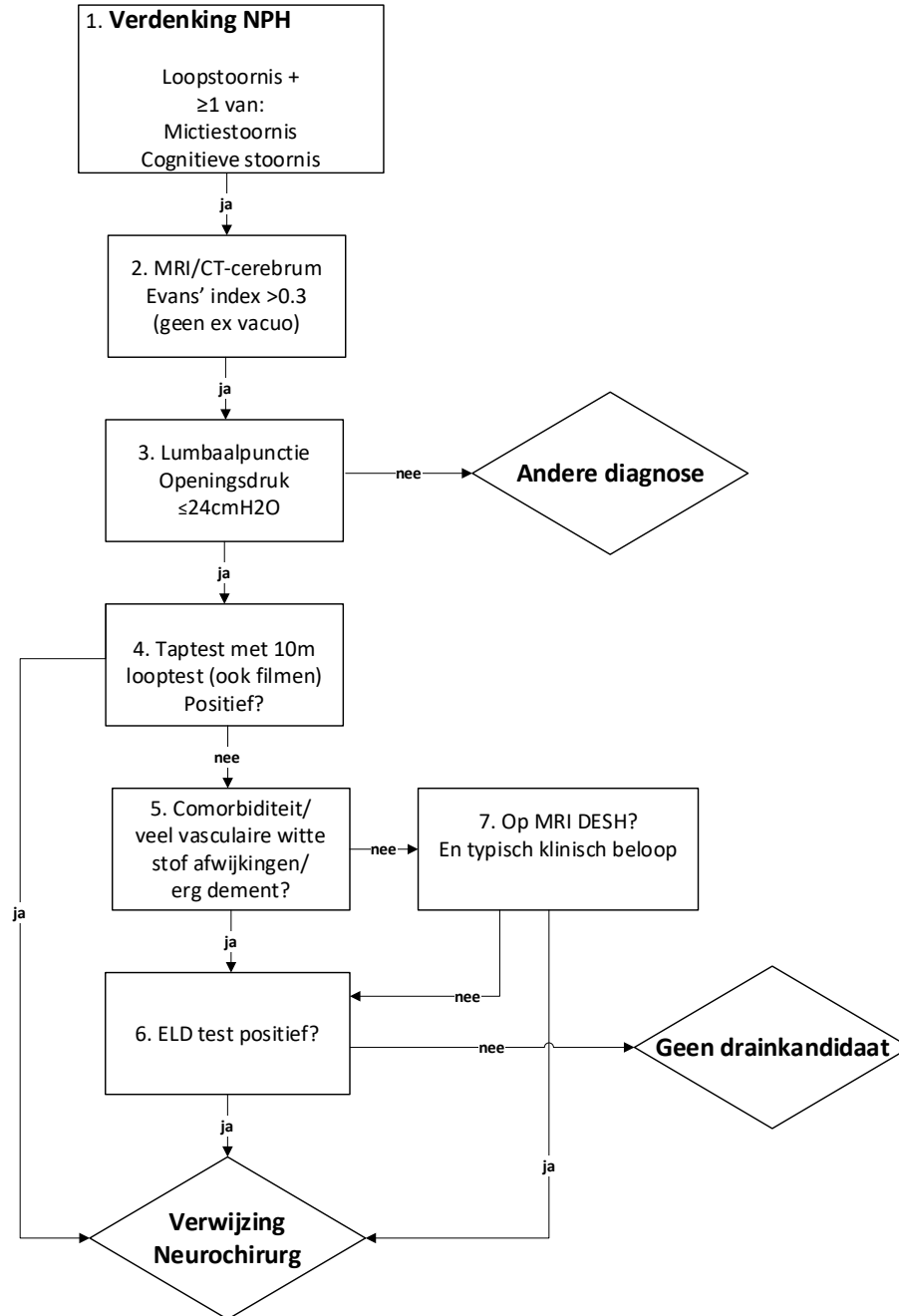


## Richtlijn Normal Pressure Hydrocephalus

### Flowchart NPH



Disclaimer

1 januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen

## Richtlijn Normal Pressure Hydrocephalus

Versie 1: E.J. dos Santos Rubio, A.J.W. Boon, E.J. Delwel (ongewijzigd verlengd in januari 2016)

Versie 2: R.M. vd Vuurst de Vries, A.J.W. Boon (neurologie), E.J. Delwel (neurochirurgie), M.W. Vernooij (neuroradiologie) (maart 2022)

### Toelichting flowchart NPH

1. NPH omvat drie klinische symptomen: **loopstoornis, cognitieve stoornis en mictieproblemen**. Niet alle kenmerken van de trias hoeven aanwezig te zijn ten tijde van de diagnose. De diagnose kan overwogen worden bij de aanwezigheid van loopstoornissen in combinatie met één van de of beide resterende kenmerken.

