

# L'Idrocefalo normoteso

## Una sindrome di demenza trattabile

***Umberto Godano***

*Neurochirurgo  
Maria Cecilia Hospital –Cotignola  
Villalba-Bologna*



ORDINE PROVINCIALE  
DEI MEDICI CHIRURGHI  
E DEGLI ODONTOIATRI DI  
BOLOGNA

**APPROCCIO MULTIDIMENSIONALE DELLA DEMENZA:**

**PREVENZIONE, ASPETTI CLINICI, RIABILITATIVI E DIFFERENZE DI GENERE**

**Sabato 18 Novembre 2023**

# Idrocefalo Normoteso

Adams e Hakim ( 1965)

**Demenza, disturbi della marcia ed incontinenza sfinterica.**

Esordio insidioso/**decorso progressivamente ingravescente.**

2/3 dei casi **(idrocefalo normoteso idiopatico)**

pregressi traumi cranici, emorragie o infezioni intracraniche

**(idrocefalo normoteso secondario)**



**(wet, wobbly and wonky)**

**Progressiva dilatazione dei ventricoli cerebrali :**

**pressione liquorale di base normale ma con variazioni patologiche ricorrenti/transitorie**

**conseguente sofferenza delle strutture nervose circostanti.**

**Fisiopatologia:**

**condizione di alterato equilibrio della normale dinamica**

**(assorbimento/pressione) del liquor cerebro-spinale.**

*Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. J Neurol Sci* **1965**;

Nel 1990 Bret e Chazal hanno proposto di sostituire il termine di “idrocefalo normoteso” con quello di “**idrocefalo cronico dell’adulto**”

**Terza forma più frequente di demenza** dopo l'Alzheimer e le vasculopatie cerebrali e può associarsi a queste ultime.

**10-20% del totale delle demenze** negli over 65, cioè **interessa l'1.5% di tutta la popolazione con età superiore a 65 anni.**

**10% di sospetto idrocefalo normoteso non riconosciuto in pazienti ricoverati in strutture di lungodegenza.**

Spesso i sintomi sono confusi con quelli dell'Alzheimer, del Parkinson o di altre forme di demenza senile o di malattie psichiatriche, perché più comuni:

**“malattia sommersa”**

**In Germania fra il 2003 ed il 2012, incidenza cresciuta da zero to 1.36/100.000/year.**

**Ma, a differenza delle altre demenze che sono spesso irreversibili, l'idrocefalo è curabile.**

*Adams RD, Fischer CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal fluid pressure. A treatable syndrome. NEng J Med 1965;*

*Johannes Lemcke, Dirk Stengel, Florian Stockhammer et Al.  
Nationwide Incidence of Normal Pressure Hydrocephalus (NPH)  
Assessed by Insurance Claim Data in Germany. The Open Neurology Journal, 2016*

# CLINICA

## Disturbi della deambulazione

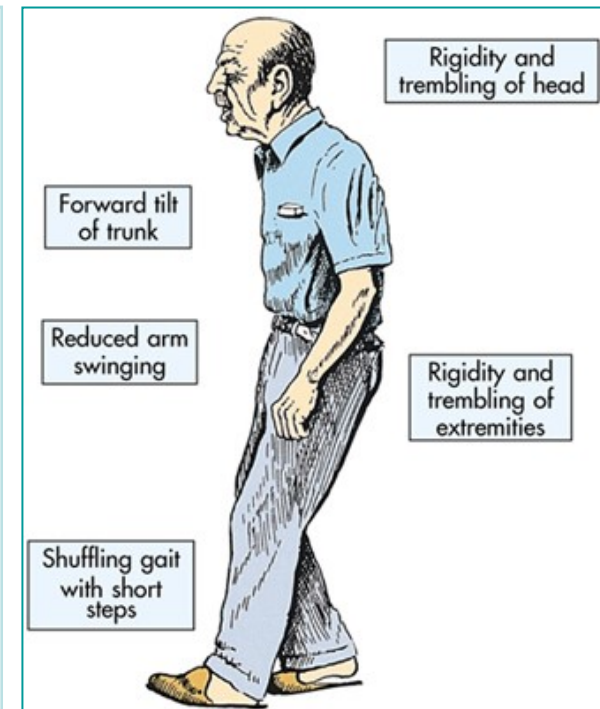
### *Cause:*

- *insufficiente input dalla corteccia sensitivo-motoria alla formazione reticolare*
- *Interessamento del tratto cortico-spinale che decorre in prossimità dei ventricoli laterali dilatati*

- Primi sintomi a comparire e primi a risolversi dopo trattamento
- Il disturbo della deambulazione principale è l'“aprassia motoria”: la postura eretta è instabile, con tendenza alla retropulsione. La marcia è caratterizzata da passi piccoli e strascinati (marcia magnetica)

Andamento ingravescente e poco reversibile se di lunga durata:

importanza diagnosi precoce entro 1 anno



# Idiopathic normal pressure hydrocephalus: algorithm of diagnosis and management. iNPH grading scale

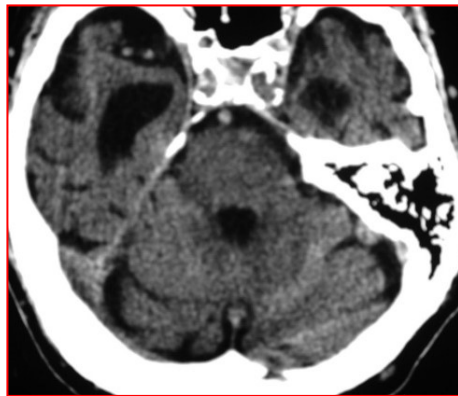
| Grade | Gait disturbance               | Dementia                                   | Urinary incontinence                           |
|-------|--------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 0     | Normal                         | Within normal range                        | Absent                                         |
| 1     | Unstable, but independent gait | No apparent dementia but apathetic         | Absent but with pollakiuria or urinary urgency |
| 2     | Walking with a cane            | Socially dependent but independent at home | Sometimes at night                             |
| 3     | Walking with walking frame     | Partially dependent at home                | Sometimes during the day                       |
| 4     | Walking not possible           | Totally dependent                          | Frequent                                       |

| Aspetto esaminato           | reperto                                              |
|-----------------------------|------------------------------------------------------|
| Frequenza del passo in 10 m | N° di passi > 13, durata > 10 s                      |
| Larghezza del passo         | Distanza fra le dita > di 1 piede                    |
| Lunghezza del passo         | Distanza del tallone ed alluce > 1 piede             |
| Dietro front                | > 4 passi                                            |
| Marcia in tandem            | Correzione della posizione dei piedi > 25% dei passi |

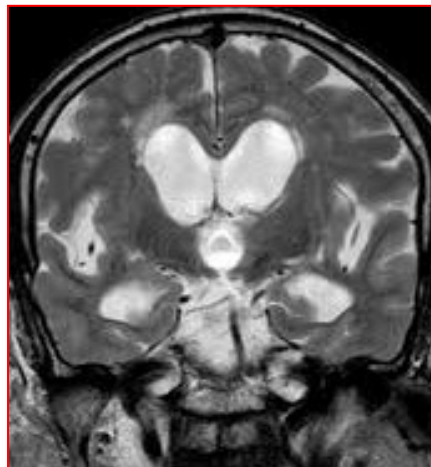
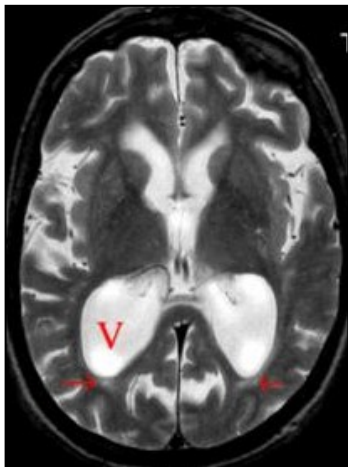
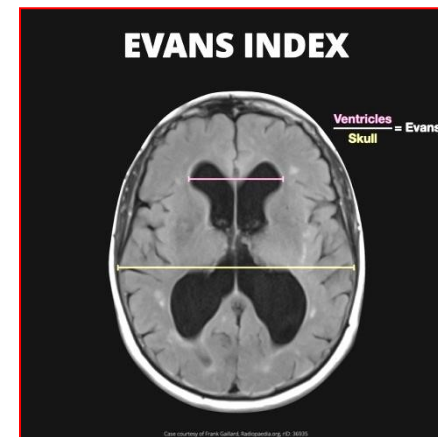
## TC ed RMN encefalo

consentono di giungere ad un fondato sospetto diagnostico di idrocefalo mostrando una ventricolomegalia

