

Patofisiologi *normal pressure hydrocephalus*

Patophysiology of normal pressure hydrocephalus

Rina Marlina Hakiem*, Abdul Gofir**, Sekar Satiti**

*KSM Saraf, RS PKU Muhammadiyah Mayong Jepara, Jawa Tengah

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran-Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:

normal pressure hydrocephalus, pathophysiology, classical symptoms triad.

Normal pressure hydrocephalus (NPH) is a condition in which excess cerebrospinal fluid (CSF) occurs in the ventricles, and with normal or slightly elevated cerebrospinal fluid pressure. The prevalence of NPH increases with age. The disease presents in a classic triad of symptoms, which are urinary incontinence, dementia, and gait deviations. NPH is classified into idiopathic NPH (INPH) and secondary NPH (SNPH).

There are several theories proposed as the pathophysiological mechanisms of INPH, SNPH, the pressure that remains normal in the widened ventricle and the mechanism of classical symptoms triad. This literature review aims to explore the pathophysiological aspect of NPH in order to assist neurologist to perform a comprehensive management of NPH.

ABSTRAK

Kata kunci:

normal pressure hydrocephalus, patofisiologi, trias klinis klasik.

Normal pressure hydrocephalus (NPH) adalah hidrosefalus yang tidak menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial. Prevalensi NPH meningkat seiring dengan bertambahnya usia. NPH dapat terjadi dengan berbagai kombinasi atau derajat dari masing-masing elemen trias klinis klasik berupa gangguan cara berjalan, inkontinensia urin dan demensia. NPH diklasifikasikan menjadi NPH idiopatik (INPH) dan NPH sekunder (SNPH).

Terdapat beberapa teori yang diajukan sebagai mekanisme patofisiologi terjadinya INPH, SNPH, tekanan yang tetap normal pada ventrikel yang melebar serta mekanisme terjadinya trias gejala klasik. Tujuan penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk mengkaji literatur tentang patofisiologi NPH sehingga dapat memberikan tambahan pengetahuan bagi para klinisi untuk membantu penanganan NPH secara komprehensif.

Correspondence:

Rina Marlina Hakiem, email: rinamarlina1984@gmail.com

PENDAHULUAN

Normal pressure hydrocephalus (NPH) adalah hidrosefalus yang tidak menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial. Prevalensi NPH meningkat seiring dengan bertambahnya usia yaitu sekitar 3,3 per 100.000 orang usia 50-59 tahun, 49,3 per 100.000 orang usia 60-69 tahun, dan 181,7 per 100.000 orang usia 70-79 tahun.¹ NPH dapat terjadi dengan berbagai kombinasi atau derajat dari masing-masing elemen trias klinis klasik. Trias klinis klasik NPH meliputi gangguan cara berjalan, inkontinensia urin, dan demensia dengan pelebaran ventrikel serta tekanan cairan serebrospinal (CSS) normal.² NPH diklasifikasikan menjadi NPH idiopatik (INPH) yang tidak diketahui etiologinya dan NPH sekunder (SNPH) yang diketahui etiologinya.³ INPH lebih sering terjadi dibandingkan SNPH.⁴

NPH merupakan salah satu penyebab demensia yang reversibel.⁵ Sering terjadi *underdiagnosis* pada NPH,⁶ padahal sebanyak 70%-90% pasien yang dilakukan prosedur *ventriculoperitoneal shunt* mengalami perbaikan klinis.⁷ Hal ini dapat disebabkan oleh sulitnya penegakan diagnosis NPH karena mirip dengan kondisi neurodegeneratif lain.⁸ Selain itu, patofisiologi NPH masih belum jelas.⁹

Terdapat beberapa teori yang diajukan sebagai mekanisme patofisiologi terjadinya INPH, SNPH, tekanan yang tetap normal pada ventrikel yang melebar serta mekanisme terjadinya trias gejala klasik. Tujuan penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk mengkaji literatur tentang patofisiologi NPH sehingga dapat memberikan tambahan pengetahuan bagi para klinisi untuk membantu penanganan NPH secara komprehensif.

Kegagalan *compliance* kraniospinal

Compliance vaskular adalah derajat perubahan volume yang terjadi pada seluruh pembuluh darah arteri di dasar tengkorak dan vena sinus yang dihasilkan dari perubahan tekanan yang terjadi selama siklus kardiak. Semakin besar dilatasi dinding pembuluh darah untuk mengakomodasi gelombang tekanan sistolik, semakin besar *compliance*-nya.¹⁰ Pasokan darah arteri bervariasi tergantung pada tekanan nadi dan mengikuti siklus kardiak. Perbedaan antara darah yang masuk dan keluar dari otak menunjukkan aliran darah masuk intrakranial bersih selama sistol dan aliran keluar bersih selama diastolik.¹¹ Amplitudo pulsasi TIK dipengaruhi oleh pulsasi aliran darah arteri, *compliance* intrakranial, dan resistensi *outflow*.¹² *Compliance* vaskular penting dalam menentukan derajat perubahan volume yang diterjemahkan melalui aliran CSS.¹³

