

Normaldruckhydrozephalus

Was gibt es Neues?

- Eine präinterventionelle Differenzierung von Shunt-Respondern und -Nonrespondern durch Quantifizierung hydrodynamischer Parameter im MRT gelingt weiterhin nicht, unter anderem aufgrund der Komorbidität mit der Demenz vom Alzheimer-Typ und der möglichen pathophysiologischen Relevanz von Amyloid-beta-Peptid (Abeta) für den Normaldruckhydrozephalus (NPH) (Silverberg et al. 2006, Bateman u. Loisele 2007, Kahlon et al. 2007).
- Nuklearmedizinische Verfahren (z. B. IMP-SPECT) zeigen für den NPH andere Hypometabolismus-Verteilungen als bei der Alzheimer-Demenz und könnten bei der Differenzialdiagnose und Identifikation von Shunt-Respondern in Zukunft nützlich werden (Sasaki et al. 2007).
- Eine Marcumar-Therapie ist keine grundsätzliche Kontraindikation für eine Shunt-Anlage bei Patienten mit NPH (Goodwin et al. 2007).
- Der NPH wird weiterhin zu selten diagnostiziert und Patienten zu selten mit einem Shunt versorgt (Stein et al. 2006).
- Die verringerte Elimination von toxischen Molekülen wie Amyloid-beta-Peptid (Abeta) könnte im Rahmen der erschwerten Liquorresorption eine pathogenetische Rolle spielen. Möglicherweise kann die Bestimmung von Gesamt-Tau und Tau P-181 in der Differenzialdiagnose zwischen NPH und Morbus Alzheimer helfen.
- Neue Shunt-Technologien sind in der Lage, Shunt-assoziierte Komplikationen zu reduzieren mit sekundärem Einfluss auf die Prognose. Ventile mit verstellbarem Ventilöffnungsdruck scheinen Vorteile zu bieten.
- Nach 6 Monaten kann bei 83% eine Gangverbesserung und in 96% der operierten Patienten eine subjektive Verbesserung gefunden werden, nach 5 Jahren liegen die Zahlen bei 40% für die Gangverbesserung. Jüngere Patienten (< 75 Jahre) profitieren häufiger (64%) als ältere (> 75 Jahre) (11%) (Kahlon et al. 2007).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Bei kompletter klinischer Trias und eindeutiger Bildgebung (Hydrozephalus mit engem Windungsrelief über der Mantelkante und keiner ausgeprägten subkortikalen vaskulären Enzephalopathie) ist im Wesentlichen die Indikation zur Shunt-Implantation gegeben. Aufgrund seiner Einfachheit und Komplikationsarmut sollte der Spinal-Tap-Test (einmalige/wiederholte Liquorpunktion und Entnahme von 30– 50 ml Liquor) auch hier durchgeführt werden, wobei die Liquoruntersuchung zudem zum Ausschluss entzündlicher Ursachen, zur Differenzialdiagnose gegenüber dem Morbus Alzheimer und ggf. ergänzend zur lumbalen Druckmessung dient (**A**) (Marmarou et al. 2005).
- Bei weniger eindeutiger Operationsindikation (insbesondere inkomplette Trias ohne Gangstörung) sollten ergänzend eine lumbale Liquordrainage für mehrere Tage und/oder eine Langzeitliquordruckmessung für mehrere Tage und/oder Liquorinfusionstests erfolgen (**B**) (Marmarou et al. 2005).
- Aufgrund seiner Einfachheit sollte der Spinal-Tap-Test großzügig indiziert werden. Im positiven Fall unterstützt er die Indikation zur Shunt-Implantation, im negativen Fall ist er nicht weiter verwertbar (**B**).
- Bei Patienten mit zu hohem Operationsrisiko (selten) sollten zumindest wiederholte

- therapeutische Lumbalpunktionen, bei Patienten mit nicht eindeutig zu stellender Operationsindikation eine erneute diagnostische Lumbalpunktion im Verlauf erfolgen (C).
- Grundsätzlich ist ein positiver Effekt vorwiegend auf die Gangstörung und die Urininkontinenz, weniger aber auf die Demenz zu erwarten (B).
 - Verstellbare und/oder gravitationsgesteuerte Ventile scheinen durch Senkung der Ventiltechnologie-assoziierten Komplikationen von Vorteil zu sein und sollten bei Patienten mit idiopathischem NPH vorzugsweise zur Anwendung kommen (B).

Ziele und Anwendungsbereich

Ziel dieser Leitlinie ist eine Optimierung der Diagnosekriterien sowie der konservativen und operativen Behandlung des Normaldruckhydrozephalus. Die Leitlinie ist evidenzbasiert und eine Fortentwicklung der Leitlinie der DGN 2006 (Diener und Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2006). Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie sind noch nicht fertiggestellt.

Diese Leitlinie wendet sich überwiegend an Ärzte, die im ambulanten oder Klinikbereich Patienten mit Normaldruckhydrozephalus betreuen.

Definition

Zur Thematik des Normaldruckhydrozephalus (NPH) gibt es nur wenig evidenzbasierte Daten und keine randomisierten plazebokontrollierten Studien. Die typische **klinische Trias** (vorhanden in 48%) besteht aus:

- Gangstörung,
- kognitiven Defiziten (nach einigen Studien bis zu 100%; De Mol 1986) und
- Harninkontinenz (45– 90%).

Bei der bildgebenden Untersuchung findet sich eine Erweiterung der Hirnventrikel in der Computertomographie (CT) oder Kernspintomographie (MRT) (Adams et al. 1965).

Für die Diagnosestellung werden 2 der 3 klinischen Kriterien verlangt (Hebb u. Cusimano 2001), wobei die Gangstörung als obligat angesehen wird (Hakim et al. 2001). Zur Abgrenzung gegenüber dem obstruktiven Hydrozephalus sind kommunizierende Liquorräume Voraussetzung. Damit handelt es sich um eine scheinbar paradoxe Kombination von Ventrikelerweiterung mit (meist) normalem Liquordruck.

Unterschieden werden ein **primärer oder idiopathischer (iNPH)** und ein **sekundärer Normaldruckhydrozephalus (sNPH)**. Während sich der erstere typischerweise ab der 6. Lebensdekade manifestiert, kann der sekundäre NPH in jedem Lebensalter auftreten.

Erheblich erschwert wird die Diagnose durch koinzidente Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson (Kim et al. 2006), subkortikale vaskuläre Enzephalopathie (SVE) oder Multiinfarktdemenz bei sehr ähnlichen MRT-Veränderungen (Tullberg et al. 2002, Bech-Azeddine et al. 2007,). So wurden auch bei bioptisch gesicherter Alzheimer-Erkrankung Besserungen nach Ventilimplantation beschrieben (Bech et al. 1999, Tullberg et al. 2001, Tullberg et al. 2002).

Epidemiologie

Die im Erwachsenenalter erworbenen Hydrozephalus nehmen etwa 50% aller Hydrozephalusdiagnosen (1– 4/1000 Geburten) ein. Ein sekundärer NPH kann sich nach Subarachnoidalblutungen (23%), Schädel-Hirn-Trauma (12,5%) und Meningitis (4,5%) entwickeln (Meier et al. 1999).

Infarkte oder intrakranielle Blutungen, vaskuläre Malformationen, Epiphysentumoren oder andere Tumoren mit hohem Liquoreiweiß (z. B. Akustikusneurinom), Arnold-Chiari-Malformation, Zysten sowie weitere Erkrankungen, die mit der Liquorresorption oder der -zirkulation (auch beim chronischen obstruktiven Hydrozephalus findet sich eine NPH-Symptomatik und ein – fast – normaler intraventrikulärer Druck) interferieren, tragen mit 2– 4% bei (Chahlavi et al. 2001). Der Anteil von Kraniopharyngiomen, neurochirurgischen Eingriffen, Trauma, Sarkoidose oder Bestrahlung liegt bei weniger als 1%. Dabei ist der Liquoröffnungsdruck häufig leicht erhöht. 0,25% aller Krankenhauseinweisungen in den Vereinigten Staaten gehen auf die Indikation Hydrozephalus zurück. Die Häufigkeit des idiopathischen NPH bleibt unklar. Bei einer Tür-zu-Tür-Untersuchung in Starnberg Anfang der 1990er Jahre fand sich eine Prävalenz von 0,4% bei über 65-jährigen Personen (Trenkwalder et al. 1995).

