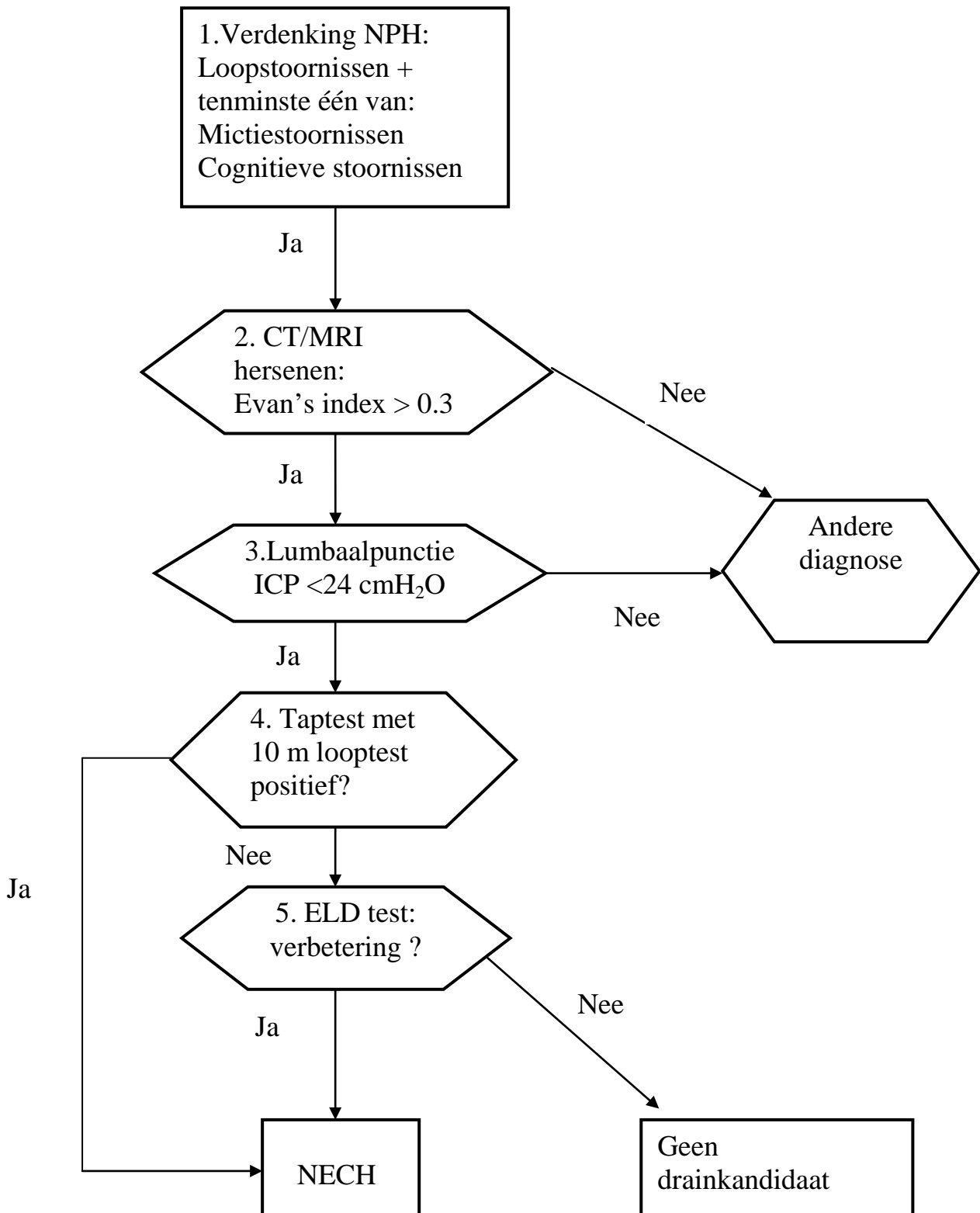


NPH flowchart



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 attentie op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen

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

De loopstoornissen worden gekenmerkt door breedbasisch looppatroon met kleine schuifelende pasjes, startprobleem, “apractisch” of “magnetisch” looppatroon, *en bloc* draaien, exorotatie voeten, retropulsie en verminderde balans.

De cognitieve stoornissen worden gekenmerkt door: bradyfrenie, verminderde fijne motoriek, verminderde aandacht, korte termijn geheugen problemen, executieve dysfunctie. Een MMSE heeft een verlaagde score bij testen. **Error! Bookmark not defined.**

Er mag **geen** sprake zijn van hoofdpijn, misselijkheid, braken of papiloedeem!