La ventricolo-megalia è prevalente in sede sopratentoriale con relativo risparmio del IV ventricolo



Evans' index < 0,3

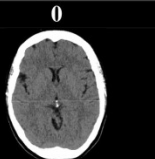
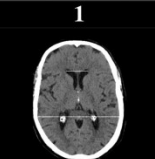
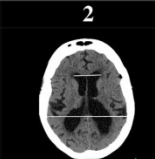
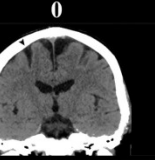
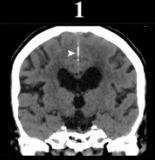
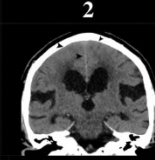
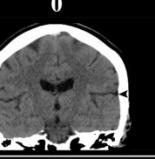
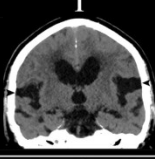
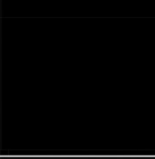
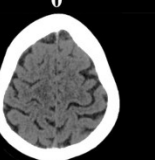
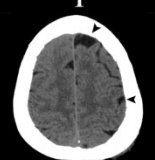
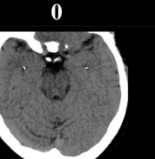
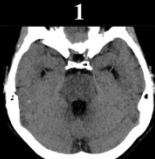
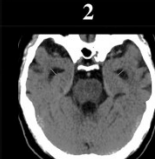
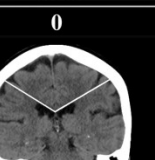
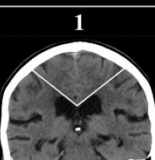
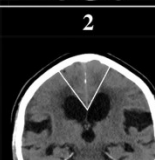
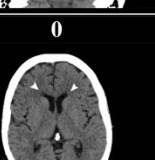
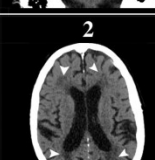


### Demenze guaribili

- Pseudodemenza
- Carezza vitamine
- Ipotiroidismo
- Idrocefalo normoteso

# The idiopathic normal-pressure hydrocephalus Radscale: a radiological scale for structured evaluation

[K Kockum](#) , [O Lilja-Lund](#) , [E-M Larsson](#) -et Al.

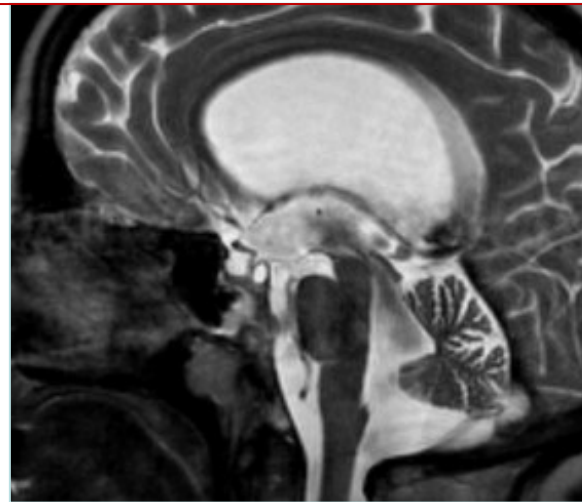
|                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evans' index</b><br><br>0 = $\leq 0.25$<br>1 = $>0.25-0.3$<br>2 = $>0.3$                                 |          |
| <b>Narrow sulci</b><br><br>0 = Normal<br>1 = Parafalcine<br>2 = Vertex                                      |          |
| <b>Sylvian fissures</b><br><br>0 = Normal<br>1 = Enlarged                                                   |          |
| <b>Focally enlarged sulci</b><br><br>0 = Not present<br>1 = Present                                         |          |
| <b>Temporal horns</b><br><br>0 = $<4$ mm<br>1 = 4 to $<6$ mm<br>2 = $\geq 6$ mm                             |       |
| <b>Callosal angle</b><br><br>0 = $>90^\circ$<br>1 = $90^\circ$ to $>60^\circ$<br>2 = $\leq 60^\circ$        |    |
| <b>Periventricular hypodensities</b><br><br>0 = Not present<br>1 = Frontal horn caps<br>2 = Confluent areas |    |

iNPH Radscale scores of  $>8$  have been shown to have high sensitivity ( $>90\%$ ) for NPH in patients with clinical symptoms

**Diagnostic accuracy of the iNPH Radscale in idiopathic normal pressure hydrocephalus**  
*Karin Kockum*<sup>1</sup>*D*, *Johan Virhammar*, *Katrine Riklund*,  
*Et AL*  
 PLOS ONE April 2020

**RM:** studio più dettagliato e indagini funzionali con studio della dinamica del flusso liquorale (cine- MR), che in questi casi è alterato o addirittura invertito:

**probabile idrocefalo normoteso**



Acqueductal  
Stroke volume

Un valore di SV maggiore o uguale a **42 microL** rappresenta un criterio di selezione per pazienti con buona possibilità di miglioramento dopo VPS.

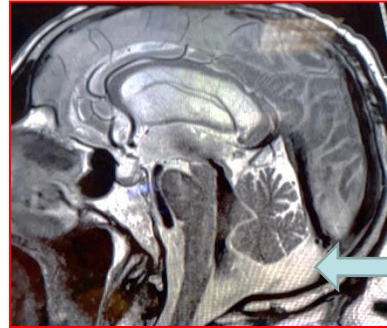
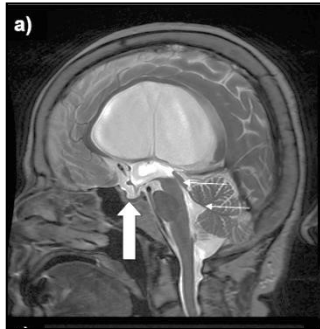
**Con un quadro clinico tipico (triade) ed una positività delle immagini TAC e/o NMR il 50/70% dei pazienti rispondono favorevolmente all'intervento di derivazione liquorale.**

Bradley WG Jr, Scalzo D, Queralt J, et al. Normal-pressure hydrocephalus: evaluation with cerebrospinal fluid flow measurements at MR imaging. *Radiology* 1996;198:523–29

Virhammar J, Laurell K, Cesarini K. Preoperative prognostic value of MRI findings in 108 patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014

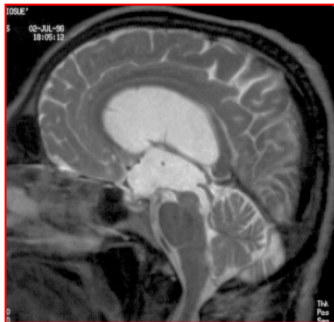
Hayashi N, Matsumae M, Yatsushiro S, et al. Quantitative Analysis of Cerebrospinal Fluid Pressure Gradients in Healthy Volunteers and Patients with Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2015.

## Lova: Long-standing overt ventriculomegaly in adults



*Acta Neurochir (Wien).* 2017  
**Surgical treatment of long-standing overt ventriculomegaly in adults (LOVA).**  
Ved R<sup>1</sup>, Leach P<sup>2</sup>, Patel C<sup>2</sup>.