Pathophysiologie

Die exakte Pathophysiologie des iNPH ist weiterhin unklar. Normalerweise wird der Liquor abhängig vom Liquordruck und dem venösen Druck über der Konvexität resorbiert. Häufig, insbesondere beim symptomatischen NPH nach Subarachnoidalblutung oder Meningitis, wird die Initiierung auf eine Liquorresorptionsstörung zurückgeführt. Als andere mögliche Ursachen der Liquorresorptionsstörung wurden reduzierter Blutfluss und Metabolismus (Waldemar et al. 1993, Momjian et al. 2004), Ausdünnung der periventrikulären weißen Substanz (Fisher 1982), erhöhte Druckdifferenz zwischen Ventrikeldruck und Subarachnoidalraum („transmantle pressure“; Conner et al. 1984), asymptomatisch abgelaufene Meningitiden oder andere Ursachen postuliert. Nach neueren Arbeiten wird das Vorliegen eines „transmantle pressure“ bei Patienten mit einem idiopathischen NPH jedoch infrage gestellt (Stephensen et al. 2002).

Kommt es zu einem erhöhten intrakraniellen Druck, werden vor allem die an der Konvexität gelegenen Arachnoidalzotten (Pacchioni-Granulationen) ausgepresst. Elastizitätsdifferenzen und physikalische Eigenschaften des Gehirns führen dazu, dass trotz kommunizierender innerer und äußerer Liquorräume Scherkräfte eine zähe „Auswärtsbewegung“ der Gehirnmasse in Gang setzen und letztlich zu dem typischen Bild des NPH führen. Hand in Hand hiermit gehen die Diffusion von Liquor durch die Ventrikelwände (Liquordiapedese) mit periventrikulärer Ödembildung, die Verschlechterung der lokalen zerebralen Blutversorgung im periventrikulären Marklager und schließlich die Läsion von Fasern der Corona radiata. Eine andere Möglichkeit, die bei der Entstehung des idiopathischen NPH diskutiert wird, ist die primäre Affektion des periventrikulären und des tiefen Marklagers durch eine funktionelle Minderperfusion, insbesondere etwa 1 cm periventrikulär im Bereich der Wasserscheide zwischen menigialer Gefäßperfusion und dem Mediastromgebiet (Momjian et al. 2004), aber auch im dorsolateralen frontalen Marklager und im mesiotemporalen Kortex (Dumarey et al. 2005) und in den Basalganglien (Owler et al. 2004). Sowohl Läsionen des tiefen als auch des periventrikulären Marklagers fanden sich bei MRT-Untersuchungen bei Patienten mit idiopathischem NPH weitaus häufiger als bei altersgleichen Kontrollkollektiven (Jack et al. 1987, Bradley et al. 1991, Krauss et al. 1997b). Eine arterielle Hypertonie liegt häufig bei Patienten mit idiopathischem NPH vor und wird von einigen Gruppen als Risikofaktor angesehen (Graff-Radford u. Godersky 1987, Krauss et al. 1996b, Bateman 2000).

Diagnostik

Die diagnostische Aussagekraft der klinischen Symptome sowie der präoperativen Tests hängt ab vom Patientenalter, der Geschwindigkeit des Auftretens der Symptome und deren Progredienz, der Ätiologie und dem Gesamtzustand des Patienten. Kein einzelnes Symptom oder einzelner Test gilt als beweisend für einen iNPH. Eine Metaanalyse, die 35 unabhängige Studien zwischen 1966 und 2000 einbezogen hatte (Hebb u. Cusimano 2001), kam zu folgenden Ergebnissen:

Motorische Symptome:

Die Gangstörung (bis zu 92%, nach manchen Autoren obligates Symptom) ist klinisch das häufigste Symptom des NPH. Die Phänomenologie der Gangstörung zeigt eine große Varianz und ist abhängig vom Stadium der Erkrankung (Krauss et al. 2001). Anfangs kann nur eine leichte Gangunsicherheit vorliegen, die von den Patienten gelegentlich als Schwindel bezeichnet wird. Später entwickelt sich der typische „ frontale Abasie-/Astasietyp“ mit Gleichgewichtsstörungen, verkürzter Schrittlänge, breitbasigem „ magnetischem Gang“ , Start- und Schreithemmung mit Schwierigkeiten beim Umdrehen, assoziiert mit Tonuserhöhung bis hin zur spastischen Paraparese, lebhaften Eigenreflexen, teilweise mit Babinski-Zeichen, sowie enthemmtem Orbicularis-oris-Reflex und Palmomentalreflexen. Die Arme werden beim Gehen in der Regel seitwärts vom Rumpf gehalten. Motorische Reaktionen sind verspätet und langsam. Ein „ gait ignition failure“ wurde bei 30% der NPH-Patienten gefunden, und ein „ Freezing“ bei über 50% (Petzinger et al. 1994, Giladi et al. 1997). Fehlende Gangstörung oder Entwicklung der Gangstörung nach der Demenz signalisieren eine schlechtere Prognose oder inkorrekte Diagnose. Die bevorzugte Beteiligung der Beine wird durch den ventrikelnahen Verlauf der Pyramidenbahnaxone zu den Beinen erklärt, wohingegen die Verbindungen zu Arm und Gesicht mehr lateral verlaufen (Yakovlev 1947). In fortgeschrittenen Fällen kann es auch zu einer Apraxie der oberen Extremitäten kommen.

Ein koexistenter Ruhetremor weist auf eine Komorbidität mit Morbus Parkinson hin, eine Parkinson-typische Hypokinese oder Bradykinese eher nur nach Vorliegen eines Dekrements bei repetitiven alternierenden Bewegungen, was bei NPH-Patienten äußerst selten zu finden ist. Koexistente Parkinson-Symptome erfordern in der Regel mindestens einen L-Dopa-Test vor der Operation.

Harninkontinenz:

Die Harninkontinenz, die bei etwa 43% der Patienten zu beobachten ist (De Mol 1986), ist nicht Ausdruck der beginnenden Demenz, sondern einer neurogenen Blasenentleerungsstörung als ein autonomes Symptom. Zu dem imperativen Harndrang gesellt sich die Gangbehinderung, die ein rasches Aufsuchen der Toilette erschwert. In späteren Stadien verhindert eine Frontallappeninkontinenz das Bewusstwerden des Harndrangs. Stuhlinkontinenz findet sich nur in schweren Fällen. Monosymptomatische Stuhlinkontinenz ist nicht mit der Diagnose NPH vereinbar.

Demenz:

Testpsychologisch lässt sich ein kognitives Defizit fast bei jedem Patienten mit NPH nachweisen (Merten 1999). Innerhalb der behandelbaren Demenzen (Depression, medikationsinduziert, Vitamin-B₁₂-Mangel, Hypothyreose, Hirntumoren) nimmt die NPH-Demenz mit etwa 10% den vierten Platz ein (Freter et al. 1998). Das – sehr variable – mentale Defizit von NPH-Patienten entspricht einer subkortikalen Demenz mit Störung der Exekutivfunktionen, wie es ansonsten bei Frontalhirndemenzen vorliegt, mit Antriebsmangel, Verlangsamung psychischer und motorischer Prozesse, affektiver Indifferenz, Störung der Strategiemstellung, fehlender Störungsreflexion sowie im Wesentlichen fehlenden Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen. Es scheint, als ob die intellektuellen Fähigkeiten vorhanden sind, aber in einem schlafenden, latent vernebelten Zustand mit

Verlust von Agilität, Spontaneität und Kommunikation (Hakim et al. 2001). Fragen werden nicht sofort beantwortet (akinetischer Mutismus), aber nach Insistieren verzögert und doch noch korrekt.

Bildgebende Untersuchungen

Kraniale Computertomographie (cCT)

Typischerweise finden sich eine überproportionale Seitenventrikelvergrößerung bei in der Regel fehlender kortikaler Atrophie sowie eine Ballonierung der Vorderhörner der Seitenventrikel und eine Ausrundung des Temporalhorns mit keiner oder nur geringer Hippokampusatrophie. Es zeigen sich periventrikuläre Hypodensitäten frontal betont, die wahrscheinlich durch transependymale Liquordiapedese und funktionelle Minderperfusion entstehen. Alle Ventrikel können betroffen sein. Fokale Erweiterungen der Liquorräume wurden beschrieben und interpretiert als atypische Liquorreservoirs (Holodny et al. 1998). Die diagnostische Wertigkeit von periventrikulären Hypodensitäten ist umstritten und wird als gering eingestuft (Hebb u. Cusimano 2001).