2. De voorkeur gaat uit naar MRI hersenen, echter indien dit niet mogelijk is i.v.m. bijv. een pacemaker kan een CT hersenen verricht worden. Op beide **moet** het volgende te zien zijn: quadriventriculaire hydrocephalus zonder uitgesproken cerebrale atrofie; **Evan’s index** (ratio van maximale breedte frontale hoornen en de maximale breedte van binnenzijde van de schedel $>0,3$, Fig. 1)¹; geen tekenen van obstructie van liquorwegen. Eén van de volgende ondersteunende kenmerken mogen voorkomen op MRI:

- Uitgezette temporaal hoornen zonder evidente hippocampus atrofie.
- Callosaal hoek van 40 graden of meer².
- Periventriculaire hyperintensiteit.
- Aquaduct of 4^e ventrikel flow void. **Error! Bookmark not defined.**

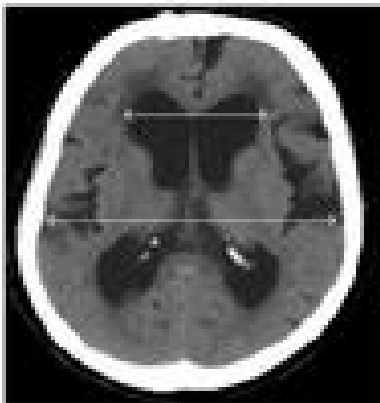


Fig 1. Evan’s index: ratio van maximale breedte frontale hoornen en de maximale breedte van binnenzijde van de schedel is $>0,3$

.3. **NPH openingsdruk** zit tussen 6 – 24 cm H₂O. Een hogere openingsdruk past niet bij een NPH. **Error! Bookmark not defined.**

4. **10 meter looptest**: het aantal seconden en passen dat patiënt nodig heeft om 10 meter af te leggen. 3x herhalen en het gemiddelde van de drie testen nemen.

Vervolgens wordt een lumbaal punctie verricht met afname van ongeveer 40-50cc liquor.

Na een uur daarna opnieuw de looptest.

Indien looppatroon, en snelheid verbeterd zijn en aantal passen afgenomen is, impliceert dit dat patiënt eventueel kandidaat is voor het plaatsen van een drain. Minimaal 20% afname van het aantal looppassen word gezien als verbetering na taptest.

5. **ELD** plaatsing gedurende 72 uur met een productie van 10 cc per uur.¹²

Normal Pressure Hydrocephalus (NPH)

E.J. dos Santos Rubio, A.J.W. Boon, E.J. Delwel: ontgewijzigd verlengd in januari 2016

Introductie

In 1965 werd door Hakim en Adams NPH omschreven: quadriventriculaire hydrocephalus met normale liquordruk, waarbij de volgende trias van symptomen zich voordoet: loopstoornissen, urine-incontinentie en dementie.

NPH kan onderverdeeld worden in idiopathisch of secundair. De oorzaken zijn bv. meningitis, subarachnoidale bloeding, infarct, intraventriculaire bloeding, mucopolysaccharidose van meningen, achondroplasia, hersenletsel door trauma, gecompenseerde aquaductstenose.

Deze richtlijn gaat over **idiopathische NPH**.

Idiopathische NPH (iNPH) komt voor bij oudere patiënten (m.n. 60 -70 jaar) vanaf de leeftijd van 40 jaar. Secundaire NPH (sNPH) kan op alle leeftijden voorkomen. NPH heeft per definitie een langzaam progressief beloop. De diagnose iNPH stelt men door de combinatie van anamnese, neurologisch onderzoek, beeldvorming en verder aanvullend onderzoek, waarbij het van belang is duidelijk te stellen of patiënt een potentiële shuntresponder kan zijn Error! Bookmark not defined.

Pathofysiologie

De pathofysiologie van het ontstaan van een idiopathische NPH is niet duidelijk. Er bestaan meerdere hypothesen hierover. Een drietal voorbeelden zijn hieronder omschreven.

