ even after adjusting on age, gender, comorbidities and white matter changes (β : -0.32 ; 95% CI: $[-340.6; -22.9]$; p value: 0.026). Phosphor-tau and total tau were not associated with any other CNGA (i.e. frontal gait and other gait abnormalities).

Discussion: Parkinsonian gait represents a gait phenotype of Alzheimer's pathology in patients with CNGA.

1. Introduction

Gait disorders are common in aging (Sudarsky, 1990) affecting > 80% of adults older than 85 (Snijders et al., 2007a). Beside non-neurological gait disorders and peripheral neuropathy, brain disorders are a frequent cause of gait abnormalities, concerning 20% of older adults (Mahlknecht et al., 2013; Verghese et al., 2002a). The phenotypes of the central neurological gait abnormalities (CNGA) include frontal, parkinsonian and other abnormal gait patterns that are found in neurological diseases, such as Parkinson's disease (PD), vascular dementia or normal pressure hydrocephalus (NPH) (Snijders et al., 2007b; Verghese et al., 2002b). CNGA represent a diagnostic challenge for clinicians because their sensitivity and specificity for a definite neurological diagnosis are poor (Sudarsky, 1990). For example, parkinsonian gait is common in PD, but also found in NPH, vascular dementia or other neurodegenerative conditions (Mahlknecht et al., 2013). On the other hand, a specific pathology, such as vascular dementia, may present with various phenotypes of gait disorders (i.e. frontal, parkinsonian, etc.) (Verghese et al., 2002a). Therefore, a phenotype-based approach of gait disorders rather than the classic disease-based approach

might be more relevant to disentangle the pathophysiological mechanisms underlying gait disorders.

Various pathological mechanisms, such as white matter abnormalities (Allali et al., 2016), α -synuclein or amyloid deposition, contribute to CNGA in aging. Amyloidopathy has been associated with parkinsonism in non-PD patients with CNGA (Allali et al., 2018) and in dopa-resistant gait disorders of PD patients (Rochester et al., 2017). This observation suggests that parkinsonism represents a clinical phenotype related to Alzheimer's pathology. However, the relationship between gait phenotypes and amyloidopathy has been never studied yet.

Therefore, we propose to study the association between cerebrospinal fluid (CSF) $A\beta_{1-42}$, total tau (t-tau), and tau phosphorylated at threonine 181 (phosphor-tau) and gait phenotypes in older adults with CNGA. Based on previous studies that showed an association between parkinsonism and amyloidopathy (Allali et al., 2018; Bohnen et al., 2014; Ding et al., 2017), we hypothesized that parkinsonian gait will be associated with decreased CSF $A\beta_{1-42}$. Establishing an association between central neurological gait abnormalities and Alzheimer's pathology could disentangle the neuropathological substrates of gait phenotypes and improve the screening approach to Alzheimer's

* Corresponding author at: Department of Neurology, Inselspital, Freiburgstrasse 18, CH-3010 Bern, Switzerland
E-mail address: eric.morel@etu.unige.ch (E. Morel).

¹ Study location: Hôpitaux Universitaires de Genève Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4 CH-1205 Genève.

pathology.

2. Methods

2.1. Participants

This retrospective study included 52 consecutive patients (77.3 ± 6.1 years old; 28.8% female) who had been referred to the Department of Neurology of the Geneva University Hospitals between December 2012 and February 2017 for the evaluation of gait disorders. Inclusions criteria were CNGA (i), ability to walk without assistance (ii), video recording of the gait examination (iii) and CSF analysis including measurement of $A\beta_{1-42}$, total tau, phosphor-tau (iv). Exclusion criteria were: non-neurological gait disorders, gait disorders due to neuropathy, and acute medical illness in the three months preceding the clinical gait evaluation. The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the Geneva University Hospitals.

2.2. Clinical gait abnormalities

Patients were video-recorded while walking at their self-selected speed on a 10-m walkway, as previously described (Allali et al., 2017). Two diagnosis-blinded evaluators (EM and GA) evaluated the recordings and diagnosed gait abnormalities as frontal, parkinsonian or other from a clinical perspective, as previously reported (Morel et al., 2019). Frontal gait was defined by the presence of short steps, a wide base of support and reduced step height (magnetic component); parkinsonian gait by the presence of short and/or shuffling steps, reduced-sized base of support, flexed posture and reduced arm swing (Verghese et al., 2002a). Patients with CNGA that are not due to frontal or parkinsonian gait abnormalities were classified as other (e.g.: paretic or ataxic gait).

2.3. CSF biomarkers

CSF biomarkers collection has been already described (Allali et al., 2018). Briefly, an experimented neurologist collected 10 ml CSF at the same time of the day for all patients in order to avoid bias of diurnal variation (Bateman et al., 2007). CSF proteins ($A\beta_{1-42}$, total tau and phosphor-tau) were analyzed after patient's approval, according to international recommendations of the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative (Vanderstichele et al., 2012) and by the means of double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) methods (INNOTEST®, Fujirebio, Gent, Belgium) as instructed by the manufacturer.

