

Dato: 12.1.2023

iNPH-Veileder – Nevrokirurgisk avdeling, Oslo universitetssykehus

Diagnosen iNPH

- Tilstanden idiopatisk normaltrykkshydrocephalus (eng. idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH) er en neuro-degenerativ tilstand kombinert med cerebrospinalvæske (CSF) sirkulasjonssvikt. Det er en form for demenssykdom hvor et eller flere av symptomene kognitiv svikt/demens, ustø gange og urininkontinens kan bedres ved shunt-kirurgi.
- De diagnostiske kriteriene for iNPH er omdiskutert. Vi legger til grunn kriteriene formulert i de Amerikansk-Europeiske retningslinjene fra 2005, se Supplementær informasjon.
- Det finnes tre typer NPH: 1) Idiopatisk NPH (iNPH), 2) Familiær iNPH, og 3) Sekundær NPH. Denne veilederen omhandler ikke sekundær NPH.

Vurderinger før evt. shunt

- Alle iNPH pasientene tilhørende OUS samles på Rikshospitalet for å sikre lik behandling av alle som sogner til OUS.
- Pasienter med såkalt «possible iNPH» jfr. Amerikansk-Europeiske retningslinjer vurderes for utredning/behandling. Forskjellen mellom «possible» og «probable» iNPH er at cerebrospinalvæske (CSF) trykket er målt hos den siste gruppen, og funnet normal.
- Pasienten innlegges for MR-undersøkelse med intratekal Gadovist, eventuelt ICP måling. Undersøkelsen foregår over 2 dager.
- For pasienter som gjennomgår døgkontinuerlig måling av pulsattil hjernetrykk, regnes følgende som unormalt: Mean wave amplitude (MWA) i gjennomsnitt natt >4 mmHg, eventuelt med >5 mmHg i >10% av tiden. Dersom gjennomsnitt mean ICP >15 mmHg regnes det som høytrykkshydrocephalus.
- Pasientene velges til shunt på grunnlag av helhetlig vurdering av klinikk og MR funn, samt risiko knyttet til comorbiditet, alder etc.
- Det er fra 2018 etablert et samarbeid med Hukommelsesklinikken, OUS-Ullevål, om standardisert pre- og postoperativ testing av alle nye pasienter som gjennomgår shuntkirurgi.

Pre-operativ billeddiagnostikk

- MR-funn forenlig med iNPH: (1) Ventriculomehali (Evan's index >0,3). (2) DESH tegn tilstede. (3) Callosal vinkel <90 grader. (4) Ventrikulær refluks grad 3-4. (5) CSF tracer utskillelse etter 24 timer <50%.
- Anatomiske tegn på neurodegenerasjon kan telle negativt: (1) Schelten's MTA grad 4. (2) Fazekas 3. (3) ERC tykkelse <2 mm.

Shuntoperasjon

- Pasienter som innlegges for shunt kommer via Prepol hvor siste pre-operative vurdering gjøres. Her gjøres forberedende undersøkelser med blodprøvetaking, samtale med sykepleier, og samtale og undersøkelse av lege/anestesilege.
- Pasienten møter videre opp på avdelingen ved operasjonsdagen eller kvelden før. Etter operasjonen, blir pasienten i avdelingen til første postoperative dag og deretter overflyttet til nevrologisk eller medisinsk avd. ved lokalsykehuset for videre observasjon og mobilisering. OUS pasienter blir i avdelingen til de kan reise hjem.
- Avdelingen bruker følgende shunttyper:
 - Hovedtype shuntventil Codman-Hakim justerbar shunt, åpningstrykk 12 cm
 - Andre valg: Strata regulerbar ventil (åpningstrykk 1,5) med forkammer.
- Under shuntoperasjon er hjernebiopsi innført som rutine. Biopsi tas fra samme sted som ventrikkelkateter føres inn. Resultatene av hjernebiopsi brukes for å bestemme hvem som senere skal tilbys shuntrevisjon. Avleiring av tau og/eller amyloid- β taler mot shunt revisjon på senere tidspunkt. Resultatene vil også veilede videre behandling. Pasienter med uttalt amyloid- β /tau avleiring vil være kandidat for demenssløyfe.
- Det etableres rutine for «iNPH-sløyfe» hvor 3 pasienter opereres samme dag med kontroll CT etter 6 timer og reise førstkommende dag (bortsett fra OUS-pasienter).