- Hypothese 1: Verstoorde absorptie van liquor bij arachnoidale granulaties van Pacchioni waardoor verhoogde resorptieweerstand. Dit geeft stuwings van liquor en ventriculaire dilatatie.
- Hypothese 2: Transmantel pulsatie stress theorie obv Monro-Kellie doctrine:
The Monro–Kellie doctrine: de vier intracraniale componenten (hersenen, liquor, venen en arterieel bloed) zijn in balans. Zodra een van de componenten in volume toeneemt zullen de overige moeten afnemen om balans te behouden.
Transmantel pulsatie stress theorie: Liquor circulatie ontstaat door een pulsatie golf afkomstig van intracraniale extracerebrale arteriën. Deze golf wordt via liquor geleid naar de venen (durale veneuze sinussen) en het spinaal kanaal (via foramen magnum), zonder de hersenen en de capillaire vaten hierbij te betrekken. De arteriële vaatwanden zijn meegevend, waardoor deze een deel van de pulsatie druk tijdens systole opvangen. Tijdens diastole zal de druk weer vrijgelaten worden, zodat een constante intracerebrale capillaire circulatie behouden blijft. Dit wordt windketel mechanisme genoemd. Zodra intracraniale arteriële vaatwanden star worden, kunnen zij dit niet meer doen. Hierdoor zal de intracraniale arteriële pulsatie verlaagd zijn, wat minder liquor circulatie geeft door het foramen magnum heen en de durale veneuze sinussen in. Hierdoor zullen de hersenen en de capillairen de druk moeten opvangen. Met als resultaat dat de ventrikels uitzetten.³
- Hypothese 3: Mogelijkheid tot liquor absorptie door periventriculair gelegen hersenweefsel bij verhoogde liquordruk. Allereerst zal ventrikel dilatatie ontstaan bij hoge druk, waarna periventriculair gelegen hersenweefsel liquor absorbeert en afgevoerd wordt door capillaire vaten. Zodra de ventrikels gedilateerd zijn, zal er een lagere druk nodig zijn om deze dilatatie te behouden.⁴

Witte stof afwijkingen

iNPH wordt vaak in relatie gebracht met periventriculaire witte stof veranderingen o.b.v. arteriosclerose. De risicofactoren voor arteriosclerose zoals hypertensie, oudere leeftijd, mannelijk geslacht en roken hebben in het verleden een correlatie laten zien met het ontstaan van periventriculaire hyperintensiteit. Hierdoor 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.^{5,6,7} De symptomen van iNPH 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 dementieële beeld ontstaat door compressie van de periventriculaire limbische en subcorticale structuren. Error! Bookmark not defined.

Trias

De drie symptomen van NPH hoeven niet gelijktijdig aanwezig te zijn om de diagnose te stellen, zoals eerder benoemd. Wel dienen de symptomen minimaal 3 tot 6 maanden te bestaan en progressief te zijn. Alleen een quadrivertriculaire hydrocephalus is niet afdoende voor het stellen van de diagnose NPH. Error! Bookmark not defined.

De loopstoornissen staan over het algemeen op de voorgrond en komen tot 90% voor bij patiënten van NPH. Patiënten met NPH hebben een vooroverhellende houding, een breedbasische gang heeft met apraxie van de ledematen waardoor startproblemen ontstaan. Tijdens het lopen is er minder meebewegen van de armen en is een schuifelend looppatroon aanwezig. De balans is verminderd waardoor patiënten kunnen vallen (meestal naar achteren). Met name bij iNPH kunnen patiënten hyperton, akinetisch of hypoton zijn. 11 % van de NPH patiënten heeft parkinsonisme met kermerken zoals bradykinesie, tremor, rigiditeit met of zonder tandradfenomeen, hypofonie, verminderd ooglid knippen.⁸

De cognitieve stoornissen komen tot 80% voor bij patiënten met NPH, zonder dat er sprake is van afasie of andere corticale symptomen. Er zijn subcorticale kenmerken zoals bradyfrenie, verminderde aandacht, apathie en slechte recall. Naast deze kenmerken kunnen zich ook psychiatrische kenmerken voor doen, zoals depressiviteit, manie, psychose en obsessief compulsief gedrag.

45-90% van de patiënten met NPH heeft urine incontinentie, meestal voorafgegaan door imperatieve mictiedrang en toename in frequentie. Overdag meer dan 6 maal toilet bezoek in 12 uur. Tevens ook aanwezigheid van nycturie (>2 keer). Fecale incontinentie kan ook voorkomen. Meestal staat urine incontinentie niet op de voorgrond.

Bij alle patiënten met langzaam ontstane onbegrepen loop-, continentie- en cognitieve stoornissen na de leeftijd van 40 jaar dient iNPH beschouwd te worden als mogelijke diagnose. Error! Bookmark not defined.