2.4. Diagnosis

Patients underwent a battery of examinations including brain imaging, CSF analysis, neuropsychological assessment, and neurological examination, as previously indicated (Allali et al., 2017). CNGA were diagnosed after video-based clinical gait evaluation according to previous validated clinical description (Verghese et al., 2002a). We confirmed the heterogeneity of gait profiles depending on diagnostic conditions (Sudarsky, 1990) and, importantly, none of the patients presented with a clinical diagnosis of Alzheimer's Disease (AD). Among the group with frontal gait disorders, 4 patients presented with a neurodegenerative condition (3 mixed dementia, 1 vascular dementia), 12 with NPH, 1 with multifactorial etiologies and 1 with a toxic cause. In the group with parkinsonian gait disorders, 7 patients presented with a neurodegenerative condition (1 with fronto-temporal dementia, 1 Lewy bodies dementia, 1 with PD), 2 with primary gait apraxia and 2 with progressive supranuclear palsy, 6 with NPH, 6 with multifactorial etiologies and 1 with a toxic cause. Among the patients with other gait abnormalities, 1 patient was diagnosed with semantic dementia, 12 patients with NPH and 1 with depression.

2.5. Covariates

The Global Health Status Score (GHS; 0–10) describes the presence of the following comorbidities: diabetes, chronic heart failure, arthritis, hypertension, depression, stroke, PD, chronic obstructive pulmonary disease, angina and myocardial infarction (Mahoney et al., 2014). The vascular risk factor score (range 0–5) recorded the presence of diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, body mass index > 30 and smoking; the cardiovascular risk factor score (range 0–4) the presence of myocardial infarction, angina, arrhythmia and chronic heart failure; the cerebrovascular risk factor score (0–2) the presence of stroke and transient ischemic attack (Bugalho et al., 2013). Age-related white matter changes (ARWMC; range 0–30) were used to quantify the burden of white matter disease in the all brain and its subregions (i.e. frontal, parieto-occipital, temporal, basal ganglia and infratentorial) (Allali et al., 2013).

2.6. Statistical analyses

Descriptive statistics compared the three groups of patients with gait abnormalities with ANOVA or Kruskal Wallis test, as appropriate. Univariable and multivariable (adjusted on age, gender, comorbidities and white matter changes) linear regression models evaluate the association between CSF biomarkers (dependent variable) and the clinical gait abnormalities (independent variable). All analyses were performed with SPSS Version 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA); significance was set at p value < 0.05 .

3. Results

Clinical characteristics are presented in Table 1. The prevalence of parkinsonian gait was 38.5%, frontal gait 34.6%, and other gait abnormalities 26.9%. The three groups of patients showed similar clinical characteristics apart for gait speed. The group with other gait abnormalities walked significantly faster than the two other groups. The assessors (EM and GA) demonstrated a substantial agreement (κ , 0.73). The level of $A\beta_{42}$ was significantly different between the three groups ($F(2, 49) = 3.518$; p value: 0.037). Patients with parkinsonian gait showed lower levels of $A\beta_{42}$ than patients with frontal gait (479.55 ± 132.63 vs. 693.67 ± 361.25 ng/l; p -value: 0.040), while the difference between patients with parkinsonian gait and other gait abnormalities was not significant (479.55 ± 132.63 vs. 650.93 ± 251.33 ng/l; p -value: 0.157) (Fig. 1). The three groups showed similar levels of total tau and phosphor-tau proteins. The association between parkinsonian gait and low level of $A\beta_{42}$ remained significant even after adjusting on age, gender, comorbidities, white matter changes and mini-mental state (β : -181.706 ; 95% CI [-340.6 ; -22.9]; p value: 0.026). The association between frontal gait and increased $A\beta_{42}$ was borderline, even after adjusting on the above-mentioned parameters (β : 160.914 ; 95% CI [-14.872 ; 336.701]; p value: 0.072) (Table 2).

4. Discussion

Patients with parkinsonian gait demonstrated a decreased level of protein $A\beta_{42}$ in comparison to patients with frontal gait and other gait abnormalities. The association between low level of $A\beta_{42}$ and parkinsonian gait remains significant even after adjusting for age, gender, comorbidities and white matter changes.

Parkinsonian gait is a gait phenotype underlying the presence of amyloidopathy in CNGA patients, even in the absence of a clinical diagnosis of AD. This result is consistent with previous studies showing that low levels of $A\beta_{42}$ were associated with parkinsonism in non-PD patients (Allali et al., 2018) and that low level of $A\beta_{42}$ was associated with postural instability and gait difficulties in PD patients (Alves et al., 2013). Another study already demonstrated that proteins tau and p-tau

Table 1
Characteristics of participants (n = 52).