## LIAS: Late-onset idiopathic aqueductal stenosis



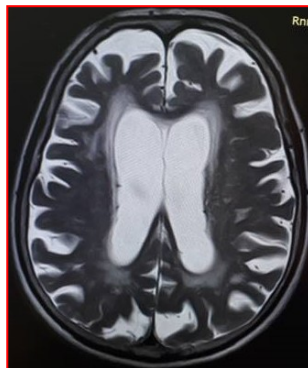
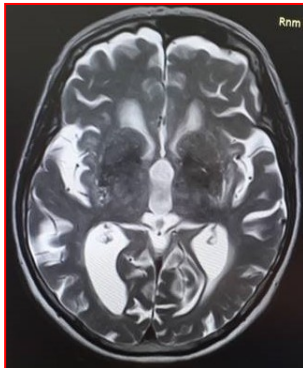
*Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1986;**49**:529–535

Non-tumoural aqueduct stenosis and normal pressure hydrocephalus in the elderly

JAN VANNESTE, RON HYMAN

*From the Department of Neurology, Sint Lucas Ziekenhuis, Amsterdam, and the Department of Biological Psychiatry, University Hospital, Utrecht, The Netherlands*

## DESH-iNPH : Disproportionate subarachnoid space hydrocephalus



**Annals of Clinical and Translational Neurology** 2014

Disproportionate subarachnoid space hydrocephalus—outcome and perivascular space

*Ichiro Akiguchi<sup>1,2</sup>, Yoshitomo Shirakashi<sup>1,3</sup>, Herbert Budka<sup>4</sup>, Yuko Watanabe<sup>1</sup>, et Al*

Normal Pressure Hydrocephalus (NPH)  
(Chronic Hydrocephalus in Adults)

Congenital  
/Developmental  
etiologies

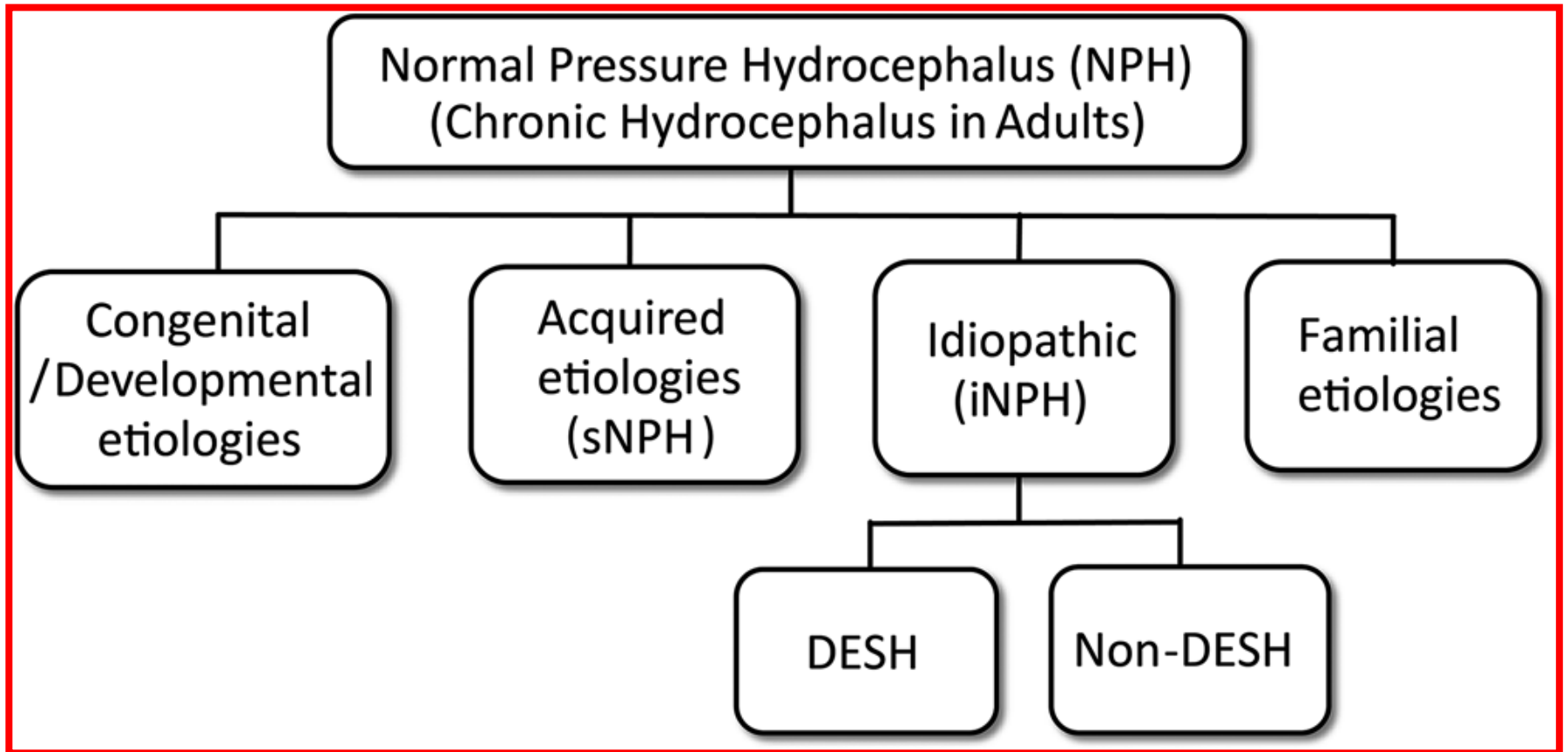
Acquired  
etiologies  
(sNPH)

Idiopathic  
(iNPH)

Familial  
etiologies

DESH

Non-DESH



# Idrocefalo normoteso

## Fisiopatologia

### Studio Idrodinamica

Alterazione del flusso liquorale con episodi di lieve e transitorio aumento della pressione intracranica

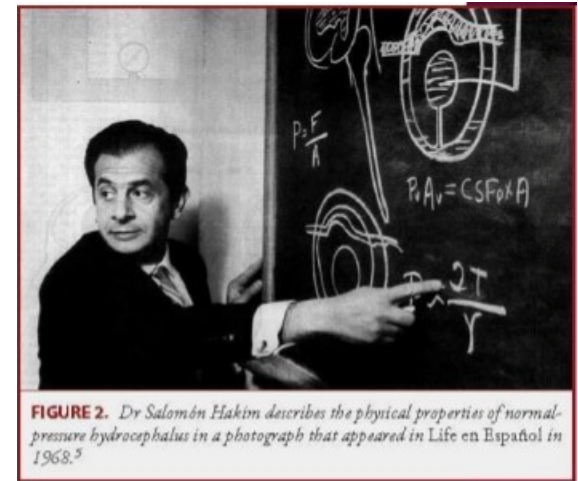


□ **Symptomatic (30%):** Alterato riassorbimento  
(emorragie-traumi-meningite)

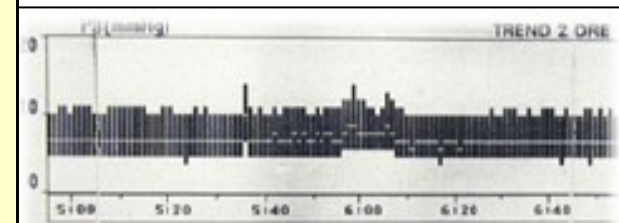
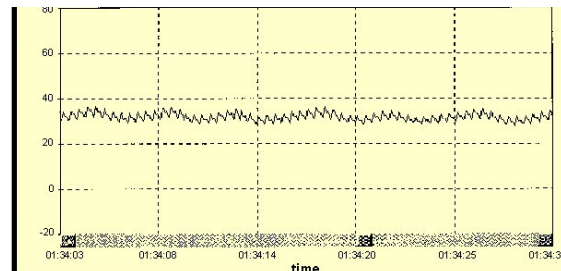
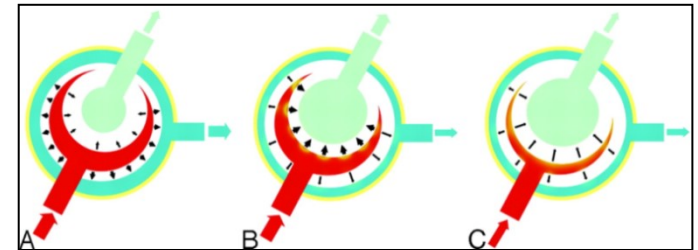
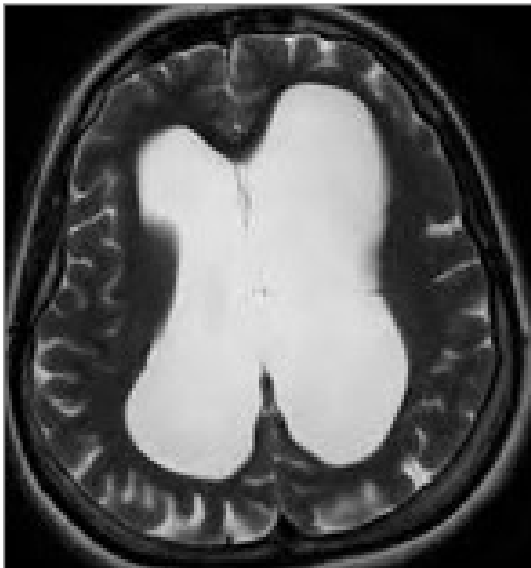
□ **Idiopathic (70%):** Ridotta compliance cerebrale ed aumentata  
pressione pulsatile (waterhammer effect)