Kontroller etter kirurgi

- Det er etablert standardisert epikrise mal for pasienter med iNPH som har gjennomgått shuntoperasjon.
- Med epikrise følger ferdigutfylt CT caput henvisning for CT lokalt etter 1 og 6 uker. Begrunnelsen er at kronisk subduralt hematoma/effusjon er hyppigste postoperative komplikasjon. OUS pasienter får intern elektronisk CT-caput henvisning etter 1 og 6 uker. Pasientansvarlig nevrokirurg må sørge for rekvirering og oppfølging av disse kontrollene.
- Rutinemessig postoperativ kontroll pr telefon skjer ved sykepleier ved CSF poliklinikken etter 8 uker og 6 måneder. Det er etablert tverrfaglig journal.
- Det angis i epikrise at kontroll ved lokal nevrologisk avdeling skjer etter 8-12 måneder.
- Som rutine gjennomgår pasientene et standardisert testopplegg ved Hukommelsesklinikken: Før shunt og 12 måneder (\pm 1 mnd) etter shunt. Følgende tester inkluderes i testbatteriet: European NPH scale. NorKog-batteriet med den modifikasjonen at 10-ordstesten byttes ut med AVLT og tillegg av Stroop og pegboard. Inklusjon NorKog-registeret etter vanlige rutiner, basert på informert samtykke, og med merking som NPH i NorKog registeret.
- Det er etablert iNPH kvalitetsregister med fokus på komplikasjoner til kirurgi.
- Pasienter med kronisk subduralt hematoma eller andre komplikasjoner følges ved nevrokirurgisk avdeling.

Utfyllende informasjon om iNPH

Diagnosen *idiopatisk normaltrykkshydrocephalus (iNPH)*:

iNPH er karakterisert av en sammenstilling av symptomer, nemlig en til tre av følgende: kognitiv svikt, ustøhet ved gange, urininkontinens, i kombinasjon med utvidelse av hjernens ventrikler. Det er en alvorlig hjernesykdom som gradvis forverres over tid.¹ Forskere i Gøteborg undersøkte mortalitet ved ubehandlet iNPH i en populasjons-basert studie med 1,235 personer hvor de sammenlignet personer med «probable iNPH», «possible iNPH» eller ingen hydrocephalus diagnose. De fant at «*probable iNPH*» har en 5-års dødelighet på 87,5 %, med en «*hazard ratio for death*» på 3.8 (95 % konfidensintervall 2,5-6,0).² Det betyr at sjansen for å dø er 3.8 ganger høyere enn for en person i samme alder uten sykdom. De med «possible iNPH» hadde økt risiko for utvikling av demens. Andre studier har vist at forekomsten øker markert med alderen.^{3, 4} I en studie var prevalens av «*probable iNPH*» 0,2 % i aldersgruppen 70-79 år, men 5,9 % i gruppen >80 år.⁴ En annen studie rapporterte at så mange som 10% av de over 80 år kan ha tilstanden.⁵ Med en aldrende befolkning kan flere trenge behandling.

Uttrykket «idiopatisk» gjenspeiler at sykdommen har en ukjent årsak. iNPH er en neurodegenerativ tilstand kombinert med svikt i cerebrospinalvæske (CSF) sirkulasjonen. Tilstanden har en plass i nevrokirurgi fordi shuntbehandling er den eneste effektive behandling. Shuntbehandling påvirker imidlertid ikke årsaken til neurodegenerasjon.⁶

I litteraturen diskuteres fortsatt diagnostisk usikkerhet og hvor hyppig tilstanden forekommer.^{7, 8} Et viktig synspunkt er at iNPH-diagnosen ofte er uttrykk for underliggende neurodegenerativ sykdom som sekundært resulterer i ventrikkelutvidelse.⁷ Diskusjonen er ikke minst knyttet til klarhet om de diagnostiske kriteriene.

Det er god støtte i litteraturen for at iNPH er en progressiv tilstand. Derfor vil vi tilstrebe effektiv utredning og behandling av alle NPH pasienter som sogner til sykehuset. Det er uheldig for pasientene med lang ventetid før behandling.

Diagnostiske kriterier for iNPH

Det er ikke konsensus i fagmiljøene hvordan stille en sikker diagnose. De Amerikansk-Europeiske retningslinjene fra 2005⁹ (Tabell 2) og de Japanske retningslinjene, sist revidert i 2012 (Tabell 3),¹⁰ skiller seg på flere punkter. Retningslinjene skiller mellom kategoriene «*Probable iNPH*», «*Possible iNPH*» og «*Unlikely iNPH*». Om pasienten kategoriseres til den ene eller andre gruppen avhenger av hvilke retningslinjer som legges til grunn.¹¹ En studie rapporterte at kompetent nevrologisk vurdering resulterte i diagnosen «*Probable iNPH*» tre ganger så hyppig om de Japanske kriteriene var lagt til grunn sammenlignet med bruk av de Amerikansk-Europeiske.¹¹ De Japanske retningslinjene opererer i tillegg med kategorien «*Definite iNPH*», men baseres på at pasienten allerede har fått shunt og respondert positivt klinisk. I sitt arbeid med retningslinjer for håndtering av iNPH har American Academy of Neurology (AAN) ikke satt opp egne diagnosekriterier.¹²

De Japanske retningslinjene skiller også mellom idiopatisk og sekundær NPH, som illustrert i Fig. 1.