	Frontal gait (n = 18)	Parkinsonian gait (n = 20)	Other gait abnormalities (n = 14)	p value
Age, years	77.94 ± 5.37	77.95 ± 6.51	75.64 ± 6.46	0.490
Gender, n (% female)	5 (27.8)	5 (25.0)	5 (35.7)	0.788
Comorbidity (GHS, 0–10)	2.00 ± 1.19	2.10 ± 1.25	2.00 ± 0.88	0.958
Mini-Mental State (0–30)	22.59 ± 3.97	24.25 ± 6.01	26.46 ± 3.36	0.073
Risk factors				
Vascular (0–5) ^a	1.39 ± 0.92	1.20 ± 1.01	1.57 ± 1.09	0.632
Cardiovascular (0–4) ^b	0.28 ± 0.46	0.15 ± 0.49	0.21 ± 0.43	0.437
Cerebrovascular (0–2) ^c	0.11 ± 0.32	0.25 ± 0.44	0.07 ± 0.27	0.308
Disease duration, months	43.89 ± 35.22	30.16 ± 18.93	43.29 ± 30.43	0.367
Treatment, n	4.12 ± 2.00	4.16 ± 2.63	3.50 ± 2.14	0.653
Gait speed, m/s	0.52 ± 0.23	0.51 ± 0.20	0.83 ± 0.23	< 0.001*
White matter changes				
Frontal (0–5)	2.44 ± 1.50	2.47 ± 1.65	2.50 ± 1.40	0.985
Parieto-occipital (0–5)	1.94 ± 2.01	1.79 ± 1.78	2.21 ± 1.81	0.774
Temporal (0–5)	0.67 ± 1.37	0.47 ± 1.17	1.07 ± 1.49	0.268
Basal ganglia (0–5)	0.44 ± 0.92	0.42 ± 0.69	0.64 ± 0.93	0.722
Infratentorial (0–5)	0.22 ± 0.55	0.16 ± 0.50	0.36 ± 0.75	0.675
Total score (0–30)	5.72 ± 4.52	5.32 ± 3.93	6.79 ± 5.28	0.649

Results are presented in mean ± standard deviation.

GHS: Global Health Status Score, summarizes the presence of diabetes, chronic heart failure, arthritis, hypertension, depression, stroke, Parkinson's disease, chronic obstructive pulmonary disease, angina and myocardial infarction.

^a Diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, body mass index > 30 and smoking.

^b Myocardial infarction, angina, arrhythmia and chronic heart failure.

^c Transient ischemic attack and stroke.

* Significance level was set at $p < 0.05$.

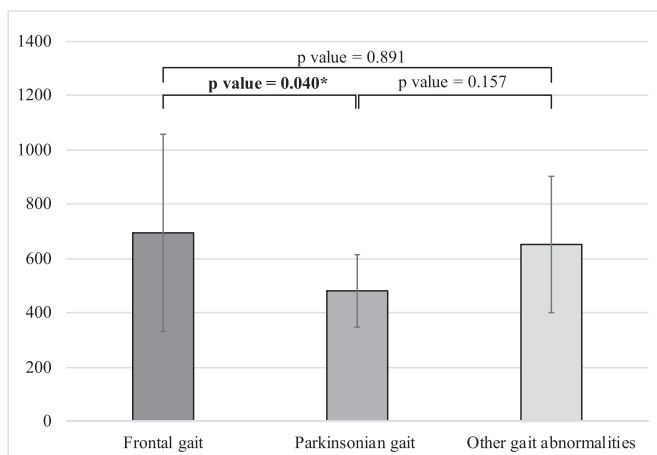


Fig. 1. CSF Aβ₄₂ and gait phenotypes.

Values on y-axis are given in ng/L. *significance level was set at $p < 0.05$

are not correlated with progression of gait disorders in PD patients (Rochester et al., 2017) but associated with falls in pre-clinical AD patients (Stark et al., 2013). Interestingly, in studies including older participants with and without dementia (Schneider et al., 2006) or patients with Alzheimer's disease (Burns et al., 2005), parkinsonian signs and gait impairment have been associated with neurofibrillary

tangles (tau pathology) in the substantia nigra. The absence of association between parkinsonian gait and the increased level of phosphor-tau reported in the present study might reflect that parkinsonian gait is either an early feature of AD pathology in CNGA patients or specific to amyloidopathy. It has been suggested that neocortical amyloid deposition aggravates gait disorders in PD patients (Bohnen and Jahn, 2013). Gait speed has been correlated with cortical cholinergic denervation in PD (Bohnen et al., 2013), while dopaminergic denervation (measured by DAT-Scan) in non-PD patients with parkinsonian syndrome has been not related with quantitative gait parameters (Allali et al., 2015). That may suggest that amyloidopathy through the cholinergic system interferes with higher level of gait control in patients with CNGA.

In contrast to parkinsonian gait, frontal gait and other gait abnormalities are not related with CSF biomarkers for AD. Frontal gait has been associated with aging, diabetes, cardiovascular and cerebrovascular diseases (Ambrose et al., 2006). Regarding the patients with other gait abnormalities, that group constitutes a mixed group of various gait phenotypes (spastic, hemiplegic, etc.) that are not related to AD biomarkers, but to other neuropathological mechanisms.

The CNGA have been assessed across various pathologies, such as vascular or neurodegenerative conditions. However, the phenotypical-based approach may be considered as a limitation because it does not have the reliability of a computerized gait analysis. The strength of this approach reflects the daily activities of clinicians. Beside sparing time and cost, it represents a useful screening tool.

Table 2

Univariable and multivariable linear regressions showing an association between Aβ₄₂ protein (dependent value) and each gait phenotype (independent value) after adjusting on age, gender, comorbidities and white matter changes.

	Univariable			Multivariable		
	β	(95% CI)	p value	β	(95% CI)	p value
Frontal	143.549	(−13.894; 300.992)	0.073	143.367	(−19.480; 306.215)	0.083
Parkinsonian	−195.419	(−344.457; −46.380)	0.011*	−181.706	(−340.559; −22.853)	0.026*
Other	69.955	(−103.348; 243.257)	0.421	48.250	(−137.637; 234.137)	0.604

* Significance level was set at $p < 0.05$.