De loopstoornissen worden typisch gekenmerkt door breedbasisch looppatroon met kleine schuifelende pasjes, startprobleem, apractisch of 'magnetisch' looppatroon, en bloc draaien, exorotatie van de voeten, retropulsie en verminderde balans. Andere motore stoornissen kunnen aanwezig zijn zoals een stoornis in de fijne motoriek.

De cognitieve stoornissen worden onder andere gekenmerkt door: bradyfrenie, apathie, verminderde aandacht, korte termijn geheugen problemen, executieve dysfunctie, een slechte score bij afname van de MMSE en Stroop test.<sup>1</sup> Er mag geen sprake zijn van hoofdpijn, misselijkheid, braken of papiloedeem, passend bij een hoge druk hydrocephalus.

2. De voorkeur gaat uit naar een MRI hersenen, indien dit niet mogelijk is dan een CT-hersenen.

Op beide moet het volgende te zien zijn:

- Quadri-ventriculaire hydrocephalus zonder uitgesproken cerebrale atrofie (dus geen ventriculomegalie ex vacuo)
- Evans' index (ratio van maximale breedte frontaal hoornen en de maximale breedte van binnenzijde van de schedel op dat zelfde niveau) van  $>0.3$ , Fig. 1 .
- Geen tekenen van obstructie van liquorwegen.

Daarnaast kunnen voorkomen:

- DESH (disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus) (zie de uitleg later in deze richtlijn)
- Uitgezette temporaal hoornen zonder evidente hippocampus atrofie.
- Callosale hoek tussen de 40 en 90 graden
- Periventriculaire hyperintensiteit op de T2 serie
- Flow void fenomeen over het aquaduct (als indicatie dat er geen obstructieve hydrocephalus is)

**Nb. Zet in de radiologie aanvraag specifiek de vraag of er gekeken kan worden naar DESH, callosale hoek en de Evans' index.**



Fig 1. Evans' index: ratio van de maximale breedte van de frontaal hoornen en de maximale breedte van de binnenzijde van de schedel op dat niveau is  $>0.3$ .<sup>2</sup>

3. Bij NPH is er een openingsdruk van 6-24 cmH<sub>2</sub>O. Een hogere openingsdruk past niet bij een NPH. <sup>1</sup>

4. Alleen als de patiënt een drainoperatie overweegt wordt er een taptest gedaan.

Eerst een 10 meter looptest: het aantal seconden en het aantal passen dat een patiënt nodig heeft om 10 meter af te leggen (gemiddelde nemen van 3 x 10 meter lopen).

Hierna volgt een lumbaalpunctie (LP) waarbij 40-50cc liquor wordt afgenomen.

Zowel na 30 als na 60 minuten opnieuw dezelfde looptest.<sup>3</sup>

De test is positief indien er minimaal 20% afname is van het aantal passen en/of aantal seconden.

Belangrijk is om het lopen voor en na de LP te filmen, het is mogelijk dat de patiënt in de dagen na de LP nog verbetert. Vraag de patiënt dit dan ook te filmen. De patiënt kan dan alsnog in aanmerking komen voor een drain. Nb. bij een patiënt die zeer ernstig dement is (bv MOCA <20) moet er kritisch worden gekeken of hij/zij überhaupt in aanmerking komt voor een operatie. Wat in deze beslissing kan meewegen is de aanwezigheid van veel witte stof afwijkingen (Fazekas >2), comorbiditeit en al dan niet een typisch MRI beeld (bv DESH).

Daarnaast kan bij een patiënt die klinisch juist nog erg goed is (10 meter looptest <10seconden) worden gewacht met een drain plaatsing, omdat op dat moment de risico's van de operatie niet opwegen tegen de te behalen winst. Deze patiënt kan dan middels de 10 meter looptest worden vervolgd.

5. In sommige gevallen kan de patiënt met een negatieve taptest toch direct naar de neurochirurg worden doorverwezen. Maar daarvoor mag de patiënt niet teveel co-morbiditeit hebben, dit omdat dan de kans kleiner is dat er een goede respons op een drain zal zijn.<sup>4</sup> De loopstoornis moet duidelijk op de voorgrond staan en patiënt mag niet te dement zijn (MOCA ≥24). Bij twijfel of er een subcorticale of corticale dementie speelt kan een NPO overwogen worden. Daarnaast mogen er niet teveel vasculaire witte stof afwijkingen te zien zijn op MRI-hersenen (Fazekas ≤2). <sup>5,6</sup>

6. -ELD plaatsing gedurende 72 uur met een productie van 10-15cc per uur.<sup>7</sup>

-Dagelijks de drain productie noteren in het patiëntendossier.