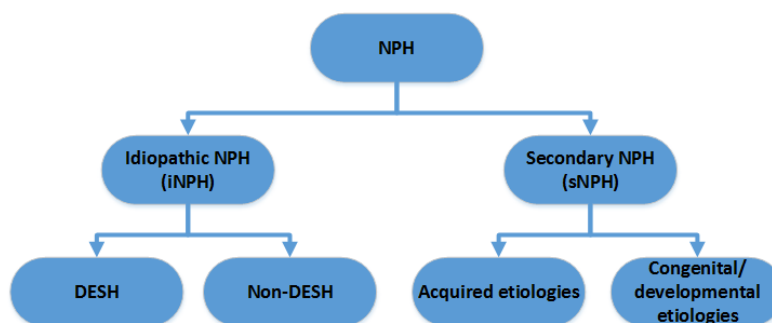


Fig. 1. Kategorisering av NPH, jfr. Japanske retningslinjer

Diagnostisering av iNPH kompliseres ytterligere av at symptomene ved tilstanden kan ligne de en ser ved flere andre sykdommer. Listen over differensialdiagnoser er lang. Derfor er det viktig at pasientene innledningsvis gjennomgår en grundig nevrologisk vurdering før kirurgi vurderes.

All den tid shuntkirurgi er eneste behandling for iNPH skulle en tro at pasienter som fyller så mange som mulig av kriteriene for «Probable iNPH» har størst mulighet for shuntrespons. Slik er det ikke. De Amerikansk-Europeiske retningslinjene erkjenner at diagnosekriteriene alene ikke predikerer shunt respons.⁹ Derfor skiller også retningslinjene mellom «*Shunt-responsive*» og «*Shunt-nonresponsive*» iNPH, som går på tvers av kategoriene

«Probable» og «Possible». Spesielt de Amerikansk-Europeiske retningslinjene vektlegger behov for tilleggsundersøkelser.¹³

Derfor er det også en distinksjon mellom diagnosen iNPH («Probable» / «Possible») og prediksjon av shuntrespons. Det er altså mulig å ha diagnosen basert på de diagnostiske kriteriene, uten å ha klinisk respons på shunt. Ikke minst fra nevrokirurgisk hold kan det oppfattes som et paradoks, all den tid det diagnostiske perspektiv fokuserer på prediksjon av shunt respons.

Ved Nevrokirurgisk avdeling, OUS, vil pasienter som tilbys shunt falle i kategoriene «Probable iNPH» eller «Possible iNPH» slik definert i de Amerikansk-Europeisk retningslinjene. Gruppen «Possible» har ikke fått gjort trykkmåling. Pasienter med «Unlikely iNPH» får ikke tilbud om shunt.

Prediksjon av shuntrespons

Det er komplikasjonsrisiko ved shuntkirurgi for iNPH,^{14, 15} ikke minst fordi pasientene er eldre og med co-morbiditet. Shuntkirurgi har risiko for alvorlige komplikasjoner. *American Academy of Neurology* legger til grunn «serious adverse event risk» på 11 %.¹² Komplikasjonsfaren gjør at det er ønskelig bare å shunte pasienter som med stor sannsynlighet vil profitere klinisk på shunt.

Det finnes flere tilleggsundersøkelser som med ulik grad av sikkerhet kan predikere om pasienten vil ha nytte av shunt.¹³ Felles er at alle testene tar utgangspunkt i grad av CSF sirkulasjonssvikt og/eller trykkforhold intrakranielt. Ingen av testene er perfekte fordi iNPH har flere årsaksfaktorer, dvs. både involverer CSF sirkulasjonssvikt og neuro-degenerasjon. De Amerikansk-Europeiske retningslinjene fremhever lumbal dreناسje over flere dager (extended lumbar drainage, ELD) som den test med best prediktive verdi.¹³ Pasienten ligger på overvåkningsavdeling og det tappes 7-10 ml/t over 3 dager (dvs. 500-700 ml totalt), med kliniske tester før og etter drenasjen. Ulempen med ELD er dels at undersøkelsen er ressurskrevende fordi pasienten blir liggende i avdelingen en uke, og dels at tapping av så store volumer CSF innebærer komplikasjonsrisiko. Ved nevrokirurgisk avdeling, OUS har vi over flere år brukt måling av pulsattilt hjernetrykk (ICP) for prediksjon av shuntrespons da den prediksjonen er på linje med ELD.¹⁶ Basert på erfaring og sammenligning av iNPH pasienter som har respondert/ikke respondert på shunt, har følgende øvre grenseverdier blitt definert: MWA i gjennomsnitt gjennom natten >4 mmHg og med MWA > 5 mmHg i >10 % av måletiden.¹⁶ Vanlig tappetest (tapping av ca. 40 ml hjernevæske) velges ikke da den negative prediktive verdien er for lav,¹³ og den positive prediktive verdien reduseres av placebo-effekt. Infusjonstesten kunne vært et alternativ, men velges ikke på grunn av lavere negativ prediktiv verdi, selv når pulsatrykkmålinger brukes.¹⁷ Nylig viste en sammenligning av de ulike testene at måling av pulsattilt ICP slik det gjøres ved OUS kom best ut.¹⁸ I Norden finnes ingen konsensus i fagmiljøet for hvilke tilleggsundersøkelser som velges, praksis i Norge og internasjonalt varierer betydelig. Det finnes avdelinger som utelukkende shunter pasienter på bakgrunn av diagnosekriteriene, shuntrespons forventes da å ligge i området 46-63 %.¹³