Pada subjek sehat semua pulsasi arteri dapat dipertanggungjawabkan oleh aliran vena dan volume CSS yang keluar sistem.¹³ Berkurangnya *compliance* kraniospinal dan penyerapan CSS berinteraksi satu sama lain dan berkembang dari waktu ke waktu. Hal ini dipengaruhi oleh faktor internal (tingkat sekresi, perubahan jaringan di sekitar serebrovaskular, dan terjadinya gelombang B) dan eksternal (refleks *Cushing*, jantung, dan paru). Status CSS intrakranial melebihi kapasitas *compliance* kraniospinal adalah jalur akhir yang umum dari semua NPH dan tergantung pada jumlah kelebihan CSS yang disimpan.¹⁴

Berdasarkan *compliance* kraniospinal, INPH diklasifikasikan menjadi NPH tipe IA, tipe IB dan tipe II. Pada NPH tipe IA tekanan intrakranial meningkat berlebihan selama sistolik karena tidak bisa diimbangi dengan pengaliran CSS ke dalam kanalis spinalis secara efektif yang disebabkan oleh berkurangnya volume atau distensi kanalis spinalis. Perubahan *compliance* CSS spinal ini menyebabkan hidrosefalus. Pengaliran sistolik CSS tidak didistribusikan di antara ruang subaraknoid kranial dan spinal, tetapi hanya isampai di ruang subaraknoid kranial. Hal ini membatasi pengaliran CSS ventrikel selama sistolik dan meningkatkan volume sistolik ventrikel. Episode berulang menghasilkan penyimpanan kumulatif CSS ventrikel selama periode waktu yang panjang. Gangguan seperti ini hanya terjadi pada fase sistolik dan kelebihan cairan ventrikel dikompensasikan dengan pembesaran ventrikel. Tekanan dasar CSS tetap tidak berubah, tetapi peningkatan tekanan yang terjadi bersifat transien dan berulang yang dihasilkan dari denyutan jantung dan respirasi.¹⁴

Pada NPH tipe IB resorpsi CSS dalam sinus sagitalis dapat berkurang akibat peningkatan tekanan vena.^{14,15} Hal ini meningkatkan akumulasi CSS intrakranial dan menyebabkan perburukan klinis yang cepat. Penurunan

penyerapan CSS progresif secara bertahap mengurangi aliran CSS di ruang subaraknoid kranial.¹⁴ Aliran CSS menjadi lebih diarahkan ke ruang Virchow-Robin kemudian ke parenkim otak. Perubahan parenkim mengakibatkan kompresi jaringan dan iskemia substansia alba dalam. Kerusakan periventrikular menyebabkan penurunan metabolisme seluler dan bersihan toksin. Penanda kerusakan neuron, myelin basic protein, meningkat pada pasien INPH.¹⁶ Kecepatan CSS dari ruang subaraknoid kranial ke ventrikel secara bertahap berkurang. Pelebaran ventrikel mempertahankan dasar tekanan intrakranial pada nilai yang normal.¹⁴

Berbagai penyakit ekstrakranial dapat menyebabkan INPH dengan cara mengurangi penyerapan CSS pada sinus sagitalis. Penurunan penyerapan CSS ini mungkin fisiologis dan intermiten pada saat batuk, manuver valsava, atau fleksi leher. *Compliance* kraniospinal mengakomodasi peningkatan tekanan intrakranial. Namun demikian, jika terdapat penyakit ekstrakranial kronis dan berulang dapat menyebabkan pengurangan intermiten penyerapan CSS yang mengakibatkan peningkatan volume CSS intrakranial. Penyimpanan CSS progresif terutama dikompensasi oleh *compliance* spinal, tetapi jika *compliance* spinal terlampaui maka INPH terjadi melalui mekanisme yang sama sebagaimana dijelaskan untuk tipe I.¹⁴

Gangguan pulsasi CSS

Peningkatan pulsasi yang diperlihatkan oleh aliran darah otak secara langsung berkonsekuensi pada disfungsi mekanisme *windkessel*, yang menyiratkan perubahan yang besar pada dinamisasi sistem CSS. Selama sistolik, terdapat ekspansi dari arteri dan otak menuju ventrikel dan ruang subaraknoid. Ekspansi otak ke arah ventrikel menyebabkan aliran CSS akuaduktus dan ekspansi ke arah luar menyebabkan pergeseran CSS keluar tengkorak dan menekan struktur vena. Derajat perpindahan ke arah dalam dan luar tergantung pada *compliance* antara dinding arteri dan otak.¹³

Berkurangnya *compliance* vena mengubah propagasi denyutan seluruh rongga supratentorial. Denyutan arteri adalah jumlah darah yang memasuki percabangan arteri pada sistolik yang merupakan dorongan untuk kompresi ventrikel dan vena kortikal, sebagaimana perpindahan CSS ke dalam kanalis spinalis. Pergeseran hidrodinamik terjadi pada kompresi vena kortikal yang kurang dan kompresi ventrikel yang lebih. Vena kortikal secara fungsional dapat menjadi *incompliant* jika tekanan vena meningkat karena vena akan dibawa ke titik yang kurang *compliance*.¹³