-Elke dag de ELD even dichtzetten en een 10 meter looptest uitvoeren, als al verbetering dan kan de ELD uit en patiënt naar huis.

7. Om direct naar de neurochirurg doorverwezen te worden moet er, naast de voorwaarden die bij punt 5 genoemd zijn, sprake van DESH zijn op de MRI-hersenen en een typisch klinisch beloop waarbij de loopstoornis op de voorgrond staat. Het komt namelijk voor dat patiënten geen verbetering bij de ELD test hebben maar er toch een goede respons op een drain operatie is. <sup>8,9</sup>

In bovengenoemde groep patiënten is een ELD test niet nodig.

## Achtergrond informatie

### Introductie

In 1965 werd NPH voor het eerst beschreven door Hakim en Adams als een quadri-ventriculaire hydrocephalus met normale liquor-druk met de volgende trias aan symptomen: loopstoornis, urine-incontinentie en dementie. Daarbij beschreven zij dat dit beeld kon verbeteren na een shunt operatie ondanks het feit dat er geen sprake is van een verhoogde liquor-druk.<sup>10</sup>

NPH kan onderverdeeld worden in idiopathisch en secundair. Oorzaken voor een secundaire NPH zijn onder andere meningitis, subarachnoidale bloeding, infarct, intraventriculaire bloeding, achondroplasia, hersenletsel door trauma, of een aquaductstenose. Deze richtlijn gaat alleen over idiopathische NPH, In deze richtlijn wordt dus met NPH alleen idiopathische NPH bedoelt.

Idiopathische NPH komt vooral voor bij oudere patiënten en heeft een langzaam progressief beloop.<sup>1</sup>

Een vroege diagnose van NPH is belangrijk omdat het een potentieel behandelbare ziekte is waarbij het van belang is om vast te stellen of een patiënt een potentiële drainresponder kan zijn. Daarbij is aangetoond dat een vroege behandeling een beter resultaat geeft.<sup>11,12</sup>

### Klinisch beeld

Zoals hierboven beschreven bestaat het klinisch beeld van een patiënt met NPH uit een trias van symptomen: loopstoornis, urine-incontinentie en cognitieve stoornissen, waarbij deze niet gelijktijdig aanwezig hoeven te zijn om de diagnose te stellen. De symptomen moeten wel minimaal 3-6 maanden aanwezig zijn en progressief zijn.<sup>1</sup>

Loopstoornis: Er is een magnetisch breedbasisch looppatroon waarbij het lijkt of de voeten van de patiënt aan de grond vastplakken tijdens het lopen. Er is een apraxie van de ledematen met startproblemen. De balans is verminderd waardoor patiënten makkelijk vallen (vaak naar achteren). Ook kunnen patiënten hypertoon, akinetisch of juist hypotoon zijn.<sup>1,13</sup>

Cognitieve stoornis: Er is sprake van een frontaal subcorticale dementie, subcorticale kenmerken daarbij zijn bijvoorbeeld: bradyfrenie, verminderde aandacht, apathie, stoornis in executief functioneren en verminderde recall. Daarnaast kan er ook sprake zijn van depressie, manie, psychose of obsessief compulsief gedrag. Niet typisch voor NPH zijn taalstoornissen, problemen met benoemen, hallucinaties, delier en verlies van autobiografisch geheugen.<sup>14,15</sup>

Urine incontinentie: Meestal staat urine incontinentie niet op de voorgrond. Vaak krijgen patiënten eerst imperatieve mictiedrang en toename van frequentie wat uiteindelijk uitmondt in urge incontinentie. Het trage looppatroon van NPH patiënten maakt tijdig bij het toilet zijn lastig waardoor de urge incontinentie meer opvalt.<sup>3</sup>

### Pathofysiologie

De pathofysiologie van het ontstaan van een idiopathische NPH is niet duidelijk. Er zijn wel hypothesen over de etiologie die invloed kunnen hebben op de liquor dynamiek.<sup>16</sup> Verminderde liquor absorptie leidt tot een verhoogd liquor volume. Omdat dit langzaam gaat ontstaat er compensatoir een verhoogd ventrikel volume waardoor de intracraniale druk normaal blijft.<sup>3</sup> Mogelijk is er een rol voor het glymfatische systeem (het klaringsmechanisme voor het verwijderen van interstitiële vloeistof en extracellulaire opgeloste stoffen uit de interstitiële compartimenten van hersenen en ruggenmerg), maar hier moet nog verder onderzoek naar worden verricht.<sup>17</sup>