**Pascal's law for fluids** : the force exerted by the fluid in the surrounding medium would be equal not to the pressure of the fluid but to the pressure times the area of surface on which it acts designated  
as the hydraulic-press effect of hydrocephalus, thereby introducing into CSF hydrodynamics a totally new concept.

*Further Observations on  
 Normal Pressure Hydrocephalus by Professor Raymond D Adams  
 MDProceedings of the Royal Society of Medicine* **1966**



Dr Hakim



**Force = Pressure X Area**

*Acta Neurochir (Wien).* 2006  
 Intracranial pressure parameters in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients treated with ventriculo-peritoneal shunts.  
 Eide PK<sup>1</sup>.

# TEST INVASIVI PROGNOSTICI PER NPH

## TAP TEST

Test di sottrazione mediante puntura lombare (40 ai 50 ml di CSF) ricreare l'azione di deliquorazione prodotta da uno shunt. Buona sensibilità predittiva nel caso il test positivo, ma alta probabilità di test negativo (da 26% a 60%). In quest'ultima situazione è di norma necessario effettuare un ulteriore test prognostico. La tempistica per l'approccio è rapidissima (10 min)

## ELD TEST

Test di sottrazione prolungato. Il paziente viene ospedalizzato, e sottoposto a derivazione lombare esterna per una durata di 24/72 ore (10 ml di CSF/h). Il razionale è il medesimo del TAP TEST, ma la sensibilità del risultato è decisamente maggiore (50%-100%) proprio per la tempistica di monitoraggio. Per la medesima ragione questo il test può presentare più complicanze.

| Aspetto esaminato           | reperto                                              |
|-----------------------------|------------------------------------------------------|
| Frequenza del passo in 10 m | N° di passi > 13, durata > 10 s                      |
| Larghezza del passo         | Distanza fra le dita > di 1 piede                    |
| Lunghezza del passo         | Distanza del tallone ed alluce > 1 piede             |
| Dietro front                | > 4 passi                                            |
| Marcia in tandem            | Correzione della posizione dei piedi > 25% dei passi |

# Alterazione equilibrio componenti intracranici

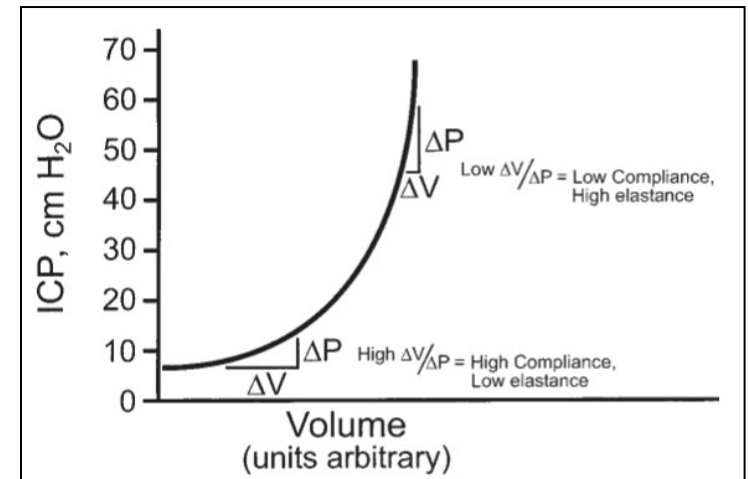
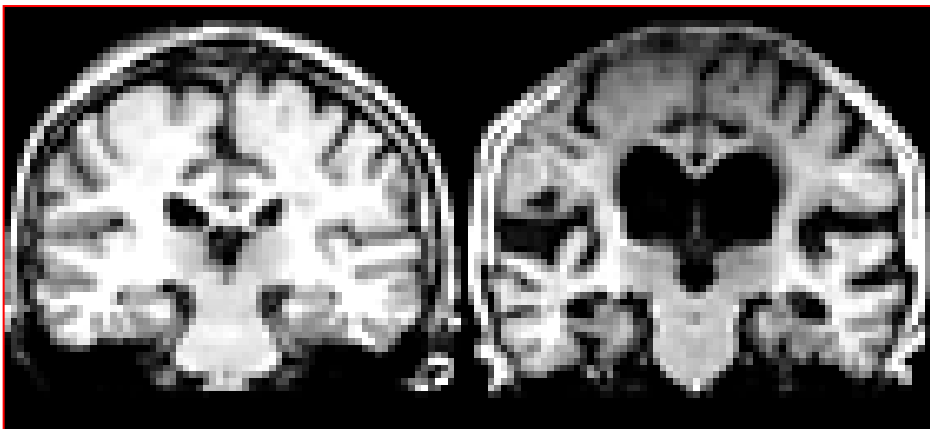


**Sistema nervoso (80%)**

**Liquor (8%)**

**Sangue (12%)**

**totale 1600 cc**



## TEST INVASIVI PROGNOSTICI PER NPH

### INFUSION TEST (R.O. Outflow- Resistance Test)

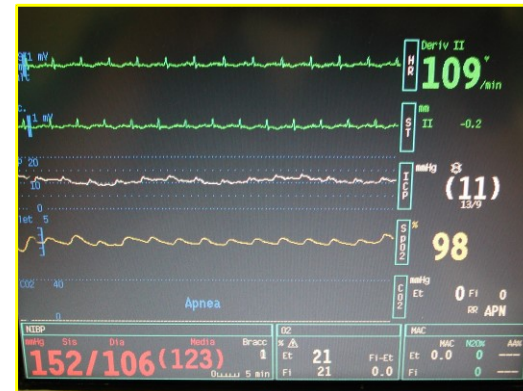
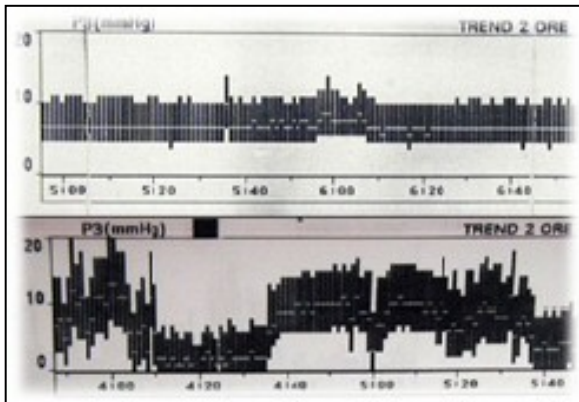
Infusione di liquido ( Ringer lattato a 0.76/1.50 ml/min per 40-60 min.) nello spazio subaracnoideo.

Il test è finalizzato a valutare, attraverso la contemporanea misurazione della PIC, **il punto di mancato assorbimento del volume di CSF in eccesso.**

Osservando la risposta della compliance cerebrale, la sensibilità predittiva è per questo test notevolmente maggiore (da 57% a 100%). La tempistica per l'approccio è di 30/60 min circa.