Kraniale Kernspintomographie (cMRT)

Das MRT liefert zusätzlich folgende Informationen: sagittale Ausdünnung des Corpus callosum mit Ausspannung in Richtung Kalotte, Darstellung der Durchgängigkeit des Aquädukts zur Abgrenzung eines kompensierten obstruktiven Hydrozephalus, koronar Hippokampusgröße zur Abgrenzung gegen den Morbus Alzheimer sowie T2-gewichtetes Ausmaß der periventrikulären Signalanhebungen, die vermutlich einem erhöhten Wassergehalt entsprechen (Aygok et al. 2006). Letztere können sich nach Shunt-Implantation zurückbilden. Das Vorhandensein eines Flow void im Aquädukt und im distalen 3. Ventrikel erlaubt es nicht, die Diagnose eines NPH zu bestätigen bzw. prognostische Abschätzungen für eine Besserung nach Shunt-Operation zu geben (Krauss et al. 1997a, Bateman u. Loiselle 2007). Auch die Phasenkontrast-Flussdarstellung der Liquorströmung und Turbulenzen im 4. Ventrikel und dorsal des 3. Ventrikels (Dixon et al. 2002) hat keinen prädiktiven Wert für das Ansprechen auf eine Shunt-Operation. Im Vordergrund steht die Anforderung an den neuroradiologischen Befund, dass eine Hirnatrophie nicht die Ursache für die Ventrikelvergrößerung darstellt. Der Nachweis tiefer Marklagerhyperdensitäten als Zeichen einer SVE sollte Patienten von einer Shunt-Operation nicht ausschließen (Conner et al. 1984, Tullberg et al. 2001, Bech-Azeddine et al. 2007). Das Ausmaß der klinischen Befundbesserung korreliert jedoch im Allgemeinen negativ mit der Ausdehnung sowohl der periventrikulären als auch der tiefen Marklagerläsionen (Krauss et al. 1996b). Inwieweit moderne Verfahren wie diffusionsgewichtete Bildgebung (Corkill et al. 2003), Echoplanarbildgebung zur Messung von B-Wellen (Friese et al. 2004) und Spektroskopie (Shiino et al. 2004, Matarin et al. 2007) bessere prognostische Aussagen treffen können, muss weiteren Studien vorbehalten bleiben.

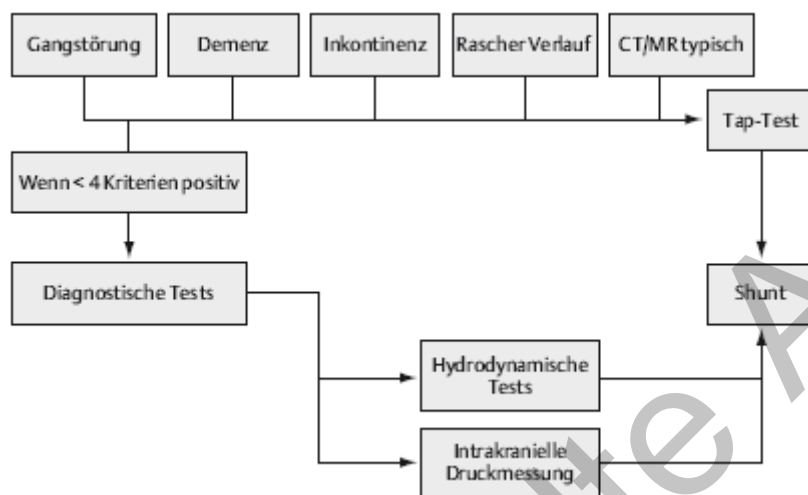
Diagnostische Tests

Diagnostische Unsicherheiten entstehen am häufigsten bei protrahiertem langjährigem Verlauf, wenn eine unvollständige klinische Symptomatik vorliegt, wenn die kognitive Beeinträchtigung dominiert und wenn CT und/oder MRI zusätzlich zur Ventrikelvergrößerung eine ausgeprägte kortikale Atrophie mit Erweiterung des Subarachnoidalraumes oder multiple vaskuläre Läsionen zeigen. Die Shunt-Operation ist nach retrospektiven Analysen in 90% erfolgreich, wenn

- 1) die Gangstörung im Vordergrund steht,
- 2) nahezu keine demenziellen Symptome vorliegen und
- 3) das cCT keine kortikale Atrophie,
- 4) nur eine leichtgradige Ventrikulomegalie und
- 5) keine Zeichen einer SVE zeigt (Vanneste et al. 1993, Meier 2004, McGirt et al. 2005).

Bei so strikter Indikationsstellung würde 13% der Patienten ein effektiver Shunt vorenthalten. Während der Liquorablassversuch aufgrund seiner Einfachheit Priorität genießt und immer durchgeführt werden sollte, kann wegen nicht ausreichender Datenlage keine verallgemeinernde Priorisierung von Liquorinfusionstests und kontinuierlicher Liquordrainage getroffen werden. Vorrangig sollte der Test eingesetzt werden, für den in der jeweiligen Klinik die größere Erfahrung vorliegt. Nur wenn trotz Zusatzdiagnostik keine eindeutige Indikation für die Shunt-Operation zu stellen ist, dann ist ein konservatives Vorgehen mit klinischen Verlaufskontrollen, Bildgebungskontrollen und wiederholten Liquorpunktionen gerechtfertigt (**Abb. 1**).

Abbildung 1 Diagnostisches Procedere.



Diagnostische lumbale Liquorpunktion mit Druckmessung (Liquorablassversuch) und mehrtägige lumbale Liquordrainage

Eine Liquorpunktion ist auch erforderlich, um ggfs. im Rahmen von B-Wellen erhöhte Liquordrucke zu erfassen und differenzialdiagnostisch zu verwerten, eine mögliche, ursächlich zugrunde liegende Meningitis, Meningiosis oder Residuen einer Subarachnoidalblutung und selten einen spinalen raumfordernden Prozess mit stark erhöhten Liquorproteinwerten zu erfassen. Die im Rahmen dieses Tests vorgenommene einmalige Liquorentnahme soll einen Shunt-Effekt im Vorgriff simulieren. Der Test ist einfach durchzuführen, weit verbreitet, kontrollierte Studien sind dagegen rar (Hakim u. Adams 1965, Wikkelso et al. 1986). Die Besserung der klinischen Symptomatik, insbesondere der Gangstörung, relativ rasch nach lumbaler Liquorentnahme (30 bis vorzugsweise 50 ml), gilt neben der Klinik und der Bildgebung als wesentlichstes klinisches Kriterium, das allerdings nur in eindeutigen klinischen Besserungsfällen einen positiven prädiktiven Wert besitzt und im Non-Responder-Fall einen NPH nicht ausschließt (Bret et al. 1990, Malm et al. 1995a, Hebb u. Cusimano 2001, Walchenbach et al. 2002). Auch besteht kein Konsens darüber, wie die Gangverbesserung zu dokumentieren ist (computerisierte Ganganalysen, klinisch durch Messen von Schrittzahl und Schrittlänge etc.). Die Sensitivität des Liquorablassversuches liegt bei 26– 61% (Übersicht bei Marmarou et al. 2005). Möglicherweise kann die Responder-Rate beim Spinal-Tap-Test durch Verwendung dickerer (z. B. 19 g) konventioneller Nadeln erhöht werden (↔). Eine Wiederholung der Lumbalpunktion bei nicht eindeutigem Ergebnis ist sinnvoll, wobei einige Tage zwischen beiden Punktionen liegen sollten.

Als Alternative zum Liquorablassversuch kann eine Dauerableitung des Liquors über mehrere Tage (meist 3 Tage, 150– 300 ml/d) über eine Lumbaldrainage vorgenommen werden (Haan u. Thomeer 1988, Chen et al. 1994). Williams und Mitarbeiter (1998) fanden 3% falsch negative Ergebnisse im

Hinblick auf den Shunt-Erfolg, insgesamt schwanken aber auch hier die Angaben zur Sensitivität zwischen unter 50% und 100% (Marmarou et al. 2005, Panagiotopoulos et al. 2005).