The major limitation of this study includes the absence of post-mortem histopathological evaluation to better understand the neuro-pathological signature of gait phenotypes. Including an in-vivo measurement of amyloid and total tau deposition imaging would clarify the repartition of abnormal protein deposition associated with gait phenotypes. However, at the best of our knowledge, this study is the first of its type and provides interesting cues for the elaboration of larger-scale studies.

5. Conclusion

This study showed that parkinsonian gait is associated with amyloidopathy. This phenotypical-based approach offers a new insight on the pathophysiological mechanisms underlying gait disorders. It provides to clinicians a useful and resource-sparing tool for early screening, pointing to an alternative diagnosis to PD. Further studies including more participants should confirm these findings and include a topographical description of amyloid deposition associated with gait phenotypes.

CRedit authorship contribution statement

Eric Morel: Conceptualization, Formal analysis, Writing - original draft. **Stéphane Armand:** Writing - review & editing. **Frédéric Assal:** Writing - review & editing. **Gilles Allali:** Conceptualization, Formal analysis, Writing - review & editing.

Declaration of competing interest

None.

Acknowledgments

None.

Funding

This study was supported by the grants from the Geneva University Hospitals (PRD 11-I-3 and PRD 12-2013-I); and from the Swiss National Science Foundation (320030_173153). Both institutions had no further involvement in this study.

References

- Allali, G., Laidet, M., Beauchet, O., Herrmann, F.R., Assal, F., Armand, S., 2013. Dual-task related gait changes after CSF tapping: a new way to identify idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J. Neuroengineering Rehabil.* 10, 117. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-10-117>.
- Allali, G., Garibotto, V., Maita, I.C., Armand, S., Camicioli, R., Ratib, O., Zaidi, H., Herrmann, F.R., Assal, F., 2015. Dopaminergic denervation is not necessary to induce gait disorders in atypical parkinsonian syndrome. *J. Neurol. Sci.* 351, 127–132. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.02.051>.
- Allali, G., Annweiler, C., Predovan, D., Bherer, L., Beauchet, O., 2016. Brain volume changes in gait control in patients with mild cognitive impairment compared to cognitively healthy individuals; GAIT study results. *Exp. Gerontol.* 76, 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.12.007>.
- Allali, G., Laidet, M., Armand, S., Momjian, S., Marques, B., Saj, A., Assal, F., 2017. A combined cognitive and gait quantification to identify normal pressure hydrocephalus from its mimics: the Geneva's protocol. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 160, 5–11. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.06.001>.
- Allali, G., Kern, I., Laidet, M., Armand, S., Assal, F., 2018. Parkinsonism is a phenotypical signature of amyloidopathy in patients with gait disorders. *J. Alzheimers Dis.* JAD 63, 1373–1381. <https://doi.org/10.3233/JAD-171055>.
- Alves, G., Pedersen, K.F., Bloem, B.R., Blennow, K., Zetterberg, H., Borm, G.F., Dalaker, T.O., Beyer, M.K., Aarsland, D., Andreasson, U., Lange, J., Tysnes, O.-B., Zivadinov, R., Larsen, J.P., 2013. Cerebrospinal fluid amyloid- β and phenotypic heterogeneity in de novo Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 84, 537–543. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303808>.
- Ambrose, A., Levalley, A., Verghese, J., 2006. A comparison of community-residing older adults with frontal and parkinsonian gait. *J. Neurol. Sci.* 248, 215–218. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.035>.
- Bateman, R.J., Wen, G., Morris, J.C., Holtzman, D.M., 2007. Fluctuations of CSF amyloid-beta levels: implications for a diagnostic and therapeutic biomarker. *Neurology* 68, 666–669. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000256043.50901.e3>.
- Bohnen, N.I., Jahn, K., 2013. Imaging: what can it tell us about parkinsonian gait? *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 28, 1492–1500. <https://doi.org/10.1002/mds.25534>.
- Bohnen, N.I., Frey, K.A., Studenski, S., Kotagal, V., Koeppe, R.A., Scott, P.J.H., Albin, R.L., Müller, M.L.T.M., 2013. Gait speed in Parkinson disease correlates with cholinergic degeneration. *Neurology* 81, 1611–1616. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a9f558>.
- Bohnen, N.I., Frey, K.A., Studenski, S., Kotagal, V., Koeppe, R.A., Constantine, G.M., Scott, P.J.H., Albin, R.L., Müller, M.L.T.M., 2014. Extra-nigral pathological conditions are common in Parkinson's disease with freezing of gait: an in vivo positron emission tomography study. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 29, 1118–1124. <https://doi.org/10.1002/mds.25929>.
- Bugalho, P., Alves, L., Miguel, R., 2013. Gait dysfunction in Parkinson's disease and normal pressure hydrocephalus: a comparative study. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 1996 120, 1201–1207. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-0975-3>.
- Burns, J.M., Galvin, J.E., Roe, C.M., Morris, J.C., McKeel, D.W., 2005. The pathology of the substantia nigra in Alzheimer disease with extrapyramidal signs. *Neurology* 64, 1397–1403. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000158423.05224.7F>.
- Ding, J., Zhang, J., Wang, X., Zhang, L., Jiang, S., Yuan, Y., Li, J., Zhu, L., Zhang, K., 2017. Relationship between the plasma levels of neurodegenerative proteins and motor subtypes of Parkinson's disease. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 1996 124, 353–360. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1650-2>.
- Mahlknecht, P., Kiechl, S., Bloem, B.R., Willeit, J., Scherfler, C., Gasperi, A., Rungger, G., Poewe, W., Seppi, K., 2013. Prevalence and burden of gait disorders in elderly men and women aged 60–97 years: a population-based study. *PLoS One* 8, e69627. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069627>.
- Mahoney, J.R., Verghese, J., Holtzer, R., Allali, G., 2014. The evolution of mild parkinsonian signs in aging. *J. Neurol.* 261, 1922–1928. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7442-4>.
- Morel, E., Armand, S., Assal, F., Allali, G., 2019. Is frontal gait a myth in normal pressure hydrocephalus? *J. Neurol. Sci.* 402, 175–179. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.05.029>.
- Rochester, L., Galna, B., Lord, S., Yarnall, A.J., Morris, R., Duncan, G., Khoo, T.K., Mollenhauer, B., Burn, D.J., 2017. Decrease in A β 42 predicts dopa-resistant gait progression in early Parkinson disease. *Neurology* 88, 1501–1511. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003840>.
- Schneider, J.A., Li, J., Li, Y., Wilson, R.S., Kordower, J.H., Bennett, D.A., 2006. Substantia nigra tangles are related to gait impairment in older persons. *Ann. Neurol.* 59, 166–173. <https://doi.org/10.1002/ana.20723>.
- Snijders, A.H., van de Warrenburg, B.P., Giladi, N., Bloem, B.R., 2007a. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol.* 6, 63–74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70678-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70678-0).
- Snijders, A.H., van de Warrenburg, B.P., Giladi, N., Bloem, B.R., 2007b. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol.* 6, 63–74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70678-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70678-0).
- Stark, S.L., Roe, C.M., Grant, E.A., Hollingsworth, H., Benzinger, T.L., Fagan, A.M., Buckles, V.D., Morris, J.C., 2013. Preclinical Alzheimer disease and risk of falls. *Neurology* 81, 437–443. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829d8599>.
- Sudarsky, L., 1990. Geriatrics: gait disorders in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 322, 1441–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJM199005173222007>.
- Vanderstichele, H., Bibl, M., Engelborghs, S., Le Bastard, N., Lewczuk, P., Molinuevo, J.L., Parnetti, L., Perret-Liaudet, A., Shaw, L.M., Teunissen, C., Wouters, D., Blennow, K., 2012. Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 8, 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.07.004>.
- Verghese, J., Lipton, R.B., Hall, C.B., Kuslansky, G., Katz, M.J., Buschke, H., 2002a. Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. *N. Engl. J. Med.* 347, 1761–1768. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020441>.
- Verghese, J., Lipton, R.B., Hall, C.B., Kuslansky, G., Katz, M.J., Buschke, H., 2002b. Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. *N. Engl. J. Med.* 347, 1761–1768. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020441>.