Aliran CSS dari pleksus koroid ke sinus sagitalis superior (SSS) melalui vili araknoid dikendalikan

oleh gradien tekanan. Terdapat mekanisme kompleks *windkessel* yang memastikan homeostatis Monro-Kellie yang mengkompensasi peningkatan volume darah otak dengan menekan CSS keluar dari kranium. Mekanisme *windkessel* menggunakan CSS untuk mengurangi denyutan arteri untuk memastikan aliran darah yang lembut pada kapiler pada dewasa muda yang sehat. Energi dari pulsasi arteri ditransfer ke CSS di mana terjadi pulsasi bolak-balik melalui foramen magnum. Aliran darah yang melalui kapiler normalnya lembut dan bebas denyutan, tetapi seiring waktu mencapai vena sinus, menunjukkan karakteristik pulsatil. Ini menunjukkan bahwa energi ditransfer dari pulsasi arteri ke CSS dan kembali ditransfer ke aliran pembuangan vena.¹⁷

Aliran CSS di aqueductus meningkat pada NPH yang mungkin disebabkan oleh peningkatan tekanan intraventrikular saat periode sistolik dari siklus jantung. Hal ini menunjukkan penurunan *compliance* intracranial dan peningkatan *elastance* intrakranial.¹⁸ Resistensi di aquaduktus sangat rendah, bahkan pada subjek sehat.¹⁹ Hal ini menjelaskan mengapa gradien tekanan tidak bisa diukur antara ventrikel dan ruang subaraknoid.²⁰

Pada NPH terdapat reduksi yang signifikan pada pulsasi teritori SSS dan peningkatan magnitudo pada pulsasi teritori sinus rectus. Teritori SSS lebih luas dibandingkan dengan sinus rectus sehingga aliran CSS yang meninggalkan foramen magnum lebih kecil pada pasien NPH.²¹ Diastolik CSS berhubungan dengan kontraksi otak yang perputarannya berhubungan dengan kecepatan darah yang meninggalkan vena. Diastolik arteri-vena memendek pada NPH yang menyebabkan aliran vena yang lebih awal dan distolik CSS yang lebih awal.¹³

Disproporsi sekresi dan absorpsi (NPH tipe II)

Jalur normal penyerapan CSS terdiri dari absorpsi transkapiler atau transvenular dari CSS ruang interstitial dan peningkatan tekanan vena kortikal adalah sebuah kejadian awal yang menyebabkan penurunan penyerapan CSS dan hidrosefalus.¹³ Disproporsi progresif dan intermiten antara produksi dan absorpsi CSS awalnya ditampung oleh kanalis spinalis. Setelah *compliance* spinal terlampaui, NPH tipe II ini memiliki karakteristik yang sama seperti NPH tipe IB. Penundaan dekompensasi tergantung pada sejauh mana disproporsi absorpsi-ekskresi CSS dan *compliance* spinal. Keperahan gambaran klinis dan perkembangannya tergantung pada tingkat *compliance* spinal dan disproporsi sekresi-absorpsi CSS. Semakin pendek disproporsi, semakin terlambat dekompensasi, semakin tinggi tingkat disproporsi, akumulasi CSS intrakranial lebih cepat. Pada kasus subakut, TIK meningkat karena

kapasitas tidak bisa menampung peningkatan CSS yang cepat. Tipe ini hanya diamati jika tingkat disproporsi sekresi absorpsi rendah, membutuhkan dekompensasi lama sebelum kemudian terjadi dekompensasi dan memungkinkan penyimpanan CSS dengan TIK lebih rendah.¹⁴

Resorpsi CSS abnormal mungkin juga merupakan hasil dari fibrosis pasca inflamasi pada vili araknoid atau kandungan protein yang tinggi pada CSS, menyebabkan hilangnya vili subaraknoid dan penurunan efisiensi absorpsi CSS dengan akumulasi CSS progresif.²² Kerusakan pada granulasi yang disebabkan oleh perdarahan, infeksi, atau fibrosis yang akan meningkatkan kompresi pembuluh resistor Starling. Mekanisme ini terlibat pada patogenesis di mana kerusakan granulasi telah terbukti secara patologis.^{21,23}

Obstruksi jalur CSS (NPH tipe III)

Obstruksi jalur CSS terjadi setelah adanya riwayat penyakit seperti perdarahan subaraknoid, trauma kepala, meningitis, dan berbagai kondisi lain.^{24,25} Hidrosefalus ini dibagi menjadi bentuk akut dan kronis. Hidrosefalus akut bisa terjadi dalam beberapa jam setelah awitan dan mekanismenya paling sering disebabkan oleh obstruksi akut jalur CSS, yang lebih jarang umumnya disebabkan karena obstruksi aliran CSS dalam sistem ventrikel oleh bekuan atau debris lain, di mana tekanan intrakranial tinggi. Hidrosefalus kronis berkembang secara bertahap setelah awitan dan dapat menyebabkan tekanan yang tinggi atau normal ketika ventrikel melebar, tergantung pada lambatnya pengembangan dan kecepatan tingkat disproporsi sekresi-absorpsi.¹⁴