Liquorinfusionstests

Liquorinfusionstests beruhen auf einer kontinuierlichen Volumenbelastung des Liquorraums mit paralleler Messung des intrakraniellen Drucks im Subarachnoidalraum. Nach Erreichen eines plateauartigen Fließgleichgewichts wird aus der Differenz des Ruhedrucks und des Plateaudrucks und aus der Infusionsgeschwindigkeit der Liquorabflusswiderstand berechnet (R_{out} in mmHg/ml/min). Konzeptionell gibt dieser Wert direkt an, unter welchem intrakraniellen Druck wie viel Liquor pro Zeiteinheit resorbiert werden kann. Während der ursprüngliche Test (Katzman u. Hussey 1970) auf „constant flow infusion“ basierte, wurden später konstante Druck- (Ekstedt 1978, Borgesen u. Gjerris 1982) und Bolusinfusionstechniken entwickelt (Marmarou et al. 1975). Obwohl die Verwendung des R_{out} einerseits gute bis exzellente Resultate ergab (Tans 1979, Borgesen u. Gjerris 1982, Tans u. Poortvliet 1985), verhinderten negative Berichte (Wolinsky et al. 1973, Stein u. Langfitt 1974, Janny et al. 1981, Graff-Radford et al. 1989, Kosteljanetz et al. 1990, Malm et al. 1995b) eine weite Anwendung. Verschiedene Infusionstests, sei es zur Messung der Compliance (= Kehrwert von R_{out}) oder als lumboventrikulärer Perfusionstest, haben sich im Laufe der Zeit durchweg als nicht robust genug zum routinemäßigen Einsatz in der klinischen Diagnostik erwiesen (Hebb u. Cusimano 2001). Derzeit besteht Konsens, dass je höher die R_{out} -Werte sind, umso besser ein gutes Operationsergebnis vorhergesagt werden kann. Allerdings sind die Normwerte altersabhängig (Czosnyka et al. 2001, Hebb u. Cusimano 2001) und nur bei jüngeren Patienten können Werte > 10 mmHg/ml/min als pathologisch angesehen werden (Albeck et al. 1998). Insbesondere bei den älteren Patienten sind Werte von > 18 mmHg/ml/min notwendig, die auch ansonsten hinsichtlich Sensitivität und Spezifität als optimal angesehen werden (Boon et al. 1997).

Kontinuierliche Liquordruckmessung

Bei der subarachnoidalen (es wird entweder epidural [ungenau!], intraparenchymatös oder intraventrikular gemessen) Langzeitdruckmessung gelten ein hoher Anteil von sinusoidalen 0,5–2/min B-Wellen (Oszillationen des Liquordrucks) und das Auftreten von rampenförmigen B-Wellen als pathognomonisch für einen NPH (Raftopoulos et al. 1992). Die Signifikanz der auftretenden B-Wellen ist jedoch unklar und normative Werte für eine standardisierte Auswertung der Druckkurven konnten bislang nicht etabliert werden. Polysomnographische Studien haben gezeigt, dass die Amplitude der B-Wellen in verschiedenen Schlafstadien sehr unterschiedlich und insbesondere mit dem REM-Schlaf assoziiert ist (Krauss et al. 1995). B-Wellen werden von parallelen Oszillationen der Hirndurchblutung begleitet (Droste et al. 1994) und gehen Blutdruckoszillationen um etwa 10 Sekunden voran (Droste u. Krauss 1999). Das Auftreten von B-Wellen während mehr als 50% der Registrierzeit wurde ursprünglich als Prädiktor für eine gute postoperative Besserung nach Shunt-Versorgung gewertet (Symon u. Dorsch 1975, Crockard et al. 1977, Borgesen u. Gjerris 1982, Bret et al. 1990). B-Wellen treten jedoch auch bei normalen Probanden auf (Edsbacke et al. 2004) und sog. typische B-Wellen wurden auch bei nicht hydrozephalen Personen nachgewiesen (Droste u. Krauss 1997). Die lumbale kontinuierliche Druckmessung korreliert dabei gut mit der intrakraniellen (Eide u. Brean 2006). Insgesamt spielt dieses diagnostische Instrument in der präoperativen Abklärung des NPH heute keine relevante Rolle.

Isotopenzisternographie

Seit den 60er Jahren wird die Isotopenzisternographie in der Diagnostik des NPH eingesetzt. Dabei wird eine radioaktiv markierte Substanz durch Lumbalpunktion in den Liquorraum eingebracht und nach 4, 24, 48 und 96 Stunden wird ihre Verteilung intra- und extrazerebral quantifiziert. Im Normalfall findet sich das Isotop über der Konvexität und nicht innerhalb des Ventrikels, wobei sich beim NPH bei 41% innerhalb der ersten 24 Stunden intraventrikuläre Aktivität findet (Bergstrand et al. 1986). Der Test wird wegen des geringen prädiktiven Wertes nicht mehr durchgeführt.

Hämodynamische Tests

Hämodynamische Tests, sei es mit Hilfe der Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) oder der Positronenemissionstomographie (PET), erfassen einen zerebralen Blutfluss $> 20 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ mit reduzierter periventriculärer Gefäßreaktion auf Azetazolamid, ggf. im Rahmen einer arteriellen Hypertonie. Ein prädiktiver Wert für eine erfolgreiche Shunt-Operation ist nicht belegt.

Liquorproteinbestimmung

In den letzten Jahren haben sich Bestimmungen von Liquorproteinen wie Beta-Amyloid, Tau etc. zur Differenzierung von Demenzen etabliert. Erste Arbeiten bezüglich des Normaldruckhydrozephalus legen nahe, dass das Gesamt-Tau-Protein auch bei einem iNPH erhöht ist, aber weniger als bei einer Alzheimer-Demenz, das Tau (181-phosphoryliert) dagegen war nur bei einer AD erhöht und bei einem iNPH normal (Lins et al. 2004, Kapaki et al. 2007). Möglicherweise sind weitere Proteine im Liquor, wie z. B. Neurofilament, diagnostisch verwertbar (Tullberg et al. 2007).

Zur Zusammenfassung der Prädiktoren siehe **Tabelle 1** und **2**.

Tabelle 1 Faktoren, die ein gutes chirurgisches Ergebnis vorhersagen

- Gangstörung im Vordergrund
 - Gangstörung vor kognitiven Defiziten
 - Kurze Vorgeschichte besonders der kognitiven Defizite
 - Geringe oder moderate kognitive Defizite
 - Geringe oder mäßige Läsionen des tiefen und periventriculären Marklagers im MRI
 - Wesentliche Besserung nach diagnostischen Liquorentnahmen/kontinuierlicher lumbaler Liquordrainage
 - B-Wellen über mehr als 50% der Registrierzeit während der kontinuierlichen intraventriculären Druckmessung, auch bei wachem Patienten
 - Widerstand des Liquorausflusses von $> 18 \text{ mmHg}/\text{ml}/\text{min}$ während eines kontinuierlichen lumbalen Liquorinfusionstests
-

Tabelle 2 Faktoren, die negative Operationsergebnisse vorhersagen

- Dominanz einer schweren Demenz
 - Kortikale Demenz
 - Demenz als erstes Zeichen (fraglich)
 - Ausgeprägte zerebrale Atrophie
 - Ausgeprägte subkortikale vaskuläre Enzephalopathie vom Binswanger-Typ (Ausnahmen!)
-

Grundsätze der Therapie

Randomisiert kontrollierte Studien (Evidenz-Klasse I oder Kriterien Typ **A**) einer Shunt-Implantation versus konservative Therapie finden sich gemäß Cochrane-Kriterien nicht (Esmonde u. Cooke 2002), dafür eine weite Bandbreite an Empfehlungen von therapeutischem Nihilismus bis zu der Meinung, jeden Patienten mit Hydrozephalus und der oben gekennzeichneten Klinik mit einem liquorableitenden System zu versorgen und ggf. die Besserung abzuwarten.

Konservative Therapie

Die intermittierende therapeutische Liquorpunktion ist eine Alternative zur Operation, gerade bei multimorbiden Patienten, bei denen das anästhesiologische Risiko einer Operation zu hoch erscheint.