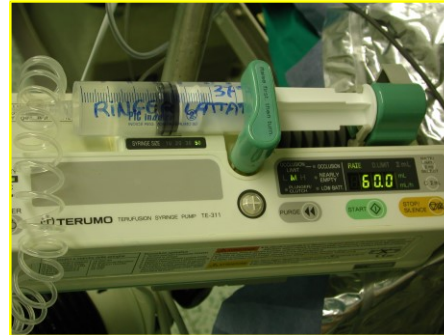
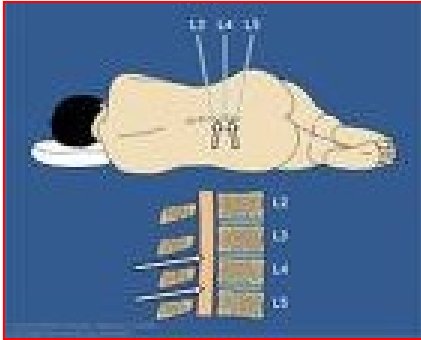
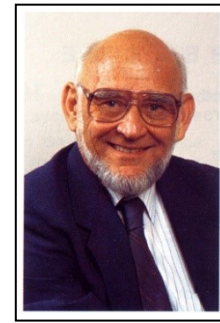
### Misurazione prolungata della PIC con catetere epidurale/ventricolare

#### *Registrazione di onde patologiche*



# INFUSIONE INTRATECALE

## Test di Katzman

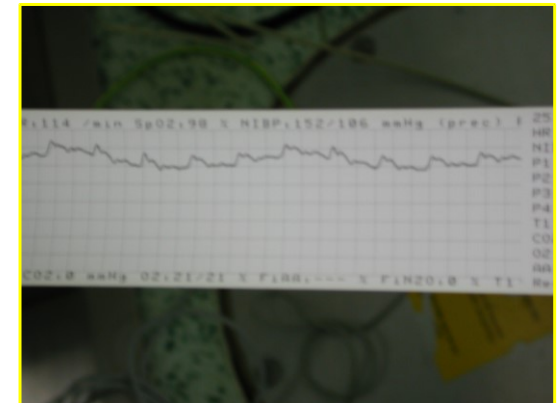


Questa tecnica prevede la somministrazione di un liquido (soluzione fisiologica 0,9% o sol. Ringer lattato) nella parte lombare della colonna vertebrale (spazio L4-L5, L5-S1)

Permette il calcolo delle resistenze al riassorbimento del liquor

Calcola l'indice pressione-volume (compliance) e permette di prevedere la risposta allo shunt liquorale

“steady-state” (Tans, 1994)



Neurology. 1970

*A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. II. Clinical studies.*

Hussey F, Schanzer B, Katzman R.

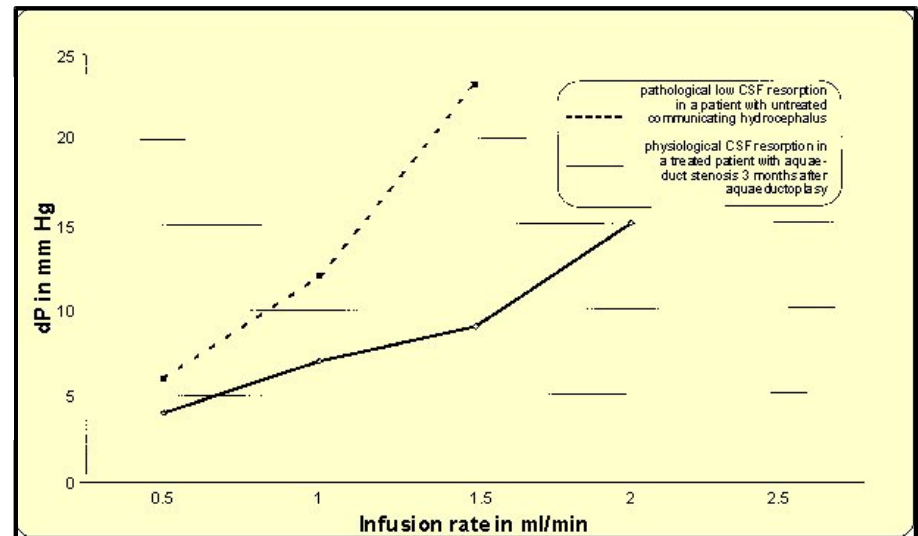
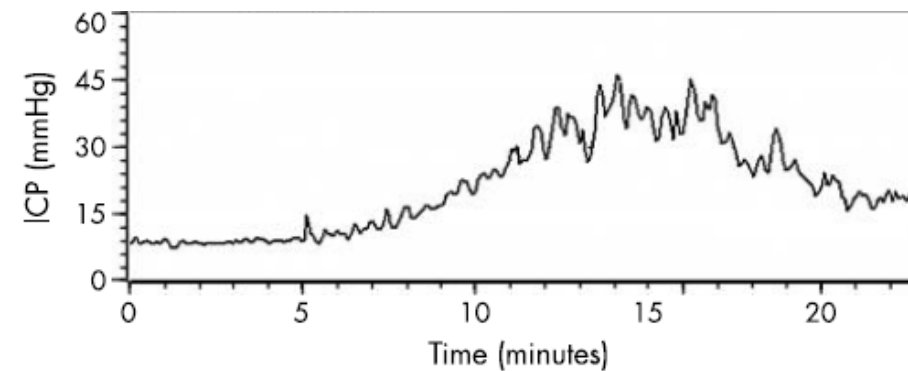
**Positivo se:**