Dalam bentuk hidrosefalus kronis ini gangguan jalur CSS normal yang didapatkan bertanggung jawab untuk pelebaran ventrikel. Perubahan leptomeningeal berkontribusi pada obstruksi jalur CSS. Progresivitas, obliterasi araknoiditis leptomeningeal tidak lengkap atau lengkap terutama yang mempengaruhi konveksitas otak, sisterna basalis atau ruang subaraknoid spinal dapat menyebabkan kondisi fisik khusus yang menyebabkan gangguan CSS dan pada setiap tahap menyebabkan absorpsi CSS yang tertunda atau abnormal.²⁶

Pelebaran ventrikel menetap dan tekanan CSS normal

Sebagaimana peningkatan tekanan vena pada NPH, produksi CSS harus dinaikkan melebihi pengurangan resorpsi air pada kapiler dan vena. Kecepatan produksi CSS supratentorial tidak berubah pada subjek sehat dibandingkan pada pasien NPH.²⁷ Parenkim otak subependima yang berbatasan dengan ventrikel

berada pada tekanan yang lebih rendah (dekat tekanan vena) pada NPH. Absorpsi CSS pada regio ini dapat menyeimbangkan absorpsi SSS, yang menjelaskan mengapa tekanan CSS tidak meningkat. Perbedaan NPH dan tipe hidrosefalus komunikan lainnya adalah kemampuan parenkim subependima untuk mengatasi penambahan cairan berlebih sebelum peningkatan tekanan.¹³

Penyempitan jalur penyerapan CSS meningkatkan tekanan ventrikel pada awal yang memiliki dua konsekuensi. Pertama, peningkatan tekanan CSS tidak hanya terjadi pada jalur penyerapan yang menyempit, tetapi juga pada seluruh dinding ventrikel di mana secara efisien diserap oleh kapiler dan pembuluh darah parenkim. Kedua, peningkatan tekanan ventrikel menekan parenkim dan melebarkan ventrikel. Ekspansi ventrikel tersebut secara nyata menurunkan resistensi jalur parenkim sehingga tekanan ventrikel diperlukan untuk mempertahankan tingkat penurunan penyerapan parenkim. Dengan demikian, pada oklusi yang mendadak pada jalur normal, tekanan ventrikel akan meningkat abnormal. Tekanan yang tinggi tersebut diperlukan untuk menggerakkan cairan melawan resistensi yang disebabkan oleh jalur normal yang menyempit dan oleh jalur parenkim paralel yang belum berkembang dengan luas permukaan endodimalnya yang kecil. Setelah ventrikel membesar resistensi aliran transependimal berkurang dan tekanan menurun kembali normal. Sebaliknya, penyempitan bertahap dari jalur normal dapat menyebabkan kenaikan yang tetap kecil pada aliran CSS transependimal. Setiap kenaikan berturut-turut yang terjadi pada ventrikel yang lebih besar membutuhkan peningkatan tekanan ventrikel yang lebih kecil daripada sebelumnya. Penyerapan parenkim CSS yang efisien mencegah ekspansi pelebaran volume parenkim kecuali pada zona periventrikel. Kurangnya pembengkakan otak memungkinkan ekspansi ventrikel yang signifikan terjadi sebelum kompresi oleh tengkorak yang meningkatkan tekanan subdural yang cukup besar.²⁷

Iskemik pada NPH

Penurunan aliran darah otak (ADO) yang ditemukan pada NPH merupakan akibat sekunder dilatasi ventrikel.²⁸ Dilatasi ventrikel juga meningkatkan tekanan intraparenkim dan secara langsung menekan anyaman kapiler atau drainase vena. Dengan adanya penuaan, arteriola di substansia alba dalam menutup, menyebabkan iskemia di substansia alba dalam yang sering ditemukan pada pasien lansia dan pasien dengan NPH. Jika terjadi penurunan aliran darah arteri, maka darah vena yang mengalir keluar akan menjadi lebih sedikit dan menyebabkan berkurangnya resorpsi CSS melalui rute transparenkim/transvena.²⁹ Terdapat aliran

darah yang lebih rendah (29%) yang memasuki SSS pada NPH dibandingkan dengan normal.¹³ Dilatasi ventrikel menyebabkan terganggunya perfusi antara ganglia basalis dan korteks frontal. Pada NPH terjadi disfungsi autoregulasi serebral regional dan *watershed ischemia*.