Het is van belang de diagnose NPH vroeg te stellen aangezien het is gebleken dat ontdekking en behandeling binnen twee jaar een beter resultaat geeft.⁹

Beeldvormend onderzoek

MRI-hersenen heeft de voorkeur als beeldvormend onderzoek bij NPH. Het biedt meer informatie omtrent bijkomende cerebrovasculaire ziekte en andere kenmerken die positief correleren met iNPH. De aanwezigheid van periventriculaire leukoariosis kan inzicht geven

in de mate waarin witte stof aantasting een rol speelt bij het ontstaan van iNPH. Flow void over het aquaduct is een kenmerk van liquorpassage en dus is er dan geen obstructie. De diameter van het corpus callosum, in sagitaal vlak, vermindert bij toename van de ventrikels. De callosale hoek neemt toe in coronaal vlak. Bij een quadriventriculaire hydrocephalus zonder atrofie zal de sulcale markering perihippocampaal afnemen/afwezig zijn. Indien er toch sprake is van atrofie zullen deze sulci aanwezig blijven of prominenter worden. De diagnose van een quadriventriculaire hydrocephalus kan echter ook gesteld worden op alleen een CT hersenen.^{1,10}

Liquordruk

Zoals eerder beschreven is het bij patiënten met iNPH van belang om te achterhalen of patiënten shuntresponders kunnen zijn. Om dit zo goed mogelijk in te schatten zijn een aantal testen beschikbaar om dit te doen. Er bestaat geen consensus over welke testen optimaal zijn voor de diagnose iNPH. In eerste instantie dient echter wel een liquordruk gemeten te worden. De Internationale Guidelines van iNPH houden een 6-24 cmH₂O liquordruk aan. Indien de druk hoger is dan 24 cmH₂O is beschouwen we de hydrocephalus niet als iNPH. Error! Bookmark not defined.

Aanvullende diagnostiek

Na het vast stellen van een iNPH kan een looptest verricht worden. De interpretatie van de looptest is jammer genoeg voorslagnog een subjectieve uitkomst aangezien de verbetering bij een looptest niet in de literatuur gedefinieerd wordt. Wel blijkt dat bij de looptest veel liquor afgetapt dient te worden (40-50cc). Bij minder liquor afname is de kans dat de looptest negatief is groter, waardoor dus veel eventuele shuntresponders gemist worden. In de literatuur zijn niet veel studies verricht ten aanzien van de looptest en het voorspellen van shuntresponders, echter de studies die gedaan zijn laat een sensitiviteit tussen 26 % - 62 % en een specificiteit van 33% - 100% zien met een positief voorspellende waarde van 73% tot 100%. In verband met de wisselende uitkomst van deze studies is het van belang dat patiënten **niet** geëxcludeerd worden van verdere onderzoeken of behandeling alleen op basis van de looptest. Een complicatie van de looptest is postpunctionele hoofdpijn. Error! Bookmark not defined.,11,12

Haan en Thomeer et al hebben retrospectief onderzocht dat iNPH patiënten met een negatieve looptest aanzienlijk verbeterden na het plaatsen van een ELD gedurende 72 uur. Bij deze patiënten werd het na het plaatsen van een drain, gezien dat ze allen verder verbeterden. Samen met andere studies is gebleken dat de sensitiviteit en de specificiteit van een ELD waarbij minimaal 300ml liquor afgetapt word respectievelijk tussen de 50-100% en de 60-100% zit. In de meeste studies is gekeken naar een gemixte groep van iNPH en sNPH. Bij Haan en Thomeer betreft het een iNPH populatie van 17 patiënten. Sensitiviteit en specificiteit bleken hier beide 100% te zijn. De positieve voorspellende waarde was hierbij ook 100%. De range hiervan ligt tussen de 80 en 100%. De complicatie risico van een ELD is laag, echter gedocumenteerde complicaties zijn infecties, radiculopathie en inadequate lokalisatie van de ELD tip. Het voordeel van een ELD t.o.v. een looptest is de verhoogde sensitiviteit. 12, 13