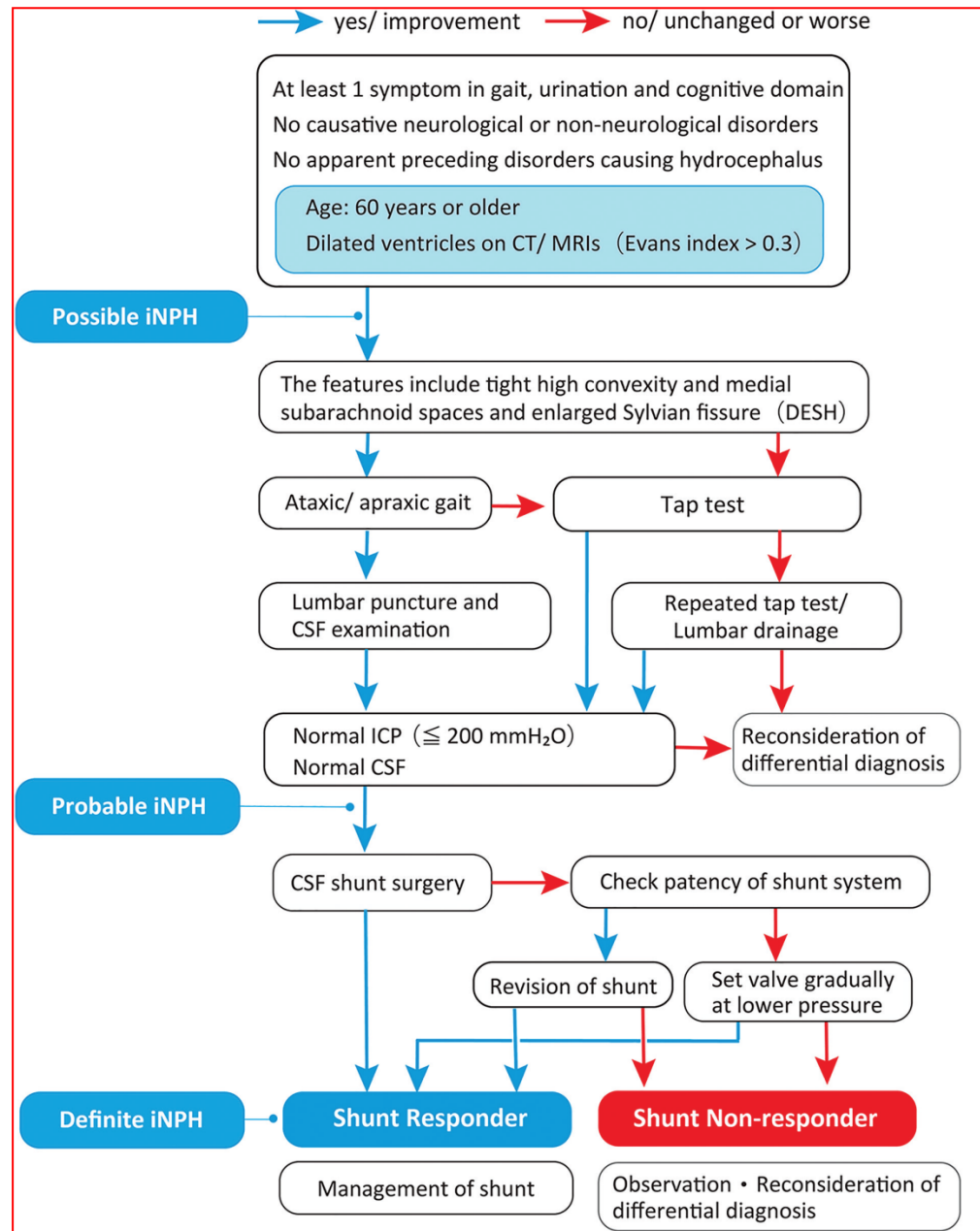
**la pic supera i 21-22 mm/hg**

**compaiono onde patologiche (b-waves)**

**la resistenza all'assorbimento (outflow-resistance) risulta  $< 12/18$  mmHg/ml/min**

## COMPLIANCE





***Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus***

**Neurologia medico-chirurgica Advance Publication Date: January 15, 2021**

# IDROCEFALO NORMOTESO

## Criteri predittivi positivi per il trattamento chirurgico

- Storia clinica di breve durata
- **Triade clinica**
- Predominanza dei disturbi della marcia
- Segni «idrodinamici» alla TAC e NMR

***CSF tap test positivo***

***Lumbar CSF infusion test positivo***

# **IDROCEFALO NORMOTESO**

## **Criteri predittivi negativi per il trattamento chirurgico**

- Atrofia cerebrale**
- Comorbidità cardiologica severa**
- Alterazioni sostanza bianca (leucoaraiosi)  
di grado severo**

# **Il trattamento Chirurgico dell'idrocefalo normoteso consiste nel posizionamento di un sistema di derivazione liquorale, solitamente ventricolo-peritoneale.**

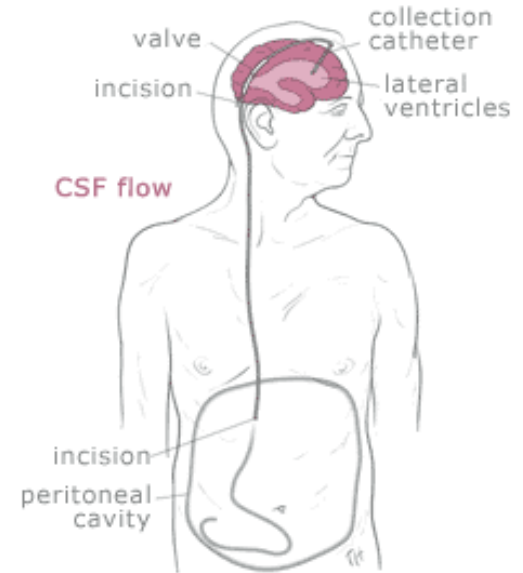
Un catetere intraventricolare, una valvola e un catetere distale di scarico in una cavità (come cuore, pleura o peritoneo).

Il catetere prossimale, attraverso un piccolo foro del cranio, viene posizionato in un ventricolo ed è collegato al catetere distale mediante l'interposizione di una valvola.

Tale valvola, solitamente collocata dietro l'orecchio, consente il passaggio del liquor in un'unica direzione (dal ventricolo alla periferia) e regola il flusso in base alla pressione intracranica.

Tutto il sistema, tranne il catetere prossimale nella sua porzione intracranica e quello distale nella sua porzione addominale o cardiaca, è posizionato sottocute.

I sistemi di derivazione liquorale sono realizzati in silicone materiale inerte e possono essere lasciati in sede indefinitivamente.



# CHIRURGIA ANNI '70/'90

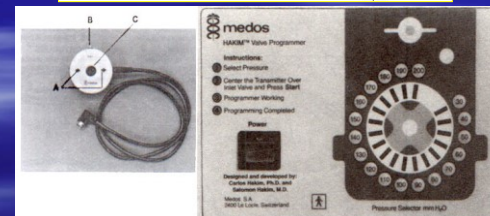
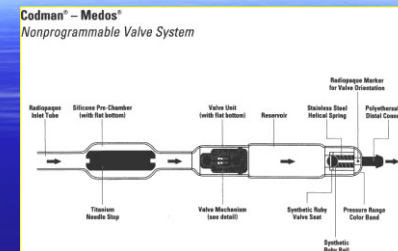
## VALVOLE A PRESSIONE FISSA

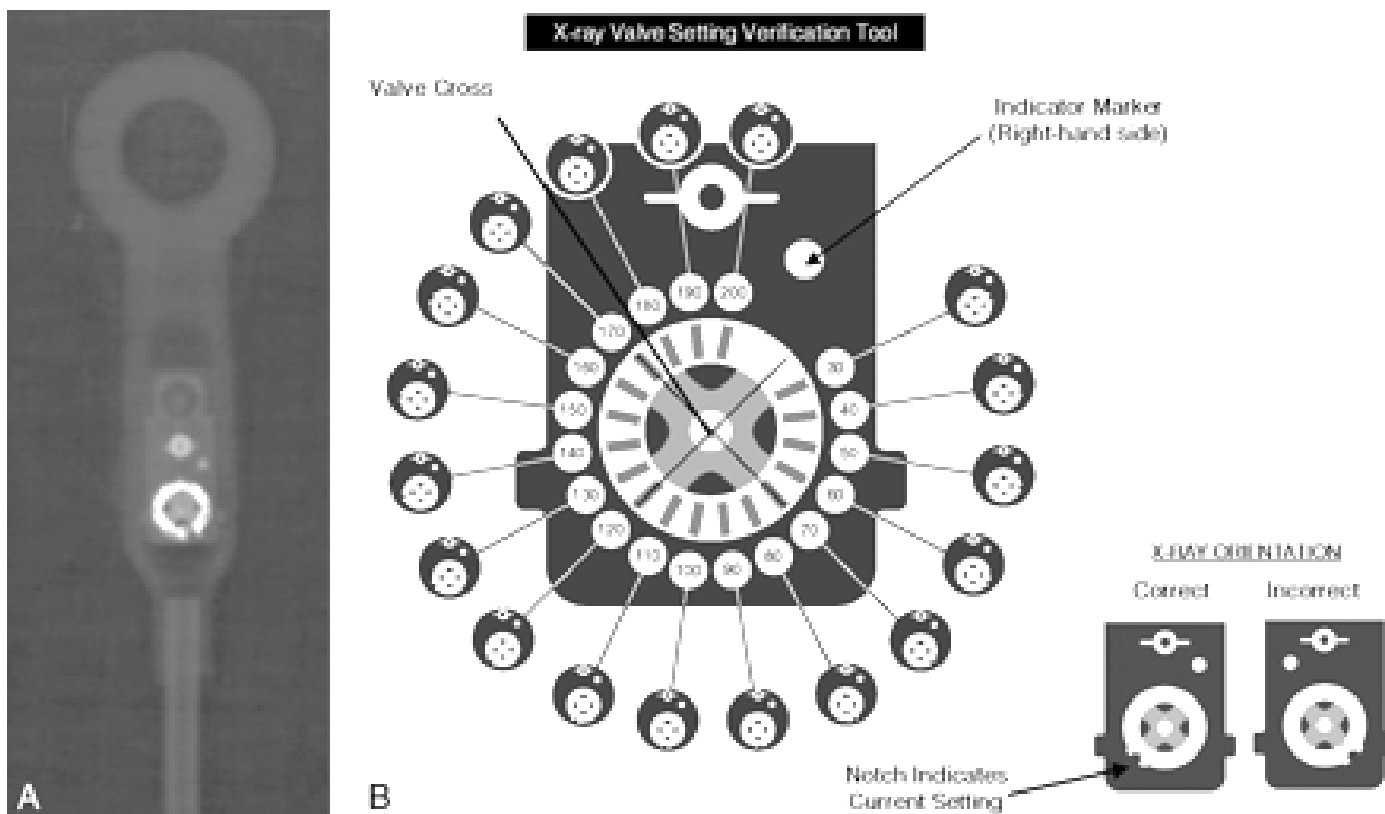
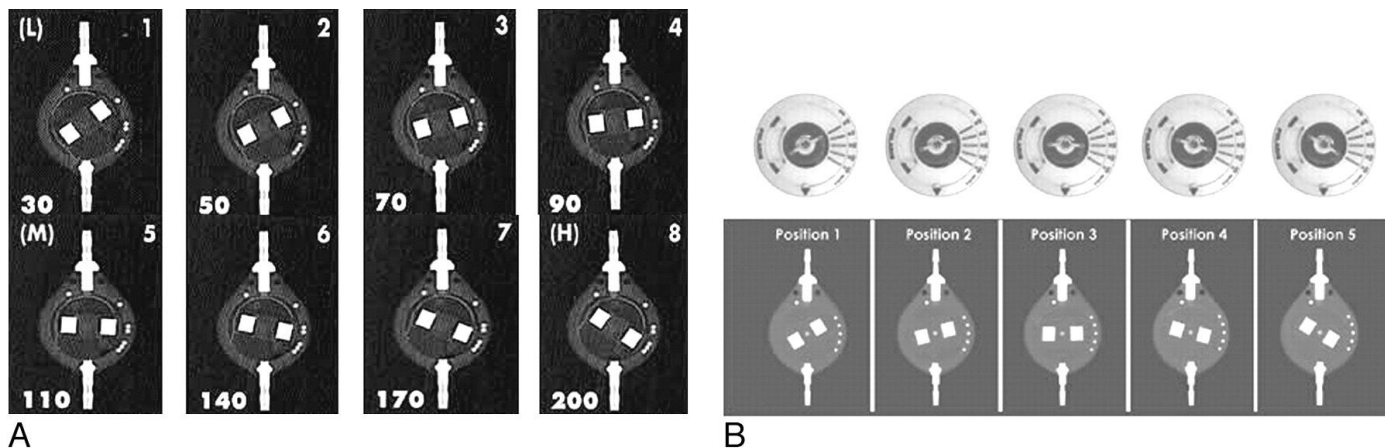


