

Dato: 7.4.2025

iNPH-Veileder – Nevrokirurgisk avdeling, Oslo universitetssykehus

Diagnosen iNPH

- Tilstanden idiopatisk normaltrykkshydrocephalus (eng. idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH) er en nevro-degenerativ tilstand (proteinopati) kombinert med cerebrospinalvæske (CSF) sirkulasjonssvikt, og kan gjerne kalles en CSF-proteinopati sykdom. Proteinopati-komponenten har fellestrekk med andre demenssykdom (for eksempel Alzheimers og Parkinson).
- CSF-komponenten ved sykdommen kan i variabel grad bedres mye ved shunt-kirurgi som er eneste tilgjengelige behandling. Oftest er utsiktene til bedring etter shunt slik: Ustø gange > Kognitiv svikt/demens > Urininkontinens. Ved god pasientseleksjon vil en kunne forvente en klinisk bedring av verdi for iNPH pasientene hos ca. 7-8/10 pasienter.
- Generelt aksepterte diagnostiske kriterier for iNPH finnes ikke. Som hovedregel, legger vi til grunn de Amerikansk-Europeiske retningslinjene fra 2005 for hvem som tas til utredning, 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

Hvilke pasienter tas inn til vurdering?

- Alle iNPH pasientene tilhørende OUS samles på Rikshospitalet for å sikre lik behandling av alle pasientene i Helse Sør-Øst.
- 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. Som hovedregel skal pasienter henvist til nevrokirurgi ha vært vurdert ved nevrolog eller geriater.

Hvilke kriterier legges til grunn for shuntkirurgi?

- **Klinikk forenlig med iNPH.** Henvissende lege oppfatter det kliniske bildet forenlig med iNPH. Dette vil ofte representere usikkerhet da den kliniske triaden i utgangspunktet kan ha flere årsaker, og andre tilleggssykdommer er vanlig.
- **Positiv respons på lumbal tappetest er en positiv indikator.** Imidlertid er ulempen ved tappetest at vurderingen kan være vanskelig og testen gjøres forskjellig ved de henvissende institusjonene. Mens testen har en høy spesifisitet, er den ikke sensitiv (høy positiv prediktiv verdi og lav negativ prediktiv verdi), dvs. en negativ test utelukker ikke nytte av shuntbehandling.
- **MR (CT) funn forenlig med iNPH.** Følgende informasjon er til stede ved henvisning og kan legges til grunn: Ventriculomegali (Evan's index >0,3). DESH tegn. Callosal vinkel <90 grader. Periventrikulær signalforandring.
- Vi tilstreber så god prediksjon som mulig for å unngå shuntkirurgi hos de som med liten sannsynlighet vil respondere. Derfor har vi tilgjengelig et sett av tilleggsundersøkelser. Indikasjonen for shuntkirurgi vil uansett legges til grunn en totalvurdering av klinikk, co-morbiditet, skrupelighet, radiologi, respons på CSF tapping, og resultater av tilleggsundersøkelser.

Tilleggsundersøkelser

Det er vel akseptert i fagmiljøet at klinikk + radiologi gir usikker prediksjon for shuntrespons. Derfor har vi tilgjengelig et sett av supplementære undersøkelser:

- 1) **Døgkontinuerlig ICP-puls måling.** ICP pulstrykksmåling har best prediktiv verdi for shuntrespons. Følgende gjennomsnitt over natten regnes som unormalt: Mean wave amplitude (MWA) i gjennomsnitt natt >4 mmHg, eventuelt med >5 mmHg i >10% av tiden. Ved gjennomsnittlig mean ICP >15 mmHg, regnes det som høytrykkshydrocephalus. Shuntbehandlingen adresserer primært CSF-komponenten ved iNPH da shuntoperasjonen primært bedrer den intrakraniell trykk-volum relasjonen hos disse pasientene.
- 2) **Glymfatisk MR (gMR).** Prediktiv verdi mtp shuntkirurgi er lavere enn for ICP måling, men denne utredningen adresserer også proteinopati-komponenten ved sykdommen. Ved gMR fås informasjon om ventrikulær refluks grad 3-4 (som sier noe om grad av CSF sirkulasjonssvikt og CSF eliminasjonen (selv om sistnevnte ikke vurderes kvantitativt. I tillegg innhentes anatomiske informasjon om nevrodegenerasjon som kan telle negativt: (1) Schelten's MTA grad 4. (2) Fazekas 3. (3) ERC tykkelse <2 mm.