Naast de looptest en de ELD zijn er meerdere testen die nog gedaan kunnen worden. De lumbale infusietest is hier één van. Hierbij wordt de weerstand van liquorafvoer gemeten. Allereerst wordt de liquor openingsdruk gemeten. Zodra deze druk vijf minuten stabiel is,

wordt een pomp met Ringer lactaat vloeistof aangekoppeld en zal het over een constante snelheid inlopen (1,4 tot 1,6 ml/minuut) totdat er een plateau niveau is bereikt, of totdat een liquordruk van 50 mmHg is bereikt. Indien dit laatste het geval is, zal Ringer lactaat op een lagere snelheid in moeten lopen totdat alsnog een plateau niveau is bereikt. De weerstand van liquorafvloed (outflow resistance ofwel Rout) is het verschil tussen plateaudruk en openingsdruk gedeeld door infusie snelheid. Een Rout van 12 mmHg/ml/min of meer is in principe afwijkend. Uit een groot onderzoek van Boon et al komt een cut off point van 18 mmHg/ml/min naar voren. Boven deze waarde verbeteren nagenoeg alle patiënten. Toch blijkt deze test onvoldoende betrouwbaar in de praktijk. Er zijn meerdere manieren tot het verrichten van deze infusie test (bolus, constante druk, constante flow), waardoor er variatie bestaat in uitkomst. Omdat deze test geen betere resultaten lijkt te hebben dan de ELD (sensitiviteit (57–100%), positieve voorspellende waarde van 75 - 92%), word deze in onze kliniek niet meer gebruikt.^{13 14}

Behandeling

De behandeling van iNPH is het plaatsen van een drain. Er zijn verschillende soorten drains. De meest gangbare en meeste geplaatste is de ventriculoperitoneale drain (VP-drain). Indien een contra-indicatie bestaat voor het plaatsen van een ventriculoperitoneale drain, kan gebruik gemaakt worden van een ventriculoatriale, ventriculopleurale of een lumboperitoneale drain. De plaatsing van een klep met een extern regelbare weerstand (bijv Strata klep of Codman Hakim systeem) zal een van de meest voorkomende complicaties (overdrainage) voorkomen.

Bekende complicaties van het plaatsen van een drain zijn o.a.:

- Subdurale hygromen door overdrainage (2-17%)
- (tijdelijke) Gehoorsvermindering door overdrainage (2/3 deel gehoorsvermindering, 75% herstel in 6-12 wk)¹⁵
- Onderdrainage
- Draininfect (6%)
- Draindysfunctie (20%)
- Intracerebraal hematoom (3%)
- Insulten (3-11%)
- Migratie van de drain.

Het plaatsen van een drain garandeert niet een definitieve verbetering van de iNPH.

Verbetering van klachten zullen vooral in de eerste drie maanden worden gezien. Verbetering na een jaar varieert tussen de 45-96%. De meeste studies laten een percentage zien tussen 60-70%. Verbetering van de loopstoornissen en mictieproblemen is het meest voorkomend, gevolgd door verbetering van cognitieve klachten.

Echter bij langere follow-up perioden wordt gezien dat klachten opnieuw kunnen toenemen. Malm et al. heeft laten zien dat de initiële verbetering na 3 maanden op 64% zit en na drie jaar op 26%. Deze verslechtering op langere termijn na drainplaatsing is niet incidenteel. Het wordt in verband gebracht met comorbiditeit van de patiënt (vasculaire aandoeningen, gecombineerde neurodegeneratieve aandoening zoals Parkinson of Alzheimer). In een recente studie van Mirzayan et al. wordt echter een vergelijkbare verbetering van ongeveer 65% gezien op zowel korte (een jaar) als lange termijn (5-7 jaar). De meest voorkomende doodsoorzaak blijkt vasculaire comorbiditeit.^{16, 17, 18, 19, 20, 21,22}

Een andere behandelingsoptie van iNPH is een endoscopische derde ventriculostomie (EDV). Het is een relatieve nieuwe methode bij de NPH. Al langere periode wordt het gebruikt bij obstructie hydrocephalus. Een aantal studies suggereren dat een EDV uitkomst biedt bij een NPH. Dit geldt voor zowel iNPH als voor een sNPH. Succes percentages hebben een grote range (40-70%). Betere kans van slagen bij gedecompenseerde aquaductstenose met het beeld van NPH. Het voordeel van deze ingreep is dat er geen drain is en de daarbij horende complicaties. Echter is er een kleinere kans van slagen. 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 stomie.^{20, 21, 23, 24}