Normal pressure hydrocephalus and CSF tap test response: the gait phenotype matters

Eric Morel^{1,2} · Stéphane Armand^{2,3} · Frédéric Assal^{2,4} · Gilles Allali^{2,4,5}

Received: 27 June 2020 / Accepted: 9 October 2020
© The Author(s) 2020

Abstract

This study compared gait speed changes after CSF tap test in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus presenting with various gait phenotypes (frontal, parkinsonian, normal, or other). All patients improved, except those with parkinsonian gait.

Keywords Gait disorders · Normal pressure hydrocephalus · Clinical evaluation · Gait phenotypes

Introduction

Gait disorders are the hallmark feature of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) (Relkin et al. 2005). INPH patients present various gait phenotypes from normal gait to severe frontal or parkinsonian gait (Morel et al. 2019). The variability of these phenotypes may be due to the severity of iNPH or influenced by comorbid neurological (i.e., vascular lesions) and non-neurological (i.e., arthritis) diseases (Stolze et al. 2001). To assess the reversibility of gait impairment in iNPH, the CSF tap test represents a widely used prognostic procedure (Krauss and Halve 2004). However, the influence of gait phenotypes on gait changes after CSF tap test has never been studied in

patients with iNPH. Therefore, we aimed to compare gait speed changes after CSF tap test among the various gait phenotypes presented by patients with iNPH. Establishing which gait phenotype in iNPH is associated with good clinical outcomes after CSF tap test may improve the identification of appropriate candidates for shunt surgery.

Methods

A total of 77 consecutive iNPH patients from the Geneva iNPH cohort (Allali et al. 2017) were included in this retrospective study (age 76.1 ± 6.2 years; 32.5% female). Study procedures have been previously described (Allali et al. 2017). Briefly, patients were referred for suspicion of iNPH based on gait disturbances, cognitive impairment, and/or urine incontinence. Inclusion criteria were patients with a diagnosis of possible or probable iNPH (i), able to walk without assistance (ii), a video recording of their gait pre-CSF tap test (iii), and a measure of gait speed pre- and post-CSF tap test (iv). Exclusion criteria were any acute medical condition in the 3 months before the examination and a diagnosis of secondary NPH. INPH was diagnosed according to the international criteria (Relkin et al. 2005) after a case conference involving neurologists, neuropsychologists, and physical therapists (possible iNPH in 87%; probable iNPH in 13%). Gait phenotypes were evaluated by two assessors (EM and GA)—blind for the gait changes after CSF tap test—with a substantial agreement (kappa, 0.73), who classified the phenotypes as normal, frontal, parkinsonian, and