Entscheidend ist, dass der Patient lange genug von der Liquorpunktion profitiert (\leftrightarrow). Ein solches Vorgehen erfordert neben regelmäßigen klinisch-neurologischen Kontrollen auch regelmäßige Kontrollen der zerebralen Bildgebung (z. B. 1x pro Jahr).

Operative Therapie

Das Ergebnis nach einer Shunt-Operation hängt entscheidend von der präoperativen sorgfältigen Auswahl der Patienten ab (\uparrow). In den relevanten neueren Studien liegt der Operationserfolg bei 70–90% (Weiner et al. 1995, Krauss et al. 1996a, Boon et al. 2000, Zemack u. Romner 2000, Mori 2001, Tullberg et al. 2001); die schlechteren Ergebnisse finden sich eher in der älteren Literatur (Hebb u. Cusimano 2001) davon 29% (Spanne 10– 100%) signifikant oder länger anhaltend ($\uparrow\uparrow$). Die Shunt-Komplikationsrate betrug im Langzeitverlauf 38% (5– 100%) und 22% (0– 47%) benötigten zusätzliche chirurgische Eingriffe. Das Risiko eines permanenten neurologischen Defizits betrug 6% (0 – 35%). Die Mortalität ist in den neueren Studien fast ausnahmslos mit 0% angegeben (Weiner et al. 1995, Krauss et al. 1996a, Boon et al. 2000, Zemack u. Romner 2000, Mori 2001, Tullberg et al. 2001).

Die am häufigsten angewandte Therapie des NPH zur Regulation der Liquorzirkulation besteht in der Implantation eines Shunts zwischen dem Seitenventrikel und der Bauchhöhle (ventrikuloperitonealer Shunt) oder dem rechten Herzvorhof (ventrikuloatrialer Shunt) unter Zwischenschaltung eines Ventils mit dem Ziel des Druckausgleichs zwischen Liquorräumen und Hirnparenchym ($\uparrow\uparrow$). Bei jüngeren Patienten ist im Hinblick auf mögliche systemische Komplikationen dem ventrikuloperitonealen Shunt der Vorzug zu geben (\uparrow). Die häufigste Komplikation bei Verwendung der gängigen Differenzialdruck-(DP-)Ventile ist das Liquorüberdrainage-assoziierte subdurale Hämatom und Hygom; seltener ist eine Liquorunterdrainage (**Tab. 3 und 4**). Daher ist DP-Ventilen, deren Ventilöffnungsdruck bei Über- oder Unterdrainage verstellt werden kann, der Vorzug gegenüber DP-Ventilen mit fixem Ventilöffnungsdruck zu geben, wohl wissend, dass auch der maximal einstellbare Ventilöffnungsdruck die Überdrainage nur reduzieren, aber nicht verhindern kann. Eine Alternative zu den DP-Ventilen sind hydrostatische Ventile, die die unphysiologische Drainage in stehender Position unterbinden (Kiefer et al. 2000). Ausreichende Daten, die die Überlegenheit eines Shunt-Designs bei iNPH belegen, gibt es zurzeit noch nicht. Bei sNPH sind bessere Therapieergebnisse mit Shunt zu erzielen. Da hier zum Teil selbstlimitierende Prozesse zum Hydrozephalus geführt haben, kann hier die Verwendung von Ventilen mit fixem Ventilöffnungsdruck sinnvoll sein. In der Entwicklung sind Ventile, die verschiedene Eigenschaften kombinieren und eventuell sogar intrakraniell gemessenen Liquordruck telemetrisch monitoren.

Tabelle 3 Komplikationen eines ventrikuloperitonealen Shunts. Diese Daten sind nicht NPH-spezifisch und können das Risiko von Komplikationen der in der Regel älteren NPH-Patienten unterschätzen. Bei Interpretation der angegebenen Komplikationsquoten muss berücksichtigt werden, dass 1. die prozentuale Häufigkeit von Komplikationen in enger Relation zur Dauer der Nachbeobachtungszeit steht mit Zunahme der Komplikationen bei längerem Follow-up und dass 2. bestimmte Komplikationen eine Altersabhängigkeit besitzen, was die Reliabilität altersinhomogener Studien einschränkt. Hinzu kommt, dass 3. alle nichtoperationsassoziierten Komplikationen eine kaum exakt erfassbare Relation zu den zum Einsatz gebrachten Shunt-Komponenten aufweisen.

Komplikationen mit direktem Bezug zur Operation

Infektion	4,4– 11,0%
Fehl- oder Suboptimalpositionierung Ventrikelkatheter	2,3– 28,5%

Fehlpositionierung Peritonealkatheter	1,4– 3,5%
Intrazerebrale Blutung	0,7– 2,7%
Verletzung abdomineller Organe	0,1– 0,7%
Hautarrosion, Liquorfistel im Bereich von Shunt-Komponenten	0,7– 5,0%
Komplikationen mit Bezug zum Ventil	
Liquorüberdrainage	
<ul style="list-style-type: none"> • Subdurale Hämatome und Hygrome (abhängig vom Ventiltyp) 	3,0– 27,0%
<ul style="list-style-type: none"> • Schlitzventrikelsyndrom 	0,7– 12,0%
Liquorunterdrainage bei funktionierendem Shunt (abhängig vom Ventiltyp)	0,0– 5,4%
Ventildefekt, Ventilobstruktion (abhängig vom Ventiltyp)	1,1– 8,3%
Komplikationen mit Bezug zu den weiteren Shunt-Komponenten	
Ventrikelkatheterobstruktion (z. T. auch als Folge einer ventilassozierten Liquorüberdrainage)	1,1– 37,9%
Peritonealkatheterobstruktion (z. T. auch als Folge einer blanden Shunt-Infektion mit peritonealer Pseudozystenausbildung)	1,1– 37,0%
Nicht-wachstumsassoziierte Diskonnektion	0,6– 6,5%
Perforation von abdominalen Hohlorganen (hauptsächlich früher bei Verwendung von spiralverstärkten Kathetern)	1,1– 2,2%
Weitere Komplikationen	
Mangelhafte peritoneale Liquorresorption, Liquoraszites	2,0– 6,1%

Die Shunt-Behandlung des NPH ist ein dynamischer Prozess. Zunächst wird eine Senkung des intraventrikulären Drucks unterhalb des Sinus sagittalis superior erreicht. Das Parenchym dekomprimiert sich, bei DP-Ventilen kommt es mehr als bei den hydrostatischen Ventilen zu einer Abnahme der Ventrikelweite, ohne dass dies ein Prädiktor für eine klinische Besserung wäre (Meier u. Mutze 2004). Eine rasche Abnahme der Ventrikelgröße (unter Berücksichtigung des Alters) nach Shunt-Anlage ist häufig eher problematisch und mit der Ausbildung extraaxialer Hygrome oder Hämatome verbunden.

Tabelle 4 Ergebnisse/Komplikationen ausgewählter Studien zur Shunt-Implantation bei Patienten mit idiopathischem NPH

Daten (Erstautor)	Patientenzahl	Verbesserung postoperativ (% der Patienten)	Follow-Up	Operationssterblichkeit	Vorübergehende Komplikationen	bleibende Komplikationen
Graff-Radford et al. 1989	30 (davon 5 mit sekundärem NPH)	77%	6 Monate	0%	n/a	n/a
Cardoso et al. 1989	19	100%	3 Monate	0%	5% Shuntinfektion	0%
Benzel et al. 1990	37	70%	n/a	0%	5% Anfälle 10% Shunt-dysfunktion 16% Subduralhämatom	3% (infolge eines bilateralen Subduralhämatoms)
Larsson et al. 1991	26	77%	2 Jahre	n/a	n/a	n/a
Vanneste et al. 1992	127	31%**	3 Jahre	7%**	17% schwere Komplikationen**	9% schwere bleibende Defizite**
Lund-Johansen et al. 1994	25	83%	1– 9 Jahre	0%	0%	0%
Raftopoulos et al. 1996	23	96% 91%	1 Jahr 20 Monate (Median)	0%	17% Subduralhämatom 22% Shuntobstruktion	0%
Weiner et al. 1995	37	89%	14 Monate	0%	3% Shuntinfektion 8% Subduralhämatom	n/a
Krauss et al. 1997	50	90%	19 Monate	0%	8% (asymptomatische Blutung, Infektion) 21% Shunt-Dysfunktion	0%
Boon et al. 1998	96	75%	11 Monate	0%	1% Anfälle 2% Intrazerebrale Blutung 3% Shuntinfektion 8% Subduralhämatom 20% Shunt-dysfunktion	n/a
Kristensen et al. 1998	17	78%	3 Monate	0%	n/a	n/a
Zemack et al. 2000	174 (davon 52 mit sekundärem NPH)	88%	22 Monate	0%	22%*	n/a