Over de siste årene har vi fokusert på utvikling av billediagnostikk (MR) for utvelgelse av iNPH pasienter for shunt. Med nye MR biomarkører fra intratekal kontrastforsterket MR^{19, 20} har vi nå etablert MR-basert utvelgelse av pasienter for shunt kirurgi som representerer ytterligere en forbedring fra tidligere praksis. Fra 2021 har vi derfor gått over til primært å legge resultater av MR til grunn for shuntoperasjon, se oversikt over MR biomarkører i Tabell 4. Spesielt vektlegges grad av ventrikulær refluks (Fig. 2). ICP måling brukes hos de som ikke kan gjennomføre MR, for eksempel grunnet kontrastallergi eller klaustrofobi.

Hjernebiopsi som klinisk rutine

Tilleggsundersøkelsene CSF tappetest, drenasje og infusjons test tar alle utgangspunkt i en oppfatning at iNPH primært er en sykdom bestående av CSF sirkulasjonssvikt. Den oppfatningen har ikke tatt høyde for det faktum at neuro-degenerasjon er en sentral del av tilstanden.⁷ I den forbindelse er hjernebiopsi aktuelt da hjernevevsprøvene adresserer det neuro-degenerative aspekt ved tilstanden.

Hjernebiopsi ved iNPH har vært anvendt over en årrekke, og gjøres rutinemessig ved flere nevrokirurgiske avdelinger i Norden: Uppsala/Sverige, Kuopio/Finland, og Helsinki/Finland. Fra flere hold vektlegges behovet for hjernebiopsi ved iNPH.⁷ Også en rekke forskningsrapporter fra flere land underbygger den diagnostiske verdien av hjernebiopsi ved iNPH.²¹⁻³² Det viktigste er å identifisere de iNPH pasientene som har nær relasjon til Alzheimers sykdom, og hvor manglende shuntrespons ikke bør lede til nye shunt-operasjoner. Siden biopsi tas ved shuntoperasjon, har resultatene ikke betydning for selve utvelgelsen av pasienter til shunt. Derimot utvides diagnostikken, og det legges føringer for videre håndtering av pasientene. Måneder til år etter shuntkirurgi kan det komme spørsmål om shuntrevisjon fordi den kliniske bedringen av shunt avtar med tiden.³³ Resultatene fra hjernebiopsi har i dag betydning for hvem som får tilbud om shuntrevisjon ved andre nevrokirurgiske avdelinger, og vil få samme betydning ved vår avdeling. Det er en overlapp mellom iNPH og Alzheimers som kan relateres til avleiring av giftige proteiner i hjernen. Det er velkjent at Alzheimers karakteriseres av amyloide plakk. På grunn av sviktende utskillelse av løselig amyloid- β (A β) (mest peptidkjedene 40 og 42) skjer en aggregering i hjernevevet,

dvs. A β hopet opp i hjernevevet mens mengden i CSF avtar. Avleiringene av A β og tau-protein (HPT) følger et bestemt mønster i hjernen. Hjernebiopsiene ved iNPH tas i frontal cortex hvor avleiring av disse proteinene skjer sent ved Alzheimers. Derfor er påvisning av A β og HPT i corticallt vev frontalt et alvorlig tegn som indikerer fremskreden sykdomsutvikling.

Ved OUS er det innført som rutine hjernebiopsi ved shunt for iNPH. Vevsprøven brukes til histo-patologiske undersøkelser av A β og tau (HPT) protein. Tabell 1 angir diagnostisk konsekvens av patologisvar. Pasienter i kategori A er de med størst mulighet for shuntrespons som varer over tid. I kategori B vil det kunne observeres variabel grad av A β avleiring. De med høy grad av avleiring av A β har større risiko for utvikling av Alzheimers sykdom, og vil ikke få tilbud om shunt revisjon ved manglende klinisk respons. Dersom det påvises tau-protein (HPT; kategori C), har demensutvikling allerede kommet langt, og det vil ikke være aktuelt med senere shunt revisjon ved manglende respons. En annen konsekvens er at pasienter med uttalt avleiring bør inn i demenssløyfe i regi av Hukommelsesklinikk på linje med andre demenspasienter.

Tabell 1. Konsekvens av funn ved vevsprøver.