Aliran darah otak berkurang pada hidrosefalus dewasa.³⁰ Penurunan aliran darah terjadi pada substansia alba periventrikel, ganglia basalis, dan talamus. Adanya tekanan cairan interstitial yang paling besar menyebabkan kompresi lebih besar pada pembuluh darah.²⁷ Reversibilitas iskemia telah dijelaskan dengan adanya peningkatan ADO setelah operasi *shunt* pada NPH.³¹ Komponen reversibel ditemukan pada NPH setelah diversifikasi CSS.¹³

Peningkatan resistensi disebabkan karena penekanan arteri yang disebabkan iskemia pada NPH.²¹ Iskemia pada NPH terjadi akibat penurunan kebutuhan nutrisi yang disebabkan oleh deafferentasi dan penurunan aktivitas neuronal. *Compliance* kraniospinal dapat menurun akibat terjadinya penuaan dan pada sNPH akibat perdarahan serta meningitis. Hal ini menyebabkan peningkatan tekanan vena sehingga vena kortikal menjadi kaku. Kedua hal tersebut semakin menurunkan *compliance* vena.³² NPH tidak dapat dipertahankan kecuali resistensi aliran kapiler meningkat.³³ *Compliance* rendah dengan adanya iskemia pada NPH menyebabkan kompresi vena dan tekanan kapiler tinggi.¹³

Iskemik vena lebih mempengaruhi sistem superfisial dibandingkan sistem yang lebih dalam (teritori sinus rectus) pada NPH yang disebabkan karena adanya perbedaan anatomi dan fisiologinya. Secara normal, efek resistor Starling pada ruang kosong lateral dan subaraknoid mengalir pada vena memelihara tekanan vena kortikal (superfisial) di atas tekanan CSS. Mekanisme ini tidak didapatkan pada sistem vena dalam sehingga tekanan pada vena dalam sama dengan sinus dura.²⁰ Sistem dalam lebih resisten terhadap perubahan tekanan CSS pada saat statis maupun dinamis, di mana sistem superfisial lebih mudah terpengaruh karena vena superfisial mempunyai aliran subaraknoid yang panjang.¹³

Manifestasi klinis NPH

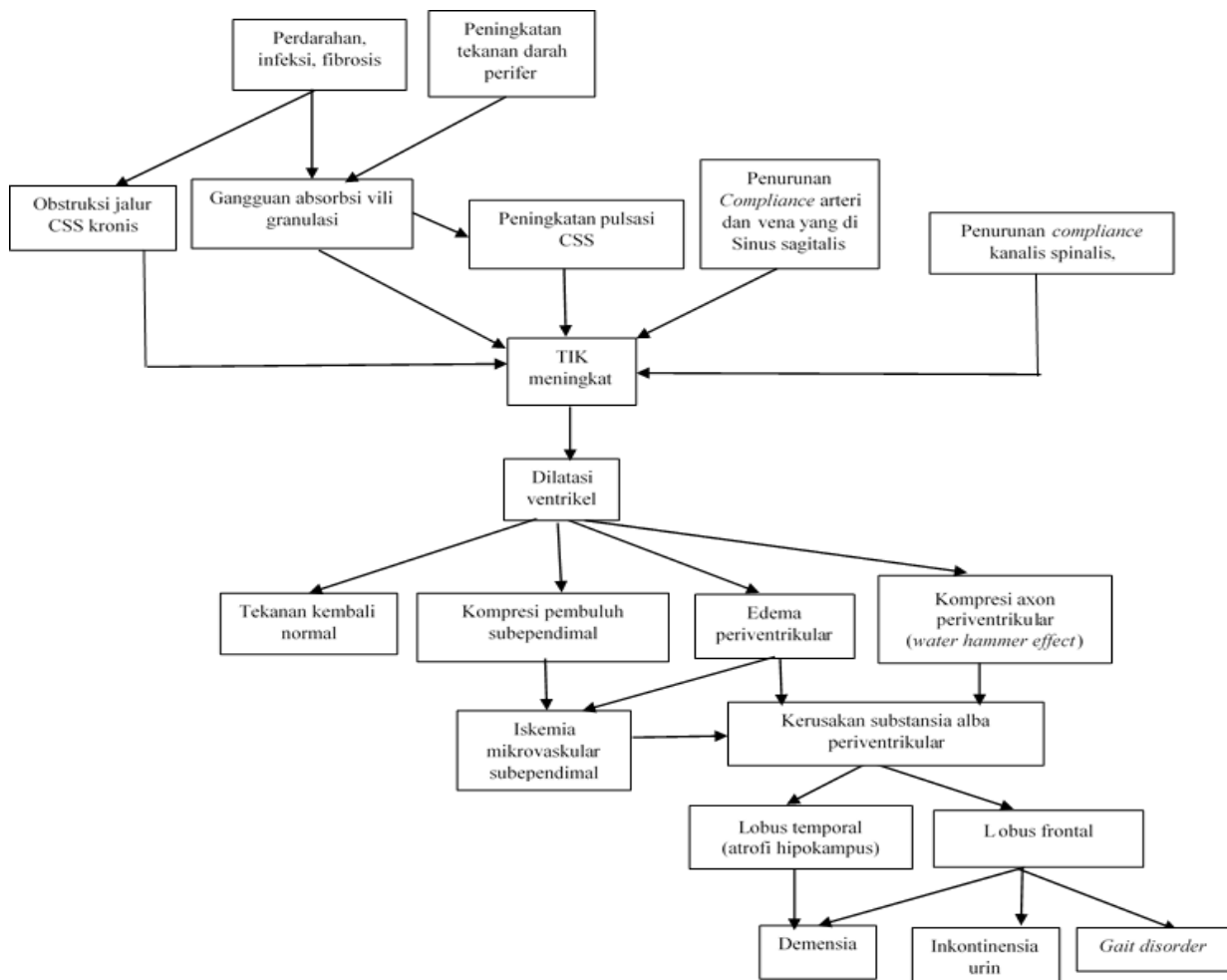
Pelebaran ventrikel menyebabkan kompresi kapsula interna, gangguan pada jaras ganglia basalis,³⁴ dan penekanan pada struktur batang otak misalnya nukleus pedunculopontin³⁵ yang menyebabkan timbulnya gejala neurologis pada NPH.