Patiënten met NPH hebben vaak ook witte stof afwijkingen. Dit betreffen zowel periventriculair als diepe witte stof afwijkingen, in een multiple lineaire regressie analyse waren echter alleen de periventriculaire witte stof afwijkingen geassocieerd met de Evans'index.<sup>18</sup>

Daarnaast is er een associatie tussen NPH en vasculaire risicofactoren zoals hoge bloeddruk.<sup>19,20</sup> Door deze risicofactoren ontstaan microcirculatiestoornissen in de witte stof waardoor vasculaire ischemische lesies en

subcorticale lacunaire infarcten kunnen ontstaan, waardoor deze regio extra gevoelig is voor compressie. Naast het voorkomen van microangiopathie, is het voorkomen van axonale degeneratie in dit gebied niet vreemd.<sup>18,21,22</sup> De symptomen van NPH lijken secundair te zijn aan compressie van de periventriculaire structuren. De loopstoornissen en urine-incontinentie lijken te ontstaan door verstoring van centrale vezels van de periventriculaire witte stof. Het dementiële beeld ontstaat door compressie van de periventriculaire limbische en subcorticale structuren. Ook patiënten met veel witte stof afwijkingen kunnen baat hebben bij een drain operatie, al laten sommige studies zien dat het effect dan minder lang aanhoudt.<sup>22,23</sup>

## **Aanvullend onderzoek**

### *Beeldvormend onderzoek*

De diagnose van een quadriventriculaire hydrocephalus kan gesteld worden op basis van een MRI of CT hersenen. De MRI-hersenen heeft wel de voorkeur, dit biedt namelijk meer informatie omtrent bijkomende cerebrovasculaire ziekte en kenmerken die positief correleren met NPH. De aanwezigheid van periventriculaire leukoariosis kan inzicht geven in de mate waarin witte stof aantasting een rol speelt bij het ontstaan van NPH. Flow void over het aquaduct is een kenmerk van liquorpassage en dus van de afwezigheid van obstructie. Bij een NPH is er sprake van een quadriventriculaire hydrocephalus zonder atrofie, als er wel atrofie is zullen de perifere sulci prominenter worden.

### Evans' index

De Evans' index is een maat voor hydrocephalus maar houdt geen rekening met eventuele atrofie.

De term ventriculomegalie wordt gebruikt voor een toegenomen CSF hoeveelheid in het ventriculaire systeem alleen, dit in tegenstelling tot de term hydrocephalus die een verhoogde hoeveelheid CSF in zowel de ventrikels als in de extraventriculaire craniale subarachnoidale ruimte omvat. De Evans' index is daarom niet specifiek voor NPH. In een population-based studie werd gevonden dat mannen >80 jaar een gemiddelde Evans' index van 0.3 hebben.<sup>24</sup> Een Evans' index van >0.3 is een essentieel criterium voor de diagnose NPH op beeldvorming.

### DESH

Een MRI-kenmerk dat specifiek is voor NPH is DESH. DESH is een term die voor het eerst werd gedefinieerd in 2010 en is geassocieerd met een goede respons op een shunt operatie.<sup>25</sup> DESH staat voor 'disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus'. Om aan DESH te voldoen moet er sprake zijn van 'tightness' van de hoge convexiteit ('crowding' van sulci tegen de vertex) met daarnaast disproportioneel vergrote fissuren van Sylvius en ventriculomegalie. Dit beeld ontstaat omdat de hoeveelheid liquor niet alleen in de ventrikels toeneemt maar ook in de subarachnoidale ruimte. Hierdoor hoopt het op in de grote fissuren rond de hersenen en verplaatst daarbij het omliggende hersenweefsel. Hierdoor ontstaan verwijde fissuren van Sylvius en juist een 'tightness' van de hoge convexiteit.<sup>25</sup>

Van de verschillende onderdelen van DESH is de tightness van de hoge convexiteit ('tight junction') het meest geassocieerd met een goede respons op een shunt operatie.<sup>26</sup> We kijken echter niet alleen naar DESH omdat dit onvoldoende sensitief is voor NPH, het zou dan goed mogelijk zijn dat we mogelijke drain kandidaten missen.<sup>27</sup>