Biopsisvar	Kategori	Vurdering av behov for senere shuntrevisjon	Demenssløyfe
- A β	A		
+ A β	B	Øket terskel for tilbud om shuntrevisjon.	+
+ A β / + HPT	C	Ingen tilbud om shuntrevisjon	+

Shunt type

Det finnes ikke faglig grunn for å hevde at en shunttype har bedre komplikasjonsprofil enn en annen. De Japanske retningslinjene argumenterer for bruk av regulerbar ventil uten å definere type shunt.¹⁰ De Amerikansk-Europeiske retningslinjene anbefaler ingen spesiell shunt type.¹⁵

Basert på avdelingens erfaring velges VP shunt med en av de ventiltypene: 1) Codman-Hakim 12 cm åpningstrykk. 2) Strata 1,5 åpningstrykk.

Tabell 2. De Amerikansk-Europeiske diagnosekriteriene for iNPH (siste revisjon 2005)

American-European guidelines ⁹				
		Probable	Possible	Unlikely
I. History		Insidious onset. Age at onset: After 40. Minimum duration: 3-6 months. No evidence of antecedent event. Slow symptom progression. Not explained by other conditions.	Reported symptoms may: a) Have a subacute or intermediate mode of onset. b) Begin at any age after childhood. c) Have <3 months or indeterminate duration. d) May follow events (mild trauma, hemorrhage etc). e) Coexist with other neurological, psychiatric or general medical disorders. f) Be non-progressive.	
II. Clinical features*		Gait/balance disturbance must be present plus at least one of the following: a) Cognitive impairment. b) Urinary incontinence/urgency. Symptoms cannot be explained by other neurological or non-neurological diseases. Cognitive tests detected on cognitive tests.	Symptoms of either. a) Incontinence and/or cognitive impairment in the absence of gait/balance disturbance. b) Gait disturbance or dementia alone.	No component in the clinical triad of iNPH is present. Symptoms explained by other causes.
III. Brain imaging		CT or MRI (after onset of symptoms) a) Ventriculomegaly (EI > 0.3). b) No obstruction to CSF flow. c) At least one of the following: 1) Enlargement of the temporal horns 2) Narrow callosal angle (>40 degrees). 3) Evidence of altered brain water content, including periventricular signal changes not attributable to ischemic changes or demyelination. 4) Aqueductal or 4 th ventricle flow void on MRI.	Ventriculomegaly (EI > 0.3), but associated with the following: a) Evidence of cerebral atrophy of sufficient severity to potentially explain ventricular size. b) Structural lesions that may influence ventricular size	No evidence of ventriculomegaly.
IV. Physiological		CSF opening pressure 5-18 mmHg (or 70-245 mm H ₂ O) (lumbar puncture or a comparable procedure). Appropriately measured pressures that are significantly higher or lower than this range are not consistent with a probable NPH diagnosis.	Opening pressure not available or pressure outside the range required for probable iNPH.	Signs of increased ICP such as papilledema.

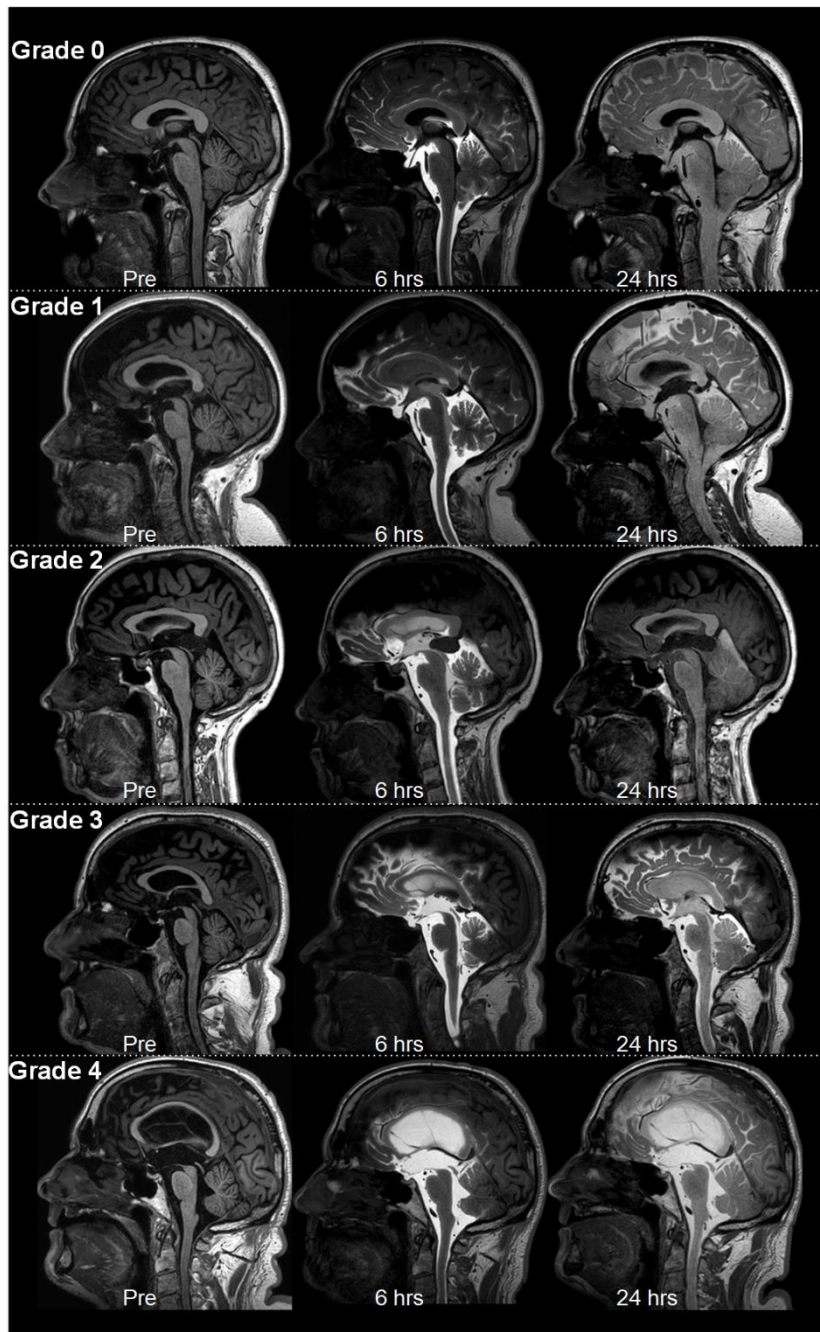
Tabell 3. De Japanske diagnosekriteriene for iNPH (siste revisjon 2012)