- 3) **CSF utskillelse.** Det er en blodprøve som gir kvantitativ informasjon om CSF utskillelsen. Denne brukes per i dag i forskningssammenheng, og adresserer proteinopati-komponenten ved iNPH.
- 4) **Ventrikulær vannabsorpsjon.** Denne undersøkelsen gjøres ifm med ventrikulær infusjonstest og gir et absolutt kvantitativt mål på den ventrikulære vannabsorpsjonskapasiteten. Testen brukes primært hos de hvor det er mistanke om såkalt «*kompensert Hydrocephalus*».

Shuntoperasjon

- **Prepol.** 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. Operatør gjør en endelig preoperativ vurdering hvor man inkluderer pasienten og pårørende i vurderingen (såkalt shared decision-making).
- **Innleggelse.** Pasienten møter opp på avdelingen 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. Foreløpig blir OUS pasientene i avdelingen til de kan reise hjem, men målet må være overflytting til nevrologisk avdeling, tilsvarende for andre HSØ pasienter.
- **Shunttype.** Avdelingen bruker som hovedregel følgende shunttyper:
 - Integra Certas plus ventil med Siphonguard, innstilling 4.
 - Alternativ: Strata regulerbar ventil (åpningstrykk 1,5) med forkammer.
- **Hjernebiopsi.** Der er et mål å innføre hjernebiopsi som rutine ved shuntoperasjon da det adresserer proteinopati-komponenten ved iNPH. Biopsi tas fra samme sted som ventrikkelkateter føres inn. Basert på erfaringen så langt viser ca. 3-4/10 pasienter avleiring av amyloid- β og ca. 1/10 avleiring av tau. Avleiring av tau og/eller taler mot shunt revisjon på senere tidspunkt. Resultatene vil også veilede videre demens-behandling. I fremtiden må vurderes om pasienter med amyloid-avleiring er kandidat for medisiner som påvirker amyloid ved prodromal Alzheimer sykdom (i dag er medikamentet lecanemab godkjent).
- **Shunt-sløyfe.** Det etableres rutine for «iNPH-sløyfe» hvor 3 pasienter opereres samme dag med kontroll CT etter 6 timer og reise førstkomende dag (foreløpig bortsett fra OUS-pasienter).

Kontroller etter kirurgi

- Det er etablert standardisert epikrise mal for pasienter med iNPH som har gjennomgått shuntoperasjon.
- I epikrisen ønskes CT lokalt etter 1 og 6 uker, rekvirert av lokal sykehus. Begrunnelsen er at kronisk subduralt hematom/effusjon er hyppigste postoperative komplikasjon. For OUS pasienter, må pasientansvarlig nevrokirurg sørge for elektronisk 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.
- Det er etablert iNPH kvalitetsregister med fokus på resultat, utkomme og komplikasjoner til kirurgi.
- Pasienter med kronisk subduralt hematom eller andre komplikasjoner følges ved nevrokirurgisk avdeling i den akutt og subakutte fasen (dvs. til total regress av hematomet).

Utfyllende informasjon om iNPH

Diagnosen *idiopatisk normaltrykkshydrocephalus (iNPH)*:

iNPH er karakterisert av et sett 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 En annen studie fant en prevalens av iNPH 1,5% blant de som var 70 år gamle.⁶ Sykdommen er etter all sannsynlighet betydelig underbehandlet. Med en aldrende befolkning kan flere trenge behandling.

Uttrykket «idiopatisk» viser til at sykdommen har ukjent årsak. iNPH er en nevrodegenerativ tilstand (proteinopati) kombinert med svikt i cerebrospinalvæske (CSF) sirkulasjonen, dvs. en CSF-proteinopati. Sykdommen har fått mye fokus blant nevrokirurger fordi shuntkirurgi er den eneste effektive behandlingen. Shuntbehandling påvirker imidlertid ikke årsaken til nevrodegenerasjon.⁷

I litteraturen diskuteres fortsatt diagnostisk usikkerhet og hvor hyppig tilstanden forekommer.^{8,9} Et viktig synspunkt er at iNPH-diagnosen ofte er uttrykk for underliggende nevrodegenerativ sykdom som sekundært resulterer i ventrikelutvidelse.⁸ Diskusjonen er ikke minst knyttet til uklarhet om de diagnostiske kriteriene.