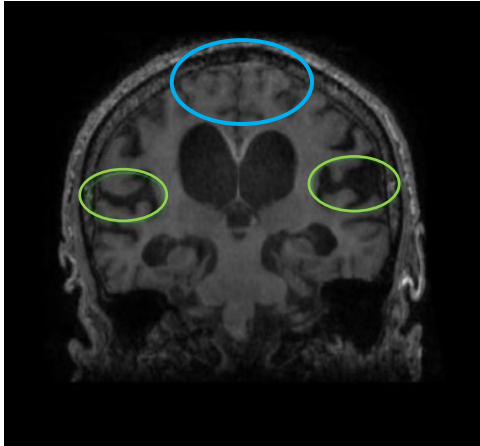


Fig 2. DESH (tight high convexity (blauwe cirkel) , vergrote fissuren van sylvius (groene cirkels), ventriculomegalie) <sup>28</sup>

### Callosale hoek

Bij toename van het ventrikel volume verandert in coronale vlak de callosale hoek. Deze hoek is in NPH kleiner dan wanneer er sprake is van meer atrofie zoals bij alzheimer. Een callosale hoek tussen de 40 en 90 graden kan goed bij NPH passen.<sup>29</sup> Een nadeel is dat de hoek waarin het wordt gemeten belangrijk is (loodrecht op de anterior commissure (net boven derde ventrikel)-posterior commissure lijn), en de locatie (ter hoogte van de posterior commissuur (Fig 3)). Een kleine rotatie van het coronale veld heeft al effect op de meting.<sup>30</sup>

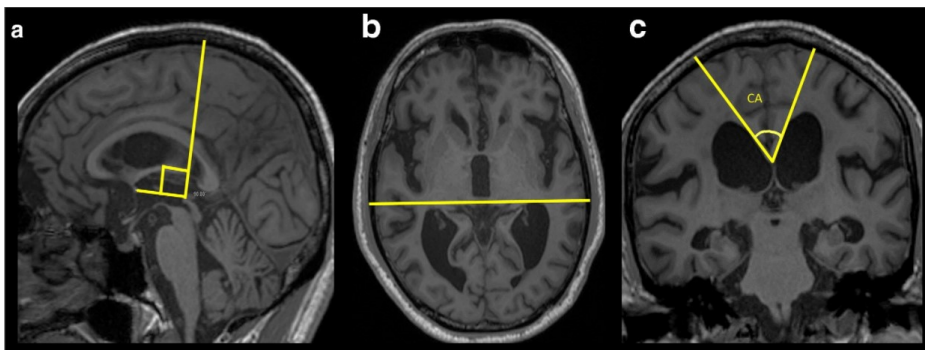


Fig 3. Callosale hoek: gemeten tussen de wanden van de laterale ventrikels in het coronale vlak loodrecht op de anterior-posterior commissure lijn (a), en ter hoogte van de posterior commissuur (b). 40-90 graden past bij NPH (c).<sup>30</sup>

### Openingsdruk en Taptest

De International Guidelines van NPH houden een LP openingsdruk van 6-24 cmH<sub>2</sub>O aan. Indien de druk hoger is dan 24 cmH<sub>2</sub>O beschouwen we de hydrocephalus niet als NPH.<sup>1</sup>

Als de kliniek bij een NPH past en de openingsdruk is  $\leq 24$ cmH<sub>2</sub>O volgt een taptest met voorafgaand daaraan een gefilmde 10 meter looptest. Er dient een ruime hoeveelheid liquor afgetapt te worden (40-50cc). Bij minder liquor afname is de kans dat de looptest negatief is groter, waardoor dus veel eventuele drain responders gemist worden.

Liquor wordt aangemaakt met een snelheid van 0.3mL/min. Dus na 3 uur is de afgetapte liquor weer aangemaakt. Daarom is het van belang niet te lang te wachten met de 10 meter looptest na het aftappen van de liquor.<sup>3,31</sup> Daarnaast moeten patiënten vaak even bijkomen na een LP. We doen daarom de looptest zowel 30 als 60 minuten

na de LP. Echter is het ook beschreven dat patiënten zelfs na 24 uur nog verbeteren na een taptest. Het onderzoek dat is verricht naar de voorspellende waarde van een taptest voor een goede respons op een drain laat een grote spreiding in sensitiviteit zien (26-87%), er is dus een reële kans dat drainresponders worden gemist met de taptest. Wel is de positief voorspellende waarde hoog (92% (range van 73-100%); de kans dat iemand met een positieve taptest goed op een drain reageert is dus groot.<sup>31</sup>

#### *ELD test*

Bij een negatieve taptest is het zinvol om een ELD test te verrichten. Een aanzienlijke hoeveelheid patiënten met een negatieve taptest maar een positieve ELD test reageren namelijk goed op een drain. Wat betreft de voorspellende waarde van de ELD test (na een negatieve taptest) is er wel weer een spreiding tussen de verschillende studies, waarbij de positief voorspellende waarde in alle studies hoog is (87-100%) maar de negatief voorspellende waarde net als bij de taptest erg uiteen loopt (36-100%).