✉ Eric Morel
eric.morel@etu.unige.ch

¹ Department of Neurology, University Clinic of Neurology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Freiburgstrasse 16, 3010 Bern, Switzerland

² Faculty of Medicine, University Geneva Hospitals, University of Geneva, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205 Geneva, Switzerland

³ Willy Taillard Laboratory of Kinesiology, University Geneva Hospitals, Geneva, Switzerland

⁴ Division of Neurology, Department of Clinical Neurosciences, University Geneva Hospitals, Geneva, Switzerland

⁵ Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, Bronx, New York, USA

other. As previously described (Verghese et al. 2002), frontal gait was defined by short steps, a wide base of support, and a magnetic component (reduced step height); parkinsonian gait was defined by short and/or shuffling steps, flexed posture, reduced arm swing, and normal base; normal gait was defined by the absence of any clinical gait abnormalities, and other gait was defined by any other clinical gait abnormalities (Morel et al. 2019). Patients walked at their comfortable speed on a 10-m walkway before the CSF tap test and 24 h after, as previously suggested (Virhammar et al. 2012). Walking speed was calculated from the trajectory of reflective markers attached to the patient's heels, evaluated by an optoelectronic system (Vicon Mx3+, Oxford Metrics, UK). Statistical analysis used ANOVA or Kruskal–Wallis test, as appropriate, to evaluate differences between gait phenotypes. Gait speed changes were calculated according to the following formula: $(\text{gait speed}_{\text{post-CSF tap test}} - \text{gait speed}_{\text{pre-CSF tap test}}) /$

$[(\text{gait speed}_{\text{post-CSF tap test}} + \text{gait speed}_{\text{pre-CSF tap test}}) / 2]$. Univariable linear regressions evaluated the relationship between gait speed changes (dependent value) and each gait phenotype (independent value). Multivariable linear regressions were adjusted for age, gender, comorbidities, white matter changes assessed by the age-related white matter change scale (Wahlund et al. 2001), and mini-mental state examination (MMSE). The Ethical Review Board of the Geneva University Hospitals approved the study (Protocol 09-160R).

Results

Clinical characteristics are presented in Table 1: 30% of the patients presented with a normal gait, 25% with a frontal gait, 15% with a parkinsonian gait, and 30% with other gait abnormalities. Global cognition and white matter changes

Table 1 Characteristics of the participants ($n=77$)

	Normal gait ($n=23$)	Frontal gait ($n=19$)	Parkinsonian gait ($n=12$)	Other gait ($n=23$)	p value
Age, years	75.13 $\pm$ 7.88	76.89 $\pm$ 4.69	75.08 $\pm$ 5.74	76.00 $\pm$ 5.76	0.717
Gender, n (% female)	7 (30.4)	5 (26.3)	3 (25.0)	10 (43.5)	0.590
Disease duration, months	29.09 $\pm$ 23.77	43.79 $\pm$ 38.67	40.50 $\pm$ 20.33	42.75 $\pm$ 31.54	0.319
Comorbidity (0–10) ^b	1.26 $\pm$ 1.01 ^a	2.00 $\pm$ 1.16	2.00 $\pm$ 1.04	2.25 $\pm$ 0.79	0.008*
Medication, n	2.87 $\pm$ 2.30 ^a	4.42 $\pm$ 1.17	4.83 $\pm$ 2.73	4.15 $\pm$ 2.46	0.047*
Mini-mental state (0–30)	26.30 $\pm$ 4.99	25.68 $\pm$ 4.88	24.67 $\pm$ 5.33	26.78 $\pm$ 3.63	0.704
Risk factors					
Vascular (0–5) ^c	1.13 $\pm$ 0.87	1.26 $\pm$ 0.73	1.50 $\pm$ 0.80	1.50 $\pm$ 1.15	0.675
Cardiovascular (0–4) ^d	0.04 $\pm$ 0.21 ^a	0.37 $\pm$ 0.50	0.08 $\pm$ 0.29 ^a	0.25 $\pm$ 0.44	0.028*
Cerebrovascular (0–2) ^e	0.04 $\pm$ 0.21	0.16 $\pm$ 0.38	0.17 $\pm$ 0.39	0.00 $\pm$ 0.00	0.154
White matter changes ^f					
Frontal (0–6)	2.65 $\pm$ 1.80	2.21 $\pm$ 1.51	2.08 $\pm$ 1.38	2.45 $\pm$ 1.40	0.741
Parieto-occipital (0–6)	2.26 $\pm$ 2.12	1.89 $\pm$ 1.85	1.83 $\pm$ 1.64	2.40 $\pm$ 1.67	0.677
Temporal (0–6)	0.61 $\pm$ 1.27	0.42 $\pm$ 1.07	0.75 $\pm$ 1.42	0.80 $\pm$ 1.32	0.702
Basal ganglia (0–6)	0.52 $\pm$ 0.85	0.58 $\pm$ 0.96	0.58 $\pm$ 0.79	0.45 $\pm$ 0.83	0.969
Infratentorial (0–6)	0.26 $\pm$ 0.62	0.26 $\pm$ 0.65	0.00 $\pm$ 0.00	0.30 $\pm$ 0.66	0.480
Total score (0–30)	6.30 $\pm$ 5.45	5.37 $\pm$ 4.21	5.25 $\pm$ 3.84	6.40 $\pm$ 4.80	0.814
Gait speed					
Pre-CSF tap test (m/s)	0.90 $\pm$ 0.19 ^a	0.51 $\pm$ 0.21	0.55 $\pm$ 0.18	0.76 $\pm$ 0.21	< 0.001*
Delta (m/s) ^g	0.12 $\pm$ 0.14	0.31 $\pm$ 0.31	0.17 $\pm$ 0.47	0.10 $\pm$ 0.14	0.053