Daten (Erstautor)	Patientenzahl	Verbesserung postoperativ (% der Patienten)	Follow-Up	Operationssterblichkeit	Vorübergehende Komplikationen	bleibende Komplikationen
Mori et al. 2001	120	80% 73%	3 Monate 3 Jahre	0%	18% (nicht differenziert zwischen reversibel/irreversibel)	
Meier, 2004	155	83%	12 Monate	1,7% [†]	5% Ventil-Infektion 5% Katheter-Dislokation 3% subdurale Hygrome 7% Unterdrainage ^{***}	0%
Poca et al. 2004	43	86%	6 Monate	0%	4,7% Kopfschmerzen 2,3% Subduralhygrom 7% Subduralhämatom	0%
McGirt et al. 2005	132	75%	24 Monate	0,8% ^{††}	Bezogen auf 132 Patienten: 15,2% Kopfschmerzen 2,3% Subduralhämatom Bezogen auf 179 Shunt-Implantationen (incl. Revisionen): 15,6% distale Obstruktion 6,7% proximale Obstruktion 3,9% Infektion	0%

n/a = nicht angegeben oder nicht differenziert zwischen idiopathischen und symptomatischen NPH

*** = bezogen auf 583 Pat. mit Shunt-Implantation bei unterschiedlichen Diagnosen

**** = Studie ist sehr umstritten, vor allem weil zahlreiche Patienten präoperativ in schlechtem Allgemeinzustand waren und Shunts als „last chance-procedure“ gelegt wurden.

***** = Studie mit Miethke-Dual-Switch-Ventil (M-DSV), das bei 4 Patienten zunächst nicht ausreichend drainierte und daher gegen ein M-DSV mit niedrigerer Druckstufe ausgetauscht wurde; 2 Patienten besserten sich daraufhin.

† = verstorben infolge Lungenembolie 6 Tage postoperativ;

†† = intrazerebrale Blutung postoperativ, dann an Lungenembolie verstorben.

Für die Wahl des initialen Ventilöffnungsdrucks der verwendeten Ventile gibt es unterschiedliche Empfehlungen. Ein Ansatz bei Verwendung adjustierbarer DP-Ventile ist die Wahl eines initial hohen Ventilöffnungsdrucks, um Überdrainage-Komplikationen zu vermeiden; bei fehlender klinischer Besserung wird dann der Ventilöffnungsdruck schrittweise abgesenkt. Andererseits wurden auch mit gutem Erfolg bereits initial sehr niedrige Ventilöffnungsdrucke verwendet (Boon et al. 1998).

Generell kommt der Shunt-Nachsorge eine ganz entscheidende Bedeutung zu. Klinische Verlaufskontrollen sollten bei unkompliziertem Verlauf z. B. 6 Wochen und 6 Monate nach Shunt-Implantation, danach jährlich durchgeführt werden. Patienten mit NPH bedürfen einer langfristigen Betreuung durch den Neurologen oder Neurochirurgen (McGirt et al. 2005). Bezüglich der Gangverbesserung kann auch noch nach 5 Jahren ein Effekt der Shunt-Operation nachgewiesen werden (Kahlon et al. 2007).

Informationen für Ärzte und Patienten

Informationszentrum „ Altershirndruck“ (<http://www.iz-a.de/>)

Expertengruppe

Prof. Dr. Christian Gerloff, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. Michael Knauth, Abteilung Neurochirurgie, Universitätsklinik Göttingen

Prof. Dr. Joachim K. Krauss, Neurochirurgische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover

Dr. Werner Nickels, Neurologisches Therapiezentrum Köln, Marienkrankenhaus Köln

Prof. Dr. Werner Poewe, Neurologische Universitätsklinik Innsbruck

Prof. Dr. Veit Rohde, Abteilung Neurochirurgie, Universitätsklinik Göttingen

Prof. Dr. Andreas Straube, Neurologische Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. Mathias Sturzenegger, Neurologische Universitätsklinik, Inselspital, Universität Bern

Federführend: *Prof. Dr. Walter Paulus, Abteilung Klinische Neurophysiologie, Universitätsklinik Göttingen, 37075 Göttingen*

E-Mail: wpaulus@med.uni-goettingen.de

Der Abstimmungsprozess erfolgte mittels Breitband-Delphi-Methode. Erstellungsdatum 15. April 2008.

Literatur

Adams RD, Fischer 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.

Albeck MJ, Skak C, Nielsen PR, Olsen KS, Borgesen SE, Gjerris F. Age dependency of resistance to cerebrospinal fluid outflow. *J Neurosurg* 1998;89:275– 278.

Aydogan G, Marmarou A, Fatouros P, Young H. Brain tissue water content in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl* 2006;96:348– 351.

Bateman GA. Vascular compliance in normal pressure hydrocephalus. *Am J Neuroradiol* 2000;21:1574– 1585.

Bateman GA, Loiselle AM. Can MR measurement of intracranial hydrodynamics and compliance differentiate which patient with idiopathic normal pressure hydrocephalus will improve following shunt insertion? *Acta Neurochir (Wien)* 2007;149:455– 462.

Bech-Azeddine R, Hogh P, Juhler M, Gjerris F, Waldemar G. 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.

Bech RA, Waldemar G, Gjerris F, Klinken L, Juhler M. Shunting effects in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus; correlation with cerebral and leptomeningeal biopsy findings. *Acta Neurochir* 1999;141:633– 639.

Benzel EC, Pelletier AL, Levy PG. Communicating hydrocephalus in adults: prediction of outcome after ventricular shunting procedures. *Neurosurgery* 1990;26:655– 60.

Bergstrand G, Oxenstierna G, Flyckt L, Larsson SA, Sedvall G. Radionuclide cisternography and computed tomography in 30 healthy volunteers. *Neuroradiology* 1986;28:154– 160.

Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, et al. Dutch normal-pressure hydrocephalus study: prediction of outcome after shunting by resistance to outflow of cerebrospinal fluid. *J Neurosurg* 1997;87:687– 693.

Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, et al. Dutch normal-pressure hydrocephalus study: randomized comparison of low- and medium-pressure shunts. *J Neurosurg* 1998;88:490– 495.

Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, et al. The Dutch normal-pressure hydrocephalus study. How to select patients for shunting? An analysis of four diagnostic criteria. *Surg Neurol* 2000;53:201– 207.