Er zijn dus patiënten die geen effect laten zien op een ELD test maar toch goed op een drain reageren.<sup>7,32 8,9</sup>

Daarom laten we in de subgroep patiënten met een typisch klinisch beloop en DESH op de MRI-hersenen de ELD test achterwege. Zij worden ondanks een negatieve taptest verwezen naar de neurochirurg mits ze niet teveel comorbiditeit of vasculaire witte stofafwijkingen (Fazekas  $\leq 2$ ) hebben en niet te dement zijn (MOCA  $\geq 24$ ). Het complicatie risico van een ELD is laag, gedocumenteerde complicaties zijn infecties, radiculopathie en inadequate lokalisatie van de ELD tip.<sup>7,32</sup>

#### *Alzheimer biomarkers*

NPH en Alzheimer gaan vaak samen, in 30% van de patiënten die tijdens een drain operatie een biopsie kregen werd Alzheimer pathologie gevonden. Sommige studies claimen dat Alzheimer biomarkers (Tau en amyloid beta) kunnen differentiëren tussen Alzheimer en NPH (of NPH + Alzheimer), waarbij er bij NPH zowel een laag amyloid beta als een laag Tau wordt gevonden en bij Alzheimer een laag amyloid beta maar een hoog Tau. Daarbij is het opvallend dat er bij NPH patiënten herstel van biomarker levels wordt gezien na een drain operatie.<sup>33,34</sup> Deze studies keken helaas niet naar klinisch herstel.

Een recente meta-analyse laat zien dat NPH patiënten met een hoog Tau in de liquor vaker een slechte respons op een drainoperatie hebben dan patiënten met een laag Tau in de liquor. Er blijven echter wel veel patiënten die ondanks een hoog Tau toch goed op een drain reageren.<sup>35</sup>

Bijzonder is dat in een andere recente studie de onderzoekers vonden dat NPH patiënten die ook een biomarker en cognitief profiel hadden dat paste bij Alzheimer (dus hoog Tau in de liquor) klinisch juist beter herstelden na een taptest dan patiënten zonder dit profiel.<sup>36,37</sup> Hoe dit kwam is niet duidelijk. Er is wel een theorie hoe een drain operatie alzheimer biomarkers in de liquor kan beïnvloeden. Bij een hydrocephalus wordt het brein gecompriëerd, hierdoor is er een vermindering van interstitiële ruimte en is er hierdoor minder eiwit drainage richting de liquor. Hierdoor zijn er dus lage levels van Tau en Amyloid beta in de liquor. Na een drain operatie is het brein niet meer gecompriëerd en is er meer ruimte voor de interstitiële ruimte om meer eiwitten in de liquor te draineren. Het zou dus kunnen zijn dat de lage Amyloid beta en Tau levels misleidende informatie geven wat betreft het onderscheiden van NPH van NPH + Alzheimer.<sup>38</sup> Hoe het komt dat de patiënten met een Alzheimer biomarker en cognitief profiel beter reageerden op een taptest dan de patiënten zonder dit profiel wordt hiermee niet verklaard.

Vanwege de tegenstrijdige resultaten in de literatuur over deze biomarkers in relatie tot NPH/Alzheimer, en de theorie dat de verandering in het eiwit profiel in de liquor juist veroorzaakt wordt door de hydrocephalus en daarom dus een vertekend beeld geeft, is dit niet als standaard bepaling opgenomen in deze richtlijn.

## Behandeling

Het is belangrijk om de diagnose NPH zo vroeg mogelijk te stellen omdat is gebleken dat snelle behandeling een beter resultaat geeft.<sup>13 12</sup> Echter als een patiënt klinisch nog erg goed is (10 meter looptest <10seconden) kan er worden gewacht met een drain plaatsing, omdat op dat moment de risico's van de operatie niet opwegen tegen de te behalen winst. Deze patiënt kan dan middels de 10 meter looptest worden vervolgd.

De behandeling van NPH is het plaatsen van een drain. Er zijn verschillende soorten drains. De meest gangbare en meeste geplaatste is de ventriculoperitoneale drain (VP-drain). Als er een contra-indicatie voor deze drain is kan er een ventriculoatriale, ventriculopleurale of een lumboperitoneale drain geplaatst worden. De plaatsing van een klep met een extern regelbare weerstand (bijv Strata klep, Certas klep of Codman Hakim systeem) biedt mogelijkheden om de drain te fine-tunen zodat de optimale stand kan worden gezocht waarbij de drain maximaal effect heeft zonder overdrainage. De klep bevat een anti siphon device (ASD) om overdrainage in staande of zittende positie door hevelen te voorkomen.