# CHIRURGIA ANNI '90/'00

## VALVOLE A PRESSIONE VARIABILE

### VALVOLA E PROGRAMMATORE MAGNETICO





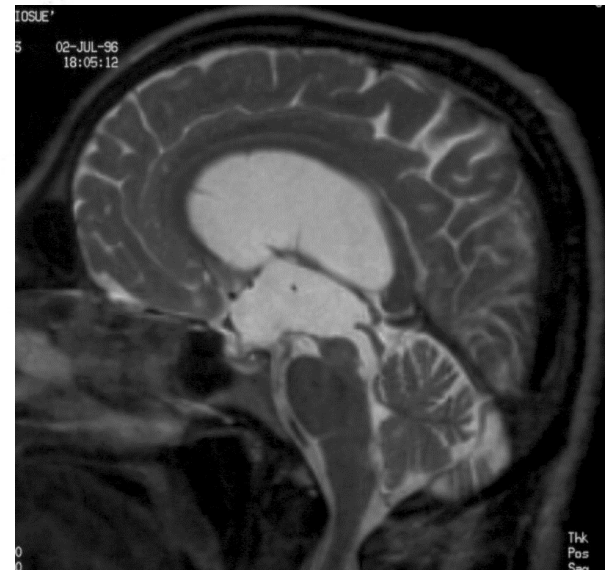
## Non-tumoural aqueduct stenosis and normal pressure hydrocephalus in the elderly

JAN VANNESTE, RON HYMAN

*From the Department of Neurology, Sint Lucas Ziekenhuis, Amsterdam, and the Department of Biological Psychiatry, University Hospital, Utrecht, The Netherlands*

### Anni '00

**Introduzione di un intervento mini-invasivo endoscopico, la terzoventricolo-cisterno-stomia che realizza un by-pass liquorale intracranico senza applicazione di protesi valvolari e senza apertura della cavità addominale.**



Br J Neurosurg. **1999**

**Third ventriculostomy in normal pressure hydrocephalus.**

Mitchell P<sup>1</sup>, Mathew B.

*Department of Neurosurgery, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK.*

## **CRITERI DI DEFINIZIONE SU NMR DI IDROCEFALO TRIVENTRICOLARE**

In assenza di stenosi anatomica dell'acquedotto.

**2 acquisizioni fondamentali:**

### **1) T2 sagittale sulla linea mediana con rilievo**

- a) Sproporzione fra dilatazione sopra e sottotentoriale**
- b) Eventuale abbassamento pavimento III ventricolo**
- c) Immagine di signal-void nell'acquedotto e sua estensione nelle cavità ventricolari sopra e sottostanti.**

**Se presenti a+b+c idrocefalo triventricolare da verosimile stenosi funzionale dell'acquedotto con indicazione a terzoventricolostomia.**

### **2) Serie assiale con taglio medio-pontino**

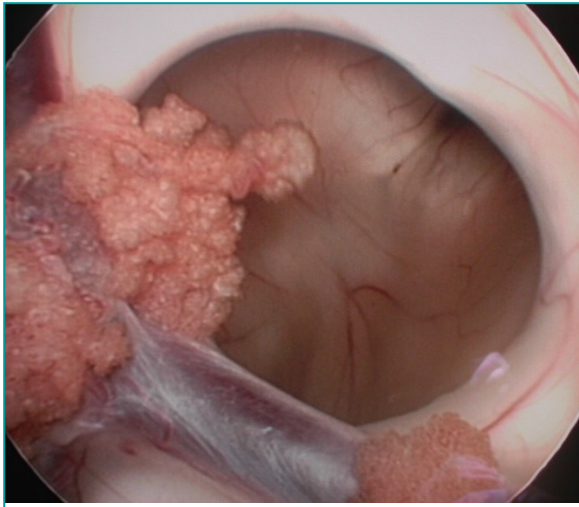
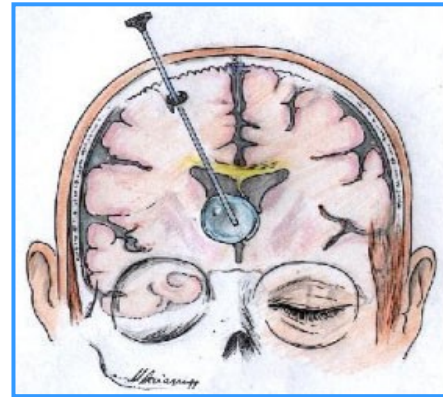
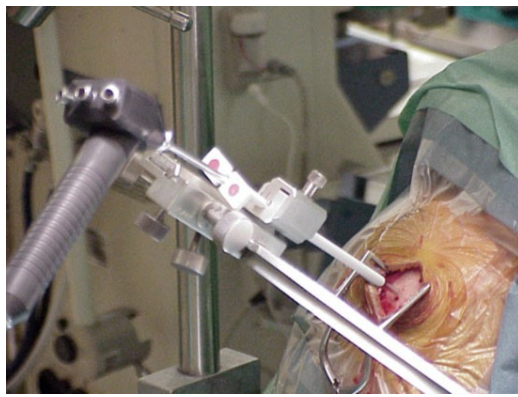
**Su tale serie si misurano**

**Diametro bicaudato**

**Diametro latero-laterale IV ventricolo**

**Dimensione e morfologia recessi laterali IV ventricolo.**

**Calcolo rapporto a/b: se  $< 1,6$  idrocefalo triventricolare.**



# RISULTATI CHIRURGIA

*DATI DERIVATI DALLO STUDIO DELLA LETTERATURA INTERNAZIONALE*

- **Miglioramento clinico 70%**
- **Miglioramento clinico stabile nel tempo 30%**
- **Complicanze minori 30%**
- **Reinterventi 22%**
- **Deficit neurologici permanenti 6%**
- **Mortalità <2%**
- **Infezioni 6%**

Neurosurgery. **2001**

**Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome.**

Hebb AO<sup>1</sup>, Cusimano MD. Department of Neurosurgery, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA

# NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS SHUNT

## BELLARIA HOSPITAL SERIES 1985-1998

57 Patients (31 m., 26 f.) with idiopathic NPH  
Mean age 67 years

|                      |               |
|----------------------|---------------|
| Good                 | 28 pts. (49%) |
| Fair / stabilization | 21 pts. (37%) |
| Poor                 | 8 pts. (14%)  |

---

|              |                                                       |
|--------------|-------------------------------------------------------|
| Good results | 80% “classical triad”<br><u>60% triventricular h.</u> |
|--------------|-------------------------------------------------------|

GODANO U., SAVORANI G., SEMERARO S. et Al  
Idrocefalo normoteso. Problemi di diagnosi differenziale.  
*In La demenza senile e la malattia di Alzheimer-*  
*Bologna - CLUEB, 1990*

Acta Neurochir (Wien). **2013**

## **Systematic review of the outcome of shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus.**

Toma AK<sup>1</sup>, Papadopoulos MC, Stapleton S, Kitchen ND, Watkins LD.