- Borgesen SE, Gjerris F. The predictive value of conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus. *Brain* 1982;105:65– 86.
- Bradley WG jr, Whittemore AR, Watanabe AS, Davis SJ, Teresi LM, Homyak M. Association of deep white matter infarction with chronic communicating hydrocephalus: implications regarding the possible origin of normal-pressure hydrocephalus. *Am J Neuroradiol* 1991;12:31– 39.
- Bret P, Chazal J, Janny P, Renaud B, Tommasi M, Lemaire JJ, et al. [Chronic hydrocephalus in adults]. *Neurochirurgie* 1990;36: 1– 159.
- Cardoso ER, Piatek D, Del Bigio MR, Stambrook M, Sutherland JB. Quantification of abnormal intracranial pressure waves and isotope cisternography for diagnosis of occult communicating hydrocephalus. *Surg Neurol* 1989;31:20– 7.
- Chahlavi A, El-Babaa SK, Luciano MG. Adult-onset hydrocephalus. *Neurosurg Clin N Am* 2001;12:753– 760, ix.
- Chen IH, Huang CI, Liu HC, Chen KK. Effectiveness of shunting in patients with normal pressure hydrocephalus predicted by temporary, controlled-resistance, continuous lumbar drainage: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1430– 1432.
- Conner ES, Foley L, Black PM. Experimental normal-pressure hydrocephalus is accompanied by increased transmantle pressure. *J Neurosurg* 1984;61:322– 327.
- Corkill RG, Garnett MR, Blamire AM, Rajagopalan B, Cadoux-Hudson TA, Styles P. Multi-modal MRI in normal pressure hydrocephalus identifies pre-operative haemodynamic and diffusion coefficient changes in normal appearing white matter correlating with surgical outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2003;105:193– 202.
- Crockard HA, Hanlon K, Duda EE, Mullan JF. Hydrocephalus as a cause of dementia: evaluation by computerised tomography and intracranial pressure monitoring. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:736– 740.
- Czosnyka M, Czosnyka ZH, Whitfield PC, Donovan T, Pickard JD. Age dependence of cerebrospinal pressure-volume compensation in patients with hydrocephalus. *J Neurosurg* 2001;94:482– 486.
- del Mar Matarin M, Pueyo R, Poca MA, Falcón C, Mataró M, Bargalló N, et al. Post-surgical changes in brain metabolism detected by magnetic resonance spectroscopy in normal pressure hydrocephalus. Results of a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:760– 763.
- De Mol J. Sémiologie neuropsychologique dans hydrocéphalie à pression normale. *Arch Swiss Neurol Psychiatry* 1986;137:33 – 45.
- Dixon GR, Friedman JA, Luetmer PH, Quast LM, McClelland RL, Petersen RC, et al. Use of cerebrospinal fluid flow rates measured by phase-contrast MR to predict outcome of ventriculoperitoneal shunting for idiopathic normal- pressure hydrocephalus. *Mayo Clin Proc* 2002;77:509– 514.
- Droste DW, Krauss JK. Oscillations of cerebrospinal fluid pressure in nonhydrocephalic persons. *Neurol Res* 1997;19:135– 138.
- Droste DW, Krauss JK. Intracranial pressure B-waves precede corresponding arterial blood pressure oscillations in patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *Neurol Res* 1999;21: 627– 630.
- Droste DW, Krauss JK, Berger W, Schuler E, Brown MM. Rhythmic oscillations with a wavelength of 0.5– 2 min in transcranial Doppler recordings. *Acta Neurol Scand* 1994;90:99– 104.
- Dumarey NE, Massager N, Laureys S, Goldman S. Voxel-based assessment of spinal tap test-induced regional cerebral blood flow changes in normal pressure hydrocephalus. *Nucl Med Commun* 2005;26:757– 763.
- Edsbacke M, Tisell M, Jacobsson L, Wikkelso C. Spinal CSF absorption in healthy individuals. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:R1450-R1455.
- Eide PK, Brean A. Lumbar cerebrospinal fluid pressure waves versus intracranial pressure waves in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Br J Neurosurg* 2006;20:407– 414.
- Ekstedt J. CSF hydrodynamic studies in man. I. Method of constant pressure CSF infusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;40: 105– 119.
- Esmonde T, Cooke S. Shunting for normal pressure hydrocephalus (NPH). *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD 003157.
- Fisher CM. Hydrocephalus as a cause of disturbances of gait in the elderly. *Neurology* 1982;32:1358– 1363.
- Freter S, Bergman H, Gold S, Chertkow H, Clarfield AM. Prevalence of potentially reversible dementias and actual reversibility in a memory clinic cohort. *CMAJ* 1998;159:657– 662.
- Friese S, Hamhaber U, Erb M, Klose U. B-waves in cerebral and spinal cerebrospinal fluid pulsation measurement by magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:255– 262.
- Giladi N, Kao R, Fahn S. Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 1997;12:302– 305.
- Goodwin CR, Kharkar S, Wang P, Pujari S, Rigamonti D, Williams MA. Evaluation and treatment of patients with suspected normal pressure hydrocephalus on long-term warfarin anticoagulation therapy. *Neurosurgery* 2007;60:497– 501; discussion

502.

Graff-Radford NR, Godersky JC. Idiopathic normal pressure hydrocephalus and systemic hypertension. *Neurology* 1987;37:868–871.

Graff-Radford NR, Godersky JC, Jones MP. Variables predicting surgical outcome in symptomatic hydrocephalus in the elderly. *Neurology* 1989;39:1601–4.

Haan J, Thomeer RT. Predictive value of temporary external lumbar drainage in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 1988;22:388–391.

Hakim CA, Hakim R, Hakim S. Normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurg Clin N Am* 2001;12:761–773, ix.

Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci* 1965;2:307–327.

Hebb AO, Cusimano MD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. *Neurosurgery* 2001;49:1166–1184; discussion 1184–1186.

Holodny AI, George AE, de Leon MJ, Golomb J, Kalnin AJ, Cooper PR. Focal dilation and paradoxical collapse of cortical fissures and sulci in patients with normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg* 1998;89:742–747.

Jack CR jr, Mokri B, Laws ER jr, Houser OW, Baker HL jr, Petersen RC. MR findings in normal-pressure hydrocephalus: significance and comparison with other forms of dementia. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:923–931.

Janny P, Colnet G, Veyre A, Chazal J, Barretto LC. [Normal pressure hydrocephalus. Pre- and postoperative study of 56 cases (author's transl)]. *Neurochirurgie* 1981;27:89–96.

Kahlon B, Annertz M, Stahlberg F, Rehncrona S. Is aqueductal stroke volume, measured with cine phase-contrast magnetic resonance imaging scans useful in predicting outcome of shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus? *Neurosurgery* 2007;60:124–129; discussion 129–130.

Kapaki EN, Paraskevas GP, Tzerakis NG, Sfagos C, Seretis A, Kararizou E, 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;14:168–173.

Katzman R, Hussey F. A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. I. Rationale and method. *Neurology* 1970;20:534–544.

Kiefer M, Eymann R, Mascaros V, Walter M, Steudel WI. Der Stellenwert hydrostatischer Ventile in der Therapie des chronischen Hydrocephalus. *Nervenarzt* 2000;71:975–986.

Kim MJ, Chung SJ, Sung YH, Lee MC, Im JH. Levodopa-responsive parkinsonism associated with hydrocephalus. *Mov Disord* 2006;21:1279–1281.

Kosteljanetz M, Nehen AM, Kaalund J. Cerebrospinal fluid outflow resistance measurements in the selection of patients for shunt surgery in the normal pressure hydrocephalus syndrome. A controlled trial. *Acta Neurochir* 1990;104:48–53.

Krauss JK, Droste DW, Bohus M, Regel JP, Scheremet R, Riemann D, et al. The relation of intracranial pressure B-waves to different sleep stages in patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir* 1995;136:195–203.

Krauss JK, Droste DW, Mergner T. Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus. *Dt. Arztebl.* 1997;94:589–95.

Krauss JK, Droste DW, Vach W, Regel JP, Orszagh M, Borremans JJ, et al. Cerebrospinal fluid shunting in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly: effect of periventricular and deep white matter lesions. *Neurosurgery* 1996a;39:292–299; discussion 299–300.

Krauss JK, Faist M, Schubert M, Borremans JJ, Lucking CH, Berger W. Evaluation of gait in normal pressure hydrocephalus before and after shunting. *Adv Neurol* 2001;87:301–310.

Krauss JK, Regel JP, Vach W, Droste DW, Borremans JJ, Mergner T. Vascular risk factors and arteriosclerotic disease in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly. *Stroke* 1996b; 27:24–29.

Krauss JK, Regel JP, Vach W, Jungling FD, Droste DW, Wakhloo AK. Flow void of cerebrospinal fluid in idiopathic normal pressure hydrocephalus of the elderly: can it predict outcome after shunting? *Neurosurgery* 1997a;40:67–73; discussion 73–74.

Krauss JK, Regel JP, Vach W, Orszagh M, Jungling FD, Bohus M, et al. White matter lesions in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and in an age-matched control group: a comparative study. *Neurosurgery* 1997b;40:491–495; discussion 495–496.

Larsson A, Wikkelso C, Bilting M, Stephensen H. Clinical parameters in 74 consecutive patients shunt operated for normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* 1991;84:475–82.

Lins H, Wichart I, Bancher C, Wallesch CW, Jellinger KA, Rosler N. Immunoreactivities of amyloid beta peptide(1–42) and total tau protein in lumbar cerebrospinal fluid of patients with normal pressure hydrocephalus. *J Neural Transm* 2004;111:273–280.