De belangrijkste complicaties zijn subdurale effusie of bloeding (door overdrainage) (4.5%), intracerebraal hematoom of infarct (0.2%) en draininfectie 3.5%. in 13% is er een drainrevisie nodig. Het risico op een infectie kan verminderd worden door het gebruik van met antibiotica geïmpregneerde onderdelen. Ook kan er door overdrainage gehoorsvermindering optreden, 75% herstelt hiervan binnen 6-12weken. Er is een mortaliteit van 0.2%. Deze cijfers komen uit een review waar studies vanaf 2006 zijn bekeken.<sup>39</sup>

Het plaatsen van een drain garandeert niet een definitieve verbetering van de symptomen van NPH. Verbetering van de loopstoornissen en mictieproblemen is het meest voorkomend, gevolgd door verbetering van cognitieve klachten. Vooral in de eerste drie maanden is er verbetering van klachten, na een jaar varieert de verbetering tussen de 33-91% (gemiddeld 71%). Echter bij langere follow-up perioden wordt gezien dat klachten opnieuw kunnen toenemen. Tenminste 3 jaar na de operatie wordt er nog een effect gezien bij 65% (met wel een brede spreiding tussen de verschillende studies 31-96%).<sup>39</sup>

Een verslechtering na een langere periode na drainplaatsing wordt in verband gebracht met co-morbiditeit van de patiënt (vasculaire aandoeningen, gecombineerde neurodegeneratieve aandoening zoals Parkinson of Alzheimer). Een andere behandelingsoptie van NPH is een endoscopische derde ventriculostomie (EDV).<sup>40</sup> Dit geldt voor zowel iNPH als voor een sNPH. Succes percentages hebben een grote range (40-70%). Er is een betere kans van slagen bij gedecompenseerde aquaductstenose met het beeld van NPH. Het voordeel van deze ingreep is dat er geen drain is met de daarbij horende complicaties. Echter lijkt er een wat kleinere kans op succes te zijn. Een voor de hand liggende verklaring is het feit dat het in de meeste gevallen gaat om een communicerende hydrocephalus. De complicaties van een EDV zijn accidenteel letsel van structuren rond de bodem van de derde ventrikel (kleine kans in ervaren handen), infectie, stomie dysfunctie, cerebraal hematoom en reobstructie van de stomie.<sup>41</sup>



## Referenties

1. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005;57(3 Suppl):S4-16; discussion ii-v.
2. Park HY, Kim M, Suh CH, Lee DH, Shim WH, Kim SJ. Diagnostic performance and interobserver agreement of the callosal angle and Evans' index in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2021;31(7):5300-5311.
3. Graff-Radford NR, Jones DT. Normal Pressure Hydrocephalus. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25(1):165-186.
4. Kiefer M, Eymann R, Steudel WI. Outcome predictors for normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl*. 2006;96:364-367.
5. Bugalho P, Alves L. Normal-pressure hydrocephalus: white matter lesions correlate negatively with gait improvement after lumbar puncture. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109(9):774-778.
6. Atasoy B, Aralasmak A, Cetinkaya E, et al. Normal Pressure Hydrocephalus: Clinical Symptoms, Cerebrospinal Fluid Flow Metrics and White Matter Changes. *J Comput Assist Tomogr*. 2020;44(1):59-64.
7. Haan J, Thomeer RT. Predictive value of temporary external lumbar drainage in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 1988;22(2):388-391.
8. Nunn AC, Jones HE, Morosanu CO, et al. Extended lumbar drainage in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Br J Neurosurg*. 2021;35(3):285-291.
9. Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005;57(3 Suppl):S17-28; discussion ii-v.
10. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic Occult Hydrocephalus with "Normal" Cerebrospinal-Fluid Pressure. A Treatable Syndrome. *N Engl J Med*. 1965;273:117-126.
11. Petersen RC, Mokri B, Laws ER, Jr. Surgical treatment of idiopathic hydrocephalus in elderly patients. *Neurology*. 1985;35(3):307-311.
12. Kazui H, Miyajima M, Mori E, Ishikawa M, Investigators S-. Lumboperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): an open-label randomised trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(6):585-594.
13. Knutsson E, Lying-Tunell U. Gait apraxia in normal-pressure hydrocephalus: patterns of movement and muscle activation. *Neurology*. 1985;35(2):155-160.
14. Picascia M, Zangaglia R, Bernini S, Minafra B, Sinforiani E, Pacchetti C. A review of cognitive impairment and differential diagnosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Funct Neurol*. 2015;30(4):217-228.
15. Isaacs AM, Williams MA, Hamilton MG. Current Update on Treatment Strategies for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(12):65.
16. Wang Z, Zhang Y, Hu F, Ding J, Wang X. Pathogenesis and pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26(12):1230-1240.
17. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):1016-1024.
18. Inatomi Y, Yonehara T, Hashimoto Y, Hirano T, Uchino M. Correlation between ventricular enlargement and white matter changes. *J Neurol Sci*. 2008;269(1-2):12-17.
19. Graff-Radford NR, Knopman DS, Penman AD, Coker LH, Mosley TH. Do systolic BP and pulse pressure relate to ventricular enlargement? *Eur J Neurol*. 2013;20(4):720-724.