Cara berjalan (*gait*) pada NPH. Penurunan panjang langkah, penurunan sentuhan kaki ke lantai selama fase mengayun, dan cara berjalan yang berbasis lebar merupakan fitur abnormalitas cara berjalan pada NPH.³⁶ Pembesaran ventrikel menyebabkan kompresi

substansia alba periventrikular. Hal ini mengakibatkan kerusakan pada jaras kortikospinal. Korelasi antara keparahan gejala klinis dan parameter *diffusion tensor imaging* di traktus kortikospinal mendukung hipotesis bahwa gangguan gait pada pasien NPH terjadi akibat kerusakan traktus kortikospinal.³⁷ Meskipun demikian, tanda Parkinson juga sering ditemukan pada pasien NPH yang mengarah pada disfungsi ganglia basalis.³⁸ Ada dua komponen utama dalam kelainan cara berjalan NPH, yaitu hipokinesia terkait disfungsi ganglia basalis dan ketidakseimbangan terkait gangguan frontal.³⁹ Lesi pada *supplementary motor area* (SMA) berasosiasi dengan gangguan gait pada pasien INPH.⁴⁰ Hubungan antara gangguan cara berjalan pada pasien dengan INPH dan SMA diperkuat oleh temuan bahwa gangguan cara berjalan (ditandai dengan langkah yang lambat dengan basis lebar, langkah pendek, dan langkah menyeret) membaik setelah operasi *shunt*. Prosedur ini menyebabkan peningkatan aliran darah kortikal di SMA pasca operasi kortikal pada pasien dengan NPH.⁴¹ Disfungsi SMA pada pasien dengan INPH mungkin merupakan akibat sekunder disfungsi subkortikal frontal karena patologi sentral dari pasien dengan INPH dapat terjadi dalam struktur subkortikal.⁴²

Inkontinensia urin pada NPH. Miksi normal tergantung pada refleks bulbospinal⁴³ yang melibatkan periakueduktus otak tengah, *pontin micturition center* (PMC)⁴⁴, dan medula spinalis. Tonus dari refleks bulbospinal ini ditekan oleh struktur fungsi luhur otak seperti korteks frontal dan ganglia basalis. Akibat pelebaran ventrikel pada NPH, terjadi hipoperfusi lobus frontal⁴⁵ dan penurunan densitas reseptor dopamine D2⁴⁶ yang secara anatomis dapat menyebabkan *overactivity* detrusor. Hal ini menyebabkan inkontinensia urin.⁴⁷

Demensia pada NPH. Penyakit terkait NPH awalnya dicirikan oleh derajat gangguan kognitif dan memori. Lesi pada lobus temporal seperti atrofi hipokampus berhubungan dengan gangguan kognitif berat.⁴⁸ Karena adanya ruang subaraknoid kranial dan absorpsi CSS yang efisien, puncak denyutan vasogenik TIK (Vptik) intraventrikuler sebagian ditransmisikan ke dinding ventrikel dan sebagian ke ruang subaraknoid kranial (karena menurunnya *compliance* spinal). Sebelum diabsorpsi oleh sinus sagitalis, puncak Vptik subaraknoid kranial mendorong efek kuat periodik pada permukaan eksternal temporal (terutama hipokampus) dan lobus frontal. Akibatnya pada NPH lobus frontal



Gambar 1. Bagan patofisiologi NPH

dan temporal mengalami peningkatan intermiten VPtik dua kali lipat: efek internal dan eksternal. Lamanya VPtik internal dan eksternal menyebabkan perubahan degeneratif otak pada substansia alba periventrikuler serta korteks lobus temporal dan frontal. Lobus oksipital dilindungi oleh tentorium, sedangkan lobus parietal dan korteks motor terlindungi oleh lokasinya yang tinggi.¹⁴

Rangkuman patofisiologi NPH hingga menimbulkan manifestasi klinis dapat dilihat pada gambar 1.