Victor Horsley Department of Neurosurgery, The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London, UK

**A total of 64 studies of 3,063 patients were reviewed.**

**Positive improvement following shunt insertion was reported in an average of 71 % of patients with an average 1 % mortality.**

**Results from studies published in the last 5 years showed 82 % improvement following shunt insertion, mortality of 0.2 %, and combined common complications rate of 8.2 %.**

**When patients are properly selected, shunt insertion is a safe and effective management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus with a prolonged positive outcome.**

Neurosurgery. **2008**

**Endoscopic third ventriculostomy in idiopathic normal pressure hydrocephalus: an Italian multicenter study.**

Gangemi M<sup>1</sup>, Maiuri F, Naddeo M, Godano U, Mascari C, Broggi G, Ferroli P.

*Department of Neurological Sciences, Section of Neurosurgery, Federico II University School of Medicine, Naples, Italy.*

**110 patients**  
**follow-up 2 to 12 years (average, 6.5 yr).**

Postoperative clinical improvement occurred in 76 **(69.1%)** of 110 patients.

**the rate of neurological improvement was higher in patients with shorter clinical history, better preoperative neurological score, and clinical onset with gait disturbances.**

Acta Neurochir Suppl. **2012**

**Role of endoscopic third ventriculostomy in treatment of selected patients with normal pressure hydrocephalus.**

Fountas KN<sup>1</sup>, et Al Department of Neurosurgery, University Hospital of Larissa, University of Thessaly, Larissa, Greece

**ETV may be a safe alternative surgical option for carefully selected INPH patients.**

*Frontiers in Neurology* **2018**

*Shunt Intervention for Possible Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Improves Patient Outcomes: A Nationwide Hospital-Based Survey in Japan* **1,423 patients**

*Madoka Nakajima, Masakazu Miyajima, Ikuko Ogino, et Al*

**In this study, analysis of the efficacy of shunts for possible iNPH conducted in Japan indicated a significant improvement in the mRS grade between baseline and outcome within 1 year, regardless of the surgical technique, and shunt intervention was found to be effective.**

*Journal of Neurology* **2017**

*Long-term effects of complications and vascular comorbidity*

*in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a quality registry study* **979 patients**

*Kerstin Andrén · Carsten Wikkelsö · Nina Sundström et Al*

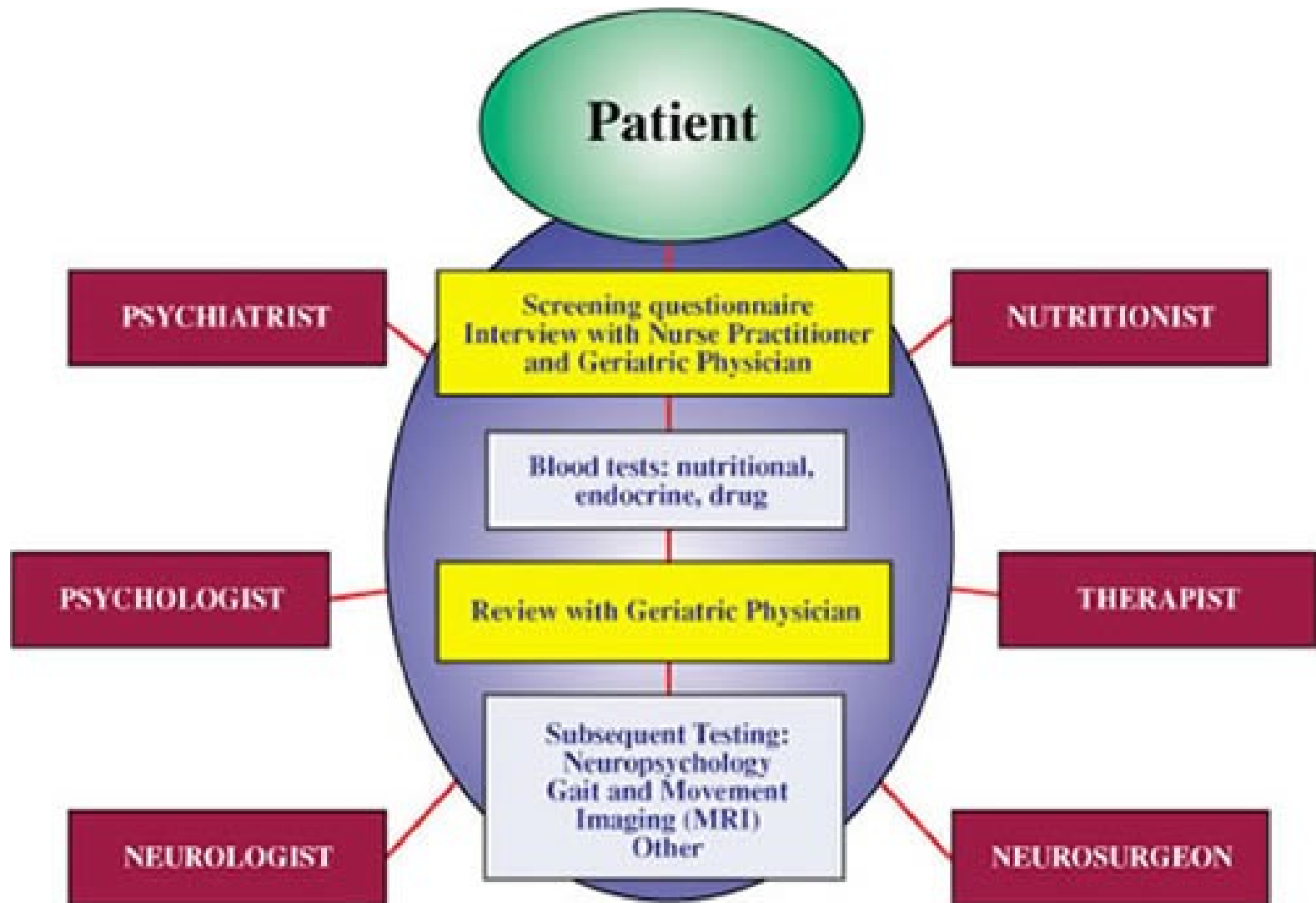
**Swedish Hydrocephalus Quality Registry -This registry-based study shows no negative impact of complications and only minor effects of vascular comorbidity on the long-term outcome in iNPH.**

*Acta Neurochirurgica* **2022**

*Idiopathic normal pressure hydrocephalus: postoperative patient perspective and quality of life*

*Francesco Belotti · Marta Pertichetti Andrea Muratori et AL*

# Approccio diagnostico multidisciplinare che parte dal Medico di Famiglia



# CONCLUSIONI

L'idrocefalo normoteso è ancora oggi una patologia poco riconosciuta

I criteri clinici distintivi della patologia possono essere confusi con altre forme di deterioramento psico-motorio

La fisiopatologia non è ancora del tutto chiarita ma il trattamento di derivazione liquorale è efficace in un alta percentuale dei casi

**E' oggi disponibile un intervento chirurgico endoscopico di terzoventricolostomia con buoni risultati e minima invasività.**

**E' necessario un approccio diagnostico multidisciplinare che consenta una adeguata selezione dei pazienti pazienti che potranno giovare del trattamento chirurgico**