20. Jaraj D, Agerskov S, Rabiei K, et al. Vascular factors in suspected normal pressure hydrocephalus: A population-based study. *Neurology*. 2016;86(7):592-599.
21. Tullberg M, Hultin L, Ekholm S, Mansson JE, Fredman P, Wikkelso C. White matter changes in normal pressure hydrocephalus and Binswanger disease: specificity, predictive value and correlations to axonal degeneration and demyelination. *Acta Neurol Scand*. 2002;105(6):417-426.
22. Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, et al. Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: the role of cerebrovascular disease. *J Neurosurg*. 1999;90(2):221-226.
23. Tisell M, Tullberg M, Hellstrom P, Edsbacke M, Hogfeldt M, Wikkelso C. Shunt surgery in patients with hydrocephalus and white matter changes. *J Neurosurg*. 2011;114(5):1432-1438.
24. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelso C. Estimated ventricle size using Evans index: reference values from a population-based sample. *Eur J Neurol*. 2017;24(3):468-474.
25. Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N, Study of Ioni. Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2010;7:18.
26. Narita W, Nishio Y, Baba T, et al. High-Convexity Tightness Predicts the Shunt Response in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(10):1831-1837.
27. Lee WJ, Wang SJ, Hsu LC, Lirng JF, Wu CH, Fuh JL. Brain MRI as a predictor of CSF tap test response in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol*. 2010;257(10):1675-1681.
28. Skalicky P, Vlasak A, Mladek A, et al. Role of DESH, callosal angle and cingulate sulcus sign in prediction of gait responsiveness after shunting in INPH patients. *J Clin Neurosci*. 2021;83:99-107.
29. Ishii K, Kanda T, Harada A, et al. Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol*. 2008;18(11):2678-2683.
30. Lee W, Lee A, Li H, et al. Callosal angle in idiopathic normal pressure hydrocephalus: small angular mal-rotations of the coronal plane affect measurement reliability. *Neuroradiology*. 2021;63(10):1659-1667.
31. Mihalj M. CSF tap test - Obsolete or appropriate test for predicting shunt responsiveness? A systemic review. *J Neurol Sci*. 2016;370:157.
32. Walchenbach R, Geiger E, Thomeer RT, Vanneste JA. The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(4):503-506.
33. Agren-Wilsson A, Lekman A, Sjoberg W, et al. CSF biomarkers in the evaluation of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*. 2007;116(5):333-339.
34. Kapaki EN, Paraskevas GP, Tzerakis NG, et al. Cerebrospinal fluid tau, phospho-tau181 and beta-amyloid1-42 in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a discrimination from Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2007;14(2):168-173.
35. Thavarajasingam SG, El-Khatib M, Vemulapalli KV, et al. Cerebrospinal fluid and venous biomarkers of shunt-responsive idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022.
36. Muller-Schmitz K, Krasavina-Loka N, Yardimci T, et al. Normal Pressure Hydrocephalus Associated with Alzheimer's Disease. *Ann Neurol*. 2020;88(4):703-711.
37. Halperin JJ, Pascual-Leone A, Saper CB. Symptomatic Hydrocephalus with Normal Cerebrospinal Pressure and Alzheimer's Disease. *Ann Neurol*. 2020;88(4):685-687.
38. Graff-Radford NR. Alzheimer CSF biomarkers may be misleading in normal-pressure hydrocephalus. *Neurology*. 2014;83(17):1573-1575.

39. Toma AK, Papadopoulos MC, Stapleton S, Kitchen ND, Watkins LD. Systematic review of the outcome of shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(10):1977-1980.
40. Gangemi M, Maiuri F, Buonamassa S, Colella G, de Divitiis E. Endoscopic third ventriculostomy in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2004;55(1):129-134; discussion 134.
41. Giordan E, Palandri G, Lanzino G, Murad MH, Elder BD. Outcomes and complications of different surgical treatments for idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2018:1-13.