RINGKASAN

Patofisiologi terjadinya INPH melibatkan penurunan *compliance* kraniospinal dan gangguan pulsasi CSS, sedangkan patofisiologi SNPH melibatkan disproporsi sekresi absorpsi CSS dan obstruksi jalur CSS kronis yang kemudian akan menyebabkan dilatasi ventrikel. Tekanan yang normal pada NPH disebabkan karena pelebaran ventrikel menyebabkan resistensi subependimal menurun, penyerapan yang efisien pada subependima untuk mengimbangi penyerapan pada sinus sagitalis, peningkatan denyutan dalam kapiler, dan adanya koneksi alternatif jalur CSS. Dilatasi ventrikel menyebabkan edema periventrikel, pendesakan parenkim otak periventrikel dan penurunan aliran darah otak yang menyebabkan lesi pada lobus frontal dan temporal. Lesi tersebut menyebabkan terjadinya trias gejala klasik NPH berupa gangguan cara berjalan, demensia, dan inkontinensia urin.

DAFTAR PUSTAKA

- Marmarou A, Young HF, Aygok GA. Estimated incidence of normal-pressure hydrocephalus and shunt outcome in patients residing in assisted-living and extended-care facilities. *Neurosurgical Focus*. 2007;22(4):1-8.
- Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure: observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *Journal of The Neurological Sciences*. 1965;2(4):307-327.
- Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, *et al*. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurologia Medico-Chirurgica*. 2012;52(11):775-809.
- Siraj S. An overview of normal pressure hydrocephalus and its importance: how much do we really know?. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2011;12(1):19-21.
- Oliveira LM, Nitrini R, Román GC. Normal-pressure hydrocephalus: A critical review. *Dementia & Neuropsychologia*. 2019;13(2):133-143.
- Martin-Láez R, Caballero-Arzapalo H, López-Menéndez LÁ, Arango-Lasprilla JC, Vázquez-Barquero A. Epidemiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of the literature. *World Neurosurgery*. 2015;84(6):2002-2009.
- Kiefer M, Unterberg A. The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2012;109(1-2):15-26.
- Nassar BR, Lippa CF. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a review for general practitioners. *Gerontology and Geriatric Medicine*. 2016;2:2333721416643702.
- Kirollos R, Helmy A, Thomson S, Hutchinson P, penyunting. *Oxford Textbook of Neurological Surgery*. Oxford University Press; 2019.
- Levy MN, Berne RM, Koeppen BM, Stanton BA, penyunting. *Berne & Levy principles of physiology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2006.
- Enzmann DR, Pelc NJ. Cerebrospinal fluid flow measured by phase-contrast cine MR. *American Journal of Neuroradiology*. 1993;14(6):1301-1307.
- Qvarlander S, Malm J, Eklund A. The pulsatility curve—the relationship between mean intracranial pressure and pulsation amplitude. *Physiological Measurement*. 2010;31(11):1517-1528.
- Bateman GA. Vascular compliance in normal pressure hydrocephalus. *American Journal of Neuroradiology*. 2000;21(9):1574-1585.
- Hamlat A, And M, Sid-ahmed S, Askar B, Pasqualini E. Theoretical considerations on the pathophysiology of normal pressure hydrocephalus (NPH) and NPH-related dementia. *Medical Hypotheses*. 2006;67(1):115-123.
- Bateman GA, Siddique SH. Cerebrospinal fluid absorption block at the vertex in chronic hydrocephalus: obstructed arachnoid granulations or elevated venous pressure?. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2014;11(1):11.
- Pyykkö OT, Lumela M, Rummukainen J, Nerg O, Seppälä TT, Herukka SK, *et al*. Cerebrospinal fluid biomarker and brain biopsy findings in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *PloS one*. 2014;9(3):e91974.
- Beggs CB. Venous hemodynamics in neurological disorders: an analytical review with hydrodynamic analysis. *BMC Medicine*. 2013;11(1):142.
- Kim DS, Choi JU, Huh R, Yun PH, Kim DI. Quantitative assessment of cerebrospinal fluid hydrodynamics using a phase-contrast cine MR image in hydrocephalus. *Child's Nervous System*. 1999;15(9):461-467.
- Castro ME, Portnoy HD, Maesaka J. Elevated cortical venous pressure in hydrocephalus. *Neurosurgery*. 1991;29(2):232-238.
- Portnoy HD, Branch C, Castro ME. The relationship of intracranial venous pressure to hydrocephalus. *Child's Nervous System*. 1994;10(1):29-35.
- Greitz D. Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. *Acta Radiologica Supplementum*. 1993;386:1-23.
- Fujimoto A, Matsumura A, Maruno T, Yasuda S, Yamamoto M, Nose T. Normal pressure hydrocephalus after gamma knife radiosurgery for cerebellopontine angle meningioma. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2004;11(7):785-786.
- Katayama S, Asari S, Ohmoto T. Quantitative measurement of normal and hydrocephalic cerebrospinal fluid flow using phase contrast cine MR imaging. *Acta Medica Okayama*. 1993;47(3):157-168.
- Traczewski W, Moskala M, Kruk D, Goscinski I, Szwabowska D, Polak J, *et al*. The role of computerized rheoencephalography in the assessment of normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurotrauma*. 2005;22(7):836-843.
- Roohi F, Mann D, Kula RW. Surgical management of hydrocephalic dementia in Paget's disease of bone: the 6-year outcome of ventriculo-peritoneal shunting. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2005;107(4):325-328.