Japanese guidelines ¹⁰				
	Definite	Probable	Possible	Unlikely
I. History		Age at onset: After 60. Slow symptom progression.	Age at onset: After 60. Slow symptom progression.	None of these
II. Clinical features		At least two of the clinical triad: Gait disturbance, cognitive impairment and urinary incontinence. Symptoms cannot be explained by other neurological or non-neurological diseases. Cognitive tests detected on cognitive tests.	At least two of the clinical triad: Gait disturbance, cognitive impairment and urinary incontinence. Symptoms cannot be explained by other neurological or non-neurological diseases. Cognitive tests detected on cognitive tests.	
III. Brain imaging		Ventriculomegaly (EI > 0.3) Ventriculomegaly not secondary to another disease. Narrowing of the sulci over the high convexity/DESH ^{34, 35}	Ventriculomegaly (EI > 0.3) Ventriculomegaly not secondary to another disease. Possible iNPH with MRI support: a) Narrowing of the sulci over the high convexity/DESH ³⁴	
IV. Physiological		Meets all of the three: 1) CSF pressure ≤ 200 mm H ₂ O 2) Normal CSF content 3) One of the following: a) DESH on MRI b) Improvement of symptoms after CSF tap test. c) Improvement of symptoms after CSF drainage test.		
V. Treatment response	Improvement of symptoms after shunt.			

EI: Evan's index, DESH: Disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus.

Possible iNPH supportive features: a) Small stride, shuffle, instability during walking, and increase of instability on turning. b) Symptoms progress slowly; however, sometimes an undulating course, including temporal discontinuation of development. c) Gait disturbance is the most prevalent feature, followed by cognitive impairment and urinary incontinence. d) Cognitive impairment is detected on cognitive tests. e) Sylvian fissures and basal cistern are usually enlarged. f) Other neurological diseases, including Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and cerebrovascular diseases, may coexist; however, all such diseases should be mild. g) Periventricular changes are not essential. h) Measurement of CBF is useful for differentiation from other dementias.

Tabell 4. MR biomarkers in iNPH	
Anatomical biomarkers of CSF spaces	
Evans' index	The largest diameter of the frontal horns divided with the largest inner diameter of the cranium at the level of the caudate nucleus. ³⁶
The callosal angel	The angel between lateral ventricles at the level of the posterior commissure. ³⁷
Disproportional enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH)	The combination of: 1. Enlarged ventricles. 2. Widening of Sylvian fissure. 3. Tight upper convexities. ³⁵
Physiological biomarkers CSF circulation disturbance	
Ventricular reflux:	Grade 0: No supra-aqueductal reflux. Grade 1: Sign of supra-aqueductal reflux. Grade 2: Transient enrichment of lateral ventricles Day 1. Grade 3: Lasting enrichment of lateral ventricles Day 2 (but not isointense with subarachnoid CSF). Grade 4: Lasting enrichment of lateral ventricles Day 2 (isointense with subarachnoid CSF).
Anatomiske vedr. degenerasjon	
Medial temporal atrophy (MTA) - Schelten's score ³⁸	Visual rating of the width of the choroid fissure, the width of the temporal horn, and the height of the hippocampal formation: Score 0 (no atrophy). Score 1 (only widening of choroid fissure). Score 2 (also widening of temporal horn of lateral ventricle). Score 3 (moderate loss of hippocampal volume, decrease in height). Score 4 (severe volume loss of hippocampus).
The Fazeka's scale for white matter lesions ³⁹	Score 0: None or a single punctate white matter hyper intensity lesion. Score 1: Multiple punctate lesions. Score 2: Beginning confluence of lesions (bridging). Score 3: Large confluent lesions.
ERC thickness ^{40, 41}	On coronal reconstructed T1 volume acquisitions with 1 mm slice thickness at level of the hippocampal sulcus and measured from the ERC surface to the grey/white matter interface, and midway between the tentative location of parasubiculum and perirhinal cortex.