- Lund-Johansen M, Svendsen F, Wester K. Shunt failures and complications in adults as related to shunt type, diagnosis, and the experience of the surgeon. *Neurosurgery* 1994; 35: 839– 44.
- Malm J, Kristensen B, Fagerlund M, Koskinen LO, Ekstedt J. Cerebrospinal fluid shunt dynamics in patients with idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995a; 58:715– 723.
- Malm J, Kristensen B, Karlsson T, Fagerlund M, Elfverson J, Ekstedt J. The predictive value of cerebrospinal fluid dynamic tests in patients with th idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *Arch Neurol* 1995b;52:783– 789.
- 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:S 17-S 28; discussion ii-v.
- Marmarou A, Shulman K, LaMorgese J. Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. *J Neurosurg* 1975;43:523– 534.
- Mataró M, Matarin M, Poca MA, Pueyo R, Sahuquillo J, Barrios M, Junqué C. Functional and magnetic resonance imaging correlates of corpus callosum in normal pressure hydrocephalus before and after shunting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(4):395– 8.
- McGirt MJ, Woodworth G, Coon AL, Thomas G, Williams MA, Rigamonti D. Diagnosis, treatment, and analysis of long-term outcomes in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005;57:699– 705.
- Meier U. [Gravity valves for idiopathic normal pressure hydrocephalus. A Prospective study of 60 patients]. *Nervenarzt* 2004;75: 577– 583.
- Meier U, König A, Miethke C. Predictors of outcome in patients with normal-pressure hydrocephalus. *Eur Neurol* 2004;51:59– 67.
- Meier U, Mutze S. Correlation between decreased ventricular size and positive clinical outcome following shunt placement in patients with normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg* 2004;100: 1036– 1040.
- Meier U, Zeilinger FS, Kintzel D. Signs, symptoms and course of normal pressure hydrocephalus in comparison with cerebral atrophy. *Acta Neurochir* 1999;141:1039– 1048.
- Merten T. [Neuropsychology of normal pressure hydrocephalus]. *Nervenarzt* 1999;70:496– 503.
- Momjian S, Owler BK, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pena A, Pickard JD. Pattern of white matter regional cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Brain* 2004;127: 965– 972.
- Mori K. Management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: amultiinstitutional study conducted in Japan. *J Neurosurg* 2001;95:970– 3.
- Owler BK, Pena A, Momjian S, Czosnyka Z, Czosnyka M, Harris NG, et al. Changes in cerebral blood flow during cerebrospinal fluid pressure manipulation in patients with normal pressure hydrocephalus:a methodological study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24:579– 587.
- Panagiotopoulos V, Konstantinou D, Kalogeropoulos A, Maraziotis T. The predictive value of external continuous lumbar drainage, with cerebrospinal fluid outflow controlled by medium pressure valve, in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 2005;147:953– 958.
- Petzinger G, Perez E, Fahn S. Motor features of normal pressure hydrocephalus. *Movement Disorders* 1994;9:126.
- Poca MA, Mataro M, Del Mar Matarin M, Arian F, Junque C, Sahuquillo J. Is the placement of shunts in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus worth the risk? Results of a study based on continuous monitoring of intracranial pressure. *J Neurosurg* 2004;100:855– 66.
- Raftopoulos C, Chaskis C, Delecluse F, Cantraine F, Bidaut L, Brotchi J. Morphological quantitative analysis of intracranial pressure waves in normal pressure hydrocephalus. *Neurol Res* 1992;14: 389– 396.
- Raftopoulos C, Massager N, Baleriaux D, Deleval J, Clarysse S, Brotchi J. Prospective analysis by computed tomography and long-term outcome of 23 adult patients with chronic idiopathic hydrocephalus. *Neurosurgery* 1996;38:51– 9.
- Sasaki H, Ishii K, Kono AK, Miyamoto N, Fukuda T, Shimada K, et al. Cerebral perfusion pattern of idiopathic normal pressure hydrocephalus studied by SPECT and statistical brain mapping. *Ann Nucl Med* 2007;21:39– 45.
- Shiino A, Nishida Y, Yasuda H, Suzuki M, Matsuda M, Inubushi T. Magnetic resonance spectroscopic determination of a neuronal and axonal marker in white matter predicts reversibility of deficits in secondary normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1141– 1148.
- Silverberg G, Mayo M, Saul T, Fellmann J, McGuire D. Elevated cerebrospinal fluid pressure in patients with Alzheimer's disease. *Cerebrospinal Fluid Res* 2006;3:7.
- Stein SC, Burnett MG, Sonnad SS. Shunts in normal-pressure hydrocephalus:do we place too many or too few? *J Neurosurg* 2006; 105:815– 822.
- Stein SC, Langfitt TW. Normal-pressure hydrocephalus. Predicting the results of cerebrospinal fluid shunting. *J Neurosurg* 1974;41: 463– 470.

- Stephensen H, Tisell M, Wikkelsø C. There is no transmantle pressure gradient in communicating or noncommunicating hydrocephalus. *Neurosurgery* 2002;50:763– 771; discussion 771– 773.
- Symon L, Dorsch NW. Use of long-term intracranial pressure measurement to assess hydrocephalic patients prior to shunt surgery. *J Neurosurg* 1975;42:258– 273.
- Tans JT. Differentiation of normal pressure hydrocephalus and cerebral atrophy by computed tomography and spinal infusion test. *J Neurol* 1979;222:109– 118.
- Tans JT, Poortvliet DC. CSF outflow resistance and pressure-volume index determined by steady-state and bolus infusions. *Clin Neurol Neurosurg* 1985;87:159– 165.
- Trenkwalder C, Schwarz J, Gebhard J, Ruland D, Trenkwalder P, Hense HW, et al. Starnberg trial on epidemiology of Parkinsonism and hypertension in the elderly. Prevalence of Parkinson's disease and related disorders assessed by a door-to-door survey of inhabitants older than 65 years. *Arch Neurol* 1995;52:1017– 1022.
- Tullberg M, Blennow K, Mansson JE, Fredman P, Tisell M, Wikkelsø C. Ventricular cerebrospinal fluid neurofilament protein levels decrease in parallel with white matter pathology after shunt surgery in normal pressure hydrocephalus. *Eur J Neurol* 2007;14: 248– 254.
- Tullberg M, Hultin L, Ekholm S, Mansson 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;105:417– 426.
- Tullberg M, Jensen C, Ekholm S, Wikkelsø C. Normal pressure hydrocephalus: vascular white matter changes on MR images must not exclude patients from shunt surgery. *Am J Neuroradiol* 2001;22: 1665– 1673.
- Vanneste J, Augustijn P, Dirven C, Tan WF, Goedhart ZD. Shunting normal-pressure hydrocephalus: do the benefits outweigh the risks? A multicenter study and literature review. *Neurology* 1992;42:54– 9.
- 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* 1993;56:251– 256.
- 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;72:503– 506.
- Waldemar G, Schmidt JF, Delecluse F, Andersen AR, Gjerris F, Paulson OB. High resolution SPECT with [99mTc]-d,l-HMPAO in normal pressure hydrocephalus before and after shunt operation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:655– 664.
- Weiner HL, Constantini S, Cohen H, Wisoff JH. Current treatment of normal-pressure hydrocephalus: comparison of flow-regulated and differential-pressure shunt valves. *Neurosurgery* 1995;37: 877– 84.
- Wikkelsø C, Andersson H, Blomstrand C, Lindqvist G, Svendsen P. Normal pressure hydrocephalus. Predictive value of the cerebrospinal fluid tap-test. *Acta Neurol Scand* 1986;73:566– 573.
- Williams MA, Razumovsky AY, Hanley DF. Comparison of Pcsf monitoring and controlled CSF drainage diagnose normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl* 1998;71:328– 330.
- Wolinsky JS, Barnes BD, Margolis MT. Diagnostic tests in normal pressure hydrocephalus. *Neurology* 1973;23:706– 713.
- Yakovlev PI. Paraplegias of hydrocephalus (a clinical note and interpretation). *Am J Mental Deficiency* 1947;51:56– 76.
- Zemack G, Romner B. Seven years of clinical experience with the programmable Codman Hakim valve: a retrospective study of 583 patients. *J Neurosurg* 2000;92:941– 8.