Results are given in mean $\pm$ standard deviation, unless indicated otherwise

*Significance level was set at $p < 0.05$

^aPatients presented significant differences in comparison with the other groups

^bDiabetes, chronic heart failure, hypertension, depression, stroke, Parkinson disease, chronic obstructive pulmonary disease, angina, and myocardial infarction

^cDiabetes, hypertension, hypercholesterolemia, body mass index > 30 , and smoking

^dMyocardial infarction, angina, arrhythmia, and chronic heart failure

^eTransient ischemic attack and stroke

^fAge-related white matter changes quantify the burden of white matter disease in the whole brain and its subregions

^gDelta of gait speed was calculated as follows: $[(\text{gait speed post-tap test}) - (\text{gait speed pre-tap test})] / [(\text{gait speed pre-tap test}) + (\text{gait speed post-tap test})] / 2$

were similar across the various gait phenotypes. The average gait speed of the cohort was relatively slow (0.71 ± 0.25 m/s); patients with frontal and parkinsonian gait were the slowest walkers (0.51 ± 0.18 m/s and 0.55 ± 0.18 m/s, respectively). Except for those with parkinsonian gait, all patients significantly improved their gait speed after CSF tap test (Fig. 1). Patients with frontal gait improved their gait speed to a greater extent in comparison to other gait phenotypes (delta: 0.31 ± 0.31 ; p value < 0.001). Frontal gait was significantly associated with gait speed improvement after CSF tap test, even after adjusting on age, gender, comorbidities, white matter changes, and MMSE (β : 0.311 [95% CI 0.058; 0.334]; p value: 0.006). Normal gait, parkinsonian gait, and other gait abnormalities were not significantly associated with gait speed improvement, after adjusting on age, gender, comorbidities, white matter changes, and MMSE (normal gait: β : -0.197 [95% CI -0.262 ; 0.028]; p value: 0.112; Parkinsonian gait: β : 0.031 [95% CI -0.150 ; 0.197]; p value: 0.788; other gait abnormalities: β : -0.160 [95% CI -0.241 ; 0.046]; p value: 0.179).

Discussion

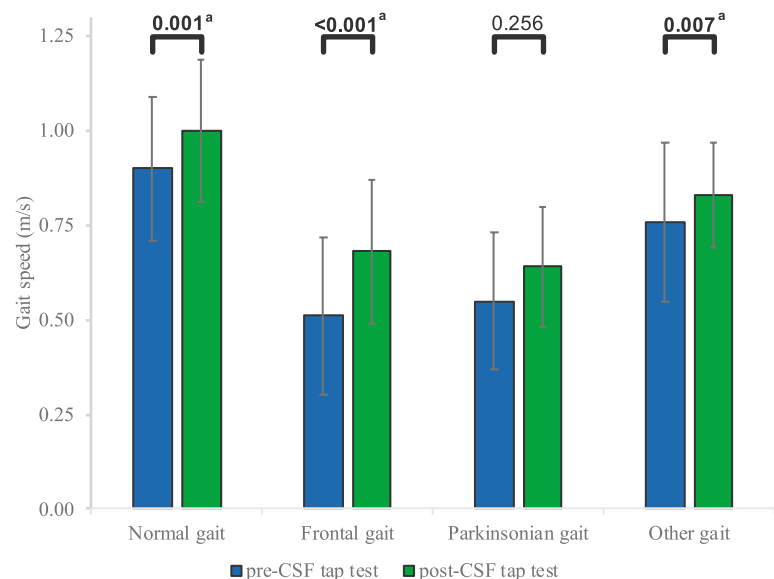
This study showed that gait improvement after CSF tap test varies across gait phenotypes: frontal gait is associated with the greatest gait improvement after CSF tap test, while patients with parkinsonian gait did not show any significant gait speed changes.

In comparison with other gait phenotypes, iNPH patients with frontal gait dramatically improved their gait speed after CSF tap test (delta: 0.31 ± 0.31 ; p value < 0.001). Patients with frontal gait presented the lowest gait speed at baseline and, therefore, had the greatest potential of improvement, as

previously described (Kahlon et al. 2007). The present findings partially contrast with a previous study, showing that hypokinesia responds more to CSF tap test than frontal signs including disequilibrium (Bugalho and Guimarães 2007); in comparison with this previous study, we focused here on gait phenotypes and not on individuals neurological signs. Furthermore, the patients included in Bugalho's study were more severely affected (mean gait speed: 0.33 ± 0.20 m/s) in comparison to our study (0.71 ± 0.25 m/s). The role of irreversible comorbid neurological conditions may also explain these differences in terms of gait reversibility after CSF tap test: the presence of parkinsonism in patients with higher level gait disorders (such as iNPH) has been associated with Alzheimer's pathology (Allali et al. 2018). Another explanation for this discrepancy in CSF response between iNPH patients with frontal and parkinsonian gaits may refer to the brain structures and the pathogenesis associated with both these gait phenotypes: older adults with parkinsonian gait present more severe executive deficits in comparison to those with frontal gait, suggesting the involvement of different brain regions between both these gait phenotypes (Ambrose et al. 2006).