Figur 2. Gradering av ventrikulær refluks

Litteratur

1. Andren K, Wikkelso C, Tisell M, et al. Natural course of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 2013/12/03. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306117.
2. Jaraj D, Wikkelso C, Rabiei K, et al. Mortality and risk of dementia in normal-pressure hydrocephalus: A population study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 2017; 13: 850-857. 2017/02/28. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.01.013.
3. Brean A and Eide PK. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *Acta Neurol Scand* 2008; 118: 48-53. 2008/01/22. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2007.00982.x.
4. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, et al. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology* 2014; 82: 1449-1454. 2014/04/01. DOI: 10.1212/wnl.0000000000000342.
5. Andersson J, Rosell M, Kockum K, et al. Prevalence of idiopathic normal pressure hydrocephalus: A prospective, population-based study. *PloS one* 2019; 14: e0217705. 2019/05/30. DOI: 10.1371/journal.pone.0217705.
6. Eide PK and Sorteberg W. Outcome of surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus: Role of preoperative static and pulsatile intracranial pressure. *World neurosurgery* 2016; 86: 186-193. 2015/10/03. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.09.067.
7. Espay AJ, Da Prat GA, Dwivedi AK, et al. Deconstructing normal pressure hydrocephalus: Ventriculomegaly as early sign of neurodegeneration. *Ann Neurol* 2017; 82: 503-513. 2017/09/12. DOI: 10.1002/ana.25046.
8. Klassen BT and Ahlskog JE. Normal pressure hydrocephalus: how often does the diagnosis hold water? *Neurology* 2011; 77: 1119-1125. 2011/08/19. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822f02f5.
9. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, et al. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005; 57: S4-16; discussion ii-v. 2005/09/15.
10. Mori E, Ishikawa M, Kato T, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012; 52: 775-809. 2012/11/28.
11. Andersson J, Rosell M, Kockum K, et al. Challenges in diagnosing normal pressure hydrocephalus: Evaluation of the diagnostic guidelines. *eNeurologicalSci* 2017; 7: 27-31. 2018/01/06. DOI: 10.1016/j.ensci.2017.04.002.
12. Halperin JJ, Kurlan R, Schwalb JM, et al. Practice guideline: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2015; 85: 2063-2071. 2015/12/09. DOI: 10.1212/wnl.00000000000002193.
13. Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, et al. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005; 57: S17-28; discussion ii-v. 2005/09/15.
14. Eide PK and Sorteberg W. Preoperative spinal hydrodynamics versus clinical change 1 year after shunt treatment in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients. *Br J Neurosurg* 2005; 19: 475-483. 2006/04/01. DOI: 10.1080/02688690500495125.
15. Bergsneider M, Black PM, Klinge P, et al. Surgical management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005; 57: S29-39; discussion ii-v. 2005/09/15.
16. Eide PK and Sorteberg W. Diagnostic intracranial pressure monitoring and surgical management in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a 6-year review of 214 patients. *Neurosurgery* 2010; 66: 80-91. 2009/12/22. DOI: 10.1227/01.neu.0000363408.69856.b8.
17. Eide PK and Brean A. Cerebrospinal fluid pulse pressure amplitude during lumbar infusion in idiopathic normal pressure hydrocephalus can predict response to shunting. *Cerebrospinal fluid research* 2010; 7: 5. 2010/03/09. DOI: 10.1186/1743-8454-7-5.
18. Thavarajasingam SG, El-Khatib M, Rea M, et al. Clinical predictors of shunt response in the diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)* 2021; 163: 2641-2672. 2021/07/09. DOI: 10.1007/s00701-021-04922-z.