Referenties

- ¹ Relkin N., Marmarou A., Klinge P., Bergsneider M., Black P. Diagnosing Idiopathic Normal Hydrocephalus. *Neurosurgery*, 2005 S2-4 –S2-16
- ² Bradley WG: Diagnostic tools in hydrocephalus. *Neurosurg Clin N Am* 36:661–684, 2001.
- ³ Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev* 2004; 27: 145–165
- ⁴ Levine DN. The pathogenesis of normal pressure hydrocephalus: a theoretical analysis. *Bull Math Biol.* 1999 Sep;61(5):875-916.
- ⁵ Tullberg M, Hultin L, Ekholm S, Månsson JE, Fredman P, Wikkelsø 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 Jun;105(6):417-26.
- ⁶ Inatomi Y, Yonehara T, Hashimoto Y, Hirano T, Uchino M. Correlation between ventricular enlargement and white matter changes. *J Neurol Sci.* 2008 Jun 15;269(1-2):12-7.
- ⁷ Boon A, Tans JTJ, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, Hermans J: Dutch NPH Study: The role of cerebrovascular disease. *J Neurosurg* 90:221–226, 1999.
- ⁸ Knutsson E, Lying-Tunell U: Gait apraxia in normal-pressure hydrocephalus: Patterns of movement and muscle activation. *Neurology* 35:155–160, 1985.
- ⁹ Petersen RC, Mokri B, Laws ER Jr: Surgical treatment of idiopathic hydrocephalus in elderly patients. *Neurology* 35:307–311, 1985.
- ¹⁰ Vanneste J, Augustijn P, Tan WF, Dirven C: Shunting normal pressure hydrocephalus: The predictive value of combined clinical and CT data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:251–256, 1993
- ¹¹ Walchenbach R, Geiger E, Thomeer RT, Vanneste J: The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:503–506, 2002.
- ¹² Haan J, Thomeer RT: Predictive value of temporary external lumbar drainage in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 22:388–391, 1988.
- ¹³ Marmarou A., Bergsneider M., Klinge P., Relkin N., Black P. The value of supplemental prognostic tests for the pre-operative assessment of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*, 2005; S2-17 – S2 28.
- ¹⁴ Boon A, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, Avezaat CJ, de Jong DA, Gooskens RH, Hermans J: Dutch normal pressure hydrocephalus study: Prediction of outcome after shunting by resistance to outflow of cerebrospinal fluid. *J Neurosurg* 87:687–693, 1997
- ¹⁵ van Veelen-Vincent ML, Delwel EJ, Teeuw R, Kurt E, de Jong DA, Brocaar MP, Pauw BK, Avezaat CJ, van Zanten BG. Analysis of hearing loss after shunt placement in patients with normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2001 Sep;95(3):432-4.
- ¹⁶ Boon AJW, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, Avezaat CJ, de Jong DA, Gooskens RH, Hermans J: Dutch normal pressure hydrocephalus study: Randomized comparison of low- and medium-pressure shunts. *J Neurosurg* 88:490–495, 1998.
- ¹⁷ Krauss JK, Droste DW, Vach W, Regel JP, Orzaugh M, Corremans JJ, Tielz A: Cerebrospinal fluid shunting in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly: Effect of periventricular and deep white matter lesions. *Neurosurgery* 39:292–300, 1996.
- ¹⁸ Malm J, Kristensen B, Stegmayr B, Fagerlund M, Koskinen LO: Three-year survival and functional outcome of patients with idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *Neurology* 55:576–578, 2000.
- ¹⁹ Raftopoulos C, Deleval J, Chaskis C, Leonard A, Cantraine F, Desmyttere F, Clarysel S, Brotchi J: Cognitive recovery in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A prospective study. *Neurosurgery* 35:397–405, 1994.
- ²⁰ Bergsneider M., Black P., Klinge P., Marmarou A., Relkin N. Surgical Management of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*, 2005; S2-29-S2-39.

²¹ Klinge P., Marmarou A., Bergsneider M., Relkin A., Black P. The outcome of shunting in idiopathic normal pressure hydrocephalus and the value of outcome assessment in shunted patients. *Neurosurgery*. 2005;S2- 40 - S2-52.

²² Mirzayan M, Luetjens G, Borremans J, Regel J, Krauss J. Extended long-term (>5 years) outcome of cerebrospinal fluid shunting in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2010;67:295-301.

²³ Gangemi M, Maiuri F et al. Endoscopic third ventriculostomy in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2004 Jul;55(1):129-34.

²⁴ Hailong F., Guangu H. et al. Endoscopic third ventriculostomy in the management of communicating hydrocephalus: a preliminary study. *J. Neurosurg* 2008;109:923-930