Det er god støtte i litteraturen for at iNPH er en progressiv tilstand. Forverring av klinisk status kan skje over uker og måneder, og det som tapes av funksjon kan ikke gjenvinnes.¹⁰ 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.

Hva bør ventetiden være for kirurgi

Følgende er målsetting for avdelingen:

- Ventetid fra utredning til behandling 3 måneder.
-

Diagnostiske kriterier for iNPH

Det er ikke konsensus i fagmiljøene hvordan stille en sikker diagnose. De Amerikansk-Europeiske retningslinjene fra 2005¹¹ (Tabell 2) og de Japanske retningslinjene, sist revidert i 2012 (Tabell 3),¹² 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.¹³ 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.¹³ 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.¹⁴

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

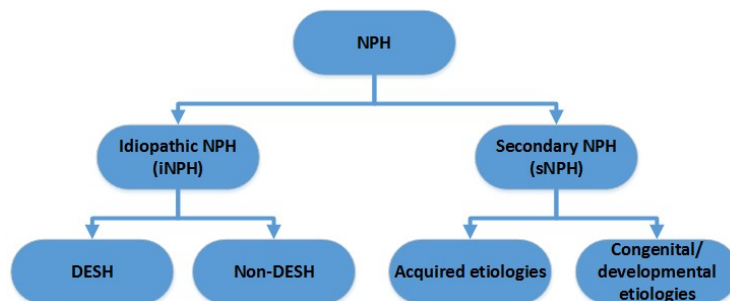


Fig. 1. Kategorisering av NPH, jfr. Japanske retningslinjer

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 nevrologisk vurdering før nevrokirurgi vurderes.

All den tid shuntkirurgi er eneste behandling for iNPH skulle en tro at pasienter som fyller 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.¹¹ Derfor skiller også retningslinjene mellom «Shunt-responsive» og «Shunt-non-responsive» iNPH, som går på tvers av kategoriene «Probable» og «Possible». Spesielt de Amerikansk-Europeiske retningslinjene vektlegger behov for tilleggsundersøkelser.¹⁵

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,^{16, 17} 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 %.¹⁴ Det er klart høyere risiko enn avdelingens erfaring. Likevel gjør komplikasjonsfaren at det er ønskelig bare å shunte pasienter som med stor sannsynlighet vil profitere klinisk på shunt.

ICP pulstrykk. Det finnes flere tilleggsundersøkelser som med ulik grad av sikkerhet kan predikere om pasienten vil ha nytte av shunt.¹⁵ Felles er at alle testene tar utgangspunkt i grad av CSF sirkulasjonssvikt og/eller trykkforhold intrakranielt. Ingen av testene tar høyde for den neurodegenerative (proteinopati) komponenten ved iNPH. Derfor finnes heller ingen perfekt test. De Amerikansk-Europeiske retningslinjene fremhever lumbal drenering over flere dager (extended lumbar drainage, ELD) som den test med best prediktive verdi.¹⁵ 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 dreneringen. 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 pulsattil hjernetrykk (ICP) for prediksjon av shuntrespons da den prediksjonen er på linje med ELD.¹⁸ 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.¹⁸ Vanlig tappetest (tapping av ca. 40 ml hjernevæske) velges ikke da den negative prediktive verdien er for lav,¹⁵ 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 pulsstrykkmålinger brukes.¹⁹ Nylig viste en sammenligning av de ulike testene at måling av pulsattil ICP slik det gjøres ved OUS kom best ut.²⁰ 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 %.¹⁵

Glymfatisk MR (gMR). 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^{21, 22} har vi nå etablert MR-basert utvelgelse av pasienter for shunt kirurgi som representerer ytterligere en forbedring fra tidligere praksis. Denne undersøkelsen vektlegger spesielt proteinopati-komponenten ved iNPH, se oversikt over MR biomarkører i Tabell 4. Spesielt vektlegges grad av ventrikulær refluks (Fig. 2). I en tidligere studie fant vi at de med ventrikulær refluks 3-4 også har høye puls ICP.²¹

CSF utskillelse. Det er en blodprøve som måler CSF utskillelseskapasiteten, men som foreløpig brukes mest i forskningssammenheng.²³ Noen iNPH pasienter har betydelig redusert utskillelsesrate, mens den er mindre påvirket hos andre.