19. Eide PK, Pripp AH and Ringstad G. Magnetic resonance imaging biomarkers of cerebrospinal fluid tracer dynamics in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain Commun* 2020; 2: 1-16. 2021/01/01. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa187.
20. Eide PK, Valnes LM, Lindstrøm EK, et al. Direction and magnitude of cerebrospinal fluid flow vary substantially across central nervous system diseases. *Fluids and barriers of the CNS* 2021; 18: 1-18. 2021/04/03. DOI: 10.1186/s12987-021-00251-6.
21. Abu Hamdeh S, Virhammar J, Sehlin D, et al. Brain tissue Abeta42 levels are linked to shunt response in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurosurg* 2018: 1-9. 2018/01/20. DOI: 10.3171/2017.7.jns171005.
22. Pomeranic IJ, Bond AE, Lopes MB, et al. Concurrent Alzheimer's pathology in patients with clinical normal pressure hydrocephalus: correlation of high-volume lumbar puncture results, cortical brain biopsies, and outcomes. *J Neurosurg* 2016; 124: 382-388. 2015/09/05. DOI: 10.3171/2015.2.jns142318.
23. Herukka SK, Rummukainen J, Ihalainen J, et al. Amyloid-beta and Tau Dynamics in Human Brain Interstitial Fluid in Patients with Suspected Normal Pressure Hydrocephalus. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2015; 46: 261-269. 2015/02/28. DOI: 10.3233/jad-142862.
24. Elobeid A, Laurell K, Cesarini KG, et al. Correlations between mini-mental state examination score, cerebrospinal fluid biomarkers, and pathology observed in brain biopsies of patients with normal-pressure hydrocephalus. *J Neuropathol Exp Neurol* 2015; 74: 470-479. 2015/04/14. DOI: 10.1097/nen.000000000000191.
25. Pyykko OT, Helisalmi S, Koivisto AM, et al. APOE4 predicts amyloid-beta in cortical brain biopsy but not idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 1119-1124. 2012/09/08. DOI: 10.1136/jnnp-2011-303849.
26. Leinonen V, Koivisto AM, Alafuzoff I, et al. Cortical brain biopsy in long-term prognostication of 468 patients with possible normal pressure hydrocephalus. *Neuro-degenerative diseases* 2012; 10: 166-169. 2012/02/22. DOI: 10.1159/000335155.
27. Leinonen V, Koivisto AM, Savolainen S, et al. Amyloid and tau proteins in cortical brain biopsy and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2010; 68: 446-453. 2010/10/27. DOI: 10.1002/ana.22100.
28. Hamilton R, Patel S, Lee EB, et al. Lack of shunt response in suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus with Alzheimer disease pathology. *Ann Neurol* 2010; 68: 535-540. 2010/08/06. DOI: 10.1002/ana.22015.
29. Bech-Azeddine R, Hogg P, Juhler M, et al. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 157-161. 2006/10/03. DOI: 10.1136/jnnp.2006.095117.
30. Golomb J, Wisoff J, Miller DC, et al. Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 778-781. 2000/05/16.
31. Savolainen S, Paljarvi L and Vapalahti M. Prevalence of Alzheimer's disease in patients investigated for presumed normal pressure hydrocephalus: a clinical and neuropathological study. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141: 849-853. 1999/10/28.
32. Bech RA, Juhler M, Waldemar G, et al. Frontal brain and leptomeningeal biopsy specimens correlated with cerebrospinal fluid outflow resistance and B-wave activity in patients suspected of normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 1997; 40: 497-502. 1997/03/01.
33. Eide PK and Sorteberg W. Outcome of Surgery for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Role of Preoperative Static and Pulsatile Intracranial Pressure. *World neurosurgery* 2016; 86: 186-193.e181. 2015/10/03. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.09.067.
34. Akiguchi I, Shirakashi Y, Budka H, et al. Disproportionate subarachnoid space hydrocephalus-outcome and perivascular space. *Annals of clinical and translational neurology* 2014; 1: 562-569. 2014/10/31. DOI: 10.1002/acn3.87.

35. Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, et al. Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal fluid research* 2010; 7: 18. 2010/11/03. DOI: 10.1186/1743-8454-7-18.
36. Brix MK, Westman E, Simmons A, et al. The Evans' Index revisited: New cut-off levels for use in radiological assessment of ventricular enlargement in the elderly. *Eur J Radiol* 2017; 95: 28-32. 2017/10/11. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.07.013.
37. Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG, et al. The callosal angle measured on MRI as a predictor of outcome in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg* 2014; 120: 178-184. 2013/10/01. DOI: 10.3171/2013.8.jns13575.
38. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 967-972. 1992/10/01. DOI: 10.1136/jnnp.55.10.967.
39. Fazekas F, Barkhof F, Wahlund LO, et al. CT and MRI rating of white matter lesions. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 Suppl 2: 31-36. 2002/03/20. DOI: 10.1159/000049147.
40. Eide PK and Ringstad G. Delayed clearance of cerebrospinal fluid tracer from entorhinal cortex in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A glymphatic magnetic resonance imaging study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2019; 39: 1355-1368. 2018/02/28. DOI: 10.1177/0271678X18760974.
41. Thaker AA, Weinberg BD, Dillon WP, et al. Entorhinal Cortex: Antemortem Cortical Thickness and Postmortem Neurofibrillary Tangles and Amyloid Pathology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38: 961-965. 2017/03/11. DOI: 10.3174/ajnr.A5133.