Patients with a clinical phenotype of normal gait also demonstrated a gait improvement after CSF tap test. The relatively high proportion of patients with normal gait (30%) may be explained by the following reasons. First, patients were included at an early stage of the disease course, where clinical gait abnormalities may not be evident. Second, patients have been referred, because the suspicion of iNPH was solely based on cognitive impairment and/or urinary incontinence. Third, patients may complain of gait impairments in challenging situations (e.g., uneven ground) or balance impairments that were not clinically evident in the secure setting of a gait laboratory. Fourth, they presented

Fig. 1 Gait speed changes. Gait speed changes are presented before and 24 h after CSF tap test. ^aSignificance level was set at $p < 0.05$



fewer comorbidities that may affect gait. These results suggest that CSF tap test could also be considered at the earliest stages of iNPH when patients complain about their gait, but no clinical gait abnormality is diagnosed by physicians.

The variability of the gait phenotypes in our cohort of iNPH patients may be explained by comorbidities (Stolze et al. 2001). Neurological (i.e., Alzheimer's disease or cerebrovascular disease) and non-neurological (i.e., osteoarthritis) comorbidities likely contribute to each pathological gait phenotype, as highlighted by the highest score of comorbidities in the pathological gait phenotypes.

The main strength of this study is confirming the interest and the validity of a non-expensive clinical approach (without any gait analysis system but only the clinician's eyes). However, the validity of the clinical examination (i.e., clinical gait characteristics) is not perfect and prone to an interrater variability. Having a better quantification of neurological and non-neurological comorbidities would allow a better sense of the influence of comorbidity on each gait phenotype. A post-mortem pathological examination is missing and would be of interest, especially in this cohort including mainly patients with possible iNPH (87%), who may present either a comorbid neurological condition along with iNPH or present an iNPH mimic. Finally, future studies should confirm these results by evaluating the predictive value of clinical gait phenotypes after shunting.

Conclusion

Among gait phenotypes, frontal gait in patients with iNPH is associated with the largest gait improvement after CSF tap test. This study suggests that a clinical classification of gait phenotypes in patients with iNPH may inform about the reversibility of gait disabilities. Future studies should include long-term clinical outcomes after shunt procedure to confirm that frontal gait in iNPH patients may present a good clinical outcome in comparison to other gait phenotypes.

Acknowledgements We would like to thank Josephine Keller for editing the manuscript for grammar and language mistakes.

Author contributions EM designed the study, acquired, analyzed, and interpreted data and wrote the first draft; SA acquired data, interpreted the data, and revised the manuscript for intellectual content; FA interpreted the data and revised the manuscript for intellectual content; GA designed the study, interpreted the data, and revised the manuscript for intellectual content.

Funding Open access funding provided by University of Geneva. This study was funded by the Geneva University Hospitals (PRD 11-I-3 and PRD 12-2013-I) and the Swiss National Science Foundation (320030_173153).

Data availability The data are kept by the first author.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interests.

Ethical approval The Ethical Review Board of the Geneva University Hospitals approved this retrospective study (Protocoll 09-160R).

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Allali G, Laidet M, Armand S et al (2017) A combined cognitive and gait quantification to identify normal pressure hydrocephalus from its mimics: the Geneva's protocol. *Clin Neurol Neurosurg* 160:5–11. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.06.001>
- Allali G, Kern I, Laidet M et al (2018) Parkinsonism is a phenotypical signature of amyloidopathy in patients with gait disorders. *J Alzheimers Dis* 63:1373–1381. <https://doi.org/10.3233/JAD-171055>
- Ambrose A, Levalley A, Verghese J (2006) A comparison of community-residing older adults with frontal and parkinsonian gaits. *J Neurol Sci* 248:215–218. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.035>
- Bugalho P, Guimarães J (2007) Gait disturbance in normal pressure hydrocephalus: a clinical study. *Parkinsonism Relat Disord* 13:434–437. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.08.007>
- Kahlon B, Sjunnesson J, Rehnström S (2007) Long-term outcome in patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 60:327–332. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000249273.41569.6E> (discussion 332)
- Krauss JK, Halve B (2004) Normal pressure hydrocephalus: survey on contemporary diagnostic algorithms and therapeutic decision-making in clinical practice. *Acta Neurochir* 146:379–388. <https://doi.org/10.1007/s00701-004-0234-3> (discussion 388)
- Morel E, Armand S, Assal F, Allali G (2019) Is frontal gait a myth in normal pressure hydrocephalus? *J Neurol Sci* 402:175–179. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.05.029>
- Relkin N, Marmarou A, Klinge P et al (2005) Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 57:S4–16 (discussion ii–v)
- Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drücke H et al (2001) Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:289–297
- Verghese J, Lipton RB, Hall CB et al (2002) Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. *N Engl J Med* 347:1761–1768. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA020441>
- Virhammar J, Cesarini KG, Laurell K (2012) The CSF tap test in normal pressure hydrocephalus: evaluation time, reliability and the

influence of pain. *Eur J Neurol* 19:271–276. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03486.x>

Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F et al (2001) A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke J Cereb Circ* 32:1318–1322

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.