Ventrikulær vannabsorpsjonskapasitet. Fra våren 2023, har vi kvantifisert ventrikulær vannabsorpsjonskapasitet. Denne undersøkelsen brukes mest hos de med spørsmål om såkalt kompensert hydrocephalus.

Hjernebiopsi som klinisk rutine

Tilleggsundersøkelsene CSF tappetest, drenering 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 nevro-degenerasjon er en sentral del av tilstanden.⁸ I den forbindelse er hjernebiopsi aktuelt da hjernevevsprøvene adresserer det nevro-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.⁸ Også en rekke forskningsrapporter fra flere land underbygger den diagnostiske verdien av hjernebiopsi ved iNPH.²⁴⁻³⁵ 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, men påvirker videre behandling og eventuelt behov for tilleggsbehandling. Måneder til år etter shuntkirurgi kan det komme spørsmål om shuntrevisjon fordi den kliniske bedringen av shunt avtar med tiden.³⁶ 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 (proteinopati). 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	+

Erfaring fra vår avdeling er at 30-40% av iNPH pasientene viser avleiring av A β mens 10% viser avleiring av tau.

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.¹² De Amerikansk-Europeiske retningslinjene anbefaler ingen spesiell shunt type.¹⁷

Basert på avdelingens erfaring velges VP shunt med en av de ventiltypene: 1) Certas plus ventil med Siphonguard med innstilling 4. 2) Strata 1,5 åpningstrykk.

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

American-European guidelines ¹¹				
		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 4th 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 H₂O) (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 ¹²				
	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 ^{37, 38}	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 ³⁷	
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. ³⁹
The callosal angel	The angel between lateral ventricles at the level of the posterior commissure. ⁴⁰
Disproportional enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH)	The combination of: 1. Enlarged ventricles. 2. Widening of Sylvian fissure. 3. Tight upper convexities. ³⁸
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 score⁴¹	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 lesions⁴²	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^{43, 44}	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, Wikkelsø C, Tisell M and Hellstrom P. Natural course of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 2013/12/03. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306117.
2. Jaraj D, Wikkelsø 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. Constantinescu C, Wikkelsø C, Westman E, et al. Prevalence of Possible Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus in Sweden: A Population-Based MRI Study in 791 70-Year-Old Participants. *Neurology* 2024; 102: e208037. 2023/12/22. DOI: 10.1212/wnl.000000000000208037.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Andrén K, Wikkelsø C, Tisell M and Hellström P. Natural course of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 806-810. 2013/12/03. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306117.
11. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, et al. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005; 57: S4-16; discussion ii-v. 2005/09/15.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

19. 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.
20. 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.
21. 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: fcaa187. 2021/01/01. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa187.
22. 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.
23. Hovd MH, Mariussen E, Uggerud H, et al. Population pharmacokinetic modeling of CSF to blood clearance: prospective tracer study of 161 patients under work-up for CSF disorders. *Fluids and barriers of the CNS* 2022; 19: 55. 2022/07/02. DOI: 10.1186/s12987-022-00352-w.
24. 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.
25. Pomeraniec IJ, Bond AE, Lopes MB and Jane JA, Sr. Concurrent Alzheimer's pathology in patients with clinical normal pressure hydrocephalus: correlation of high-volume lumbar puncture results, cortical brain biopsies, and outcomes. *J Neurosurg* 2016; 124: 382-388. 2015/09/05. DOI: 10.3171/2015.2.jns142318.
26. Herukka SK, Rummukainen J, Ihlainen 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.
27. Elobeid A, Laurell K, Cesarini KG and Alafuzoff I. 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.0000000000000191.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Bech-Azeddine R, Høgh 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.
33. 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.
34. 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.

35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E and Kuwana N. 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.
39. 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.
40. Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG and Larsson EM. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.