26. Bech RA, Juhler M, Waldemar G, Klinken L, Gjerris F. Frontal brain and leptomeningeal biopsy specimens correlated with cerebrospinal fluid out flow resistance and Bwave activity in patients suspected of normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 1997;40(3):497-502.
27. Levine DN. The pathogenesis of normal pressure hydrocephalus: a theoretical analysis. *Bulletin of Mathematical Biology*. 1999;61(5):875-916.
28. 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. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2004;24(5):579-587.
29. Bradley WG. Cerebrospinal fluid dynamics and shunt responsiveness in patients with normal-pressure hydrocephalus. *Mayo Clinic Proceedings*. 2002;77(6):507-508.
30. Ali MA, Carroll KT, Rennert RC, Hamelin T, Chang L, Lemkuil BP, *et al*. Stereotactic laser ablation as treatment for brain metastases that recur after stereotactic radiosurgery: a multiinstitutional experience. *Neurosurgical Focus*. 2016;41(4):E11.
31. Chang CC, Asada H, Mimura T, Suzuki S. A prospective study of cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity to acetazolamide in 162 patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery*. 2009;111(3):610-617.
32. Bateman GA. The pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: cerebral ischemia or altered venous hemodynamics?. *American Journal of Neuroradiology*. 2008;29(1):198-203.
33. Penar PL, Lakin WD, Yu J. Normal pressure hydrocephalus: an analysis of etiology and response to shunting based on mathematical modeling. *Neurological Research*. 1995;17(2):83-88.
34. Nakayama T, Ouchi Y, Yoshikawa E, Sugihara G, Torizuka T, Tanaka K. Striatal D2 receptor availability after shunting in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48(12):1981-1986.
35. Mocco J, Tomey MI, Komotar RJ, Mack WJ, Frucht SJ, Goodman RR, *et al*. Ventriculoperitoneal shunting of idiopathic normal pressure hydrocephalus increases midbrain size: a potential mechanism for gait improvement. *Neurosurgery*. 2006;59(4): 847-851.
36. Stolze H, Kutzt-Buschbeck JP, Drücke H, Jöhnk K, Diercks C, Palmie S, *et al*. Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus—which parameters respond to the CSF tap test?. *Clinical Neurophysiology*. 2000;111(9):1678-1686.
37. Hoza D, Vlasák A, Hořínek D, Sameš M, Alfieri A. DTI-MRI biomarkers in the search for normal pressure hydrocephalus aetiology: a review. *Neurosurgical Review*. 2015;38(2):239-244.
38. Curran T, Lang AE. Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus: case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses. *Movement Disorder*. 1994;9(5):508-520.
39. Bugalhoa P, Guimaraes J. Gait disturbance in normal pressure hydrocephalus: A clinical study. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2007;13(7):434-437.
40. Kanno S, Abe N, Saito M, Takagi M, Nishio Y, Hayashi A, *et al*. White matter involvement in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Journal of Neurology*. 2011;258(11):1949-1957.
41. Nakamizo A, Inamura T, Inoha S, Kuba H, Amano T, Sasaki M, *et al*. Occurrence of subdural hematoma and resolution of gait disturbance in a patient treated with shunting for normal pressure hydrocephalus. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2002;104(4):315-317.
42. 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(5):965-972.
43. De Groat WC. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. *British Journal of Pharmacology*. 2006;147(S2):S25-S40.
44. Blok BFM, Holstege G. Direct projection from periaqueductal gray to the pontine micturition center (M-region): an anterograde and retrograde tracing study in the cat. *Neuroscience Letters*. 1994;166(1): 93-96.
45. Sasaki H, Ishii K, Kono A, Miyamoto N, Fukuda T, Shimada K, *et al*. Cerebral perfusion pattern of idiopathic normal pressure hydrocephalus studied by SPECT and statistical brain mapping. *Annals of Nuclear Medicine*. 2007;21(1):39-45.
46. Ouchi Y, Nakayama T, Kanno T, Yoshikawa E, Shinke T, Torizuka T. In vivo presynaptic and postsynaptic striatal dopamine function in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2007;27(4): 803-810.
47. Sakakibara R, Kanda T, Sekido T, Uchiyama T, Awa Y, Ito T, *et al*. Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurology and Urodynamic*. 2008;27(6):507-510.
48. Golomb G, Wisoff J, Miller DC, Boksayd I, Klugerd A, Weinerb H, *et al*. Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2000;68(6):778-781.